

ЗНАЧЕНИЕ ВИТАМИНА D3 В ПРЕКОНЦЕПЦИОННОЙ ПОДГОТОВКЕ И ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Олина А.А.¹, Падруль М.М.¹, Садыкова Г.К.¹, Кобаидзе Е.Г.¹

¹Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Россия (614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26), e-mail: olina29@mail.ru

Цель исследования. Определить распространенность дефицита витамина D у женщин молодого фертильного возраста и у беременных в ранних сроках гестации, а также оценить его влияние на формирование репродуктивного здоровья и проследить взаимосвязь с осложненным течением беременности. **Материалы и методы.** Проведено клинико-лабораторное обследование 120 женщин молодого фертильного возраста (16-24 года) и 160 беременных в первом триместре (срок гестации 11-14 недель). В зависимости от наличия или отсутствия дефицита витамина D3, каждую группу пациенток ранжировали в две подгруппы. **Результаты и обсуждение.** Частота встречаемости дефицита витамина D3 в Перми в возрастной группе 16-24 года составила 233,3 на 1000, среди беременных в первом триместре показатель значительно выше 537,5 на 1000. В результате проведенного исследования показана высокая частота встречаемости дефицита витамина D3 среди женщин молодого фертильного возраста и беременных в первом триместре. Снижение уровня витамина D3 приводит к повышению риска развития гинекологических заболеваний (неспецифические воспалительные и невоспалительные заболевания влагалища и шейки матки, дисгормональные заболевания, СПКЯ) и осложнений беременности (гестационный сахарный диабет, невынашивание и недонашивание беременности), а также соматической патологии (хронический пиелонефрит).

Ключевые слова: витамин D3, репродуктивное здоровье, беременность.

THE IMPORTANCE OF VITAMIN D3 IN THE PRECONCEPTION PREPARATION AND PREVENTION COMPLICATIONS OF PREGNANCY

Olina A.A.¹, Padrul M.M.¹, Sadykova G.K.¹, Kobaidze E.G.¹

¹ State Educational Institution of Higher Professional Education "Perm State Medical University named after Academician E.A.Vagnera" the Ministry of Health of the Russian Federation, Perm, Russia (614000, 26, Petropavlovskaya Street, Perm, Russia) e-mail: olina29@mail.ru

The purpose of the study. Determine the prevalence of vitamin D deficiency in young women of childbearing age and pregnant women in the early stages of gestation, and to assess its impact on the formation of reproductive health and to link with complicated pregnancy. **Materials and methods.** The clinical and laboratory examination of 120 young women of childbearing age (16-24 years) and 160 pregnant women in the first trimester (gestational age 11-14 weeks). Depending on the presence or absence of deficiency of vitamin D3, each group of patients were ranked in two subgroups. **Results and discussion.** The incidence of deficiency of vitamin D3 in Perm in the age group 16-24 years was 233.3 per 1000 among pregnant women in the first trimester figure is much higher 537.5 per 1,000. The study showed a high incidence of vitamin D3 deficiency among young women of childbearing age and pregnant women in the first trimester. Reduction of vitamin D3 leads to increased risk of gynecological diseases (non-specific inflammatory and non-inflammatory diseases of the vagina and cervix, dishormonal disease, PCOS) and complications of pregnancy (gestational diabetes, miscarriage and carrying of pregnancy), as well as physical illness (chronic pyelonephritis).

Keywords: vitamin D3, reproductive health, pregnancy.

Современные данные о влиянии дефицита витамина D на организм человека привлекают всё большее внимание исследователей. Значение этого витамина и его метаболитов заключается не только в его участии в процессах формирования костной системы, но и в других метаболических процессах.

Согласно литературным данным [5], дефицит витамина D связан с повышенным риском развития артериальной гипертензии, сахарного диабета, сердечной недостаточности, острого инфаркта миокарда, аутоиммунных и воспалительных заболеваний, снижением иммунной защиты организма. Проблема дефицита витамина D является одной из наиболее актуальных, поскольку, согласно результатам многочисленных исследований, его недостаточность зарегистрирована у половины населения мира. Именно поэтому растет интерес к количественной оценке и пониманию механизмов обмена витамина D в организме человека [5].

