

Витамин D и фертильность

Расширенный реферат статьи Lerchbaum E., Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: a systematic review // Eur J Endocrinol. 2012; 166 (5): 765–778.

Реферат подготовлен Г.Е. Руновой.

Введение

Поддержание гомеостаза кальция и фосфора, минерализация костной ткани — хорошо известные функции витамина D [1]. Помимо этого, имеются данные о связи дефицита витамина D с повышенным риском развития рака [2], сахарного диабета, аутоиммунных и сердечно-сосудистых заболеваний [1–3]. В ряде работ было продемонстрировано, что витамин D, помимо половых стероидных гормонов, также регулирует репродуктивные процессы у женщин и мужчин. Бесплодие — комплексное заболевание со значительными медицинскими, психосоциальными и экономическими аспектами [4], встречается у 15 % пар [5]. Одной из основных причин женского бесплодия является синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Женщины с СПКЯ часто имеют олиго- или ановуляцию, ожирение и инсулинорезистентность. Популяционные исследования показали, что у 30–40 % бесплодных пар основной причиной бесплодия является мужской фактор [6]. Качество спермы у мужчин в общем ухудшается, что отчасти может быть объяснено факторами окружающей среды [7]. Действительно, у 20 % молодых мужчин концентрация спермы ниже рекомендованной ВОЗ и у 40 % — концентрация спермы ниже уровня, который считается оптимальным с точки зрения фертильности [8]. Кроме того, многие неблагоприятные аспекты мужского старения ассоциированы со снижением уровня тестостерона [9], а также имеются данные, свидетельствующие о взаимосвязи метаболизма андрогенов и витамина D [10, 11]. Основное внимание в настоящем обзоре уделяется рассмотрению публикаций, касающихся статуса витамина D и фертильности, эн-

докринных нарушений у женщин, включая исходы ЭКО, СПКЯ и эндометриоза, а также уровня андрогенов и качества спермы у мужчин. В связи с относительной скудностью данных, полученных в исследованиях на людях, в этот обзор включены данные о роли витамина D в репродукции, полученные на животных моделях. Роль витамина D при беременности и лактации, а также в перинатальном периоде всесторонне рассмотрена в других работах [12, 13] и не входит в задачи данного обзора.

Метаболизм витамина D

Витамин D является стероидным гормоном. Предшественник витамина D — 7-дегидрохолестерин, являющийся также промежуточным звеном в синтезе холестерина, присутствует в коже [1]. Ультрафиолетовое излучение индуцирует превращение 7-дегидрохолестерина в провитамин D₃, который в дальнейшем спонтанно изомеризуется в холекальциферол (витамин D₃) [1]. Витамин D₃ выходит в кровоток и транспортируется витамин D-связывающим белком (ВДСБ). Примерно 80–90 % витамина D образуется в коже под действием солнечного света и тепла. Небольшое количество витамина D тела может быть получено с пищей. Основными продуктами питания, являющиеся источниками витамина D, являются растения или грибы, содержащие эргокальциферол (витамин D₂), или жирная рыба или рыбий жир, содержащие витамин D₃ [1]. Витамин D, образованный в коже и поступивший с продуктами питания, гидроксилируется в печени при помощи фермента 25-гидроксилазы (CYP2R1) с образованием 25(OH)D. Именно 25(OH)D используется для определения статуса витамина D [1]. 25(OH)

D гидроксилируется в почках ферментом 1 α -гидроксилазой с образованием 1,25-дигидроксивитамина D₃ (1,25(OH)₂D₃) — активной формы витамина. Фермент 1 α -гидроксилаза также присутствует во многих других тканях, отвечая за локальный синтез 1,25(OH)₂D₃ из 25(OH)D [1].

Биологическое действие витамина D опосредуется рецептором витамина D (PBD), присутствующим в различных тканях, включая костную ткань, околотитовидные железы, а также в органах и тканях, участвующих в репродукции [1, 15]. Витамин D связывается с ядерным PBD, который после этого гетеродимеризуется с ретиноидным X рецептором. Этот комплекс, в свою очередь, связывается с витамином D чувствительным элементом, расположенным в промоторных областях целевых генов [16]. PBD взаимодействует с другими факторами транскрипции, такими как белки-ко-активаторы, и интеграторами транскрипции, такими как кальций-связывающие белки [17]. Это геномный путь, ведущий к изменениям в транскрипции генов, занимает по времени от нескольких часов до нескольких дней [18]. Другой путь представляет собой взаимодействие с рецепторами на поверхности клетки, приводящее к более быстрому ответу, занимающему от нескольких секунд до минут [1, 18]. Превращение 1,25(OH)₂D₃ и 25(OH)D в биологически неактивную кальцитроевую кислоту регулируется 24-гидроксилазой [1].

Экспрессия PBD

в репродуктивных тканях

Женщины

PBD представлены в различных тканях. Показано, что у женщин

мРНК PVD экспрессируется в яичниках [19], в смешанных клетках яичников и в клетках гранулезы, демонстрируя роль витамина D в синтезе половых стероидов [20]. В плаценте также экспрессируется CYP27B1 (1 α -гидроксилаза) и PVD [21, 22]. Кроме того, PVD обнаружены в гипофизе [23] и эндометрии [19]. Viganò и соавт. [24] продемонстрировали способность эндометрия к внепочечному синтезу активной формы витамина D путем измерения уровня 1,25(OH)₂D₃ в супернатантных клетках эндометрия. Те же авторы показали, что активная форма гена 1 α -гидроксилазы экспрессируется в стромальных клетках эндометрия человека независимо от фазы цикла, но в значительно большем объеме на ранней стадии образования децидуальной оболочки [24].

Мужчины

PVD обнаружены в гладких мышцах придатков яичек, сперматогония и клетках Сертоли у грызунов мужского пола, что подчеркивает роль витамина D в сперматогенезе и созревании сперматозоидов крыс [25, 26]. Кроме того, PVD были обнаружены у человека в гомогенате тестикулярной ткани [27]. PVD также были обнаружены в сперматозоидах человека, с участками связывания в ядре и средней части спермы [28]. Большинство рецепторов витамина D в сперме у человека находятся в ядрах сперматозоидов [29]. Имеются данные, что PVD и ферменты, участвующие в метаболизме витамина D, также экспрессированы в сперматидях, везикулах в пределах придатков яичка и железистом эпителии придатка яичка, семенного пузырька и простаты [30].

