

## ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА *CYP24A* В ПЛАЦЕНТАРНОЙ ТКАНИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

© Е.С. Шелепова, О.А. Фрейлихман, Н.Р. Рябоконт, Д.А. Жебрун, А.А. Костарева, И.Е. Зазерская

ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Поступила в редакцию: 02.11.2016

Принята к печати: 12.11.2016

■ **Актуальность.** Во многих странах мира имеется высокая распространенность дефицита витамина D среди беременных и кормящих матерей. Дефицит витамина D увеличивает частоту преэклампсии, гипертонической болезни во время беременности, преждевременных родов, гестационного сахарного диабета. Исследования, посвященные изучению насыщенности организма беременных витамином D, на территории России в настоящее время не ведутся. **Цель исследования.** Изучить характер экспрессии гена *CYP24A1* в плацентарной ткани у женщин с различной насыщенностью организма витамином D при физиологической беременности и преэклампсии. **Материалы и методы.** Проведено когортное ретроспективное и проспективное исследование. Обследовано 110 беременных, проживающих в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, принимавших с 12 недель беременности поливитаминный комплекс, содержащий 400 МЕ витамина D. Время включения с сентября по июнь. Всем беременным произведен забор биообразцов крови с последующим определением уровня 25-гидроксикальциферола, фрагментов ткани плаценты с последующим изучением экспрессии иРНК гена *CYP24A1*. **Результаты.** Проанализированы две группы беременных. При анализе степени насыщения организма витамином D установлено следующее: частота дефицита витамина D в основной группе составила 69,6 %, в группе сравнения дефицит витамина D не выявлен. Частота недостаточности витамина D в основной группе составила 21,5 %, в группе сравнения — 18,5 %. Частота нормального уровня витамина D в основной группе составила 8,9 %, в группе сравнения — 81,5 %. Различия между основной группой и группой сравнения достоверны ( $p < 0,0001$ ). Выявлено статистически достоверное увеличение относительной экспрессии иРНК гена *CYP24A1* в плацентарной ткани у женщин с преэклампсией ( $31,8 \pm 20,6$ ) по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью ( $11,2 \pm 17,9$ ) ( $p = 0,03$ ). **Заключение.** У женщин с преэклампсией в 5 раз чаще встречается низкий уровень витамина D в сыворотке крови (менее 30 нг/мл), поэтому недостаточность и дефицит витамина D у беременных женщин можно отнести к факторам риска развития преэклампсии. Экспрессия иРНК гена *CYP24A1* в плацентарной ткани у пациенток с преэклампсией в три раза выше по сравнению с пациентками с физиологически протекающей беременностью. Таким образом, повышение экспрессии гена *CYP24A1* в плацентарной ткани может быть рассмотрено как один из факторов риска развития преэклампсии.

■ **Ключевые слова:** беременность; преэклампсия; витамин D; ген *CYP24A1*; 25(OH)D.

## THE *CYP24A* GENE EXPRESSION THE PLACENTAL TISSUE DURING PREGNANCY

© E.S. Shelepova, O.A. Freylikhman, N.R. Ryabokon, D.A. Zhebrun, A.A. Kostareva, I.E. Zazerskaya

Almazov Federal Centre, Saint Petersburg, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2016;65(6):61-67

Received: 02.11.2016

Accepted: 12.11.2016

■ **Aim.** To study the nature of *CYP24A1* gene expression in the placental tissue in women with different saturation of the body with vitamin D during normal pregnancy and preeclampsia. **Materials and methods.** Cohort retrospective and prospective study. There were examined 110 pregnant women in Saint Petersburg and Leningrad region, who took multivitamin complex containing 400 IU of vitamin D from 12 weeks of pregnancy. Time of inclusion is from September to June. All pregnant women were taken blood samples with the following determination of the level of 25-hydroxycalciferol, fragments of placental tissue with the following study of mRNA expression of *CYP24A1* gene. **Results.** There were analyzed two groups of pregnant women. During the analysis of the saturation level of the body with vitamin D there were revealed the following things: the frequency of vitamin D deficiency in the main group was 69.6% in the group of comparison vitamin D deficiency was not found. The frequency of vitamin D insufficiency in the main group was 21.5% in the group of comparison – 18.5%. The frequency of the normal level of vitamin D in the main group was 8.9% in the group of comparison – 81.5%. Differences between the main group and the group of comparison are reliable ( $p < 0,0001$ ). There revealed a statistically significant increase of the relative expression of mRNA of *CYP24A1* gene in the placental