Во время пребывания на солнце 7-дегидрохолестерол (7-DHC) в коже человека превращается в провитамин D3 (PRED3). В результате теплового воздействия провитамин преобразуется в витамин D3 (холекальциферол). Витамин D2 (эргокальциферол) поступает в организм с пищей. Холекальциферол также может поступать с едой, если им обогащены продукты, или если он входит в состав биологически активных пищевых добавок или витаминных комплексов. Оба витамина (D3 и D2) незначительно отличаются по химической структуре и имеют сходные этапы метаболизма. Витамин D не считается биологически активным, пока он не претерпевает две ферментативные реакции гидроксирования. Первая происходит в печени при участии фермента 25-гидроксилазы (цитохрома P450 2R1, CYP2R1), способствующего образованию 25-гидроксивитамина D — 25(OH)D. Второй этап активации витамина D происходит в почках. В условиях дефицита кальция и фосфора под воздействием 1 α -гидроксилазы (CYP27B1), 25(OH)D превращается в биологически активный гормон кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D, 1,25(OH)2D). 1,25(OH)2D взаимодействует с рецептором витамина D (VDR) в тонкой кишке, усиливая кишечную абсорбцию кальция, и рецепторами остеобластов, регулируя фосфорно-кальциевый метаболизм. При повышенной или нормальной концентрации кальция и фосфора в сыворотке крови возрастает активность фермента 24-гидроксилазы (CYP24A1), под действием которой образуется альтернативный метаболит 25(OH)D — 24,25(OH)2D, обеспечивающий фиксацию кальция и фосфора в костной ткани [5].

Однако витамин D имеет большое значение в функционировании и других органов и систем. Так, например, VDR и 1 α -гидроксилаза обнаружены в тканях репродуктивных органов, включая яичники, матку, плаценту, яички и гипофиз, поэтому очевидна ассоциация роли витамина D с репродуктивным здоровьем. Витамин D регулирует более 3000 генов, многие из которых играют значимую роль в развитии плода, в том числе ингибирование клеточной пролиферации и индукции конечной дифференцировки, ангиогенеза и продукцию ренина, стимуляцию выработки инсулина и производство макрофагов, индукцию апоптоза [6].

Согласно литературным данным, дети от матерей с низким уровнем витамина D в сыворотке крови во время беременности чаще болеют хроническими заболеваниями: астма, рассеянный склероз, сахарный диабет 1-го типа, шизофрения и др. [7]. Эта зависимость называется эпигенетическим программированием развития плода и новорожденного, и последующий риск формирования заболеваний в детстве и взрослой жизни может иметь огромное влияние на стратегию общественного здравоохранения [4].

Интересные данные получены при изучении влияния витамина D и его метаболитов на течение беременности. В исследованиях Vodnar L.M. и др. показано, что у женщин с преэклампсией (ПЭ) циркулирующие уровни 25(OH)D₃ ниже, чем у беременных женщин с нормальным артериальным давлением [2]. Уровень 25 (OH) D₃ во время беременности менее 20 нг/мл связан с почти 4-кратным увеличением тяжелой ПЭ, а содержание метаболита менее 15 нг/мл связано с опасностью 5-кратного увеличения развития ПЭ [2]. Остается неясным, как дефицит витамина D может быть вовлечен в патофизиологические процессы, которые вызывают ПЭ. Это может быть связано с его кальцийрегулирующей функцией. Так, Liu N.Q. предложил рассматривать в качестве одного из механизмов формирования ПЭ регулирование материнских и плацентарных иммунологических и воспалительных реакций. Сама плацента производит активный метаболит — 1α, 25(OH)₂D₃ [8]. В синцитиотрофобласте беременных с преэклампсией экспрессия и активность 1α-гидроксилазы ограничены. Существует доказательство того, что витамин D регулирует ключевые гены-мишени, связанные с имплантацией, инвазией трофобласта. Что касается толерантности имплантации, индукция Th2 клеток является одним из важных шагов, необходимых для поддержания нормальной беременности, в то время как нарушение имплантации и негативной материнской реакции на метаболизм плода при ПЭ опосредовано Th1-цитокинами. Материнский ответ на снижение плацентарного кровотока при ПЭ может зависеть от концентрации витамина D. Дефицит витамина D может привести к воспалительной реакции, а также эндотелиальной дисфункции через прямое воздействие на ген транскрипции ангиогенеза, в том числе фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [9].

Исследование, проведенное M. Naugen и соавт. (2009) в когорте 23423 первородящих женщин в Норвегии, показало снижение на 27% риска развития ПЭ у женщин, которые получали 400-600 МЕ витамина D₃ день по сравнению с женщинами, не получавшими добавок [3].