Влияние витамина D

на репродуктивные ткани

Женщины

Витамин D принимает участие в репродукции у женщин. В ткани яичников человека 1,25(OH)₂D₃ увеличивает выработку прогестерона на 13 %, эстрадиола на 9 % и эстрогена на 21 % [20]. Это также было продемонстрировано в кле-

точной линии хориокарциномы, где ароматазная активность (катализирует биосинтез эстрогенов) и экспрессия P450 стимулировались кальцитриолом [31]. У человека 1,25(OH)₂D₃ регулирует экспрессию хорионического гонадотропина, секрецию в синцитиотрофобластах [32] и увеличивает плацентарную продукцию половых стероидов [33]. Кальцитриол способствует транспорту кальция в плаценту [34], стимулирует экспрессию плацентарного лактогена [35] и регулирует экспрессию NOXA10 в клетках стромы эндометрия у человека [36]. Экспрессия NOXA10 имеет важное значение для развития матки и эндометрия, обеспечивая восприимчивость матки к имплантации [37].

Мужчины

Точные механизмы, с помощью которых витамин D влияет на репродуктивные процессы у мужчин, остаются невыясненными. Лечение витамином D регулирует некоторые специфические гены в яичках грызунов [38], в результате чего наблюдается активация 19 из 2483 генов. Одним из этих генов является регулятор клеточного гомеостаза холестерина — АТФ-связывающий кассетный транспортер 1 (Abca1), экспрессированный преимущественно в клетках Сертоли. Он может оказывать влияние на мужскую фертильность. Abca1 нокаутированные мыши имеют значительно меньший интратестикулярный уровень тестостерона, а также сниженное количество сперматозоидов по сравнению с животными дикого типа [39]. Отсутствие Abca1 приводит к недостатку липидов, в том числе холестерина ЛПВП в клетках Лейдига. Холестерин ЛПВП является основным источником холестерина для синтеза стероидных гормонов. Таким образом, функция клеток Лейдига оказывается частично скомпрометированной при отсутствии Abca1, приводя к меньшей продукции тестостерона и меньшему образованию сперматозоидов у мышей с нокаутированным геном Abca1 [39].

Кроме того, Zanatta и соавт. [40] продемонстрировали, что

1,25(OH)₂D₃ запускает активацию клеточных мембран путем модуляции поглощения кальция и изменения активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) в незрелых семенниках крысы. ГГТП участвует в синтезе специфических белков, секретируемых клетками Сертоли. Более подробно эта информация освещена в работе Zanatta L и соавт. [41].

Было показано, что тестостерон подавляет PVD в клетках яичек [42]. В культуре остеобластов человека андрогены увеличивают экспрессию 1 α -гидроксилазы, ключевого фермента в метаболизме витамина D, преобразующего 25(OH)D в биологически активную форму — 1,25(OH)₂D [43]. У крыс витамин D стимулирует накопление аминокислот в яичках крыс. Таким образом, витамин D играет важную роль в яичках за счет своих геномных эффектов (путем активации протеинкиназы A) и немедленного ответа с участием Ca²⁺/K⁺ каналов на клеточной мембране [44]. Кроме того, Akerstrom и Walters [45] продемонстрировали увеличение захвата кальция в TM4 клетках Сертоли с участием ядерных рецепторов, активированных 1,25(OH)₂D₃, что указывает на способность витамина D влиять на функцию яичек через геномные и негеномные пути.

В исследовании, изучавшем сперматозоиды человека на молекулярном уровне, 1,25(OH)₂D₃ оказывал влияние на выведение холестерина, фосфорилирование белков и увеличивал выживаемость сперматозоидов [29]. Таким образом, витамин D может играть важную роль во внетестикулярном созревании сперматозоидов. Aquila и соавт. [46] продемонстрировали, что 1,25(OH)₂D₃ через PVD увеличивает внутриклеточный уровень Ca²⁺, подвижность и активность акрозина, подтверждая эффекты витамина D в отношении оплодотворяющей способности спермы человека. Кроме того, 1,25(OH)₂D₃ снижает содержание триглицеридов одновременно с повышением активности липазы [46] путем связывания с PVD. Авторы предполагают, что метаболизм липидов

увеличивается для удовлетворения энергетических потребностей во время процесса конденсации путем уменьшения запасания энергии и увеличения ее расхода.

Витамин D и фертильность в исследованиях

на животных

В исследованиях на животных показана роль кальция в активации и созревании ооцитов [47]. 1,25(OH)₂D₃ значительно увеличивает вес матки и индуцирует децидуальную реакцию [48], предполагая его роль в дифференцировке клеток эндометрия в децидуальные клетки. Однако очень большие дозы 1,25(OH)₂D₃ приводят к уменьшению желтого тела, снижению прогестерона и изменению эстрального цикла у крыс [49]. Введение 1,25(OH)₂D₃ крысам с сахарным диабетом оказывало защитное действие при аллоксан-индуцированном повреждении репродуктивной системы за счет повышения уровня тестостерона и 17β-эстрадиола [50].

Дефицит витамина D

у животных

Самки крыс

Дефицит витамина D снижает фертильность у самок крыс. В частности, у самок крыс с дефицитом витамина D в рационе сохранялась способность к размножению, но общая фертильность была снижена, в том числе вероятность зачатия. Также у этих крыс наблюдался повышенный риск развития осложнений беременности. Сниженная фертильность не восстанавливалась на фоне коррекции гипокальциемии (из-за дефицита витамина D), для нормализации фертильности требовалось назначение 1,25(OH)₂D₃ [51].

Самцы крыс

У самцов крыс с дефицитом витамина D наблюдается снижение успешных спариваний на 45 % и снижение фертильности на 73 % при сравнении с контролем [52]. В яичках крыс с дефицитом витамина D продемонстрирован

незавершенный сперматогенез и дегенеративные изменения [53]. Uhland и соавт. [54] показали, что восполнение дефицита кальция у самцов с низким уровнем витамина D приводит к восстановлению фертильности.

Подопытные животные с нокаутированными рецепторами витамина D и 1α-гидроксилазой

Развитие животных с нокаутированными рецепторами витамина D и 1α-гидроксилазой позволило понять роль витамина D в репродуктивной функции. В отношении стероидогенеза у крыс с нокаутированными PBD активность ароматазы в яичниках, яичках и придатках яичка составляет 24, 58 и 35 % от дикой линии соответственно. Экспрессия генов ароматазы также снижается. Кроме того, повышенный уровень ЛГ и ФСГ подтверждает наличие гипергонадотропного гипогонадизма. Добавление эстрадиола нормализует гистологические характеристики гонад у самцов и самок крыс, тогда как добавление кальция увеличивает активность ароматазы и частично корректирует гипогонадизм [15]. Что интересно, добавление эстрогенов увеличивает вес матки у самок крыс с нокаутированными рецепторами витамина D, подтверждая важную роль витамина D в продукции эстрогенов яичниками [55].

