



ВИТАМИН D И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ

© И.В. Горелова¹, П.В. Попова^{1,2*}, М.В. Рулёв¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Институт перинатологии и педиатрии, Москва, Россия

²Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Недостаточность и дефицит витамина D у женщин с бесплодием встречаются чаще, чем в популяции. Однако мы до сих пор не знаем точных механизмов участия витамина D в регуляции репродуктивной функции. Целью данного исследования является анализ современных литературных данных о роли витамина D в регуляции репродуктивной функции и его влиянии на результаты использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) при лечении бесплодия.

Был проведен поиск литературных источников, опубликованных в базе данных NSBI PubMed, Medline и др. с глубиной поиска до 20 лет. Было изучено 135 источников по данной теме, из которых 54 были включены в анализ. В обзоре представлены данные, полученные в работах на животных, *in vitro* и в клинических исследованиях. Так, отсутствие витамина D приводило в резкому снижению фертильности как у самок, так и самцов крыс и мышей за счет развития гипокальциемии. Работы, проведенные *in vitro*, описывают его участие в рецептивной трансформации эндометрия и в формировании иммунного ответа во время имплантации эмбриона. При этом клинические исследования часто показывают противоречивые результаты. У мужчин не получено однозначных данных о влиянии уровня витамина D на показатели спермограммы, но продемонстрировано снижение частоты наступления беременности при индукции овуляции в парах, где у мужчины было выявлено дефицитное состояние. Метаанализ, опубликованный в 2017 г., показал снижение частоты наступления беременности и родов в результате применения ВРТ у женщин с низким уровнем витамина D. При этом авторам не удалось установить, связано ли это с действием витамина D на качество ооцита или на эндометрий. Возможно, что его влияние на фертильность реализуется не при всех формах бесплодия. Например, при ановуляторном бесплодии, обусловленном синдромом поликистозных яичников, дефицит витамина D оказывает негативное влияние на частоту наступления беременности как в циклах стимуляции овуляции, так и при применении ВРТ, а его восполнение может приводить к повышению частоты наступления беременности. При идиопатическом бесплодии такой связи выявлено не было.

Таким образом, роль витамина D в патогенезе бесплодия требует дальнейшего изучения, так же как и возможности терапии с целью повышения эффективности методов лечения бесплодия и программ ВРТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: витамин D; бесплодие; вспомогательные репродуктивные технологии; синдром поликистозных яичников.

VITAMIN D AND REPRODUCTIVE HEALTH

© Inga V. Gorelova¹, Polina V. Popova^{1,2*}, Maxim V. Rulev¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Institute of Perinatology and Pediatrics, Moscow, Russia

²St Petersburg Pavlov State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Vitamin D insufficiency and deficiency in women with infertility is more common than in the population. However, we still do not know the exact mechanisms for the participation of vitamin D in the regulation of reproductive function. The purpose of this study is to analyze actual literature data on the role of vitamin D in the regulation of reproductive system and its influence on using of assisted reproductive technologies for the treatment of infertility. A search was carried out for literary sources published in the NSBI database PubMed, Medline, and others with a search depth of up to 20 years. 135 sources on this topic were studied, of which 54 were included in the analysis. The review presents data obtained in animal studies, *in vitro* and in clinical studies. Thus, the absence of vitamin D resulted in a dramatical decrease in fertility in both female and male rats and mice, due to the development of hypocalcemia. *In vitro* studies describe its involvement in the receptive transformation of the endometrium and in the regulation of the immune response during embryo implantation. However, clinical studies often show conflicting results. There is no unequivocal data on the effect of vitamin D levels on spermogram parameters, but a decrease in the pregnancy rate was shown when ovulation was induced in pairs, where a vitamin D deficiency was revealed in men. A meta-analysis published in 2017 showed a decrease in the pregnancy and live birth rate in women with low levels of vitamin D after the use of assisted reproductive technologies (ART). It was not possible to establish whether this decrease depends on oocyte quality or endometrium. There is an opportunity that the effect of vitamin D deficiency on

fertility will not come with all forms of infertility. For example, in women with anovulation due to polycystic ovary syndrome, vitamin D deficiency is demonstrated to decrease pregnancy rate in ovulation induction cycles and in ART. Such relationship was not found in women with unexplained infertility.