Таким образом, информация о возможных осложнениях течения беременности на основании показателей, отражающих нарушение процессов метаболизма витаминов и микроэлементов, в частности витамина D, может способствовать их ранней диагностике и

разработке профилактических мероприятий, что, несомненно, отразится на перинатальных исходах.

Цель исследования: определить распространенность дефицита витамина D у жительниц Пермского края (женщин молодого фертильного возраста и беременных в ранних сроках гестации), а также оценить его влияние на формирование репродуктивного здоровья и проследить взаимосвязь с осложненным течением беременности.

Материалы и методы. Исследование выполнялось на базе Центра планирования семьи и пренатальной диагностики (далее Центр) ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации» города Перми. Обследовано 120 женщин молодого фертильного возраста (16-24 года), обратившихся в медицинское учреждение с целью профилактического осмотра. Клинико-лабораторное обследование включало: сбор анамнестических данных, исследование уровня витамина D₃, антимюллерова гормона (АМГ). Для выполнения иммунохемилюминесцентного анализа использовали тест-системы Advia Centaur XP (Siemens, США).

Оценку состояния биоценоза влагалища и шейки матки проводили с помощью бактериоскопического исследования (окраска по Грамму) и цитологического исследования шейки матки.

Обследование пациенток на ВПЧ-инфекцию проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме Real-time на аппарате IQ-5 Cycler (BioRad, США).

Инструментальные методы обследования включали: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, кольпоскопию (видеокольпоскоп Carl Zeiss).

В зависимости от наличия или отсутствия дефицита витамина D₃, нормативный показатель которого был определен в диапазоне 20,0-50,0нг/мл, пациенток ранжировали в две когорты.

Следующим этапом исследования было проведено обследование 160 беременных, обратившихся в Центр для проведения ультразвукового скрининга в первом триместре (срок гестации 11-14 недель). Наряду с перечнем обследования, регламентированного порядком оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (приказ Минздрава России от 01.11.2012 №572-н), оценивали уровень витамина D₃ в сыворотке крови. В соответствии с уровнем витамина D₃, пациентки распределены в две когорты.

Статистическая обработка фактического материала выполнена с применением программы Microsoft Excel 2007, а также прикладной программы Statistica 6.0. Использовались параметрические и непараметрические методы статистики. Оценка

значимости различий относительных величин проводилась по t-критерию Стьюдента. Для сопоставления бинарных показателей использовался критерий χ^2 . За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался $p < 0,05$.

Результаты

I группу составили 120 женщин в возрасте 16-24 лет, средний возраст $20 \pm 1,62$ года. Обследуемые применяли барьерные средства контрацепции, в анамнезе не было беременностей. В зависимости от наличия или отсутствия дефицита витамина D₃, нормативный показатель которого был определен в диапазоне 20,0-50,0 нг/мл, пациенток ранжировали в две когорты. IA когорта - 92 чел. (77% от числа обследуемых) с нормальным содержанием витамина D₃ в сыворотке крови ($34,2 \pm 5,2$ нг/мл), максимальный уровень составил 37,1 нг/мл, минимальный - 21,87 нг/мл. IB когорта – 28 чел. (23%) с дефицитом витамина D₃ ($16,2 \pm 3,4$ нг/мл), минимальный уровень составил 13,5 нг/мл, максимальный в этой подгруппе – 19,7 нг/мл.

При анализе характера менструальной функции выявлено, что функциональные нарушения имели место у 29 пациенток (32%) IA когорты и у 23 чел. IB (82%). В структуре этих нарушений превалировали дисменорея (IA когорта - 28,3%; IB когорта - 57,1%) и опсоменорея (IA когорта - 3,8%; IB когорта - 25%). Следует отметить, что нарушения менструальной функции достоверно чаще встречались у лиц с дефицитом витамина D₃. Также у девушек обеих когорт в анамнезе отмечены единичные случаи ювенильных маточных кровотечений.

В план профилактического осмотра входит бактериоскопическое исследование влагалищного отделяемого. По результатам обследования признаков инфекций, передаваемых половым путем, не обнаружено ни в одной когорте. Однако обращает на себя внимание более высокая частота встречаемости бактериального вагиноза (БВ) и неспецифического вульвовагинита (НВВ) на фоне дефицита D₃. По частоте встречаемости кандидозного вульвагинита достоверных различий не получено (таблица).