У самок крыс с нокаутированными генами PBD и 1α-гидроксилазы реже наступает беременность, они имеют значительно меньше жизнеспособных плодов, с меньшей массой тела. У таких крыс также наблюдается гипоплазия матки, нарушение фолликулогенеза, ановуляция и отсутствие желтого тела [36, 55–57]. У мышшей с отсутствующим рецептором витамина D кормление продуктами с высоким содержанием кальция частично восстанавливают фертильность [15, 56, 58] и повышает вероятность зачатия, но не нормализует количество и вес жизнеспособных плодов. Таким образом, поми-

мо непосредственного влияния 1,25(OH)₂D₃ на репродуктивную функцию, гипокальциемия также приводит к бесплодию. Аналогично у самок мышшей с отсутствием 1α-гидроксилазы развивается бесплодие, сопровождающееся снижением уровня эстрогена и прогестерона, повышением уровня ФСГ и ЛГ, дефектами развития фолликулов и желтого тела, а также гипоплазией матки [59]. Опять же, кормление продуктами с высоким содержанием кальция, фосфатов и лактозы приводило к восстановлению репродуктивного потенциала. В результате авторы пришли к заключению, что бесплодие, наблюдаемое у мышшей с дефицитом 1,25(OH)₂D₃, является не прямым следствием дефицита витамина D, а, скорее, обусловлено.

У самцов крыс отсутствие PBD проявляется выраженным гипогонадизмом, с уменьшением количества и подвижности сперматозоидов, а также гистологическими нарушениями в яичках [15]. Мужские репродуктивные органы у крыс с отсутствием 1α-гидроксилазы макроскопически выглядят без патологии [57].

Витамин D и фертильность у человека

Взаимосвязи между временем года и репродукцией уделяется значительное внимание. В то время, когда большинство было сфокусировано на эффектах видимого света, реализуемых посредством ретиногипоталамических связей или секреции мелатонина, роль витамина D казалась незначительной. Тем не менее в ряде работ продемонстрирована зависимость между витамином D и фертильностью у людей.

Для 25(OH)D характерны сезонные колебания, с повышением уровня летом и осенью и снижением зимой и весной. В северных странах, где существует выраженный сезонный контраст в солнечном свете, количество зачатий снижается в зимние месяцы и достигает пика летом [60]. Более того, складывается впечатление, что количество овуляций и вос-

приимчивость эндометрия уменьшается во время длинной темной зимы в северных странах [61]. Есть несколько возможных объяснений этому факту, включая изменения гипоталамо-гипофизарной оси, нейротрансмиттеров головного мозга (таких как серотонин и допамин) и эндогенных опиоидов [60]. Мелатонин уже давно изучается с позиции потенциальных эффектов в отношении влияния на репродукцию. Тем не менее сезонные колебания уровня витамина D также могут принимать участие в сезонных колебаниях репродуктивного потенциала.

Женщины

Имеются данные о том, что витамин D оказывает влияние на репродукцию у женщин, включая ЭКО, СПКЯ, эндометриоз. Работы, изучающие ассоциацию витамина D с исходами ЭКО, демонстрируют противоречивые результаты. В исследовании 84 бесплодных женщин, проходящих ЭКО, пациентки с более высоким уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и фолликулярной жидкости имели значительно больше шансов достижения беременности после ЭКО [62]. Напротив, в исследовании Aleyasin и соавт. [63] не найдено корреляции между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и фолликулярной жидкости с результатами ЭКО. Anifandis и соавт. [64] изучили результаты 101 ЭКО с ИКСИ. Авторы продемонстрировали, что женщины с достаточным уровнем витамина D (более 30 нг/мл в фолликулярной жидкости) имели более низкое качество эмбрионов и меньше шансов достичь клинической беременности по сравнению с женщинами с недостатком (20,1–30 нг/мл в фолликулярной жидкости) или дефицитом витамина D (менее 20 нг/мл в фолликулярной жидкости). В целом на сегодняшний день недостаточно данных для точной оценки эффектов витамина D при ЭКО.

Синдром поликистозных яичников

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является наиболее часто

встречающимся эндокринным заболеванием среди женщин, распространенность которого составляет 5–10 % у женщин репродуктивного возраста [65–67]. СПКЯ характеризуется увеличением синтеза яичниковых и надпочечниковых андрогенов, наличием таких симптомов гиперандрогении, как гирсутизм, акне и/или алопеция, нарушение менструального цикла и поликистоз яичников. В связи с большой распространенностью инсулинорезистентности у женщин с СПКЯ [68] у этих пациенток также повышен риск развития сахарного диабета 2 типа [69]. В целом СПКЯ является наиболее распространенной причиной ановуляторного бесплодия. Имеются данные о том, что дефицит витамина D может участвовать в патогенезе инсулинорезистентности и метаболического синдрома при СПКЯ [70, 71]. Связан ли витамин D также с эндокринной системой и фертильностью при СПКЯ, менее очевидно. Тем не менее в ряде исследований [70, 72, 73] продемонстрирована корреляция между низким уровнем 25(OH)D с клиническими проявлениями СПКЯ. В исследовании среди 100 женщин с СПКЯ из Турции авторы показали наличие зависимости между 25(OH)D, тестостероном, ДГЭАС и соотношением ЛГ/ФСГ [72]. Напротив, в исследовании 120 пациентов с СПКЯ Hahn и соавт. [73] обнаружили ассоциацию 25(OH)D с индексом свободного тестостерона и СССГ, но не с уровнем общего тестостерона, андростендиона, ДГЭАС, эстрадиола или соотношением ЛГ/ФСГ. В данной работе не выполнялись поправки на наличие ожирения или ИМТ [73].

В другом исследовании, куда было включено 206 женщин с СПКЯ, показаны аналогичные результаты связи между витамином D, СССГ и гирсутным числом, но не с уровнем общего и свободного тестостерона [70]; ассоциация витамина D с гирсутным числом осталась статистически значимой после поправки на ИМТ, но была нивелирована после поправки на СССГ. Кроме того, дефицит витамина D независимо был ассоциирован с низкой чувствительностью к инсулину в

исследовании с участием 27 пациенток с СПКЯ и 20 женщин группы контроля [71].

