



ВІТАМІН D-ДЕФІЦИТНІ СТАНИ В ҐЕНЕЗІ ПОРУШЕНЬ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, заступник директора з наукової роботи, завідувачка відділенням ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України»
ORCID: 0000-0002-5498-4143

К.Д. ДЕЙНЮК

лікар-інтерн кафедри акушерства, гінекології та перинатології НМАПО ім. П.Л. Шупика
ORCID: 0000-0002-3021-4515

О.В. ЗАНЬКО

аспірант відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. О.М. Лук'янової НАМН України»
ORCID: 0000-0002-1393-4115

Т.І. ЮСКО

молодший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. О.М. Лук'янової НАМН України»

В.О. ТАРНОПОЛЬСЬКА

лікар акушер-гінеколог Житомирського перинатального центру

Контакти:

Татарчук Тетяна Теофанівна
ДУ «ІПАГ ім. О.М. Лук'янової НАМН України»,
відділення ендокринної гінекології
04050, Київ, П. Майбороди, 8
тел.: +38 (044) 483 80 87;
+38 (044) 272 10 72
e-mail: ipag.gyn@femina-health.org

Властивості вітаміну D є однією з найбільш обговорюваних та вивчених тем в сфері захворювань кісткового та мінерального метаболізму в усьому світі. Як стверджує провідний спеціаліст з вітаміну D, професор Бостонського університету (США) Майкл Холік, вітамін D був надзвичайно важливим фактором еволюції хребетних в час, коли амфібії вийшли з води на сушу, приблизно 385 млн років тому. Його продукувала одна з найбільш ранніх форм життя – фітопланктон, тому вітамін D можна вважати однією з найдревніших біологічно активних речовин [1].

За останні майже сто років дані про обмін цього вітаміну, а також роль різних ферментів, активних та неактивних метаболітів і рецепторів вітаміну D стали добре відомими та зрозумілими. Завдяки цьому відкрилось поле для досліджень мультиорганичних ефектів вітаміну D.

ІСТОРІЯ ВІДКРИТТЯ ВІТАМІНУ D

1919 рік. Сер Едвард Мелланбі шляхом спостережень зрозумів, що рахіт є хворобою, пов'язаною з харчовою недостатністю. Він годував собак традиційною для шотландців їжею (переважно вівсянкою) та ненавмисне утримував їх без доступу до сонячного світла. В результаті у них розвинулись симптоми рахіту, подібні до людських. Вважаючи, що причиною разючих змін є недостатність вітаміну A, який на той час вже був добре відомим, сер Мелланбі годував собак печінкою тріски, і така терапія давала гарні результати.

Бажаючи перевірити, чи саме вітамін A є фактором розвитку рахіту, послідовник Мелланбі Мак-Коллум пропустив кисень через печінку тріски, таким чином руйнуючи вітамін A. Оброблена таким способом печінка не могла вилікувати чи попередити розвиток ксерофтальмії та недостатності вітаміну A, але була ефективною в лікуванні рахіту. Таким чином було сформульовано, що фактор, який може вилікувати рахіт, є вітаміном, і назвали його «вітамін D».

1920 рік. Віденський лікар Гульдчинський виявив, що діти, які страждають на рахіт, можуть бути вилікувані сонячним чи штучним ультрафіолетовим опромінюванням. Професор Гаррі Стінбок з Вісконсинського університету одночасно із Гульдчинським проводив експерименти на козах, що продемонстрували залежність кальцієвого балансу від сонячного опромінювання.

1924 рік. Біллс досліджує різновиди риб щодо вмісту вітаміну D.

1930 рік. Драммонд та Гюнтер підтвердили наявність вітаміну D у фіто- та зоопланктоні. Ці організми є їжею для риб, що накопичують вітамін D в жирі. Риб поїдають тюлені, тюленів – кити, таким чином з кожною ланкою харчового ланцюга збільшується концентрація вітаміну D. Масове полювання на тюленів та китів заборонене законом, тому жирні сорти риби є оптимальним джерелом вітаміну D.

1932 рік. Аскью виділив вітамін D₂ з ергостеролу (стероїду клітинної мембрани грибків ріжків).

1935 рік. Віндаус і Бок виділили та ідентифікували 7-дегідрохолестерол та вітамін D₃.

1938 рік. Ніколайсен відкрив, що вітамін D індукує всмоктування кальцію в тонкому кишечнику.

1979 рік. Стамф визначив, що більшість тканин організму містять вітамін D.

Це відкриття є відправним пунктом пошуку не тільки кальцієвих (класичних), а й неklasичних ефектів вітаміну D.

АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ

Дефіцит вітаміну D зустрічається в представників усіх рас, незалежно від географічних широт проживання, і є найбільш поширеною нутриційною недостатністю у світі. 81,8% українців страждають на дефіцит, 13,6% мають недостатність і лише 4,6% мають нормальний рівень вітаміну D у сироватці крові. Ці дані, опубліковані в 2014 році проф. В.В. Поворознюком, не втрачають своєї актуальності й дотепер [2].

В 2012 році у Варшаві відбулася науково-практична конференція «Вітамін D – мінімум, максимум, оптимум» за участю науковців із різних країн світу, на якій вирішували питання щодо затвердження рекомендованих профілактичних та лікувальних доз вітаміну D для мешканців країн Центральної Європи (див. табл. 4, 5). На конференції також було запропоновано оцінку визначеного вмісту вітаміну D в сироватці крові (табл. 1.)

Таблиця 1. Оцінка визначення вмісту 25(OH)D3 в сироватці крові		
	Вміст 25(OH)D3 в сироватці крові	
	нг/мл	нмоль/л
Дефіцит	< 20	< 50
Субоптимальний рівень (недостатність)	20–30	50–75
Оптимальний рівень (цільовий статус)	30–50	75–125
Високий вміст	50–100	125–250
Небезпечний рівень	> 100	> 250

Вітамін D відіграє важливу роль у процесах формування організму жінки від ембріонального стану до глибокої старості. Недостатність та дефіцит цього вітаміну на кожній стадії життя супроводжується розвитком дисметаболических розладів, зростанням кардіоваскулярного ризику, вірогідністю розвитку злоякісних пухлин ендометрія, молочної залози, яєчників, товстого кишечника та інших гіперпроліферативних захворювань. Існують дослідження, що підтверджують зв'язок між дефіцитом вітаміну D і функціонуванням головного мозку та процесами старіння.

Особливо чутливими групами жінок до недостатності вітаміну D є:

- дівчатка на грудному вигодовуванні;
- жінки старшого віку (зріла шкіра нездатна синтезувати достатню кількість вітаміну D, також з віком скорочується час перебування на свіжому повітрі, особливо в містах);
- особи з темною шкірою (насиченість шкіри меланіном може знижувати синтез вітаміну D до 99%) (Clemens та ін., 1982);
- жінки, які мають обмежену експозицію сонячним світлом (представниці певних релігій та професій, а також ті, хто проживає в північних широтах);
- особи, що мають захворювання, які супроводжуються порушенням засвоєння ліпідів (хвороби кишечника та печінки);
- жінки з індексом маси тіла (ІМТ) > 30 (в осіб із надмірним

вмістом жирової клітковини в організмі, вітамін D, що надходить з їжею та препаратами, в першу чергу депонується в жировій тканині).

Наразі завдяки просвітницькій роботі щодо проблеми меланоми та сучасним тенденціям збереження молодості багато жінок використовують сонцезахисні косметичні засоби не тільки у весняно-літній період, а й протягом року, що також обмежує можливості шкіри щодо синтезу вітаміну D. Існують дані, що лосьйон проти засмаги чи денний крем із сонцезахисним фактором (Sun Protection Factor, SPF) 8 та 15 скорочує продукцію клітинами шкіри вітаміну D на 97,5 та на 99,9% відповідно (Matsuoka та ін., 1987). Також, незважаючи на розробку рецептур фортифікованих продуктів (хліб, кисломолочна продукція, борошно та крупи), в Україні досі немає масового виробництва, яке може задовольнити потребу населення в харчовому вітаміні D. Продукти, що природно містять велику кількість цього вітаміну (традиційна печінка тріски, дикий лосось), не завжди доступні пересічному громадянину для щоденного вживання, а інші вітаміновмісні продукти (вершкове масло, сметана, яєчні жовтки, твердий сир) можуть негативно впливати на енергетичний обмін та кардіоваскулярний ризик (табл. 2). Ці негативні фактори стосуються майже кожного жителя України, створюючи умови для формування епідемії вітамінодефіциту.