Механизмы, которые позволяли бы объяснить влияние дефицита витамина D на микробиоценоз влагалища, до конца не ясны. Вероятно, витамин D может локально регулировать иммунный ответ на уровне слизистой оболочки влагалища, его дефицит может привести к изменению pH влагалищного секрета, скорости десквамации эпителия, нарушению микробиоценоза влагалища, вследствие чего происходит снижение количества лактобактерий и размножение условно-патогенных микроорганизмов.

Результаты клинико-лабораторного обследования

	IA когорта (n=92)		IB когорта (n=28)		p
	абс.	%	абс.	%	
Бактериальный вагиноз	15	16,3	10	35,7	p<0,05
Неспецифический вагинит	13	14,1	9	32,2	p<0,05
Кандидозный вагинит	6	6,5	2	7	p>0,05
Цервицит	6	6,5	7	25	p<0,05
Эктопия шейки матки	12	13	9	32	p<0,05
Остроконечные кондиломы вульвы	23	25	13	46,4	p<0,05

По результатам клинико-лабораторного обследования выявлена достоверно более высокая частота встречаемости цервицитов, эктопии шейки матки, остроконечных кондилом в IB когорте. При обнаружении остроконечных кондилом вульвы пациентки обследованы на носительство вируса папилломы человека 16 и 18 типов (соскоб с шейки матки). Положительные пробы получены у 8 пациенток (32%) IB подгруппы, а в IA - 1 чел. Полученные результаты можно объяснить тем фактом, что 1,25(OH)2D регулирует эффективность иммунного ответа и обладает противовоспалительным системным эффектом.

На сегодняшний день известно [8], что большинство клеток иммунной системы имеют рецепторы витамина D (VDR), и некоторые из них также обладают способностью к метаболизму 25 – гидроксивитамина D в 1,25 – дигидрокси D. VDR были найдены не только в тканях, участвующих в гомеостазе кальция, но и в различных клеточных линиях, участвующих в первую очередь в иммунной регуляции, например мононуклеары, дендритные клетки, антигенпредставляющие клетки и активированные лимфоциты. Признано, что активная форма витамина D, 1альфа,25(OH)2D 3 оказывает прямое воздействие на недифференцированные и инактивированные T–хелперы, T–регуляторы, активированные T-клетки и дендритные клетки. Кроме того, витамин D не только модулирует ответ макрофагов, предотвращая чрезмерный выброс провоспалительных цитокинов, но и способствует выработке ими поверхностных антигенов, лизосомальных ферментов кислой фосфатазы, а также секрецию H2O2 (которая обладает антимикробным действием).

Неожиданные результаты получены при исследовании уровня АМГ с целью оценки овариального резерва. Средний уровень АМГ в обследуемых когортах составил $5,9 \pm 0,51$ и $9,7 \pm 0,82$ нг/мл соответственно, что является вариантом нормы ($p > 0,05$). Однако у части пациенток уровень АМГ был определен в диапазоне 1-5 нг/мл: IA когорты - 12 чел. (13,1%), IB когорты - 9 чел. (32,2%). Различия между когортами статистически значимы ($p < 0,05$). Накопленные данные [1] позволяют характеризовать овариальный резерв как низкий, при уровне АМГ 1-5 нг/мл. Показатель АМГ менее 1,0 нг/мл зарегистрирован у одной девушки IB когорты и составил 0,7 нг/мл, что следует рассматривать как крайне низкий овариальный резерв. При проведении корреляционного анализа между уровнем витамина D3 и уровнем АМГ выявлена слабая положительная корреляция ($r = 0,092$), значимых различий между когортами не выявлено.

По результатам эхографического исследования органов малого таза грубой органической патологии не выявлено. Однако у 5 пациенток IB когорты (17,8%) визуализировались ультразвуковые признаки синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) - увеличение объема яичников, утолщение белочной оболочки, превышающее норму содержание фолликулов при отсутствии доминантного фолликула. При сопоставлении этих результатов с данными лабораторного обследования выяснилось, что у этих девушек уровень АМГ превышал норму (13,8-23,9 нг/мл), а клинически у них наблюдалась опсоменорея. В данном случае можно предположить связь VDR и уровня витамина D с синдромом поликистозных яичников. Выделяют два возможных пути взаимосвязи. Во-первых, стимуляция витамином D экспрессии инсулиновых рецепторов повышает активность инсулина и реализуется в виде инсулинорезистентности, что является одним из ключевых звеньев в патогенезе СПКЯ. Так, клинические испытания дополнительного приема витамина D показали их положительное влияние на секрецию инсулина, липидный профиль, уменьшение уровня глюкозы и С-пептида, менструальный цикл и развитие фолликулов [10]. Во-вторых, связь с ожирением. С одной стороны, ожирение может способствовать снижению циркулирующего в крови витамина D путем задержки его в жировой ткани. J. Wortsman и соавт. (2000 г.) показали, что увеличение уровня 25(OH)D через 24 ч после ультрафиолетового облучения тела на 57% ниже у людей с ожирением, чем без него [10]. Существует доказательство того, что низкий уровень витамина D связан с ожирением, и, наоборот, недостаточное потребление витамина D может быть независимым предиктором ожирения. В нашем исследовании также был проведен корреляционный анализ между ИМТ и уровнем D3. В IB когорте была определена слабая по силе отрицательная корреляционная связь между уровнем витамина D3 и ИМТ ($r = -0,421$). Возможно, данные