В ряде работ было обнаружено, что дефицит витамина D чаще встречается у женщин с СПКЯ, чем у группы контроля [74, 75]. Кроме того, Panidis и соавт. [76] обнаружили обратную зависимость между 25(OH)D, ожирением и инсулинорезистентностью. Напротив, прием витамина D в исследовании Nurses' Health Study II не был связан с задокументированными сообщениями об ановуляторном бесплодии [77].

Механизмы, лежащие в основе ассоциации низкого уровня 25(OH)D и инсулинорезистентности, не полностью понятны. В связи с тем что ожирение сопровождается инсулинорезистентностью у пациенток с СПКЯ [68], так же как и у здоровых женщин, взаимосвязь ожирения с дефицитом витамина D заслуживает отдельного обсуждения. До сих пор не ясно, является ли недостаточность витамина D причиной или следствием ожирения. Ожирение может способствовать снижению уровня витамина D в крови за счет его улавливания и накопления в жировой ткани. Wortsman и соавт. [78] продемонстрировали, что через 24 часа после воздействия УФ излучения у пациентов с ожирением повышение уровня 25(OH)D оказалось на 57 % ниже, чем у лиц без ожирения. С другой стороны, пациенты с ожирением могут стараться избегать солнечного света, необходимого для синтеза витамина D в коже [79]. Это может быть особенно актуально для пациенток с СПКЯ и избыточным ростом волос.

Есть доказательства того, что низкий уровень витамина D ассоциирован с ожирением [73] и, наоборот, низкий уровень витамина D может являться независимым предиктором ожирения [80]. Связь низкого уровня витамина D с инсулинорезистентностью может быть, по крайней мере частично, опосредована избыточным весом. Следует отметить, что в некоторых исследованиях сообщалось об ассоциации дефицита витамина D с резистентностью к инсулину только у пациенток с ожирением

и СПКЯ [72, 73, 76]. Кроме того, уровень 25(OH)D у больных с ожирением и СПКЯ оказался ниже при сравнении с женщинами с СПКЯ и нормальной массой тела [73, 74, 76].

Тем не менее, помимо ожирения, существуют другие механизмы, которые могут объяснить связь дефицита витамина D с резистентностью к инсулину. Во-первых, витамин D может стимулировать экспрессию инсулиновых рецепторов [81]. Витамин D чувствительный элемент у человека присутствует в промоторе гена инсулина [82], и его транскрипция активируется $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [83]. Во-вторых, витамин D регулирует внеклеточный и внутриклеточный уровень кальция, который необходим для инсулин-опосредованных внутриклеточных процессов в инсулин-зависимых тканях, таких как скелетные мышцы и жир [81]. Кроме того, изменения в потоке кальция могут неблагоприятно влиять на секрецию инсулина [84]. Наконец, принимая во внимание модулирующее действие витамина D на иммунную систему [85], его дефицит способен вызвать более активный воспалительный ответ, который, в свою очередь, ассоциирован с инсулинорезистентностью [86].

Применение статинов при СПКЯ может улучшить не только липидный профиль, но и нивелировать гиперандрогению [87]. Это было продемонстрировано в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) у 40 больных с СПКЯ, которые на протяжении 12 недель получали аторвастатин в дозе 20 мг. В результате наблюдалось значительное увеличение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови независимо от гиполлипдемического эффекта препарата [88]. Более того, продемонстрирована статистически значимая корреляция между увеличением концентрации 25(OH)D и снижением высокочувствительного С-реактивного белка. Представление о том, что витамин D участвует в метаболических и эндокринных нарушениях при СПКЯ, подтверждается тем фактом, что PBD регулирует более 3 % генома человека,

включая гены, которые имеют решающее значение для метаболизма глюкозы [1, 81]. В этом контексте было показано, что полиморфизмы PBD (Cdx2, Bsm-I, Fok-I, Apa-I и Taq-I) связаны с метаболизмом витамина D и могут способствовать развитию СПКЯ [89]. В работе Mahmoudi [89] продемонстрирована ассоциация полиморфизма PBD Apa-I с предрасположенностью к СПКЯ в когорте из 162 пациенток с СПКЯ и 162 контрольных женщин из Тегерана.

В австрийской когорте, включавшей 545 больных с СПКЯ и 145 женщин группы контроля, авторы обнаружили зависимость полиморфизма PBD Cdx2 с метаболизмом инсулина, тогда как полиморфизм PBD Apa-I был ассоциирован с гиперандрогенией [90]. Никакой связи между полиморфизмом PBD и склонностью к СПКЯ не выявлено. Кроме того, в меньшем исследовании, включающем 56 женщин с СПКЯ из Ирана, обнаружена ассоциация полиморфизма PBD Taq-I с повышенным уровнем ЛГ в сыворотке крови, а также ассоциация между низким уровнем СССГ и полиморфизмом PBD Bsm-I [91]. Согласно результатам полногеномного исследования, в котором оценивался уровень 25(OH)D у 33 996 лиц европейского происхождения из 15 когорт, установлена роль наиболее распространенных аллелей в регуляции уровня 25(OH)D [92]. Полиморфизм генов, участвующих в синтезе холестерина (DHCR7), гидроксигировании (CYP2R1) и транспорте витамина D (GC), влияет на статус витамина D, что также было показано у женщин с СПКЯ [90]. Недостаточно данных о влиянии дополнительного приема витамина D у женщин с СПКЯ. В небольшом исследовании, куда были включены 13 женщин в перименопаузе с хронической ановуляцией и гиперандрогенией, назначение эргокальциферола 50 000 ЕД в неделю или раз в две недели в комбинации с 1500 мг кальция ежедневно привело к нормализации менструального цикла у семи женщин и двум беременностям [93]. Кроме того, клиническое улучшение наблюдалось у всех трех

пациенток с акне [93]. В пилотном исследовании среди 13 женщин с ожирением и СПКЯ, назначение 300 000 ЕД витамин D₃ существенно не влияло на ИМТ, уровень ДГЭА-С, общего и свободного тестостерона и андростендиона, но приводило к снижению инсулинорезистентности [94]. Аналогично в небольшом исследовании с участием 15 женщин с СПКЯ и ожирением, получавших 1 мкг альфакальцидола ежедневно в течение трех месяцев, наблюдалось улучшение секреции инсулина и показателей липидного профиля, без существенных изменений ИМТ [95]. В другом исследовании, включающем 57 женщин, которые получали 50 000 МЕ витамина D₃ еженедельно в течение 24 недель, отмечено улучшение метаболизма глюкозы, восстановление регулярности менструального цикла без значительного изменения массы тела [96]. Аналогично в исследовании среди 60 бесплодных женщин с СПКЯ лечение метформином в комбинации с кальцием и витамином D привело к образованию большего количества доминантных фолликулов при сравнении с метформином и плацебо [97].