Таблиця 2. Вміст вітаміну D в харчових продуктах [3]	
Продукти	Вміст вітаміну D
Печінка тріски в олії	400–1000 МО/ст. ложка
Лосось дикий	600–1000 МО/100 г
Оселедець в олії	800 МО/100 г
Яєчні жовтки	20–50 МО/1 жовток
Сир	7–28 МО/100 г
Коров'яче молоко	0,4–1,5 МО/100 мл
Молочні каші	60–80 МО/100 мл

МЕТАБОЛІЗМ ВІТАМІНУ D

Як відомо, існують два прекурсори активного вітаміну D – вітамін D3 (холекальциферол) та D2 (ергокальциферол). D3 синтезується в шкірі під час опромінювання ультрафіолетом. Сонячні промені ультрафіолетової частини спектру (довжина хвилі 290–315 нм) проникають у шкіру та ізомеризують 7-дегідрохолестерол у превітамін D3, який потім шляхом фотолізу конвертується в D3. Вітамін D3 також міститься в продуктах та харчових добавках. D2 походить виключно з продуктів, на його синтез сонячне опромінювання не впливає. Обидва попередники, потрапляючи в кров'яне русло, з'єднуються з вітамін-D-зв'язуючим протеїном (VDBP), який транспортує вітамін D в печінку. В гепатоцитах відбувається конвертація вітаміну D 25-гідроксилазою в 25-гідроксिवітамін D – 25(OH)D (кальцидіол), який є основною циркулюючою формою вітаміну D і біомаркером D-статусу. Кальцидіол вважається біологічно неактивним та потребує перетворення 1α-гідроксилазою в біологічно активну форму 1,25(OH)2D (кальцитріол) у внутрішній мембрані клітин проксимальних каналців нирок та в інших тканинах. Активність 1α-гідроксилази модулюється паратгормоном і фактором росту фібробластів. Гідроксиляція і 25(OH)D, і 1,25(OH)D в 24,25(OH)D3 та 1,24,25(OH)D3 є ос-

новним механізмом та першим кроком на шляху інактивації метаболітів вітаміну D, що відбувається за участю усіх клітин-мішеней [4, 5] (схема 1).

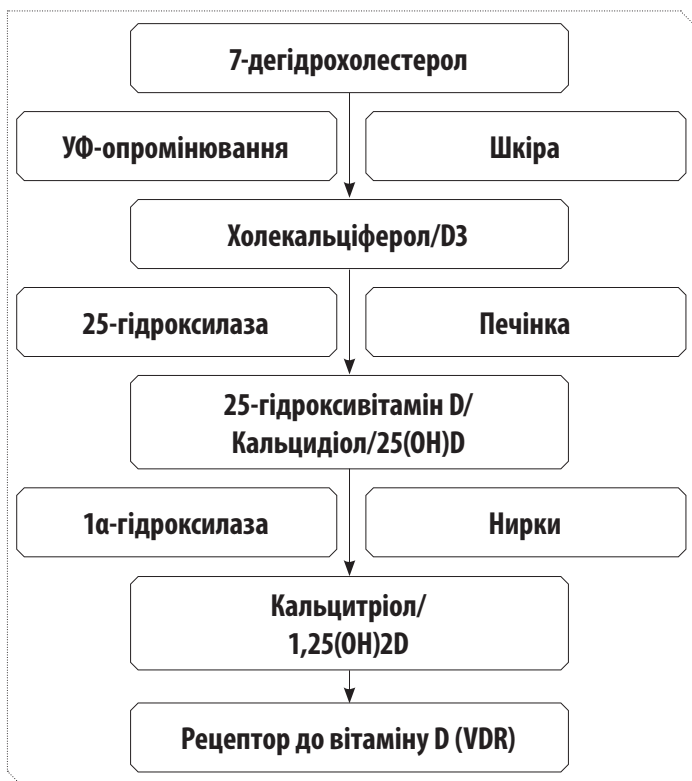


Схема 1. Метаболізм вітаміну D

На сьогодні доведено, що практично всі тканини організму експресують VDR (рецептори до вітаміну D) та виявляють 25(OH)D-1α-гідроксилазну активність (що кодується геном CYP27B1), а значить, і можливість генерувати 1,25(OH)2D поза нирками. Експресія екстрауренального CYP27B1 не залежить від впливу кальцію та, на відміну від ниркового, регулюється специфічними факторами, які включають сигнальні молекули запальної відповіді. Окрім цього, екстрауренальні тканини мають здатність катаболізувати 1,25(OH)2D шляхом експресії CYP24A1. Цей важливий механізм зменшує ауто- та паракринні сигнали 1,25(OH) і потенціальний вплив локально синтезованого гормону на циркуляцію активної форми вітаміну D, зменшуючи ризик розвитку гіпервітамінозу. Позаниркові ауто- та паракринні дії 1,25(OH)2D регулюються в залежності від доступності 25(OH)D, тканинними регуляторними факторами та анаболічно-катаболічним впливом генів CYP27B1 і CYP24A1.

На доповнення до добре вивченого впливу на кальцієво-фосфатний метаболізм та мінералізацію кісткової тканини вищезазначені механізми пояснюють плейотропну дію вітаміну D на різноманітні органи і тканини (табл. 3).

Відомо, що локальна продукція 1,25(OH)2D супроводжується його з'єднанням із VDR і відповідає за регуляцію приблизно 2000 генів, які беруть участь у здійсненні багатьох метаболічних процесів. Таким чином проявляється більшість некальцієвих властивостей вітаміну D. Є докази, що 1,25(OH)2D не тільки модулює клітинний ріст та диференціацію, але й стимулює імунну систему (продукцію бета-

Таблиця 3. Властивості вітаміну D

Класичні ефекти вітаміну D	Некласичні ефекти вітаміну D
• Кальцієвий метаболізм • Синтез паратгормону • Метаболізм фосфатів • Регуляція функції остеобластів та остеокластів	• Антипроліферативний • Апоптоз-регулюючий • Регуляція ангіогенезу • Антибактеріальний • Протизапальний • Імуномодулюючий • Нормоглікемічний • Антидепресивний • Анаболічний • Ліполітичний • Гіпотензивний

дефенсину та кателіцидину і модуляцію продукції протизапальних цитокінів IL-4, IL-5). Додатково він стимулює синтез інсуліну та активність лімфоцитів. Ці знахідки пояснюють більшість ефектів вітаміну D та його асоціацію зі зниженням факторів ризику багатьох хвороб [6].

ВПЛИВ ВІТАМІНУ D НА РЕПРОДУКТИВНИЙ СТАН ЖІНКИ

Розглянемо детальніше вплив вітаміну D на репродуктивний стан жінки в різні періоди – дитячому віці, віці менархе і підлітковому, репродуктивному віці та в періоді менопаузи.

Дитячий і підлітковий вік

Пубертат – це час бурхливих і драматичних змін, за який дитячий організм, проходячи послідовні стадії, досягає репродуктивної зрілості. Окрім генетичних факторів, загальновідомим є вплив зовнішнього середовища на становлення менархе. Крім залежності від кліматичної зони та соціоекономічних факторів, менархе пов'язане зі статусом вітаміну D. Вважається, що недостатність вітаміну D має зв'язок з розвитком ожиріння у дітей, і, як наслідок, є чинником раннього пубертату та розвитку інсулінорезистентності (IP) [7] (схема 2). Біомеханізм цієї взаємодії потенційно може спрацьовувати шляхом активації гормонів жирової тканини. Деякі дослідження свідчать про негативну асоціацію вітаміну D та концентрації гормону жирової тканини лептину, але дотепер невідомо, чи можуть лептин та адипонектин впливати на засвоєння й ефекти вітаміну D [8]. Оскільки дисбаланс продукції біологічно активних речовин жирової тканини потенційно пов'язаний із розвитком онкологічних захворювань, пошук загального підґрунтя з дефіцитом вітаміну D може дати поштовх у застосуванні вітаміну D як методу ранньої профілактики розвитку злоякісних пухлин.

Оскільки рецептори до вітаміну D були знайдені в різних частинах головного мозку, включаючи гіпоталамус, існує думка, що вітамін D є нейроендокринним регулятором гонадотропної вісі [9, 10]. Притаманна підліткам лабільність нервової системи також має стосунок до недостатності вітаміну D. Дівчата-підлітки, які отримували 50 000 МО вітаміну D на тиждень протягом 9 тижнів, під час опитування за різними шкалами депресії демонстрували суттєве зменшення ступеня проявів депресивних симптомів [11].