tissue in women with preeclampsia ( $31,8 \pm 20,6$ ), in comparison with women with physiological pregnancy ( $11,2 \pm 17,9$ ) ( $p = 0,03$ ) **Conclusion.** In women with preeclampsia low level of vitamin D in blood serum (less than 30 ng/ml) is 5 times more common, that is why insufficiency and deficiency of vitamin D in pregnant women can be attributed to risk factors for the development of preeclampsia. Expression of mRNA of *CYP24A1* gene in placental tissue in patients with preeclampsia is three times higher in comparison with patients with a normal pregnancy. Thus, the increased expression of *CYP24A1* gene in the placental tissue can be considered as one of the risk factors for the development of preeclampsia.

■ **Keywords:** pregnancy; preeclampsia; vitamin D; *CYP24A1* gene; 25(OH)D.

## Введение

Актуальность изучения проблем развития преэклампсии при беременности объясняется высоким уровнем материнской и младенческой заболеваемости и смертности. В структуре материнской смертности преэклампсия стабильно занимает третье место, составляя от 11,8 до 14,8 %, и остается основной причиной заболеваемости и смертности новорожденных [1]. В России преэклампсия встречается с частотой 13–16 % от общего числа родов [2, 3].

Несмотря на то что механизмы действия витамина D во время беременности до конца не изучены, витамин D играет важную роль в имплантации, плацентации и поддержании здоровой беременности. Возможно, локальная активация витамина D влияет на имплантацию — частично через иммуномодулирующие эффекты кальцитриола, а отчасти путем регуляции генов-мишеней, связанных с имплантацией. В плаценте присутствует витамин D и его рецепторы [4], таким образом, дефицит витамина D может быть включен в патофизиологические процессы преэклампсии.

Установлено, что во многих странах мира имеется высокая распространенность дефицита витамина D среди беременных и кормящих матерей. Дефицит витамина D увеличивает частоту преэклампсии, гипертонической болезни во время беременности, преждевременных родов, кесарева сечения, снижения веса при рождении, развития бактериального вагиноза на ранних сроках беременности и гестационного сахарного диабета [5–9].

Таким образом, исследования, посвященные роли витамина D в патогенезе преэклампсии, чрезвычайно важны с практической точки зрения. На современном этапе проблема требует дальнейшего изучения. Значимым является изучение течения беременности у женщин с недостаточностью витамина D, развития осложнений у беременной, роженицы, родильницы, плода и новорожденного, что позволит проводить профилактику осложнений.

*Цель исследования* — изучить характер экспрессии гена *CYP24A1* в плацентарной ткани у женщин с различной насыщенностью организма витамином D при физиологической беременности и преэклампсии.

## Материалы и методы

Когортное ретроспективное и проспективное исследование выполнено в родильном отделении Института перинатологии и педиатрии в Институте молекулярной биологии и генетики ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

В исследование включено 110 беременных. Всем беременным произведен забор биообразцов крови с последующим определением уровня 25-гидроксикальциферола и фрагментов ткани плаценты объемом 1 см<sup>3</sup> с последующим анализом уровня относительной экспрессии информационной РНК (иРНК) гена *CYP24A1*.

Пациентки проживают в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, возраст от 20 до 40 лет, срок беременности 30–38 недель, с 12-й недели беременности принимают поливитаминный комплекс, содержащий 400 МЕ витамина D, все беременные подписали информированное согласие.

Обследованные женщины составили две группы: основную группу (1-ю) ( $n = 56$ ) составили беременные с умеренной и тяжелой преэклампсией. Группу сравнения (2-ю) ( $n = 54$ ) составили беременные женщины с физиологически протекающей беременностью.

В качестве критерия достаточного обеспечения витамина D принято считать уровень 25(OH)D в сыворотке крови более 30 нг/мл. Значения от 21 до 29 нг/мл расценивают как недостаточность витамина D, а значения менее 20 нг/мл считают его дефицитом [10, 11].