Thus, the role of vitamin D in the pathogenesis of infertility requires further study, as well as the possibilities of therapy in order to increase the effectiveness of infertility treatment methods and assisted reproductive technology programs.

KEYWORDS: *vitamin D; infertility; assisted reproductive technologies; polycystic ovary syndrome.*

ВВЕДЕНИЕ

Рецепторы к витамину D обнаружены во всех органах репродуктивной системы как у женщин, так и у мужчин. На основании имеющихся данных складывается впечатление о том, что он участвует во многих процессах регуляции фертильности: от синтеза половых гормонов (в частности, прогестерона) до имплантации эмбриона. Роль витамина D активно изучается при гинекологических заболеваниях, оказывающих влияние на наступление беременности: это синдром поликистозных яичников (СПКЯ), эндометриоз, первичная недостаточность яичников, миома матки и онкологические заболевания. Однако на сегодняшний день мы не можем сделать однозначных выводов о связи уровня витамина D с бесплодием и эффективностью его лечения [1]. Далее представлен обзор исследований, изучающих участие витамина D в формировании женского и мужского бесплодия, а также его влияние на эффективность лечения, в том числе с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ современных литературных данных о роли витамина D в регуляции репродуктивной функции и его влиянии на результаты использования ВРТ при лечении бесплодия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск литературных источников, опубликованных в базе данных NSBI PubMed, Medline и др. с глубиной поиска до 20 лет. Было проанализировано 135 источников по данной теме, из которых 54 были включены в данный обзор. Для расширения поиска использовались ссылки из некоторых статей.

ВИТАМИН D И РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ ЖЕНЩИН

Недостаточность и дефицит витамина D встречаются у 60% взрослых [2]. Среди пациенток с бесплодием были получены еще более значимые цифры: в итальянском исследовании низкие уровни витамина D были описаны у 77,4% женщин [3], в немецком — у 81,3% и 98,2% в зависимости от центра [4]. Точные механизмы участия витамина D в реализации репродуктивной функции остаются не до конца изученными. Большинство имеющихся на сегодняшний день данных было получено в исследованиях на животных и *in vitro*.

В экспериментах на животных была продемонстрирована четкая связь между недостаточностью витамина D и фертильностью. У мышей с его нулевым уровнем

репродуктивная функция была снижена на 75% [5]. Аналогичные результаты были получены на крысах, причем выраженность нарушения фертильности не была связана с уровнем недостаточности витамина D [6]. Витамин D принимает участие в регуляции функции гипоталамуса и секреции гонадотропин-рилизинг-гормона у мышей в период полового созревания [7]. Его уровень коррелировал с активностью ароматазы и синтезом прогестерона [8]. Наиболее вероятным механизмом снижения репродуктивной функции у животных можно считать гипокальциемию, поскольку после восполнения дефицита кальция фертильность у крыс восстанавливалась в полном объеме [8, 9]. В исследованиях на приматах было продемонстрировано участие активного метаболита витамина D в фолликулогенезе. В присутствии витамина D улучшались выживаемость и рост антральных фолликулов, созревание яйцеклетки и продукция эстрогенов [10]. Также было показано, что материнский дефицит витамина D может оказывать негативное влияние на репродуктивную функцию потомства. Так, у мышей, рожденных от матерей с дефицитом витамина D, была выше частота олигоовуляции, что подтверждает его участие в фетальном программировании формирования гипоталамо-гипофизарной системы [11].