Здоровые женщины

Влияние витамина D на фертильность у здоровых женщин не до конца изучена. Исследование среди 101 молодой женщины продемонстрировало обратную зависимость между уровнем 25(OH)D, прогестероном и эстрадиолом [98]. Аналогично в исследовании среди 37 молодых женщин, четыре еженедельные дозы витамина D₃ 28 000 МЕ привели к небольшому снижению уровня эстрадиола и прогестерона, хотя ни одно из изменений не достигало уровня статистической значимости [98]. Высокий уровень 25(OH)D ассоциирован с уменьшением риска рака груди [99], что может быть частично объяснено способностью витамина D снижать уровень эстрадиола и прогестерона.

Эндометриоз

Эндометриоз обусловлен нарушением в иммунологических меха-

низмах и воспалительных ответах. Существует как минимум две точки соприкосновения эндометриоза и витамина D:

1) было показано, что PBD и 1 α -гидроксилаза экспрессированы в эндометрии [24];

2) витамин D участвует в регуляции иммунной системы [1].

Учитывая, что витамин D является эффективным регулятором иммунной системы, а эндометриоз связан со значительными нарушениями иммунитета, можно предположить о влиянии витамина D на подавление местного иммунитета и развитии эндометриоза. Следует отметить, что Agis и соавт. [19] обнаружили достоверно более высокую экспрессию PBD и 1 α -гидроксилазы в эндометрии у женщин с эндометриозом по сравнению со здоровым контролем. Однако уровень 25(OH)D был сопоставим у пациенток с эндометриозом и группы контроля. В исследовании среди 87 больных эндометриозом и 53 женщин группы контроля показано наличие ассоциации между высоким уровнем 25(OH)D с повышенным риском развития эндометриоза [100]. Напротив, в исследовании среди 42 женщин с эндометриозом и 113 женщин из группы контроля продемонстрирован значительно более высокий уровень 1,25(OH)₂D₃ у женщин с эндометриозом, в то время как уровень 25(OH)D был сопоставим в обеих группах [101]. В исследовании Vilarino и соавт. не было получено ассоциаций полиморфизма PBD с эндометриозом или бесплодием. Также имеются данные о связи BDCB с эндометриозом. Faserl и соавт. [103] обнаружили, что повышение уровня BDCB наблюдалось у пациенток с эндометриозом. Кроме того, полиморфизм BDCB (GC-2) может играть определенную роль в патогенезе эндометриоза. Borkowski и соавт. [104] не нашли различий в концентрации BDCB в сыворотке крови и перитонеальной жидкости у женщин с/без эндометриоза. В другом исследовании было показано, что концентрация одной из изоформ BDCB оказалась значительно ниже в перитонеальной жидкости, но не в плазме, у

женщин с эндометриозом по сравнению с контролем [105].

Мужчины

У мужчин статус витамина D может быть связан со сперматогенезом, качеством спермы, тестикулопатиями, а также гипогонадизмом.

Сперма и тестикулопатии

Имеется достаточно доказательств, свидетельствующих о важной роли кальция для мужской репродуктивной системы. Кальций необходим для сперматогенеза, подвижности сперматозоидов, гиперактивации и акросомной реакции [106]. Однако роль витамина D, который принимает непосредственное участие в регуляции кальциевого обмена, в сперматогенезе не так очевидна. Blomberg Jensen и соавт. [107] исследовали ассоциацию статуса витамина D и качества спермы в поперечном исследовании, включавшем 300 мужчин. Показана прямая положительная зависимость между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и подвижностью сперматозоидов. Кроме того, мужчины с дефицитом витамина D (< 10 нг/мл) имели меньшее количество подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов по сравнению с мужчинами с достаточным уровнем витамина D (> 30 нг/мл). Теми же авторами было продемонстрировано, что 1,25(OH)₂D₃ повышал внутриклеточную концентрацию кальция в сперматозоидах человека посредством активации PBD, выхода кальция из внутриклеточных депо. 1,25(OH)₂D₃ также увеличивал подвижность сперматозоидов и индуцировал акросомную реакцию *in vitro*. Тем не менее в другом исследовании, куда было включено 307 молодых здоровых мужчин, была обнаружена тенденция снижения количества сперматозоидов и количества морфологически нормальных сперматозоидов по мере увеличения уровня витамина D [108]. Однако подобные тенденции полностью исчезали в многофакторной модели с поправками на сезон, анамнез заболеваний репродуктивной системы, курение,

употребление алкоголя во время беременности и т.д.

Кроме того, Foresta и соавт. [109] исследовали CYP2R1 (кодирующий экспрессию 25-гидроксилазы) у 57 пациентов с тестикулопатиями (синдром только клеток Сертоли или тяжелый гипосперматогенез) и 41 мужчины из группы контроля. У пациентов с тестикулопатиями была обнаружена значительно более низкая экспрессия гена CYP2R1 и белка, а также значительно более низкие концентрации сывороточного 25(OH)D. У тех же пациентов наблюдалась остеопения и остеопороз, повышение уровня костных маркеров, несмотря на нормальные уровни тестостерона по сравнению с группой контроля. Имеются отдельные наблюдательные исследования, показывающие ассоциацию витамина D с качеством спермы. На сегодняшний день нет данных РКИ исследований о влиянии лечения витамином D на качество спермы. Однако в рамках II фазы рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования элокальцита (синтетический метаболит витамина D₃), вводимый в течение трех месяцев мужчинам с хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли, привел к значимому снижению PL8 в семенной жидкости. Такой результат может свидетельствовать об улучшении качества спермы и подвижности сперматозоидов [110]. К сожалению, дальнейшее применение элокальцита (изначально предназначенного для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы и гиперактивности мочевого пузыря) было прекращено из-за симптомов раздражения мочевых путей.