На базі Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України та ДУ «ІПАГ ім. О.М. Лук'янової НАМН України» було виконано експериментальне дослідження на 11 самках щурів лінії Wistar. Тварини були розподілені на дві групи: контрольну

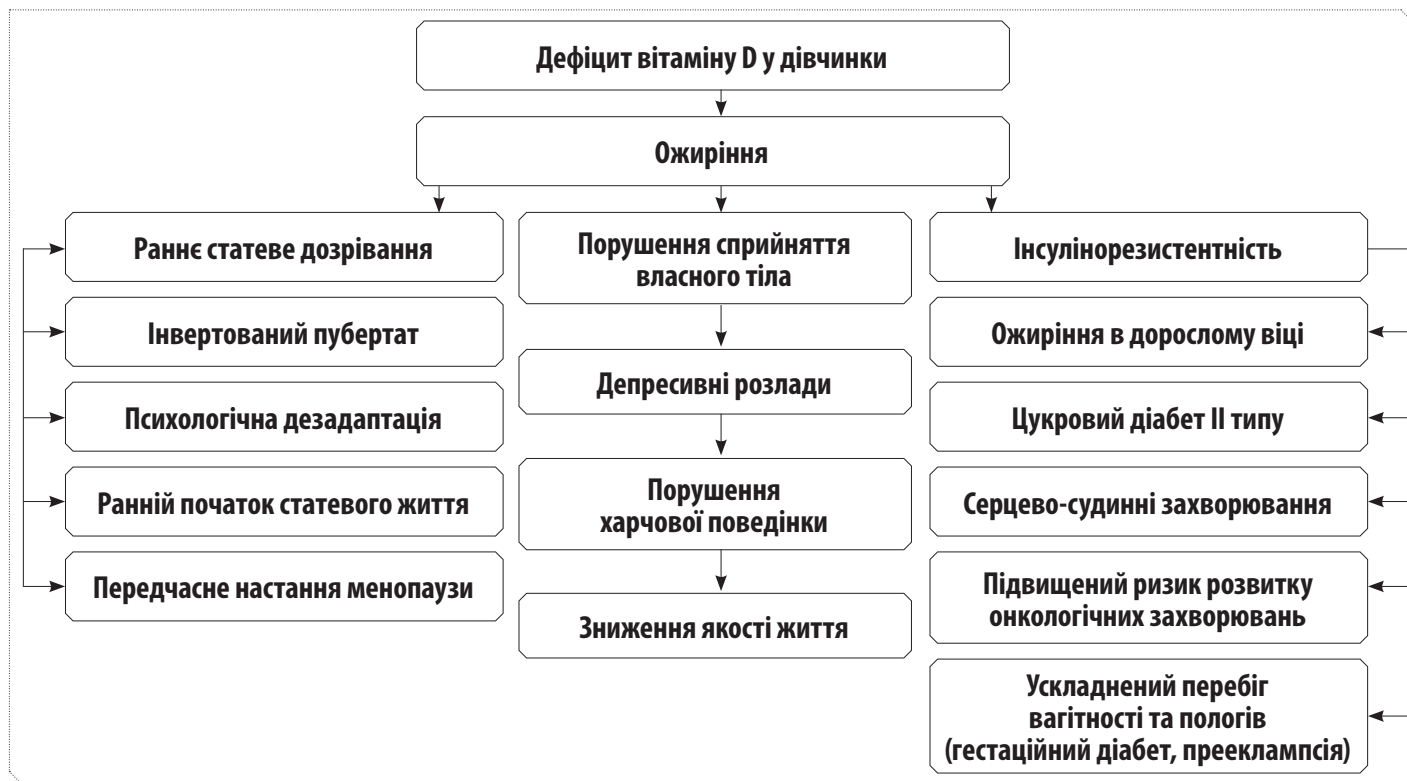


Схема 2. Вплив дефіциту вітаміну D у дівчинки на розвиток ожиріння та його наслідки

($n = 5$, інтактні тварини) (рис. 1) і групу тварин, в яких було викликано стан гіповітамінозу D ($n = 6$). Під час вивчення структури яєчників щурів із експериментальним D-гіповітамінозом у них було виявлено морфологічні особливості (рис. 2). Показано, що будова яєчників за недостатньої забезпеченості організму вітаміном D супроводжується порушенням дозрівання фолікулів, утворенням кіст, відсутністю жовтих тіл, перебудовою судинного компонента і склерозуванням строми. Отримані дані свідчать, що дефіцит вітаміну D у щурів у пубертатний період може

порушувати гіпоталамо-гіпофізарну регуляцію, а також безпосередньо брати участь у порушенні фолікулогенезу, формуванні полікістозного морфотипу яєчників (розвитку синдрому полікістозних яєчників, СПКЯ) і розвитку фолікулярних кіст [12].

Негативні наслідки дефіциту вітаміну D в дитинстві можуть супроводжувати жінку протягом усього подальшого життя, спричиняючи ІР, ожиріння, серцево-судинні та проліферативні захворювання. Встановлено, що лише 50% дівчат 9–13 років та 32% дівчат 14–18 років отримують

достатню кількість вітаміну D (200 МО або 5 мг) щоденно [13]. Таким чином, турбуючись про очікувану репродуктивну функцію дівчинки, педіатр має звертати увагу на концентрацію вітаміну D у її сироватці крові.

Репродуктивний вік

Синдром полікістозних яєчників

СПКЯ є найпоширенішою ендокринопатією серед жінок репродуктивного віку (частота в популяції – 5–14%), яка суттєво впливає на фертильність, розвиток ІР, підвищує кардіометаболічні ризики та ризик розвитку раку ендометрія. Окрім цього, жінок із фенотипом СПКЯ через алопецію, гірсутизм, акне та ожиріння часто турбують проблеми з прийняттям свого тіла, що може призводити до депресивних розладів [14]. На базі відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. О.М. Лук'янової НАМН України» було виконано дослідження щодо вивчення статусу вітаміну D у жінок із СПКЯ. В ньому взяли участь 200 жінок із СПКЯ, яких розподілили на три групи залежно від ІМТ і типу розподілу жирової тканини. При вивченні рівнів 25(ОН)D відзначено зниження середніх концентрацій головного метаболіту вітаміну D у всіх групах пацієнток із СПКЯ порівняно з контрольною. Так, за

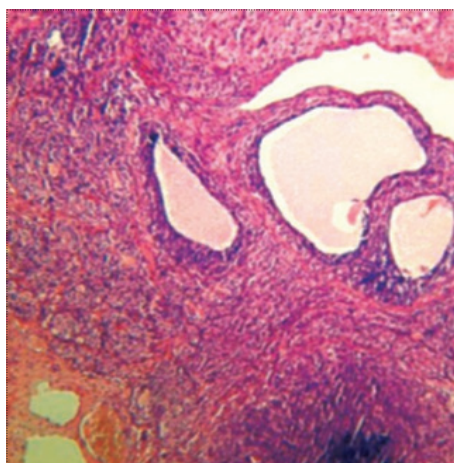


Рисунок 1. Яєчник щура контрольної групи

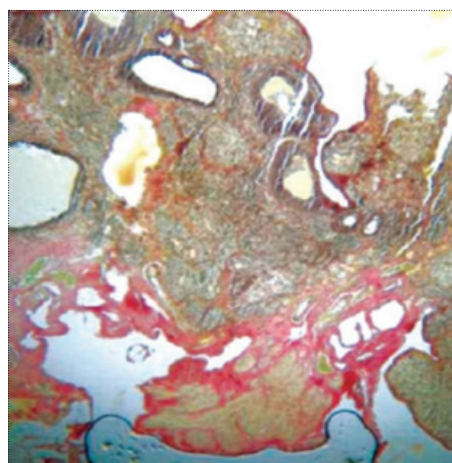


Рисунок 2. Яєчник щура з дефіцитом вітаміну D та СПКЯ

андроїдного типу ожиріння середній рівень 25(OH)D становив $43,38 \pm 4,9$ нмоль/л, за гіноїдного – $49,09 \pm 5,1$ нмоль/л, а за нормальної маси тіла – $61,1 \pm 5,9$ нмоль/л. У здорових жінок контрольної групи виявлено вірогідно вищий рівень 25(OH)D – $67,2 \pm 6,2$ нмоль/л. У пацієнток із СПКЯ відзначено високу частоту недостатності та дефіциту вітаміну D – 66,2 та 15,3% відповідно. На основі встановленого зв'язку між рівнями вітаміну D та параметрами надмірної маси тіла, такими як ІМТ і окружність талії, встановлено, що недостатність цього вітаміну може бути чинником формування метаболічних порушень, пов'язаних із зазначеною патологією [15].