В исследованиях *in vitro* была выявлена связь между уровнем витамина D и синтезом гормонов: прогестерона, эстрогена, эстрадиола, инсулиноподобного фактора роста-1 и антимюллерова гормона (АМГ) [12]. Рецепторы к витамину D выявлены в эндометрии во всех фазах менструального цикла и на ранних сроках беременности. Участие витамина D в процессе имплантации активно изучается в исследованиях *in vitro*: по имеющимся данным, он повышает экспрессию остеопонтина и фактора NOXA10, участвующих в формировании рецептивного эндометрия. Под действием витамина D происходит сдвиг иммунной реакции в эндометрии в сторону преобладания противовоспалительных цитокинов, что также является необходимым условием для наступления беременности [1, 13].

Однако в популяционных исследованиях была продемонстрирована связь витамина D только с уровнем тестостерона у женщин. Концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), АМГ (кроме женщин старшего репродуктивного возраста), а также количество антральных фолликулов (КАФ) от уровня витамина D не зависели [12]. При этом опубликованы данные, описывающие назначение 50 000 МЕ витамина D в неделю молодым здоровым женщинам и пациенткам с бесплодием, что приводило к повышению у них уровня АМГ [14, 15].

Кроме прямого действия на половые гормоны и имплантацию эмбриона, влияние уровня витамина D на репродуктивную функцию у женщин может быть

реализовано через его участие в патогенезе таких заболеваний, как СПКЯ, эндометриоз и первичная недостаточность яичников.

Роль витамина D активно изучается при СПКЯ, который является одной из основных причин ановуляторного бесплодия [12]. В одних исследованиях была отмечена связь между развитием инсулинорезистентности у таких пациенток и низким уровнем витамина D [16–19], в то время как в других исследованиях уровень витамина D не различался у здоровых женщин и пациенток с СПКЯ [20]. Было предложено несколько теорий, объясняющих возможное влияние витамина D на патогенез заболевания [1, 21]. Согласно первой из них, витамин D участвует в регуляции внутриклеточного и внеклеточного обмена кальция, который, в свою очередь, может оказывать влияние на работу рецептора инсулина [22, 23, 24]. Согласно второй теории, витамин D оказывает непосредственное стимулирующее влияние на инсулиновый рецептор [24, 25]. Также витамин D обладает противовоспалительным эффектом, что может играть роль при развитии хронического воспаления в патогенезе СПКЯ [26, 27]. Его влияние на патогенез развития ановуляции при СПКЯ может быть реализовано через провоспалительные факторы — конечные продукты гликирования, уровень которых повышен как при СПКЯ, так и дефиците витамина D [28].

Витамин D может принимать участие в развитии гиперандрогенемии. В двух исследованиях была продемонстрирована связь его уровня с глобулином, связывающим половые стероиды [29], и уровнем тестостерона [30]. Назначение препаратов витамина D оказывает благоприятный эффект на коррекцию симптомов СПКЯ. Согласно данным метаанализа, опубликованного Fang Fang в 2017 г., применение препаратов витамина D приводит к улучшению фолликулогенеза и восстановлению овуляции даже в монорежиме (относительный риск (ОР) 2,34; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,39–3,92). Добавление витамина D к терапии метформинном повышает его эффективность в восстановлении регулярного менструального цикла (ОР 1,85; 95% ДИ 1,01–3,39) [31].

Другой значимой причиной женского бесплодия является эндометриоз. Исследования, посвященные изучению роли витамина D при эндометриозе, показали противоречивые результаты. Данные, полученные в одних работах, говорят о повышении риска развития заболевания на 24% у женщин с дефицитом витамина D [32]. У пациенток с тяжелыми формами заболевания отмечался более низкий уровень витамина D, чем у пациенток с легкими формами или отсутствием заболевания [33]. Другие авторы не нашли связи между уровнем витамина D и развитием болезни [34–37] и даже отметили более высокий уровень витамина D у пациенток с эндометриозом [38]. Были проведены исследования по изучению роли рецепторов к витамину D и витамин-D-связывающего протеина, однако их результаты не позволяют сделать однозначных выводов и требуют дальнейшего изучения. То же касается данных о лечебном эффекте витамина D, но первые результаты свидетельствуют о благоприятном эффекте препаратов на выраженность болевого синдрома и эндометриоидные гетеротопии [39]. Исследований, посвященных лечебному эффекту препаратов витамина D при бесплодии, ассоциированном с эндометриозом, на данный момент не опубликовано.