результаты можно связать с тем, что в данной когорте средний уровень ИМТ составил $27,2 \pm 1,81$, что интерпретируется как избыточная масса тела.

В структуре соматической патологии встречались следующие заболевания: хронический гастрит (IA когорта - 2 чел. (2%), IB когорта - 1 (4%)), хронический пиелонефрит (4 чел. (4,3%) и 1 чел. (4%) соответственно), эпилепсия (1 пациентка (4%) IB когорты), бронхиальная астма (IA когорта - 1 чел.). Случаи были единичны и статистически не значимы.

Следующим этапом исследования стало проведение обследования II группы пациенток, которую составили 160 беременных, обратившихся в Центр для проведения ультразвукового скрининга в первом триместре (срок гестации 10-13 нед. 6 дней). В зависимости от наличия или отсутствия дефицита витамина D3 пациентки также распределены в две когорты: ПА и ПВ.

ПА когорту составили 74 беременные (46%) без дефицита витамина D3 (средний уровень $31,2 \pm 2,34$ нг/мл), ПВ когорту – 86 беременных (54%) с дефицитом витамина D3 ($18,9 \pm 1,35$ нг/мл, минимальный уровень составил 5,58 нг/мл).

Спонтанное прерывание беременности до 12 недель в анамнезе отметили 8 пациенток (10,8%) ПА когорты и 21 чел. (24,4%) ПВ когорты ($p < 0,05$). На фоне дефицита витамина D выявлена достоверно большая частота преждевременных родов в анамнезе: ПА когорты - 4 чел. (5,4%), ПВ когорты – 14 (16,2%). Данные результаты, вероятно, можно объяснить тем фактом, что витамин D имеет иммуномодулирующее и противовоспалительное действие, регулирует синтез и функции цитокинов и нейтрофилов. Витамин D имеет ключевое воздействие, повышающее активность параметров врожденной иммунной системы, он участвует в регуляции клеточного иммунитета за счет уменьшения продукции воспалительных цитокинов, таких как IL-1, 6 и TNF, которые задействованы в развитии спонтанного прерывания беременности в различные сроки. Сократимость миомерия зависит от высвобождения ионизированного кальция в мышечных клетках, а этот процесс регулируется витамином D.

Следует отметить, что у 1 пациентки (3%) ПВ когорты имелось указание на преэклампсию тяжелой степени в анамнезе.

Изучено влияние дефицита витамина D3 на развитие гестационного сахарного диабета (ГСД). В соответствии с клиническими рекомендациями (протоколом) «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» (2014 г.) определение глюкозы венозной плазмы натощак $\geq 5,1$ ммоль/л необходимо интерпретировать как ГСД. Частота заболевания в общей популяции в различных странах варьирует от 1 до 20%, в среднем составляя 7%. Противоречивость эпидемиологических

данных связана, прежде всего, с проблемами диагностики, в том числе и в нашей стране. В результате анализа биохимического скрининга по уровню гликемии были получены следующие данные: средний уровень глюкозы в обеих когортах был в пределах нормативных значений (в ПА - $3,6 \pm 0,85$ ммоль/л, во ПВ - $4,7 \pm 0,47$ ммоль/л). ГСД диагностирован у 1 пациентки ПА когорты, что составило 1,4% (уровень глюкозы 5,4 ммоль/л), тогда как у женщин из ПВ – у 8 чел. (9,3%).

Влияние витамина D3 на развитие ГСД объясняется наличием специфических рецепторов к данному витамину в бета-клетках поджелудочной железы и витамин D–связывающего белка. Таким образом, витамин D может влиять на секрецию инсулина. Соответственно, дефицит этого витамина способствует формированию инсулинорезистентности, что и проявляется во время беременности ГСД.