Ці дані підтверджуються закордонними дослідженнями, спрямованими на пошук зв'язку між дефіцитом вітаміну D та метаболічним синдромом. Результати крос-секційного дослідження, проведеного серед індійських жінок, свідчать про те, що гіповітаміноз D дуже поширений у популяції з СПКЯ (9 із 10 жінок мають недостатність). Середній вік досліджуваних – $28,6 \pm 6,3$ року, ІМТ – $30,4 \pm 6,1$, у 80% пацієнток була виявлена ІР, що також підтверджує зв'язок з ожирінням.

Дані опитувань показують, що молодші жінки схильні нехтувати прийомом препаратів, які містять вітамін D та кальцій. Необхідність покриття потреб організму в цих речовинах має бути донесена до пацієнтки, тому що недостатність вітаміну D погіршує перебіг метаболічних аномалій, притаманних СПКЯ, підвищуючи кардіоваскулярний ризик [16].

Запальні захворювання органів малого таза

Заслугує уваги те, що недостатність вітаміну D є фактором виникнення бактеріального вагінозу (БВ) у вагітних жінок. Існують докази, що 95% вагітних з порушенням балансу мікрофлори піхви з підвищенням кількості анаеробних бактерій мають знижений рівень 25(OH)D3 в сироватці крові, що призводить до збільшення продукції прозапальних цитокінів, простагландинів, фосфоліпази A2 та може стати чинником розвитку хоріоамніоніту, невиношування вагітності та передчасного вилиття навколоплідних вод [17].

Багатовимірний регресійний логістичний аналіз, проведений у США в 2010 році, свідчить про те, що ризик розвитку БВ залежить від акушерського статусу. Недостатність вітаміну D пов'язана з БВ серед вагітних жінок, однак серед невагітних така залежність спостерігається у випадку тютюнопаління. Препарати холекальциферолу можуть відіграти роль у новій профілактичній та терапевтичній стратегії щодо БВ, а оптимізація прекоцепційної підготовки попередить розвиток захворювання серед вагітних, а також пов'язаних з ним ускладнень вагітності та пологів, таких як передчасне вилиття навколоплідних вод і травматизм тканин пологових шляхів [18].

Свій позитивний ефект на мікрофлору піхви вітамін D виявляє через індукцію кателіцидину та дефенсину. Вагітні можуть вживати до 6400 МО/день без негативних ефектів для власного здоров'я та здоров'я плода [19].

Безпліддя, невиношування вагітності, вагітність, післяпологовий період

Останнім часом проблема післяпологової депресії та пригніченості вагітних набула широкого розголосу. Навіть очікувана та бажана вагітність може стати для жінки випро-

буванням, а оскільки в нашому суспільстві існує думка про те, що молода мама не може відчувати втоми, тривоги, відсутності відчуття спорідненості зі своєю дитиною, депресія лише посилюється. Проспективне когортне дослідження 2017 року виявило позитивний зв'язок між недостатністю вітаміну D в першому триместрі та розвитком депресивних симптомів. Вищі концентрації вітаміну під час першого триместру асоційовані зі зниженням на 2% вірогідності виникнення депресії [20].

Низький рівень вітаміну D у вагітних з ожирінням чи надмірною вагою в групі ризику за гестаційним діабетом асоційований з підвищеним кардіометаболічним ризиком під час вагітності та в післяпологовому періоді. Існує припущення, що цей зв'язок опосередковується високомолекулярним адипонектином, інтерлейкіном жирової тканини [21].

Проводяться роботи з вивчення впливу вітаміну D на результати запліднення при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій. Жінки з високим вихідним рівнем 25(OH)D3 мають у 4 рази вищі шанси успішного екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) порівняно з групою з низьким рівнем. Деякі автори пропонують використовувати рівень 25(OH)D3 у фолікулярній рідині як незалежний предиктор успіху циклу ЕКЗ [22].

До початку XX століття жінки часто помирали в пологах через рахітичну деформацію таза. Рахіт, перенесений у дитинстві або остеомалія і недостатність вітаміну D в дорослому віці пов'язані з частотою виконання кесаревих розтинів. В дослідженні, яке тривало з 2005 по 2007 рік, було виявлено, що вагітним із рівнем 25(OH)D3, меншим за 37,5 нмоль/л, в 4 рази частіше був потрібен кесарів розтин, ніж жінкам із нормальним рівнем вітаміну D [23].

Оскільки вагітні є вкрай уразливими до вітамінодефіциту, особливо якщо вагітність настає на тлі супутньої гінекологічної та соматичної патології, своєчасне визначення і, за необхідності, корекція цього дефіциту суттєво покращить не лише фізичний, а й психологічний стан майбутньої матері.

Патологія молочної залози

Обсерваційні та рандомізовані дослідження свідчать про те, що сталий рівень 25(OH)D3 протягом року від 40 до 60 нг/мл ($100\text{--}150$ нмоль/л) попереджає виникнення приблизно 58 тис. нових випадків раку молочної залози (РМЗ) та 49 тис. нових випадків колоректального раку щороку, а також 75% смертей від цих захворювань у США та Канаді [24].

В іншому великому проспективному когортному дослідженні 2017 року в жінок високого ризику (з обтяженим сімейним анамнезом за РМЗ) вищий за 38,0 нг/мл рівень вітаміну D в сироватці крові та регулярний прийом препаратів, що містять вітамін D, були асоційовані з нижчою загрозою РМЗ у постменопаузі та за надмірної ваги ($\text{IMT} \geq 30$). Ці результати підтверджують гіпотезу, що препарати вітаміну D можуть бути ефективними в профілактиці РМЗ.

Достатній рівень вітаміну D вважається фактором захисту від РМЗ. Регулярний (≥ 4 разів на тиждень) прийом препаратів вітаміну D ефективніший за сонячне опромінювання, а вживання збагаченої вітаміном D їжі знижує загрозу розвитку РМЗ [25].

Соматичні захворювання

Як відомо, ожиріння є фактором ризику розвитку гіперестрогенії, гіперпластичних процесів ендометрія, як простих, так і атипових. Надмірна вага є не лише фактором ризику багатьох захворювань, але й естетичною проблемою, на яку пацієнтки звертають увагу раніше, ніж на стан здоров'я. Негативне ставлення до свого образу, того, що називають «body image» на Заході, формує психологічні проблеми та знижує якість життя жінки. Декілька досліджень описують взаємодію між вітаміном D та жировою тканиною – вважається, що ожиріння є фактором ризику недостатності вітаміну D та навпаки, дефіцит вітаміну D є кофактором патогенезу ожиріння. Препарати холекальциферолу, комбіновані з програмами втрати ваги, значно покращують чутливість тканин до інсуліну в здорових людей із ожирінням. Така комбінація є зразком персоналізованого підходу в супроводі інсулінорезистентних пацієнтів з ожирінням [26].

Вітамін D виявляє множинні ефекти, які позитивно впливають на стан серцево-судинної системи, включно з регуляцією ренін-ангіотензинової системи, секрецією інсуліну, антиангіогенним ефектом, модуляцією запальних процесів. Зі зниженням рівня вітаміну D від 60 до 20 нмоль/л відбувається підвищення кардіоваскулярного ризику [27]. Недостатність вітаміну D асоційована з розвитком дисліпідемії захворювань. Було проведено велике крос-секційне дослідження з вимірюванням рівня вітаміну D та маркерів кардіоваскулярного ризику – гомоцистеїну (Hcy), високо чутливого С-реактивного протеїну (hs-CRP), цистатину С, креатиніну, γ -глутамілтрансферази (GGT), сечової кислоти та гемоглобіну A1c (HbA1c). Серед учасниць дослідження недостатність вітаміну D була пов'язана з підвищеними рівнями всіх представлених біомаркерів. У чоловіків такого зв'язку виявлено не було.

Необхідні подальші дослідження щодо зв'язку між вітаміном D та біомаркерами і їх залежністю від довготривалого серцево-судинного ризику, які б з'ясували, чи може лікування недостатності вітаміну D покращити ці показники [28].

Гіперпроліферативні захворювання

Існують свідчення про те, що чим нижчий рівень вітаміну D, тим вища частота виникнення міом у різних етнічних групах. Недостатність вітаміну D є фактором ризику виникнення міоми матки [29]. 1,25(OH)₂D в експериментах на щурах показав свою здатність до пригнічення клітинної проліферації та формування позаклітинного матриксу в культурі тканини фіброматозного вузла, а також до зменшення об'єму міоми в досліджуваних тварин [30]. Ці експерименти підтверджуються даними літератури про те, що препарати вітаміну D уповільнюють прогресію невеликих міом у жінок із вітамінодефіцитом. Завдяки цьому медикаментозне або хірургічне лікування міоми може бути відкладене на певний час [31].