ВИТАМИН D И РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ МУЖЧИН

В исследованиях на животных у мужских особей были получены аналогичные результаты: при отсутствии витамина D фертильность мышей-самцов снижалась на 73%, а при восполнении дефицита — восстанавливалась в полном объеме. Дефицит витамина D у животных приводит к нарушениям созревания семявыводящих протоков, уменьшению веса яичек и концентрации сперматозоидов [12].

При изучении связи между уровнем витамина D и качеством спермы у мужчин были получены противоречивые результаты. В работе Ramlau-Hansen С.Н. и соавт. было продемонстрировано, что показатели спермограммы у здоровых мужчин с дефицитом витамина D оставались в пределах референсных значений, а при уровне 25-гидроксивитамина D выше 37,6 нг/мл даже отмечалось снижение концентрации сперматозоидов и содержания нормальных форм [40]. В то же время в датском исследовании под руководством Blomberg Jensen М. было выявлено, что при низком уровне витамина D чаще регистрировалось снижение подвижности сперматозоидов, при этом концентрация сперматозоидов и гормональные показатели оставались в пределах нормальных значений [41]. В более позднем исследовании того же автора у пациентов с мужским бесплодием и недостаточностью витамина D отмечалось снижение количества подвижных форм сперматозоидов, уровня глобулина, связывающего половые стероиды, и соотношения тестостерона и эстрадиола [42]. Аналогичные результаты были получены в работах других авторов [43, 44].

Недостаток витамина D у мужчин негативно сказывался на частоте наступления беременности при индукции овуляции с использованием гонадотропинов. В пилотном исследовании Tartagni М. частота наступления беременности и живорождения были достоверно выше в группе пациентов, в которой у мужчин уровень витамина D находился в пределах нормальных значений (выше 30 нг/мл). Показатели спермограммы при этом не различались между группами с нормальным и сниженным содержанием витамина D [45]. Достоверные данные об эффективности терапии препаратами витамина D при мужском бесплодии отсутствуют. В одном рандомизированном клиническом исследовании препараты кальция и витамина D назначались мужчинам с бесплодием и уровнем до 50 нг/мл. Была отмечена тенденция к повышению частоты наступления спонтанных беременностей, однако разница не достигла статистической достоверности [46].

ВИТАМИН D И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

В 2017 г. был опубликован метаанализ, посвященный изучению роли недостатка витамина D на результаты применения ВРТ. В него было включено 11 исследований, в которые вошли 2052 женщины. Недостаток витамина D отмечался у 45,3% (95% ДИ 42,4–48,5%) женщин, дефицит — у 34,6% (95% ДИ 32,0–37,4%). У женщин с нормальным уровнем витамина D беременность наступала в 1,46 раза чаще (95% ДИ 1,05–2,02). Результаты родов были описаны только в 7 исследованиях, при их анализе было показано, что частота живорождения при нормальном уровне витамина D была выше в 1,33 раза

(95% ДИ 1,08–1,65%). Частота невынашивания беременности не различалась между двумя группами [47]. Аналогичные результаты были получены и в российской популяции, демонстрирующие связь между уровнем витамина D и частотой наступления беременности в циклах ВРТ [48].