Для определения 25-гидроксикальциферола 25(OH)D в сыворотке крови использован метод иммуноферментного анализа с использованием наборов и калибраторов фирмы Roche Diagnostics (Германия) для анализатора Cobas

E411 Roche (Швейцария) на базе ЦКДЛ ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А Алмазова» Минздрава России.

Изучение экспрессии иРНК гена *CYP24A1* в плацентарной ткани проводилось методом ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием флуоресцирующих зондов (TaqMan), входящих в состав коммерческого набора для определения экспрессии гена *CYP24A1* Hs 00989020\_m1 (ABI, USA).

Анализ результатов ПЦР-РВ проводился на основании полученных значений пороговых циклов флуоресценции, которые позволили определить показатель относительного количества копий гена *CYP24A1* (разницу экспрессии) с использованием предварительно рассчитанных значений  $\Delta Ct$  и  $2^{\Delta\Delta Ct}$  в образцах основной группы по сравнению с группой сравнения. В качестве референс-гена использовался ген *B2M*, кодирующий белок бета-2-микроглобулин, исследования проводились на базе Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Данные обрабатывались с помощью программного пакета STATISTICA 10 En (StatSoft, Inc.).

## Результаты

В группах проанализирована степень насыщения организма витамином D. При анализе установлено следующее: частота дефицита витамина D в основной группе составила 69,6 %

(39 беременных), в группе сравнения дефицит витамина D не выявлен. Частота недостаточности витамина D в основной группе составила 21,5 % (12 беременных), в группе сравнения — 18,5 % (10 беременных). Частота нормального уровня витамина D в основной группе составила 8,9 % (5 беременных), в группе сравнения — 81,5 % (44 беременные). Различия между основной группой и группой сравнения достоверны ( $p < 0,0001$ ) (табл. 1).

Данные об уровне насыщения организма витамином D беременных исследованных групп приведены в табл. 2. Средний уровень 25-гидроксикальциферола 25(OH)D в сыворотке крови у женщин с неосложненной преэклампсией беременностью соответствует норме — 42,56 [56,3; 25,50] нг/мл, и достоверно выше, чем у женщин с преэклампсией, — 17,34 [36,60; 4,70] нг/мл, что соответствует значению дефицита ( $p < 0,0001$ ).

У беременных основной группы наблюдались различия в значениях 25(OH)D, коррелирующие с насыщением организма витамином D. У беременных основной группы с достаточным насыщением организма витамином D средние значения 25(OH)D в сыворотке крови были достоверно ниже —  $35,10 \pm 1,31$  нг/мл, чем в группе сравнения, —  $45,76 \pm 13,30$  нг/мл ( $p < 0,0001$ ); у беременных с недостаточным насыщением организма витамином D основной группы средние значения 25(OH)D составили

Таблица 1

Частота насыщения организма витамином D в исследованных группах

Table 1

Frequency of body saturation with vitamin D in the examined groups

Уровень 25-гидроксикальциферола	Основная группа (n = 56)	Группа сравнения (n = 54)	Достоверность различий (p)
Дефицит (< 20 нг/мл)	69,6 % (n = 39)	0 % (n = 0)	–
Недостаточность (21–30 нг/мл)	21,5 % (n = 12)	18,5 % (n = 10)	< 0,0001
Норма ( $\geq 30$ нг/мл)	8,9 % (n = 5)	81,5 % (n = 44)	< 0,0001

Таблица 2

Средние значения 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови у беременных исследованных групп

Table 2

Mean levels of blood serum 25-hydroxycalciferol in pregnant women of the examined groups

Уровень 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови, нг/мл	Основная группа (n = 56) $M \pm m$	Группа сравнения (n = 54) $M \pm m$	Достоверность различий (p)
Дефицит	$13,10 \pm 4,31$ (n = 39)	0 (n = 0)	–
Недостаточность	$23,76 \pm 2,77$ (n = 12)	$28,50 \pm 1,64$ (n = 10)	< 0,0001
Норма	$35,10 \pm 1,31$ (n = 5)	$45,76 \pm 13,30$ (n = 44)	< 0,0001

Таблица 3

Уровень экспрессии иРНК гена *CYP24A1* в исследованных группах

Table 3

Level of mRNA expression of *CYP24A1* gene in the examined groups

Группа	Величина относительной экспрессии иРНК гена <i>CYP24A1</i>
Основная группа (n = 56)	31,8 ± 20,6
Группа сравнения (n = 54)	11,2 ± 17,9
Достоверность различий $p = 0,03$	

23,76 ± 2,77 нг/мл, у беременных с дефицитом витамина D основной группы — 13,10 ± 4,31 нг/мл, тогда как в группе сравнения значения 25(OH)D были 28,50 ± 1,64 нг/мл ( $p < 0,0001$ ).

