



Институт
профессионального
образования
Первого Московского
государственного
медицинского
университета
им. И.М. Сеченова

Национальный
медицинский
исследовательский
центр акушерства,
гинекологии
и перинатологии
им. акад. В.И. Кулакова

Влияние гормона Д на здоровье женщин

И.А. Аполихина, И.А. Куликов

Адрес для переписки: Инна Анатольевна Аполихина, apolikhina@inbox.ru

Проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы о роли витамина Д в регуляции здоровья и продлении молодости женщин.

Витамин Д способен выполнять функции прогестерона от лютеиновой фазы до гестации. Обе молекулы характеризуются синергизмом действия. Кальцитриол способствует росту эндометрия, поддерживает процесс имплантации и течение беременности через разные, но похожие пути, которые используются прогестероном.

Ключевые слова: витамин Д, эргокальциферол, холекальциферол, кальцидол, кальцитриол, здоровье женщины, молодость

Витамин Д традиционно относят к группе жирорастворимых витаминов. Известно, что он участвует в кальцево-фосфорном обмене и влияет на минеральную плотность костной ткани, поэтому широко применяется для профилактики и лечения рахита у детей, остеопороза у взрослых [1, 2]. Витамин Д не является классическим витамином, так как биологически неактивен. В результате двух последовательных реакций гидроксирования в печени и почках он превращается в 1,25-дигидроксивитамин Д₃ (кальцитриол – активная гормональная форма). Данная форма витамина Д оказывает различные биологические эффекты, взаимодействуя со специфическими рецепторами (Vitamin D Receptors – VDR), локализованными в ядрах клеток многих тканей и органов, в связи с чем и получила название «Д-гормон» [3–5]. К неклассичес-

ким его эффектам относят торможение клеточной пролиферации и ангиогенеза, стимуляцию продукции инсулина и кателицидинов (противомикробных пептидов), ингибирование продукции ренина, противовоспалительный, антибактериальный, противораковый, антигипертензивный и др. [6, 7]. Д-гормон является регулятором женской репродуктивной системы. Снижение его уровня ассоциируется с неэффективностью терапии эндометриоза и синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), бесплодием, отрицательным результатом применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), невынашиванием беременности, развитием плацентарной недостаточности, преэклампсии, нарушением сократительной активности матки, увеличением риска незапланированного кесарева сечения, отрицательным влиянием на адаптацию новорожденного с после-

дующим развитием и увеличением заболеваемости в течение жизни [8–10].

Необходимо отметить, что стимуляция фермента CYP24A1 (24-гидроксилазы), который превращает кальцитриол в неактивную, водорастворимую форму кальцитроевой кислоты, в дальнейшем выводимой из организма с желчью, ограничивает образование активной формы витамина [11].

Перечисленные ранее функции Д-гормона обусловлены способностью генерировать и модулировать биологические реакции в тканях-мишенях за счет регуляции транскрипции генов [12, 13].

Рецептор витамина Д относится к семейству ядерных рецепторов, необходимых для реализации действия стероидных гормонов (тестостерона, эстрадиола, кортизола, альдостерона). Ретиноидный X-рецептор (RXR) – ядерный рецептор к витамину А является содружественным VDR. Образованный этими рецепторами комплекс «VDR – RXR» в присутствии активной формы витамина Д (1,25(ОН)₂Д) связывается с соответствующим участком генома и запускает механизм транскрипции генов с последующей трансляцией соответствующих белковых молекул, что приводит к синтезу белков, определяющих течение метаболических процессов в клетках и тканях [3–5].

Выявление и изучение локуса ДНК, к которому прикрепляется комплекс «VDR – RXR» (ассоциированный с 1,25(ОН)₂Д), позволило рас-



шифровать многие гены, имеющие отношение к реализации воздействия витамина Д. Одна часть генов активируется непосредственно и быстро, другая – опосредованно и в течение нескольких часов или суток. Установлено, что Д-гормон регулирует экспрессию около 3% генома человека (более тысячи генов, локализованных в разных хромосомах) [11].

На женскую репродуктивную систему Д-гормон воздействует опосредованно, через стимуляцию синтеза стероидных гормонов (эстрогенов, прогестерона, тестостерона), которые необходимы для правильного созревания фолликулов и эндометрия [2].

В настоящее время установлено, что витамин Д также влияет на течение ряда гинекологических заболеваний [1].

Согласно результатам крупного проспективного когортного исследования здоровья медицинских сестер – Nurses' Health Study II (США), включавшего 70 566 женщин, уровень 25(ОН)Д обратно коррелировал с частотой встречаемости эндометриоза. Так, у пациенток, у которых уровень 25(ОН)Д находился в верхнем квартиле, частота случаев выявления эндометриоза была на 24% меньше, чем у женщин, у которых уровень 25(ОН)Д находился в пределах нижнего квартиля (отношение риска 0,76 при 95%-ном доверительном интервале 0,60–0,97, $p = 0,004$) [14].