Можна зробити висновок, що вітамін D може стати ефективним, безпечним та відносно недорогим методом профілактики формування та розвитку міоми матки.

Ендометріоз виявляється у жінок репродуктивного віку незалежно від етнічної та соціальної приналежності. Це захворювання є не тільки грізною причиною неплідності, його симптоматика виявляє виражений вплив на фізичний, психологічний та соціальний комфорт жіноцтва. Домінуючий

неспецифічний симптом – біль у різних проявах – дисменорея, диспареунія, дисхезія, абдомінальний та тазовий хронічний біль, а також тривалий і прогресуючий перебіг захворювання погіршують якість життя. Вперше гіпотеза про те, що вітамін D має стосунок до розвитку ендометріозу, була протестована в 1990 році, але чіткого розуміння патогенетичного зв'язку недостатності вітаміну D та розвитку ендометріозу наразі немає. Вважають, що вітамін D може виступати інгібітором прозапального процесу. Досліди *in vitro* демонструють пригнічення проліферації Т-хелперів 1 типу, продукцію інтерлейкіну-2 та інтерферону- γ , і стимуляцію розвитку Т-хелперів 2 типу [32]. У дослідженні на щурах лікування препаратами вітаміну D спричинювало фіброз та апоптоз стромы ендометріюїдних імплантів [33]. Відповідно, призначення вітаміну D на тлі його дефіциту пацієнтці з ендометріозом може покращити ефективність лікування.

Рандомізоване та когортне клінічні дослідження, проведені в 2016 році, підтримують гіпотезу існування зворотного-пропорційного зв'язку між вітаміном D та ризиком виникнення злоякісних новоутворень. Ці результати вимагають визнання важливості запобігання розвитку раку шляхом досягнення сталого рівня вітаміну D в сироватці крові (вище за 20 нг/мл) [34].

Існують деякі дані, які демонструють, що вітамін D може бути пов'язаним зі зменшенням ризику розвитку раку через оптимізацію метаболічного профілю та зниження оксидативного стресу. В рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні 2017 року вивчався ефект препаратів вітаміну D на метаболічний статус пацієнток із гіперплазією ендометрія за результатами біопсії. Терапія препаратами вітаміну D протягом 12 місяців серед молодих жінок з гіперплазією ендометрія справляла хороший ефект на метаболізм глюкози та концентрації високочутливого С-реактивного протеїну в сироватці і загальну антиоксидантну здатність плазми. Додатково вітамін D може відігравати непряму роль у зменшенні ускладнень малігнізації ендометрія через його вплив на контроль глікемії [35].

Підвищення рівня 25-OH D до 40 нг/мл пов'язане зі значним скороченням ризику всіх інвазивних типів пухлин та пов'язаної з ними смертності, з чого можна зробити висновок, що вітамін D повинен стати одним із елементів первинної профілактики раку [34].

Менопаузальний період

Клімактеричний період – закономірне явище, що характеризує початок якісно нового етапу в житті жінки. Багато жінок елегантного віку вважають перехід у менопаузу шансом переглянути та збагатити свої стосунки з партнером через відсутність ризику небажаної вагітності, присвятити час вихованню внуків або лише собі, насолоджуючись життям та власними здобутками. Однак багато жінок у цьому періоді страждають на менопаузальні розлади, які в першу чергу клінічно проявляються припливами жару, лабільністю артеріального тиску, підвищеною емоційальною лабільністю, плаксивістю, тривожністю, пітливістю, порушенням сну та іншими нейровегетативними і психоемоційними симптомами, об'єднаними спільною назвою «клімактеричний синдром» (КС), частота якого складає 26–48% у популяції [36].

Порушення настрою – це перше, що помічають оточуючі при переході жінки в менопаузу. Вітамін D вважається нейроактивним прогормоном, який не тільки реалізує свої ефекти в тканині головного мозку, а й накопичується в ній. У науковій спільноті існують певні думки щодо ролі вітаміну D у розвитку психічних захворювань. Системне бібліографічне дослідження, що охопило всі дані щодо зв'язку вітаміну D та ментальних розладів з 1995 до 2015 року, демонструє позитивну кореляцію між рівнем вітаміну D та депресією [37].

Старіння жінки в першу чергу проявляється не зміною зовнішності, а зменшенням активності, жвавості розумових процесів, зниженням пам'яті та розумових здібностей. Дефіцит вітаміну D пов'язаний із ризиком розвитку деменції, розладом когнітивних та виконавчих функцій. Виявлено взаємозв'язок між важкою недостатністю вітаміну D (менше 30 нмоль/л) та втратою візуальної пам'яті, нижчою швидкістю обробки інформації, що не може не позначитися на повсякденному житті [38]. Недостатність вітаміну D не прискорює когнітивну регресію, але прояви її більш виразні, ніж у жінок похилого віку з нормальним рівнем вітаміну. Пороговий рівень вітаміну D у сироватці крові для підтримання ментального здоров'я, згідно з дослідженнями, склав 60 нмоль/л [39]. Щоденний прийом вітаміну D забезпечує стабільну роботу найважливішої частини нашого організму – головного мозку.

Отже, контроль та корекція вмісту вітаміну D в сироватці крові необхідні для збереження якості життя в зрілому віці та попередження ментальних розладів.

ВЛАСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

З огляду на рідкості недостатності та дефіциту вітаміну D у жінок постменопаузального віку, а також зважаючи на роль дефіциту D в генезі гіперпроліферативних та неопластичних захворювань статеві сфери, **метою** нашого дослідження стало визначення частоти дефіциту та недостатності вітаміну D у жінок із гіперпроліферативною патологією ендометрія (ГПЕ) у постменопаузі та вивчення ефективності застосування препарату Детрімакс® (США) у корекції рівня вітаміну.

Під спостереженням перебувало 123 пацієнтки віком 50–70 років (середній вік $57,3 \pm 2,43$) з ГПЕ, яким перед гістероскопією, крім стандартного передопераційного лабораторного обстеження, було визначено рівень 25(OH)D. Когорту обстежуваних із ГПЕ склали 83 пацієнтки з поліпом ендометрія, які ввійшли до складу I групи, та 40 жінок із гіперплазією ендометрія без атиpii, які сформували II групу дослідження. В контрольну, III групу дослідження ввійшли 30 пацієнток такого ж віку без ознак ГПЕ. В післяопераційному періоді методом простої рандомізації пацієнток I та II групи було поділено на підгрупи: в підгрупі Ia та IIa ввійшли відповідно 42 та 20 пацієнток, які отримували стандартний лікувальний комплекс, в підгрупі Ib та IIb – 41 та 20 жінок, яким з метою корекції недостатності та дефіциту вітаміну D було запропоновано препарат Детрімакс®, 1 таблетка якого містить 1000 МО вітаміну D. Доза Детрімакс® становила від 4 до 7 000 МО/доба та була підібрана індивідуально для кожної пацієнтки, орієнтуючись на масу тіла та підвищений рівень

25(OH)D (виникає за механізмом зворотнього зв'язку, коли недостатність вітаміну за висхідними механізмами призводить до регуляції його продукції на вищому рівні - прим. ред.).

Через 3 місяці від початку лікування було проведено повторне визначення рівня 25(OH)D та ефективності проведеної терапії.

Згідно з результатами нашого дослідження, рівень вітаміну D, який відповідав нормі, був низьким у всіх групах жінок. Однак найменшу частоту пацієнток з нормальним рівнем вітаміну D було визначено в II групі дослідження – він відповідав нормі лише у 1 пацієнтки (2,5%), тоді як в I та контрольній групі кількість пацієнток з нормальним показником 25(OH)D була більшою (12 (14,5%) і 16 (53,3%) жінок відповідно). Слід зазначити, що в контрольній групі відсоток жінок із нормальним рівнем 25(OH)D був більшим не лише по відношенню до II групи, а й відносно I групи ($p_{1-2,3;2-3} < 0,05$).

Частота діагностованого дефіциту вітаміну D була вищою в II групі дослідження порівняно з I та контрольною групою – у 19 (47,5%) пацієнток було діагностовано рівень 25(OH)D, нижчий за 50 нмоль/л, в той час як у I групі дефіцит було визначено у 7 (8,4%) жінок, в контрольній – у 2 (6,7%) ($p_{1-2,3} < 0,05$). Звертала на себе увагу велика кількість пацієнток із недостатнім рівнем 25(OH)D в I групі дослідження – 64 (77,1%) жінки, що було більше порівняно з контрольною та II групою, адже недостатність вітаміну D було виявлено у 12 (40%) пацієнток контрольної та 20 (50%) пацієнток II групи ($p_{1-2,3} < 0,05$).