Тестостерон

Низкий уровень витамина D и низкий уровень андрогенов ассоциированы с повышенной смертностью у мужчин [3, 111, 112]. Учитывая тот факт, что снижение обоих показателей (витамина D и тестостерона) связано с ожирением [1, 113], оно может быть вмешивающимся фактором при анализе ассоциа-

ции низкого уровня витамина D/ андрогенов со смертностью. Тем не менее в вышеупомянутых исследованиях [3, 111, 112] связь витамина D и андрогенов с повышенной смертностью сохранялась после поправки на ИМТ. Показано, что андрогены увеличивают экспрессию 1 α -гидроксилазы [43]. Кроме того, было продемонстрировано, что регуляция экспрессии генов метаболитами витамина D модифицируется в соответствии с уровнем андрогенов [114]. Эти данные позволяют предположить, что дефицит андрогенов гипотетически может усиливать неблагоприятные последствия дефицита витамина D для здоровья.

Среди 2299 мужчин, направляемых на коронарографию, уровни андрогенов и 25(OH)D были независимо связаны и имели конкордантные сезонные колебания [10]. Аналогичные результаты были получены в European Male Aging Study (EMAS), где предположено наличие независимой ассоциации статуса витамина D с гипогонадизмом [115]. Терапия витамином D может повышать уровень тестостерона [11]. У мужчин, проходящих программу снижения массы тела и получавших 83 мг (3332 МЕ) витамина D (n = 31) или плацебо (n = 23) ежедневно в течение года, наблюдалось повышение уровня общего и свободного тестостерона в группе витамина D. В группе плацебо значимых изменений уровня андрогенов не наблюдалось.

Беременность

Роль витамина D во время беременности подробно рассматривается в другой работе [13]. Дефицит витамина D распространен среди беременных женщин [116], которые имеют значительно более низкие уровни 25(OH)D по сравнению с группой контроля [117]. Примерно две из трех беременных женщин в США имеют недостаток витамина D, который еще больше распространен среди женщин мексиканского и афроамериканского происхождения [118]. Снижение уровня 25(OH)D плазмы крови может способствовать снижению уровня кальция в крови во вре-

мя беременности [117]. Дефицит витамина D может быть независимым фактором риска развития гестационного сахарного диабета (ГСД) [119]. Концентрации 25(OH)D в сыворотке крови значительно ниже у женщин с ГСД, чем у беременных женщин без ГСД [120]. Кроме того, дефицит витамина D среди беременных женщин ассоциирован с преэклампсией [121] и бактериальным вагинозом [122].

В норвежском когортном исследовании «Мать и Дитя», куда было включено 23 423 нерожавшие беременные женщины, низкое потребление витамина D было связано с повышенным риском развития преэклампсии [123]. Концентрация 25(OH)D матери была ассоциирована с рождением детей, малых для гестационного возраста [124, 125], рахитом у детей [126], снижением плотности костной ткани [127], астмой [128] и шизофренией [129]. Hollis и соавт. [130] провели оценку безопасности и эффективности приема витамина D во время беременности. В этом РКИ женщины с одноплодной беременностью начиная с 12–16 недель гестации до родов получали 400, 2000 или 4000 МЕ витамина D₃ в сутки. За время исследования ни одного нежелательного явления не было связано с приемом витамина D. Авторы пришли к выводу, что назначение беременным женщинам 4000 МЕ витамина D в день безопасно и наиболее эффективно для достижения адекватного уровня витамина D у женщин и новорожденных. Кроме того, прием витамина D сопровождался снижением частоты преждевременных родов на 50 %, снижением частоты инфекционных осложнений со стороны матери на 25 % и снижением сопутствующих заболеваний на 30 % (СД, артериальная гипертензия и преэклампсия) [131].

Заключение

Дефицит витамина D может иметь важное значение для эндокринных нарушений, в том числе фертильности как у женщин, так и у мужчин. Учитывая высокую распространенность бесплодия, а также низкого уровня витамина D

у здоровых женщин [70] и мужчин [134] и возможную роль витамина D в вопросах репродукции человека, исследования в данной области могут привести к новым терапевтическим подходам. Учитывая снижение качества спермы и растущую распространенность бесплодия, затрагивающее около 10–15 % пар, этот обзор может стать обоснованием для проведения дальнейших исследований в этой области.

Литература

1. Holick MF. Vitamin D deficiency // *New England Journal of Medicine* 2007 357 266–281.
2. Pilz S, Dobnig H, Winklhofer-Roob B, et al. Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D predict fatal cancer in patients referred to coronary angiography // *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2008 17 1228–1233.
3. Pilz S, Marz W, Wellnitz B, et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008 93 3927–3935.
4. Benyamini Y, Gozlan M & Kokia E. Variability in the difficulties experienced by women undergoing infertility treatments // *Fertility and Sterility* 2005 83 275–283.
5. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988–1989) // *Human Reproduction* 1991 6 811–816.
6. Forti G & Krausz C. Clinical review 100: evaluation and treatment of the infertile couple // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998 83 4177–4188.
7. Gyllenberg J, Skakkebaek NE, Nielsen NC, et al. Secular and seasonal changes in semen quality among young Danish men: a statistical analysis of semen samples from 1927 donor candidates during 1977–1995 // *International Journal of Andrology* 1999 22 28–36.
8. Jrgensen N, Asklund C, Carlsen E & Skakkebaek NE. Coordinated European investigations of semen quality: results from studies of Scandinavian young men is a matter of concern // *International Journal of Andrology* 2006 29 54–61.
9. Zitzmann M. Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome // *Nature Reviews. Endocrinology* 2009 5 673–681.
10. Wehr E, Pilz S, Boehm BO, et al. Association of vitamin D status with serum androgen levels in men // *Clinical Endocrinology* 2010 73 243–248.
11. Pilz S, Frisch S, Koertke H, et al. Effect of vitamin D supplementation on