В структуре соматической патологии достоверные различия были получены относительно бессимптомной бактериурии (ББ) и обострения хронического пиелонефрита.

Критерием постановки диагноза ББ было выявление бактериурии ≥ 105 КОЕ/мл в двух последовательных пробах мочи, взятых с интервалом минимум 24 часа (3-7 дней) при обнаружении одного и того же вида бактерий. В когорте ПА ББ диагностирована у 3 беременных (4%), ПВ - у 12 (13,9%), различия между группами достоверны ($p < 0,05$).

Обсуждение

Столица Пермского края - город Пермь, относится к городам, в которых климатические условия характеризуются низким рейтингом солнечности. Количество солнечных дней в году составляет около 145 дней, по сравнению, например, с Читой, где данный параметр составляет 284 дня. Учитывая взаимосвязь климатических условий и дефицита витамина D3, важным было изучение распространенности дефицита витамина D3 среди различных групп женского населения.

Проведенное исследование показало высокую распространенность дефицита витамина D3 среди жительниц Перми. Так, среди женщин молодого фертильного возраста он составляет 23%, что подтверждает мнение мирового научного сообщества о значении данного витамина в формировании репродуктивного здоровья. Хотя солнечный свет является самым мощным источником витамина D, лекарственные препараты приобретают все большее значение, особенно в зимнее время. Уровни 25 (ОН) D3 в крови (30-45 нг/мл), оптимальные для профилактики многих осложнений беременности, могут быть обеспечены ежедневными дозами от 1800 до 4000 МЕ. Потенциально токсические уровни определяются при концентрации 25 (ОН) D3 выше 60 нг/мл.

Выводы

Частота встречаемости дефицита витамина D3 в Перми в возрастной группе 16-24 года составила 233,3 на 1000, среди беременных в первом триместре показатель значительно выше 537,5 на 1000.

Исследование уровня 25 (ОН) D3 в крови необходимо рекомендовать пациенткам с репродуктивными потерями, преждевременными родами, преэклампсией в анамнезе, при неэффективности терапии инфекционных заболеваний различной локализации, при наличии эндокринной патологии.

Представленные данные говорят о необходимости применения препаратов, содержащих профилактические дозы витамина D3, в комплексной терапии и реабилитации у пациенток: с инфекционными и неинфекционными заболеваниями репродуктивных органов, при нарушениях менструальной функции, на этапе прегравидарной подготовки и в течение беременности. При этом стоит учитывать необходимость дотации не только витамина D3, но и йода, фолиевой кислоты и др., в соответствии с особенностями региона проживания.

Список литературы

1. Боярский К.Ю. Роль антимюллерова гормона (АМГ) в норме и при различных гинекологических заболеваниях / Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н. // Журнал акушерства и женских болезней. - 2009. - Т. 58, № 3. - С. 74–83.
2. Bodnar L.M. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia / Bodnar L.M., Catov J.M., Simhan H.N. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2007. - Vol. 92, № 9. - P. 3517—3522.
3. Haugen M. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women // *Epidemiology*. – 2009. - Vol. 20, № 5. - P. 720-726.
4. Heaney R.P. Vitamin D in health and disease // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2008. - Vol. 3, № 5. – P. 1535—1541.
5. Holick M.F. Vitamin D deficiency // *N. Engl. J. Med.* - 2007. - № 357. - P. 266–281.
6. Johnson D.D. D vitamin deficiency and insufficiency is common during pregnancy / Johnson D.D. Wagner C.L., Hulsey T.C. // *Am. J. Perinatol.* — 2011. — Vol. 28, № 1. — P. 7-12.
7. Lanham-New S.A. Proceedings of the rank forum on vitamin D // *Br. J. Nutr.* — 2011. — Vol. 105, № 1. — P. 144-156.
8. Liu N.Q. Vitamin D and the regulation of placental inflammation // *Journal of Immunology*. - 2011. - Vol. 186, № 10. – P. 5968—5974.

9. Shand A.W. Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for preeclampsia // *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2010. - Vol. 117, № 13. – P. 1593—1598.
10. Wortsman J. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity // *American Journal of Clinical Nutrition*. - 2000. - № 72. – P. 690-693.

Рецензенты:

Алексеев В.Б., д.м.н., зам. директора по организационно-методической работе «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь;

Ракитина Ю.В., д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ДПО ГБОУ ВПО «ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера», г. Пермь.