Середній рівень 25(OH)D у всіх пацієнток досліджуванних груп був нижчим за норму. В I групі він склав $60 \pm 2,54$ нмоль/л та був нижчим порівняно з середнім значенням контрольної групи, в якій даний показник складав $69,1 \pm 2,28$ нмоль/л, однак вищим порівняно з II групою, де середнє значення 25(OH)D склало $51 \pm 2,15$ нмоль/л ($p_{1-2,1-3,2-3} < 0,05$).

Проаналізувавши показники 25(OH)D через 3 місяці після лікування, ми відзначили достовірне підвищення його рівня в пацієнток тих груп, що отримували Детрімакс®, тоді як у групах, які не отримували даний препарат, рівень 25(OH)D залишався стабільно низьким. В Ib групі середнє значення 25(OH)D через 3 місяці від початку лікування склало $76,6 \pm 2,43$ нмоль/л і було вищим порівняно зі значенням до лікування – $60,92 \pm 2,44$ нмоль/л та з середнім значенням Ia групи – $61,43 \pm 2,19$ нмоль/л ($p_{1-2,3} < 0,05$). Подібні зміни були відзначені і в IIb групі, де середнє значення 25(OH)D через 3 місяці від початку лікування збільшилось з $50,24 \pm 3,43$ до $78,2 \pm 2,56$ нмоль/л та було вищим порівняно з середнім показником IIa групи, який склав $52,37 \pm 2,45$ нмоль/л ($p_{1-2,3} < 0,05$). В контрольній групі також було відзначено підвищення рівня 25(OH)D, середнє значення якого збільшилось з $69,1 \pm 2,28$ до $79,7 \pm 2,15$ нмоль/л ($p < 0,05$).

Після корекції рівня вітаміну D пацієнткам усіх груп з профілактичною метою було призначено Детрімакс® у дозі 1000 мг/доба.

Отримані результати свідчать про досить високий рівень недостатності та дефіциту вітаміну D у пацієнток із ГПЕ в постменопаузі, а також вищий рівень дефіциту вітаміну D у пацієнток із гіперплазією ендометрія порівняно з

жінками, патологія ендометрія в яких обмежується лише поліпом. Це може свідчити про те, що дефіцит вітаміну D відіграє певну роль в генезі ГПЕ, тому корекція рівня цього вітаміну може профілакувати розвиток ГПЕ в постменопаузі.

Проведене дослідження підтверджує нормалізацію рівня вітаміну D у пацієнток, які отримували Детрімаск®, що свідчить про його ефективність в корекції недостатності та дефіциту вітаміну D.

ЛІКУВАЛЬНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Рекомендації та керівництва з використання та дозування вітаміну D, опубліковані до 2018 року включно, стосуються лише його ефектів, що пов'язані з кістковим метаболізмом. З огляду на те, що ця речовина знаходить все більше застосувань у різних сферах медицини та різних нозологіях, доцільним є перегляд існуючих протоколів лікування та внесення до них препаратів, що містять вітамін D. Підбір дози та шляху введення препарату має здійснюватися з урахуванням основного захворювання пацієнтки, географічного розташування місця проживання, умов роботи, типу харчування та дозволів, пігментації шкіри, віку та релігійних практик (табл. 4, 5). Перевага має віддаватися пероральному застосуванню.

Даних щодо виникнення інтоксикації після призначення максимальних доз дуже мало. Існують свідчення, що

симптомний гіпервітаміноз виникає при парентеральному неконтрольованому введенні препаратів вітаміну D. Також передумовою інтоксикації можуть стати захворювання печінки та нирок і часта експозиція ультрафіолету в соляріях. Завдяки ліпофільній природі речовина розподіляється по жировій тканині, і в таких умовах період напівжиття складає 2 місяці, тоді як у сироватці – 15 днів. Для того, щоб виникла інтоксикація, концентрація 25(OH)D3 в плазмі має зрости до 750 нмоль/л, однак позначка 250 нмоль/л використовується для того, щоб упевнитись, що цю «безпечну межу» не перетнуть під час лікування. Незважаючи на це, симптоми гіпервітамінозу (гіперкальціємія, нефролітіаз, поліурія, полідипсія, блювання, анорексія, закрепи, головні болі, артеріальна гіпертензія) можуть виникнути і без критичного підвищення 25(OH)D3 в сироватці, але такі випадки є спорадичними.

За пацієнтами, які отримують субмаксимальні та максимальні дози препарату, необхідно спостерігати, використовуючи вимірювання добової екскреції вітаміну D з сечею, яка не може перевищувати 250 мг [40].

ВИСНОВКИ

Завдяки безперервному науковому та творчому пошуку дослідників протягом останніх 99 років препарати вітаміну D знаходять все більше застосувань – від класичної профілактики

рахіту та остеомалачії до попередження злоякісних новоутворень і психічних захворювань.

Заохочення пацієнток вживати препарати, що містять вітамін D, та щорічне тестування для виявлення D-статусу має потенціал стати сучасним методом профілактики міоми матки, раку ендометрія та молочної залози, ожиріння, СПКЯ. Харчові добавки та медикаменти, які містять холекальциферол, що є найменш токсичним жиророзчинним вітаміном, за регулярного прийому зменшують ризик прогресування метаболічних розладів при СПКЯ, сприяють правильному формуванню кісток таза в дівчат, попереджують розвиток післяпологової депресії та затримують процеси старіння і зниження когнітивних функцій з віком, покращуючи якість життя загалом.

Доцільно проводити тестування на рівень вітаміну D (25(OH)D3) сироватки крові в таких категоріях населення:

- ❖ дівчата дошкільного та раннього шкільного віку;
- ❖ дівчата в препубертаті та з початком менархе;
- ❖ жінки, які планують вагітність;
- ❖ жінки, які живуть чи працюють, маючи обмежений доступ до сонячного світла;
- ❖ жінки менопаузального віку;
- ❖ вагітні;
- ❖ жінки з СПКЯ;
- ❖ жінки з міомою матки;
- ❖ жінки з гіперплазією ендометрія;
- ❖ особи з онкологічними захворюваннями;
- ❖ особи з надмірною вагою та ожирінням.

При виявленні недостатності та дефіциту вітаміну D необхідно застосовувати засоби, що містять холекальциферол (наприклад, препарат Детрімаск® 1000 МО (25 мкг)), дозовані в залежності від маси тіла та рівня вітаміну D (25(OH)D3) в сироватці крові. В разі застосування Детрімаск® підбір необхідної дози є дуже зручним, оскільки 1 капсула містить 1000 МО вітаміну D3. У складі Детрімаск® вітамін D3 розчинений у рослинній олії сафлора красильного, яка поліпшує засвоєння холекальциферолу, а також є джерелом вітаміну Е та омега-6 жирних кислот, що чинять позитивний вплив на ліпідний обмін у пацієнтів із гіперхолестеринемією.

Таблиця 4. Лікування та профілактика діагностованого дефіциту вітаміну D (нижче 20 нг/мл або 50 нмоль/л) [3]

Група населення	Рекомендована лікувальна доза	Рекомендована профілактична доза
Новонароджені (до 1 міс)	1000 МО/доба (25 мкг/день)	400 МЕ/доба (10 мкг/день)
Немовлята (до 1 року)	1000–3000 МО/доба (25–75 мкг/день), в залежності від маси тіла	600 МЕ/доба (15 мкг/день)
Дівчата та підлітки (1–18 років)	3000–5000 МО/доба (75–125 мкг/день), в залежності від маси тіла	600–1000 МЕ/доба (15–25 мкг/день)
Дорослі та жінки літнього віку	7000–10000 МО/доба (175–250 мкг/день), в залежності від маси тіла або	800–2000 МЕ/доба (20–50 мкг/день)
	50000 МО/тиждень (1250 мкг/тиждень)	Літні (65 років і старші) – 800–2000 МЕ/доба (20–50 мкг/день) Вагітні та жінки, які планують вагітність – 1500–2000 МО/доба (37,5–50 мкг/день)

Таблиця 5. Рекомендоване споживання вітаміну D в групах ризику його дефіциту (профілактична доза) [3]

Група ризику	Рекомендована доза
Недоношені	400–800 МЕ/доба (10–20 мкг/день)
Дівчата та підлітки з ожирінням	1200–2000 МО/доба (30–50 мкг/день)
Дорослі та літні жінки з ожирінням	1600–4000 МО/доба (40–100 мкг/день)
Жінки, що працюють в нічну зміну, темної шкіри, представниці певних релігійних груп	1000–2000 МО/доба (25–50 мкг/день)