- testosterone levels in men // *Hormone and Metabolic Research* 2011 43 223–225.
12. Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies // *American Journal of Clinical Nutrition* 2008 88 520S–528S.
 13. Lewis S, Lucas RM, Halliday J & Ponsonby AL. Vitamin D deficiency and pregnancy: from preconception to birth // *Molecular Nutrition and Food Research* 2010 54 1092–1102.
 14. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011 96 53–58.
 15. Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T, et al. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads // *Endocrinology* 2000 141 1317–1324.
 16. Jones G, Strugnell SA & DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D // *Physiological Reviews* 1998 78 1193–1231.
 17. Jenster G, Spencer TE, Burcin MM, et al. Steroid receptor induction of gene transcription: a two-step model // *PNAS* 1997 94 7879–7884.
 18. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice // *Endocrine Reviews* 2008 29 726–776.
 19. Agic A, Xu H, Altgassen C, et al. Relative expression of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor, vitamin D 1 α -hydroxylase, vitamin D 24-hydroxylase, and vitamin D 25-hydroxylase in endometriosis and gynecologic cancers // *Reproductive Sciences* 2007 14 486–497.
 20. Parikh G, Varadinova M, Suwandhi P, et al. Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) production in human ovarian cells // *Hormone and Metabolic Research* 2010 42 754–757.
 21. Tanamura A, Nomura S, Kurauchi O, et al. Purification and characterization of 1,25(OH)₂D₃ receptor from human placenta // *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1995 21 631–639.
 22. Henry HL & Norman AW. Vitamin D: metabolism and biological actions // *Annual Review of Nutrition* 1984 4 493–520.
 23. Perez-Fernandez R, Alonso M, Segura C, et al. Vitamin D receptor gene expression in human pituitary gland // *Life Sciences* 1997 60 35–42.
 24. Vigano P, Lattuada D, Mangioni S, et al. Cycling and early pregnant endometrium as a site of regulated expression of the vitamin D system // *Journal of Molecular Endocrinology* 2006 36 415–424.
 25. Johnson JA, Grande JP, Roche PC & Kumar R. Immunohistochemical detection and distribution of the 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in rat reproductive tissues // *Histochemistry and Cell Biology* 1996 105 7–15.
 26. Merke J, Hu gel U & Ritz E. Nuclear testicular 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors in Sertoli cells and seminiferous tubules of adult rodents // *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1985 127 303–309.
 27. Habib FK, Maddy SQ & Gelly KJ. Characterisation of receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the human testis // *Journal of Steroid Biochemistry* 1990 35 195–199.
 28. Corbett ST, Hill O & Nangia AK. Vitamin D receptor found in human sperm // *Urology* 2006 68 1345–1349.
 29. Aquila S, Guido C, Perrotta I, et al. Human sperm anatomy: ultrastructural localization of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D receptor and its possible role in the human male gamete // *Journal of Anatomy* 2008 213 555–564.
 30. Blomberg Jensen M, Nielsen JE, Jjrgensen A, et al. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract // *Human Reproduction* 2010 25 1303–1311.
 31. Sun T, Zhao Y, Mangelsdorf DJ & Simpson ER. Characterization of a region upstream of exon I.1 of the human CYP19 (aromatase) gene that mediates regulation by retinoids in human choriocarcinoma cells // *Endocrinology* 1998 139 1684–1691.
 32. Barrera D, Avila E, Hernandez G, et al. Calcitriol affects hCG gene transcription in cultured human syncytiotrophoblasts // *Reproductive Biology and Endocrinology* 2008 6 3.
 33. Barrera D, Avila E, Hernandez G, et al. Estradiol and progesterone synthesis in human placenta is stimulated by calcitriol // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2007 103 529–532.
 34. Tuan RS, Moore CJ, Brittingham JW, et al. In vitro study of placental trophoblast calcium uptake using JEG-3 human choriocarcinoma cells // *Journal of Cell Science* 1991 98 333–342.
 35. Stephanou A, Ross R & Handwerker S. Regulation of human placental lactogen expression by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ // *Endocrinology* 1994 135 2651–2656.
 36. Du H, Daftary GS, Lalwani SI & Taylor HS. Direct regulation of HOXA10 by 1,25-(OH)₂D₃ in human myelomonocytic cells and human endometrial stromal cells // *Molecular Endocrinology* 2005 19 2222–2233.
 37. Bagot CN, Troy PJ & Taylor HS. Alteration of maternal Hoxa10 expression by in vivo gene transfection affects implantation // *Gene Therapy* 2000 7 1378–1384.
 38. Hirai T, Tsujimura A, Ueda T, et al. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D on testicular morphology and gene expression in experimental cryptorchid mouse: testis specific cDNA microarray analysis and potential implication in male infertility // *Journal of Urology* 2009 181 1487–1492.
 39. Selva DM, Hirsch-Reinshagen V, Burgess B, et al. The ATP-binding cassette transporter 1 mediates lipid efflux from Sertoli cells and influences male fertility // *Journal of Lipid Research* 2004 45 1040–1050.
 40. Zanatta L, Zamoner A, Goncalves R, et al. Effect of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) in plasma membrane targets in immature rat testis: ionic channels and g-glutamyl transpeptidase activity // *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2011 515 46–53.
 41. Zanatta L, Zamoner A, Zanatta AP, et al. Non-genomic and genomic effects of 1 α ,25(OH)₂ vitamin D₃ in rat testis // *Life Sciences* 2011 89 515–523.
 42. Nangia V, Matin A, Bhojwani K, et al. Testicular maturation arrest to testis cancer: spectrum of expression of the vitamin D receptor and vitamin D treatment in vitro // *Journal of Urology* 2007 178 1092–1096.
 43. Somjen D, Katzburg S, Stern N, et al. 25 Hydroxy-vitamin D(3)-1 α hydroxylase expression and activity in cultured human osteoblasts and their modulation by parathyroid hormone, estrogenic compounds and dihydrotestosterone // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2007 107 238–244.
 44. Menegaz D, Rosso A, Royer C, et al. Role of 1 α ,25(OH)₂ vitamin D₃ on a-[1-(14)C]MeAIB accumulation in immature rat testis // *Steroids* 2009 74 264–269.
 45. Akerstrom VL & Walters MR. Physiological effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in TM4 Sertoli cell line // *American Journal of Physiology* 1992 262 E884–E889.
 46. Aquila S, Guido C, Middea E, et al. Human male gamete endocrinology: 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃) regulates different aspects of human sperm biology and metabolism // *Reproductive Biology and Endocrinology* 2009 7 140.
 47. De Felici M, Dolci S & Siracusa G. An increase of intracellular free Ca²⁺ is essential for spontaneous meiotic resumption by mouse oocytes // *Journal of Experimental Zoology* 1991 260 401–405.
 48. Halhali A, Acker GM & Garabedian M. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ induces in vivo the decidualization of rat endometrial cells // *Journal of Reproduction and Fertility* 1991 91 59–64.
 49. Horii I, Takizawa S & Fujii T. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on the female reproductive system in rats // *Journal of Toxicological Sciences* 1992 17 91–105.
 50. Hamden K, Carreau S, Jamoussi K, et al. Inhibitory effects of 1 α , 25dihydroxyvitamin D₃ and Ajuga iva extract on oxidative stress, toxicity and hypofertility in diabetic rat testes // *Journal of Physiology and Biochemistry* 2008 64 231–239.
 51. Kwiecinski GG, Petrie GI & DeLuca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ restores fertility of vitamin D-deficient female rats // *American Journal of Physiology* 1989 256 E483–E487.
 52. Kwiecinski GG, Petrie GI & DeLuca HF. Vitamin D is necessary for repro-