Антипролиферативный, противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты витамина Д обусловлены влиянием на синтез воспалительных цитокинов – препятствует транскрипции ряда генов цитокинов, таких как интерлейкин 1 и 6, фактор некроза опухоли альфа, или подавляет факторы транскрипции, участвующие в генерации цитокинов. Дефицит витамина Д вызывает системный воспалительный ответ, который является основной причиной развития эндометриоза.

Вследствие выраженного болевого синдрома при эндометриозе требуется прием нестероидных про-

тивовоспалительных препаратов (НПВП). Проведенное в 2012 г. исследование эффективности витамина Д у пациенток с первичной дисменореей показало, что он достоверно снижает выраженность боли после приема однократной дозы 300 000 МЕ ($p < 0,001$). Таким образом, у пациенток с эндометриозом терапия препаратами витамина Д позволяет снизить дозу НПВП или вообще отказаться от них [13, 14].

Анализ результатов многочисленных исследований о влиянии дефицита витамина Д на дисфункцию тазового дна, проведенный Н. Aydogmus и U.S. Demirdal (2018), показал, что дефицит данного витамина вызывает значительное снижение силы мышц тазового дна, однако достоверной корреляции между указанными состояниями не обнаружено [15].

Очень часто причиной ановуляции и женского бесплодия является СПКЯ. Согласно результатам последних исследований, дефицит витамина Д встречается у 67–85% пациенток с СПКЯ.

Витамин Д влияет на чувствительность тканей к инсулину посредством стимуляции экспрессии рецепторов инсулина в клетках и увеличения внеклеточного кальция, который необходим для инсулиноопосредованных внутриклеточных процессов в инсулинзависимых тканях. Кроме того, он находится в тесной взаимосвязи с половыми стероидами, которые также влияют на экспрессию генов инсулинового рецептора и его чувствительность. Дефицит витамина Д приводит к дефициту половых гормонов, что обуславливает нарушение соотношения жирозапасующих (пролактин, инсулин, кортизол) и жиросжигающих (гормон роста, катехоламины, половые гормоны, тиреоидные гормоны) факторов. Вследствие развития и прогрессирования ожирения уменьшаются уровень циркулирующего в крови 25(ОН)Д (за счет повышенного захвата жировой тканью) и скорость гидроксирования в печени (за счет жирового гепатоза) [16].

Терапевтический эффект коррекции дефицита витамина Д у пациенток с высоким риском объемных образований матки и бесплодием был подтвержден в исследованиях с участием как животных, так и людей [3].

Установлена связь между дефицитом витамина Д и риском невынашивания беременности у пациенток после ВРТ (экстракорпорального оплодотворения). Так, у женщин с уровнем 25(ОН)Д ≥ 30 нг/мл (75 нмоль/л) частота наступления беременности была значительно выше по сравнению с женщинами с недостаточностью такового – 52,5 против 34,7%, $p < 0,001$ [10].

У женщин, участвовавших в программах ВРТ с переносом донорских яйцеклеток, уровень 25(ОН)Д > 30 нг/мл (75 нмоль/л) ассоциировался с более высоким числом случаев наступления беременности, а также большим количеством рожденных детей – 31 против 59% пациенток с нормальным уровнем витамина Д. Результаты этого исследования продемонстрировали естественную фертильность как у бесплодных, так и фертильных женщин (доноров яйцеклеток). Витамин Д реализует свой эффект как на фертильность (посредством влияния на структуру и рецептивность эндометрия), так и на биологический материал (яйцеклетку) донора [3].

Витамин Д регулирует эндометриальную экспрессию гена HOXA10, с помощью разных молекулярных и цитокиновых механизмов участвует во взаимодействии эмбриона и эндометрия, улучшая имплантацию первого. Восполнение дефицита витамина Д является необходимым условием достижения и поддержания нормальной концентрации 25(ОН)Д в сыворотке крови. Измерение уровня 25(ОН)Д является обязательным условием как для подбора начальной дозы препаратов витамина группы Д, так и оценки достаточности его восполнения на фоне терапии [7].

Целью лечебной тактики при подтвержденном дефиците витамина Д является быстрая коррекция его уровня до целевых значений

(> 40 нг/мл) и дальнейшее его под-
держание [7].