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Holick, M.F.
Evolution and function of vitamin D. Springer. Berlin. Heidelberg (2003).
2. Поворознюк, В.В.
Дефіцит вітаміну D у населення України та чинники ризику його розвитку / В.В. Поворознюк, Н.І. Балацька // Репродуктивна ендокринологія. — 2013. — № 5 (13). — С. 7–13.
Povorozniuk, V.V., Balatska, N.I.
"Vitamin D deficiency in Ukrainian population and risk factors for its development." *Reproductive Endocrinology* 5.13 (2013): 7–13.
3. Pludowski, P., et al.
"Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency." *Endokrynologia Polska* 64.4 (2013): 319–27.
4. Idris Guessous.
"Role of Vitamin D Deficiency in Extraskelatal Complications: Predictor of Health Outcome or Marker of Health Status?" *BioMed Research International* 2015 (2015), Article ID 563403.
5. Lugg, S.T., Howells, P.A., Thickett, D.R.
"Optimal Vitamin D Supplementation Levels for Cardiovascular Disease Protection." *Disease Markers* 2015 (2015), Article ID 864370.
6. Pludowski, P., et al.
"Vitamin D supplementation guidelines." *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 175 (2018): 125–35.
7. Lee, J.M., Appugliese, D., Kaciroti, N., et al.
"Weight status in young girls and the onset of puberty." *Pediatrics* 119.3 (2007): e624–e30.
8. Yura, S., Ogawa, Y., Sagawa, N., et al.
"Accelerated puberty and late-onset hypothalamic hypogonadism in female transgenic skinny mice overexpressing leptin." *The Journal of Clinical Investigation* 105.6 (2000): 749–55.
9. Eyles, D.W., Smith, S., Kinobe, R., et al.
"Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain." *Journal of Chemical Neuroanatomy* 29.1 (2005): 21–30.
10. Villamor, E., Marin, C., Mora-Plazas, M., Baylin, A.
"Vitamin D deficiency and age at menarche: a prospective study." *The American Journal of Clinical Nutrition* 94.4 (2011): 1020–5.
11. Afsane Bahrami, Seyed Reza Mazloun, Shahrokh Maghsoudi, et al.
"High Dose Vitamin D Supplementation Is Associated With a Reduction in Depression Score Among Adolescent Girls: A Nine-Week Follow-Up Study." *Journal of Dietary Supplements* 15.2 (2017): 173–82.
12. Татарчук, Т.Ф.
Морфологические особенности яичников крыс при экспериментальном D3 гиповитаминозе / Т.Ф. Татарчук, Т.Д. Задорожная, И.Н. Капшук и др. // Здоровье женщины. — 2015. — №1 (97). — С. 195–198.
Tatarchuk, T.F., Zadorozhna, T.D., Kapshuk, I.N., et al.
"Morphological features of ovarian rats with experimental D3 hypovitaminosis." *Women's Health* 1.97 (2015): 195–8.
13. Moore, C., Murphy, M.M., Keast, D.R., Holick, M.F.
"Vitamin D intake in the United States." *Journal of the American Dietetic Association* 104.6 (2004): 980–3.
14. Калугина, Л.В.
Опыт лечения синдрома поликистозных яичников // Л.В. Калугина, О.А. Ефименко // Репродуктивная эндокринология. — 2012. — №4 (12). — С. 74–78.
Kalugina, L.V., Yefimenko, O.A.
"Experience of treatment of polycystic ovary syndrome." *Reproductive endocrinology* 4.12 (2012): 74–8.
15. Ганжий, І.Ю.
Клініко-патогенетичне обґрунтування профілактики та лікування синдрому полікістозних яєчників у жінок різних вікових груп : автореф. дис. ... канд. мед. наук / І.Ю. Ганжий; ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». — Київ, 2013. — 36 с.
Ganzhii, I.Y.
Clinical and pathogenetic substantiation of prevention and treatment of polycystic ovary syndrome in women of different age groups. Thesis abstract for PhD degree. Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine. Kyiv (2013): 36 p.
16. Kumar, A., et al.
"Correlation of Vitamin D with Metabolic Parameters in Polycystic Ovarian Syndrome." *Journal of Family Medicine and Primary Care* 6.1 (2017): 115–9.
17. Dunlop, A.L., Taylor, R.N., et al.
"Maternal Vitamin D, Folate, and Polyunsaturated Fatty Acid Status and Bacterial Vaginosis during Pregnancy." *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology* 2011 (2011), Article ID 216217.
18. Hensel, K.J., et al.
"Pregnancy-specific association of vitamin D deficiency and bacterial vaginosis." *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 204.1 (2011): 41.e1.
19. Grant, W.B.
"Adequate Vitamin D during Pregnancy Reduces the Risk of Premature Birth by Reducing Placental Colonization by Bacterial Vaginosis Species." *mBio* 2.2 (2011).
20. Cunha Figueiredo, Amanda C., et al.
"Association between plasma concentrations of vitamin D metabolites and depressive symptoms throughout pregnancy in a prospective cohort of Brazilian women." *Journal of Psychiatric Research* 95 (2017): 1–8.
21. Mousa, A., et al.
"Relationship between vitamin D and gestational diabetes in overweight or obese pregnant women may be mediated by adiponectin." *Molecular nutrition* 61.11 (2017): 1700488.
22. Ozkan, S., Jindal, S., Greenseed, K., et al.
"Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization." *Fertil Steril* 94.4 (2009): 1314–9.
23. Merewood, A., Mehta, S.D., Chen, T.C., et al.
"Association between Vitamin D Deficiency and Primary Cesarean Section." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 94.3 (2009): 940–5.
24. Garland, C.F., Gorham, E.D., Mohr, S.B., Garland, F.C.
"Vitamin D for cancer prevention: global perspective." *Annals of epidemiology* 19.7 (2009): 468–83.
25. O'Brien, K.M., et al.
"Serum Vitamin D and Risk of Breast Cancer within Five Years." *Environmental Health Perspectives* 125.7 (2017): 077004.
26. Mousa, A., Naderpoor, N., de Courten, M.P., et al.
"Vitamin D supplementation has no effect on insulin sensitivity or secretion in vitamin D-deficient, overweight or obese adults: a randomized placebo-controlled trial." *Am J Clin Nutr* 105.6 (2017): 1372–81.
27. Wang, L., et al.
"Circulating Levels of 25Hydroxy-Vitamin D and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Prospective Studies." *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes* 5.6 (2012): 819–29.
28. Faridi, K.F., et al.
"Vitamin D Deficiency and Non-Lipid Biomarkers of Cardiovascular Risk." *Archives of Medical Science : AMS* 13.4 (2017): 732–7.
29. Sabry, M., Halder, S., Ait Allah, A., et al.
"Serum vitamin D3 level inversely correlates with uterine fibroid volume in different ethnic groups: a cross-sectional observational study" *International Journal of Women's Health* 5 (2013): 93–100.
30. Baird, D.D., Hill, M.C., Schectman, J.M., Hollis, B.W.
"Vitamin D and Risk of Uterine Fibroids." *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 24.3 (2013): 447–53.
31. Ciavattini, A., Delli Carpini, G., Serri, M., et al.
"Hypovitaminosis D and "small burden" uterine fibroids: Opportunity for a vitamin D supplementation." *Medicine* 95.52 (2016): e5698.
32. Harris, H.R., Chavarro, J.E., Malspeis, S., et al.
"Dairy-Food, Calcium, Magnesium, and Vitamin D Intake and Endometriosis: A Prospective Cohort Study." *American Journal of Epidemiology* 177.5 (2013): 420–30.
33. Manal A. Abbasa, et al.
"Regression of endometrial implants treated with vitamin D3 in a rat model of endometriosis." *European Journal of Pharmacology* 715.1–3 (2013): 72–5.
34. McDonnell, S.L., Baggerly, C., French, C.B., et al.
"Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations ≥ 40 ng/ml Are Associated with $>65\%$ Lower Cancer Risk: Pooled Analysis of Randomized Trial and Prospective Cohort Study." *PLoS ONE* 11.4 (2016): e0152441.
35. Tabassi, Z., Bagheri, S., Samimi, M., et al.
"Clinical and Metabolic Response to Vitamin D Supplementation in Endometrial Hyperplasia: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial." *HORM CANC* 8 (2017): 185.
36. Яроцкая, Н.В.
Возможности применения мелатонина в гинекологии // Н.В. Яроцкая, Е. В. Занько // Эндокринная гинекология. — 2017. — №34 (17). — С. 96–100.
Iarotska, N.V., Zanko, E.V.
"Possibilities of the use of melatonin in gynecology." *Endocrine gynecology* 34.17 (2017): 96–100.
37. Miodownik, C., Robinson, S., Lerner, V.
"Association Between Vitamin D Serum Level and Depression." *Current Psychopharmacology* 5.1 (2016): 4–12.
38. Kuma, E., Soni, M., Littlejohns, T. J., et al.
"Vitamin D and Memory Decline: Two Population-Based Prospective Studies." *Journal of Alzheimer's Disease* 50.4 (2016): 1099–108.
39. Van Schoor, N., Comijs, H., Llewellyn, D., Lips, P.
"Cross-sectional and longitudinal associations between serum 25-hydroxyvitamin D and cognitive functioning." *International Psychogeriatrics* 28.5 (2016): 759–68.
40. Rinkesh Kumar Bansal, Pankaj Tyagi, Praveen Sharma.
"Iatrogenic hypervitaminosis D as an unusual cause of persistent vomiting: a case report." *Journal of Medical Case Reports* 8.1 (2014): 1. □