Влияние витамина D на результаты программ ВРТ может быть связано с несколькими факторами: качество ооцита, состояние эндометрия или общее здоровье организма. Так, было показано, что концентрация витамина D в фолликулярной жидкости коррелирует с его концентрацией в сыворотке крови [1]. Однако при оценке количества зрелых ооцитов, частоты оплодотворения и получения эмбрионов топ-качества не удалось выявить зависимости этих параметров качества ооцита от уровня витамина D [49]. На сегодняшний день имеется больше данных о влиянии витамина D на рецептивность эндометрия [1]. Общепризнанной моделью для изучения влияния фактора на рецептивность эндометрия в программах ВРТ являются циклы переноса криоконсервированных эмбрионов, полученных с использованием донорских ооцитов. В исследовании, опубликованное Rudick V.J. в 2014 г., было включено 99 женщин, которым планировался перенос эмбриона с использованием донорских ооцитов. Авторы показали, что у реципиентов с достаточным уровнем витамина D (более 30 нг/мл) частота наступления беременности оказалась выше, чем в группах с недостаточностью или дефицитом [50]. Однако аналогичное исследование Fabris A. (2014 г.) не выявило связи между уровнем витамина D у реципиентов и частотой наступления беременности [23]. В метаанализе эти исследования были объединены в одну группу, но частота наступлений беременности оказалось одинаковой у женщин с нормальным и низким уровнем витамина D. Авторы признают, что отсутствие связи может быть обусловлено недостаточным количеством пациентов в выборке (366 человек) и различиями в методах отбора пациентов. Например, в работе Fabris A. были исключены из исследования пациентки с СПКЯ и наружным генитальным эндометриозом III–IV стадии, что могло повлиять на результаты анализа [51].

Противоречивые результаты исследований могут быть связаны с тем, что уровень витамина D наиболее значим у пациенток с определенными причинами бесплодия. В исследовании Butts S.F. было показано, что уровень витамина D не оказывал влияния на результаты индукции овуляции у женщин с бесплодием неясного генеза. При этом во второй ветви исследования, куда были включены только пациентки с СПКЯ, частота живорождения была

ниже на 37% у женщин с низким уровнем витамина D [52]. Аналогичные результаты были получены при дополнительном анализе эффективности индукции овуляции в работе Pal L. и соавт. [53]. Частота овуляции и шансы на рождение живого ребенка были напрямую связаны с уровнем витамина D: у пациенток с уровнем витамина D более 38 нг/мл частота родов была выше в 4 раза (ОР 4,5, 95% ДИ 1,27–15,72) [53]. Вероятно, эта зависимость сохраняется и в циклах ВРТ: рандомизированное клиническое исследование, опубликованное в 2019 г., показало, что у пациенток с СПКЯ частота наступления беременности была значительно ниже при дефиците витамина D. Также авторы отметили снижение частоты оплодотворения и получения эмбрионов. При этом в группе женщин, которые исходно имели дефицит, но получали лечебную дозу витамина D, были отмечены нормализация его уровня в сыворотке крови, повышение количества эмбрионов, пригодных для переноса, числа эмбрионов топ-качества, а также частоты наступления беременности [54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Витамин D участвует в работе репродуктивной системы как у женщин, так и у мужчин. Недостаточность и дефицит витамина у пациенток с бесплодием встречаются чаще, чем в популяции. Его низкий уровень влияет на частоту наступления беременности и родов в циклах стимуляции овуляции и при применении ВРТ. Возможные механизмы этого негативного влияния могут быть связаны с качеством ооцита (особенно у пациенток с СПКЯ) или рецептивностью эндометрия. Дальнейшие исследования требуются для изучения конкретных механизмов участия витамина D в патогенезе бесплодия, а также возможности восполнения его дефицита с точки зрения повышения эффективности методов лечения бесплодия, в том числе с применением ВРТ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Рукопись подготовлена на личные средства авторов.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Fichera M, Török P, Tesarik J et al. Vitamin D, reproductive disorders and assisted reproduction: evidences and perspectives. *Int J Food Sci Nutr.* 2020;71(3):276–285. doi: 10.1080/09637486.2019.1661978
2. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(2):153–165. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1
3. Pagliardini L, Viganò P, Molgora M et al. High Prevalence of Vitamin D Deficiency in Infertile Women Referring for Assisted Reproduction. *Nutrients.* 2015;7:9972–84. doi: 10.3390/nu7125516
4. Dressler N, Chandra A, Aguirre Dávila L et al. BMI and season are associated with vitamin D deficiency in women with impaired fertility: a two-centre analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293:907–14. doi: 10.1007/s00404-015-3950-4
5. Halloran BP, DeLuca HF. Effect of vitamin D deficiency on fertility and reproductive capacity in the female rat. *J Nutr.* 1980;110:1573–80
6. Kwiecinski GG, Petrie GI, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 restores fertility of vitamin D-deficient female rats. *Am J Physiol.* 1989;256:E483–87
7. Bhattarai P, Bhattarai JP, Kim MS, Han SK. Non-genomic action of vitamin D3 on N-methyl-D-aspartate and kainate receptor-mediated actions in juvenile gonadotrophin-releasing hormone neurons. *Reprod Fertil Dev.* 2017;29(6):1231–1238. doi: 10.1071/RD15357
8. Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T. et al. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. *Endocrinology.* 2000;141:1317–24.