- ductive functions of the male rat // *Journal of Nutrition* 1989 119 741–744.
53. Osmundsen BC, Huang HF, Anderson MB, et al. Multiple sites of action of the vitamin D endocrine system: FSH stimulation of testis 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors // *Journal of Steroid Biochemistry* 1989 34 339–343.
 54. Uhlend AM, Kwiecinski GG & DeLuca HF. Normalization of serum calcium restores fertility in vitamin D-deficient male rats // *Journal of Nutrition* 1992 122 1338–1344.
 55. Yoshizawa T, Handa Y, Uematsu Y, et al. Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning // *Nature Genetics* 1997 16 391–396.
 56. 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 // *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 2005 289 E133–E144.
 57. Panda DK, Miao D, Tremblay ML, et al. Targeted ablation of the 25-hydroxyvitamin D 1α-hydroxylase enzyme: evidence for skeletal, reproductive, and immune dysfunction. *PNAS* 2001 98 7498–7503.
 58. Johnson LE & DeLuca HF. Vitamin D receptor null mutant mice fed high levels of calcium are fertile // *Journal of Nutrition* 2001 131 1787–1791.
 59. Sun W, Xie H, Ji J, et al. Defective female reproductive function in 1,25(OH)₂D-deficient mice results from indirect effect mediated by extracellular calcium and/or phosphorus // *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 2010 299 E928–E935.
 60. Rojansky N, Brzezinski A & Schenker JG. Seasonality in human reproduction: an update // *Human Reproduction* 1992 7 735–745.
 61. Rojansky N, Benschushan A, Meirsdorf S, et al. Seasonal variability in fertilization and embryo quality rates in women undergoing IVF // *Fertility and Sterility* 2000 74 476–481.
 62. Ozkan S, Jindal S, Greenseid K, et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization // *Fertility and Sterility* 2009 94 1314–1319.
 63. Aleyasin A, Hosseini MA, Mahdavi A, et al. Predictive value of the level of vitamin D in follicular fluid on the outcome of assisted reproductive technology // *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 2011 159 132–137.
 64. Anifandis GM, Dafopoulos K, Messini CI, et al. Prognostic value of follicular fluid 25-OH vitamin D and glucose levels in the IVF outcome // *Reproductive Biology and Endocrinology* 2010 8 91.
 65. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, et al. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000 85 2434–2438.
 66. Diamanti-Kandaraki E, Kouli CR, Bergiele AT, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999 84 4006–4011.
 67. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis // *Endocrine Reviews* 1997 18 774–800.
 68. Wehr E, Moller R, Horejsi R, et al. Subcutaneous adipose tissue topography and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome // *Wiener Klinische Wochenschrift* 2009 121 262–269.
 69. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome // *New England Journal of Medicine* 2005 352 1223–1236.
 70. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome // *European Journal of Endocrinology* 2009 161 575–582.
 71. Ngo DT, Chan WP, Rajendran S, et al. Determinants of insulin responsiveness in young women: impact of polycystic ovarian syndrome, nitric oxide, and vitamin D // *Nitric Oxide* 2011 25 326–330.
 72. Yildizhan R, Kurdoglu M, Adali E, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome // *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2009 280 559–563.
 73. Hahn S, Haselhorst U, Tan S, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome // *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 2006 114 577–583.
 74. Mahmoudi T, Gourabi H, Ashrafi M, et al. Calcitropic hormones, insulin resistance, and the polycystic ovary syndrome // *Fertility and Sterility* 2010 93 1208–1214.
 75. Li HW, Brereton RE, Anderson RA, et al. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome // *Metabolism* 2011 60 1475–1481.
 76. Panidis D, Balaris C, Farmakiotis D et al. Serum parathyroid hormone concentrations are increased in women with polycystic ovary syndrome // *Clinical Chemistry* 2005 51 1691–1697.
 77. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner B & Willett WC. A prospective study of dairy foods intake and anovulatory infertility // *Human Reproduction* 2007 22 1340–1347.
 78. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z & Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity // *American Journal of Clinical Nutrition* 2000 72 690–693.
 79. Compston JE, Vedi S, Ledger JE, et al. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity // *American Journal of Clinical Nutrition* 1981 34 2359–2363.
 80. Kamycheva E, Joakimsen RM & Jorde R. Intakes of calcium and vitamin D predict body mass index in the population of Northern Norway // *Journal of Nutrition* 2003 133 102–106.
 81. Pittas AG, Lau J, Hu FB & Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and metaanalysis // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007 92 2017–2029.
 82. Maestro B, Davila N, Carranza MC & Calle C. Identification of a vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2003 84 223–230.
 83. Maestro B, Molero S, Bajo S, et al. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ // *Cell Biochemistry and Function* 2002 20 227–232.
 84. Milner RD & Hales CN. The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied in vitro // *Diabetologia* 1967 3 47–49.
 85. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009 94 26–34.
 86. Shoelson SE, Herrero L & Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance // *Gastroenterology* 2007 132 2169–2180.
 87. Banaszewska B, Pawelczyk L, Spaczynski RZ & Duleba AJ. Effects of simvastatin and metformin on polycystic ovary syndrome after six months of treatment // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011 96 3494–3501.
 88. Sathyapalan T, Shepherd J, Arnett C, et al. Atorvastatin increases 25-hydroxyvitamin D concentrations in patients with polycystic ovary syndrome // *Clinical Chemistry* 2010 56 1696–1700.
 89. Mahmoudi T. Genetic variation in the vitamin D receptor and polycystic ovary syndrome risk // *Fertility and Sterility* 2009 92 1381–1383.
 90. Wehr E, Trummer O, Giuliani A, et al. Vitamin D-associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome // *European Journal of Endocrinology* 2011 164 741–749.
 91. Ranjzad F, Mahban A, Shemirani AI, et al. Influence of gene variants related to calcium homeostasis on biochemical parameters of women with polycystic ovary syndrome // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2011 28 225–232.
 92. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study // *Lancet* 2010 376 180–188.
 93. Thys-Jacobs S, Donovan D, Papadopoulos A, et al. Vitamin D and calcium dysregulation in the polycystic ovarian syndrome // *Steroids* 1999 64 430–435.

Полный список литературы
см. на сайте <https://logospress.ru>