ВІТАМІН D-ДЕФІЦИТНІ СТАНИ В ГЕНЕЗІ ПОРУШЕНЬ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., професор, член-кор. НАМН України, заст.. директора з наукової роботи, зав. відділенням ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. О.М. Лук'янової НАМН України»

К.Д. Дейнюк, лікар-інтерн кафедри акушерства, гінекології та перинатології НМАПО ім. П.Л. Шупика

О.В. Занько, аспірант відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. О.М. Лук'янової НАМН України»

Т.І. Юско, мол. наук. співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. О.М. Лук'янової НАМН України»

В.О. Тарнопольська, лікар акушер-гінеколог Житомирського перинатального центру

Завдяки безперервному науковому та творчому пошуку дослідників протягом останніх майже ста років препарати вітаміну D знаходять все більше застосувань – від класичної профілактики рахіту та остеомалії до попередження злоякісних новоутворень і психічних захворювань. У статті розглядаються питання застосування вітаміну D в генезі порушень здоров'я жінки, а також його вплив на стан жінки в різні періоди – дитячому віці, віці менархе і підлітковому, репродуктивному віці та в період менопаузи.

Детально розглядається вплив недостатності вітаміну D на низку захворювань, зокрема, запальні захворювання органів малого таза, патологію молочної залози, гіперпроліферативні захворювання. Наводяться результати власного дослідження, яке підтверджує нормалізацію рівня вітаміну D у пацієнток, котрі отримували препарат, який містить холекальциферол, що свідчить про його ефективність в корекції недостатності та дефіциту вітаміну D.

Як підкреслюють автори статті, заохочення пацієнток вживати препарати, що містять вітамін D, та щорічне тестування для виявлення D-статусу має потенціал стати сучасним методом профілактики міоми матки, раку ендометрія та молочної залози, ожиріння, синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ). Харчові добавки та медикаменти, які містять холекальциферол, що є найменш токсичним жиророзчинним вітаміном, за регулярного прийому зменшують ризик прогресування метаболічних розладів при СПКЯ, сприяють правильному формуванню кісток таза в дівчат, попереджують розвиток післяпологової депресії та затримують процеси старіння і зниження когнітивних функцій з віком, покращуючи якість життя загалом.

Доцільно проводити тестування на рівень вітаміну D (25(OH)D3) сироватки крові в низки категорій населення, зокрема, в жінок, які планують вагітність, вагітних та хворих на гіперпроліферативні захворювання. При виявленні недостатності та дефіциту вітаміну D необхідно застосовувати препарати, що містять холекальциферол, з дозуванням у залежності від маси тіла та вмісту вітаміну D в сироватці крові.

Ключові слова: вітамін D, недостатність вітаміну D, дефіцит вітаміну D, репродуктивне здоров'я, холекальциферол.

ВИТАМІН D-ДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ В ГЕНЕЗИСЕ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИНЫ

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заместитель директора по научной работе, заведующая отделением эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»

К.Д. Дейнюк, врач-интерн кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии НМАПО им. П.Л. Шупика

О.В. Занько, аспирант отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»

Т.И. Юско, мл. науч. сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»

В.О. Тарнопольская, врач акушер-гинеколог Житомирского перинатального центра

Благодаря непрерывному научному и творческому поиску исследователей в течение последних почти ста лет препараты витамина D находят все больше применений – от классической профилактики рахита и остеомалации до предупреждения злокачественных новообразований и психических заболеваний. В статье рассматриваются вопросы применения витамина D в генезисе нарушений репродуктивного здоровья женщины, а также его влияние на состояние женщины в разные периоды – детском возрасте, возрасте менархе и подростковом, репродуктивном возрасте и в период менопаузы.

Подробно рассматривается влияние недостаточности витамина D на ряд заболеваний, в частности, воспалительные заболевания органов малого таза, патологию молочной железы, гиперпролиферативные заболевания. Приводятся результаты собственного исследования, которое подтверждает нормализацию уровня витамина D у пациенток, получавших препарат, содержащий холекальциферол, что свидетельствует о его эффективности в коррекции недостаточности и дефицита витамина D.

Как подчеркивают авторы статьи, поощрение пациенток применять препараты, содержащие витамин D, и ежегодное тестирование для выявления D-статуса имеет потенциал стать современным методом профилактики миомы матки, рака эндометрия и молочной железы, ожирения, синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). Пищевые добавки и медикаменты, содержащие холекальциферол, который является наименее токсичным жирорастворимым витамином, при регулярном приеме уменьшают риск прогрессирования метаболіческих расстройств при СПКЯ, способствуют правильному формированию костей таза у девочек, предупреждают развитие послеродовой депрессии и замедляют процессы старения и снижения когнитивных функций с возрастом, улучшая качество жизни в целом.

Целесообразно проводить тестирование на уровень витамина D (25(OH)D3) сыворотки крови у ряда категорий населения, в частности, у женщин, планирующих беременность, беременных и страдающих гиперпролиферативными заболеваниями. При обнаружении недостаточности и дефицита витамина D необходимо применять препараты, содержащие холекальциферол, с дозировкой в зависимости от массы тела и содержания витамина D в сыворотке крови.

Ключевые слова: витамин D, недостаточность витамина D, дефицит витамина D, репродуктивное здоровье, холекальциферол.

VITAMIN D-DEFICIENCY STATES IN THE GENESIS OF WOMAN REPRODUCTIVE HEALTH DISORDERS

T.F. Tatarchuk, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, deputy director for research work, head of the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"

K.D. Deyniuk, intern of the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, P.L. Shupik NMAPE

O.V. Zanko, postgraduate student at the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"

T.I. Yusko, junior researcher at the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"

V.O. Tarnopolska, obstetrician gynecologist at Zhytomyr Perinatal Centre

Thanks to the continuous scientific and creative search for researchers over the past almost hundred years, vitamin D preparations are finding increasing uses, from classical prevention of rickets and osteomalacia to the prevention of malignant neoplasms and mental illnesses. The article discusses the use of vitamin D in the genesis of women reproductive health disorders, as well as its impact on the condition of women in different periods - childhood, the age of menarche and adolescence, the reproductive age and the menopause.

The influence of vitamin D deficiency on a number of diseases, in particular, inflammatory diseases of the pelvic organs, breast pathology, hyperproliferative diseases is considered in detail. The results of authors' study, which confirms the normalization of vitamin D levels in patients who received the drug containing cholecalciferol, are indicative of its effectiveness in correcting vitamin D deficiency.

As the authors of the article emphasize, encouraging patients to use preparations containing vitamin D and annual testing for D-status detection has the potential to become a modern method of preventing uterine fibroids, endometrial and breast cancer, obesity, and polycystic ovary syndrome (PCOS). Nutritional supplements and medicines containing cholecalciferol, which is the least toxic fat-soluble vitamin, with regular intake reduce the risk of progression of metabolic disorders in PCOS, promote the proper formation of pelvic bones in girls, prevent the development of postpartum depression and slow the aging and cognitive decline with age, quality of life in general.

It is advisable to test for vitamin D (25(OH)D3) serum levels in a number of population categories, in particular, for women planning pregnancy, pregnant women and women with hyperproliferative diseases. When vitamin D deficiency is detected, it is necessary to use preparations containing cholecalciferol, with dosage depending on body weight and vitamin D content in the blood serum.

Keywords: vitamin D, vitamin D deficiency, reproductive health, cholecalciferol.