9. Johnson LE, DeLuca HF. Vitamin D receptor null mutant mice fed high levels of calcium are fertile. *J Nutr*. 2001;131:1787-91.
10. Xu J, Lawson MS, Xu F, et al. Vitamin D3 Regulates Follicular Development and Intrafollicular Vitamin D Biosynthesis and Signaling in the Primate Ovary. *Front Physiol*. 2018;9:1600. Published 2018 Nov 14. doi: 10.3389/fphys.2018.01600
11. Nicholas C, Davis J, Fisher T, Segal T, Petti M, Sun Y, Wolfe A, Neal-Perry G. Maternal Vitamin D Deficiency Programs Reproductive Dysfunction in Female Mice Offspring Through Adverse Effects on the Neuroendocrine Axis. *Endocrinology*. 2016;157:1535-45.
12. Chen Y, Zhi X. Roles of Vitamin D in Reproductive Systems and assisted Reproductive Technology. *Endocrinology*. 2020;161(4). pii: bqaa023. doi: 10.1210/endoqr/bqaa023
13. Cermisoni GC, Alteri A, Corti L, et al. Vitamin D and Endometriosis: A Systematic Review of a Neglected Area of Research. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):2320. Published 2018 Aug 8. doi: 10.3390/ijms19082320
14. Dennis NA, Houghton LA, Pankhurst M et al. Acute Supplementation with High Dose Vitamin D3 Increases Serum Anti-Mullerian Hormone in Young Women. *Nutrients*. 2017;9(7):719. doi: 10.3390/nu9070719
15. Naderi Z, Kashanian M, Chenari L, Sheikhsari N. Evaluating the effects of administration of 25-hydroxyvitamin D supplement on serum anti-mullerian hormone (AMH) levels in infertile women. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(5):409-412. doi: 10.1080/09513590.2017.1410785
16. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2009 Oct;161(4):575-82. doi: 10.1530/EJE-09-0432
17. Li HW, Brereton RE, Anderson RA et al. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 2011 Oct;60(10):1475-81. doi: 10.1016/j.metabol.2011.03.002
18. Ngo DT, Chan WP, Rajendran S et al. Determinants of insulin responsiveness in young women: Impact of polycystic ovarian syndrome, nitric oxide, and vitamin D. *Nitric Oxide*. 2011 Oct 30;25(3):326-30. doi: 10.1016/j.niox.2011.06.005
19. Krul-Poel YHM, Koenders PP, Steegers-Theunissen RP et al. Vitamin D and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome (PCOS): A cross-sectional study. *PLoS One*. 2018;13(12):e0204748. Published 2018 Dec 4. doi: 10.1371/journal.pone.0204748
20. Arslan E, Gorkem U, Togrul C. Is There a Relationship Between Vitamin D Deficiency Status and PCOS in Infertile Women? *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2019;79(7):723-730. doi: 10.1055/a-0871-6831
21. Trummer C, Pilz S, Schwetz V et al. Vitamin D, PCOS and androgens in men: a systematic review. *Endocr Connect*. 2018;7(3):R95-R113. doi: 10.1530/EC-18-0009
22. Milner RD, Hales CN. The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied in vitro. *Diabetologia*. 1967;3(1):47-9. doi: 10.1007/BF01269910.
23. Pittas AG, Lau J, Hu FB et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2017-29. doi: 10.1210/jc.2007-0298
24. Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: a systematic review. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(5):765-778.
25. Maestro B, Molero S, Bajo S et al. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Cell Biochem Funct*;20(3):227-32. doi: 10.1002/cbf.951
26. Kassi E, Adamopoulos C, Basdra EK et al. Role of vitamin D in atherosclerosis. *Circulation*. 2013;128(23):2517-31. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002654
27. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. 2012;33(3):456-92. doi: 10.1210/er.2012-1000
28. Merhi Z. Crosstalk between advanced glycation end products and vitamin D: A compelling paradigm for the treatment of ovarian dysfunction in PCOS. *Mol Cell Endocrinol*. 2019;479:20-26. doi: 10.1016/j.mce.2018.08.010
29. Hahn S, Haselhorst U, Tan S, Quadbeck B, Schmidt M, Roesler S, Kimmig R, Mann K, Janssen OE. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006;114(10):577-83. doi: 10.1055/s-2006-948308
30. Yildizhan R, Kurdoglu M, Adali E et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;280(4):559-563. doi: 10.1007/s00404-009-0958-7