Токсичность витамина Д – редкое
явление. Таковая связана со слу-
чайным или намеренным упот-
реблением чрезмерно больших
количеств вещества. В исследова-

нии, проведенном R. Vieth и соавт.,
продемонстрировано отсутствие
токсичности после назначения хо-
лекальциферола в дозе 28 000 МЕ/
нед свыше шести месяцев [17].
R. Heaney и соавт. установили, что
прием препарата группы Д в дозе

5000 и 10 000 МЕ/сут в течение
20 недель не вызывал гиперкаль-
циемии ни у одного из участников
исследования, что подтверждает
рациональность максимально
допустимой дозы для взрослых –
10 000 МЕ/сут [11, 17].

Литература

1. Калинин С.Ю., Жиленко М.И., Гусакова Д.А. и др. Витамин D и репродуктивное здоровье женщин // Проблемы репродукции. 2016. Т. 22. № 4. С. 28–36.
2. Мальцева Л.И., Полукеева А.С., Гарифуллова Ю.В. Роль витамина D в сохранении здоровья и репродуктивного потенциала женщин // Практическая медицина. 2015. № 1 (86). С. 26–31.
3. Reginatto M.W., Pizarro B.M., Antunes R.A. et al. Vitamin D receptor *TaqI* polymorphism is associated with reduced follicle number in women utilizing assisted reproductive technologies // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2018. Vol. 9. ID 252.
4. Nagamani S., Kesavan C., Muthusamy K. et al. Atom-based and pharmacophore-based 3D – QSAR studies on vitamin D receptor (VDR) // Comb. Chem. High Throughput Screen. 2018. Vol. 21. № 5. P. 329–343.
5. Meyer V., Bornman L. Cdx-2 polymorphism in the vitamin D receptor gene (VDR) marks VDR expression in monocyte/macrophages through VDR promoter methylation // Immunogenetics. 2018. Vol. 70. № 8. P. 523–532.
6. Abdella N.A., Mojiminiyi O.A. Vitamin D-binding protein clearance ratio is significantly associated with glycemic status and diabetes complications in a predominantly vitamin D-deficient population // J. Diabetes Res. 2018. Vol. 2018. ID 6239158.
7. Carlberg C. Vitamin D genomics: from *in vitro* to *in vivo* // Front. Endocrinol. 2018. Vol. 9. ID 250.
8. Hewison M. The earlier the better: preconception vitamin D and protection against pregnancy loss // Lancet Diabetes Endocrinol. 2018. Vol. 6. № 9. P. 680–681.
9. Strisciuglio C., Cenni S., Giugliano F.P. et al. The role of inflammation on vitamin D levels in a cohort of pediatric patients with inflammatory bowel disease // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2018. Vol. 67. № 4. P. 501–506.
10. Mumford S.L., Garbose R.A., Kim K. et al. Association of preconception serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with livebirth and pregnancy loss: a prospective cohort study // Lancet Diabetes Endocrinol. 2018. Vol. 6. № 9. P. 725–732.
11. Umar M., Sastry K.S., Chouchane A.I. Role of vitamin D beyond the skeletal function: a review of the molecular and clinical studies // Int. J. Mol. Sci. 2018. Vol. 19. № 6. pii: e1618.
12. Erben R.G. Physiological actions of fibroblast growth factor-23 // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2018. Vol. 9. ID 267.
13. Eftekhari H., Hosseini S.R., Baboli H.P. et al. Association of interleukin-6 (rs1800796) but not transforming growth factor beta 1 (rs1800469) with serum calcium levels in osteoporotic patients // Gene. 2018. pii: S0378-1119(18)30629-2.
14. Beveridge L.A., Khan F., Struthers A.D. et al. Effect of vitamin D supplementation on markers of vascular function: a systematic review and individual participant meta-analysis // J. Am. Heart Assoc. 2018. Vol. 7. № 11. pii: e008273.
15. Aydogmus H., Demirdal U.S. Vitamin D deficiency and lower urinary tract symptoms in women // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2018. Vol. 228. P. 48–52.
16. Jamilian M., Samimi M., Mirhosseini N. et al. The influences of vitamin D and omega-3 co-supplementation on clinical, metabolic and genetic parameters in women with polycystic ovary syndrome // J. Affect. Disord. 2018. Vol. 238. P. 32–38.
17. www.vitamindsociety.org/index.php.

Influence of Hormone D on Women's Health

I.A. Apolikhina, I.A. Kulikov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University Institute of Professional Education
V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Contact person: Inna Anatolyevna Apolikhina, apolikhina@inbox.ru

Analyzed the data of domestic and foreign literature on the role of vitamin in the regulation of health and prolongation of women's youth.

Vitamin D is able to function as progesterone from the luteal phase to gestation. Both molecules are characterized by synergism of action. Calcitriol promotes endometrial growth, supports the implantation process and the course of pregnancy through different but similar pathways using by progesterone.

Key words: vitamin D, ergocalciferol, cholecalciferol, calcidol, calcitriol, woman's health, youth