31. Fang F, Ni K, Cai Y et al. Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Clin Pract*. 2017;26:53-60. doi: 10.1016/j.ctcp.2016.11.008
32. Harris HR, Chavarro JE, Malspeis S et al. Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*. 2013;177(5): 420-30. doi: 10.1093/aje/kws247
33. Miyashita M, Koga K, Izumi G et al. Effects of 1,25-Dihydroxy Vitamin D3 on Endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2371-9. doi: 10.1210/jc.2016-1515
34. Ciavattini A, Serri M, Delli Carpini G et al. Ovarian endometriosis and vitamin D serum levels. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(2):164-7. doi: 10.1080/09513590.2016.1239254
35. Hartwell D, Rødbro P, Jensen SB et al. Vitamin D metabolites—relation to age, menopause and endometriosis. *Scand J Clin Lab Invest*. 1990;50(2):115-21. doi: 10.3109/00365519009089142
36. Agic A, Xu H, Altgassen C et al. Relative expression of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor, vitamin D 1 alpha-hydroxylase, vitamin D 24-hydroxylase, and vitamin D 25-hydroxylase in endometriosis and gynecologic cancers. *Reprod Sci*. 2007;14(5):486-97. doi:10.1177/1933719107304565
37. Borkowski J, Gmyrek GB, Madej JP et al. Serum and peritoneal evaluation of vitamin D-binding protein in women with endometriosis. *Postepy Hig Med Dosw*. 2008;62:103-9.
38. Somigliana E, Panina-Bordignon P, Murone S et al. Vitamin D reserve is higher in women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2007;22(8):2273-8. doi: 10.1093/humrep/dem142
39. Giampaolino P, Della Corte L, Foreste V et al. Is there a Relationship Between Vitamin D and Endometriosis? An Overview of the Literature. *Curr Pharm Des*. 2019;25(22):2421-2427. doi: 10.2174/1381612825666190722095401
40. Ramlau-Hansen CH, Moeller UK et al. Are serum levels of vitamin D associated with semen quality? Results from a cross-sectional study in young healthy men. *Fertil Steril*. 2011;95:1000-04
41. Blomberg JM, Bjerrum PJ, Jessen TE et al. Vitamin D is positively associated with sperm motility and increases intracellular calcium in human spermatozoa. *Hum Reprod*. 2011;26:1307-17. doi: 10.1093/humrep/der059
42. Blomberg Jensen M, Gerner Lawaetz J, Andersson A, et al. Vitamin D deficiency and low ionized calcium are linked with semen quality and sex steroid levels in infertile men. *Hum Reprod*. 2016;31:1875-85. doi: 10.1093/humrep/dew152
43. Abbasihormozi S, Kouhkan A, Alizadeh AR et al. Association of vitamin D status with semen quality and reproductive hormones in Iranian subfertile men. *Andrology-US*. 2017;5:113-18. doi: 10.1111/andr.12280
44. Tirabassi G, Cutini M, Muscogiuri G et al. Association between vitamin D and sperm parameters: Clinical evidence. *Endocrine*. 2017;58:194-98. doi: 10.1007/s12020-016-1198-9
45. Tartagni M, Matteo M, Baldini D et al. Males with low serum levels of vitamin D have lower pregnancy rates when ovulation induction and timed intercourse are used as a treatment for infertile couples: results from a pilot study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015; 21(13):127. doi: 10.1186/s12958-015-0126-9
46. Blomberg Jensen M, Lawaetz JG, Petersen JH et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Semen Quality, Reproductive Hormones, and Live Birth Rate: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(3):870-881. doi: 10.1210/jc.2017-01656
47. Chu J, Gallos I, Tobias A et al. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2018;33(1):65-80. doi: 10.1093/humrep/dex326
48. Наими З.М.С., Калинина Е.А., Донников А.Е. и др. Ассоциация уровня витамина D в крови с исходами программ вспомогательных репродуктивных технологий // Акушерство и гинекология. — 2016. — № 8. — С. 93–98. [Naimi Z.M.S., Kalinina E.A., Donnikov A.E., Alieva K.U. Association of blood vitamin D levels with the outcomes of assisted reproductive technology programs. *Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2016;8:93-98. (in Russ.)). doi: 10.18565/aig.2016.8.93-98
49. Polyzos NP, Anckaert E, Guzman L et al. Vitamin D deficiency and pregnancy rates in women undergoing single embryo, blastocyst stage, transfer (SET) for IVF/ICSI. *Hum Reprod*. 2014;29(9):2032-40. doi: 10.1093/humrep/deu156

50. Rudick BJ, Ingles SA, Chung K et al. Influence of vitamin D levels on in vitro fertilization outcomes in donor-recipient cycles. *Fertil Steril.* 2014;101(2):447-52. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.008
51. Fabris A, Pacheco A, Cruz M et al. Impact of circulating levels of total and bioavailable serum vitamin D on pregnancy rate in egg donation recipients. *Fertil Steril.* 2014;102(6):1608-12. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.08.030
52. Butts SF, Seifer DB, Koelper N et al. Vitamin D Deficiency Is Associated With Poor Ovarian Stimulation Outcome in PCOS but Not Unexplained Infertility. *Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(2):369-378. doi: 10.1210/jc.2018-00750
53. Pal L, Zhang H, Williams J et al. Vitamin D Status Relates to Reproductive Outcome in Women With Polycystic Ovary Syndrome: Secondary Analysis of a Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(8):3027-35. doi: 10.1210/jc.2015
54. Zhao J, Liu S, Wang Y et al. Vitamin D improves in-vitro fertilization outcomes in infertile women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance. *Minerva Med.* 2019;110(3):199-208. doi: 10.23736/S0026-4806.18.05946-3

Рукопись получена: 05.06.2020. Одобрена к публикации: 03.10.2020. Опубликовано online: 23.10.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Попова Полина Викторовна**, к.м.н. [**Polina V. Popova**, MD]; адрес: Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2 [address: 2 Akkuratova street, 197341 St. Petersburg, Russia]; ORCID: 0000-0002-3697-7791; eLibrary SPIN: 1150-3432; e-mail: pvpopova@yandex.ru

Горелова Инга Вадимовна, к.м.н. [Inga V. Gorelova, MD]; ORCID: 0000-0002-6098-1491; eLibrary SPIN: 1207-5705; e-mail: ingavgorelova@gmail.com

Рулёв Максим Викторович, к.м.н. [Maxim V. Rulev, MD]; e-mail: maxrul@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7906-4634; eLibrary SPIN: 2001-0577

ЦИТИРОВАТЬ

Горелова И.В., Попова П.В., Рулёв М.В. Витамин D и репродуктивное здоровье // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т.66. — №5. — С. 96–101. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12468>

FOR CITATION

Gorelova IV, Popova PV, Rulev MV. Vitamin D and Reproductive Health. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(5):96–101. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12468>