Результаты анализа экспрессии иРНК гена *CYP24A1* в плацентарной ткани основной группы по сравнению с группой сравнения представлены в табл. 3.

Выявлено статистически достоверное увеличение относительной экспрессии иРНК гена *CYP24A1* в плацентарной ткани у женщин с преэклампсией по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью ( $p = 0,03$ ) (рис. 1). Экспрессия иРНК гена *CYP24A1* в основной группе в 3 раза превышала таковую в группе сравнения.

Также наблюдались достоверные различия экспрессии иРНК гена *CYP24A1* у беременных основной группы и группы сравнения в подгруппах, характеризующихся различным уровнем насыщения организма витамином D (табл. 4). Так, уровень экспрессии иРНК гена *CYP24A1* в плацентарной ткани у беременных основной группы в подгруппе с нормальным уровнем насыщения организма витамином D

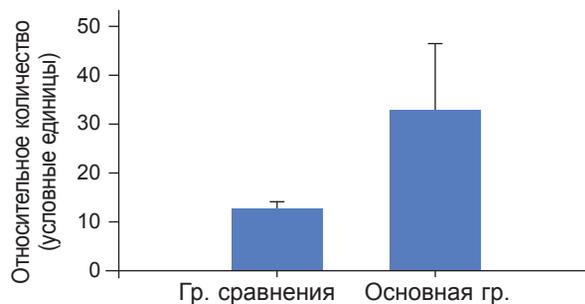


Рис. 1. Различия экспрессии иРНК гена *CYP24A1* в исследованных группах

Fig. 1. Differences of mRNA expression of *CYP24A1* gene in the examined groups

составил 10,71 ± 13,4, с недостаточным насыщением — 23,88 ± 31,2, с дефицитом витамина D — 38,02 ± 15,17, а в группе сравнения уровень экспрессии иРНК гена *CYP24A1* в плацентарной ткани у беременных в подгруппе с нормальным уровнем насыщения организма витамином D составил 8,25 ± 15,6, с недостаточным уровнем насыщения организма витамином D — 19,93 ± 22,16.

## Обсуждение

Несмотря на значимость данной патологии, комплексная структурированная картина патогенеза отсутствует, а патогенетические механизмы преэклампсии далеки от понимания, в том числе из-за многофакторности и сложности отдельных компонентов, которые зависят как от устранимых, так и от генетических факторов.

Изучение роли дефицита и недостаточности витамина D имеет значение для предотвращения связанных с ним осложнений беременности. Данные литературы свидетельствуют о том, что дефицит витамина D увеличивает частоту преэклампсии, гипертонической болез-

Таблица 4

Уровень экспрессии иРНК гена *CYP24A1* в зависимости от насыщенности организма витамином D в исследованных группах

Table 4

Frequency of body saturation with vitamin D in the examined groups

Показатель	Подгруппа по уровню 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови	Основная группа (n = 56)	Группа сравнения (n = 54)	Достоверность различий (p)
Величина относительной экспрессии иРНК гена <i>CYP24A1</i>	Норма	10,71 ± 13,4 (n = 5)	8,25 ± 15,6 (n = 44)	<0,05
	Недостаточность	23,88 ± 31,2 (n = 12)	19,93 ± 22,16 (n = 10)	<0,05
	Дефицит	38,02 ± 15,17 (n = 39)	0 ± 0 (n = 0)	—

ни во время беременности, преждевременных родов, кесарева сечения, снижения веса при рождении, развития бактериального вагиноза на ранних сроках беременности, гестационного сахарного диабета [5–9].

В исследовании Parlak (2015) доказано, что уровень витамина D, оцененный на ранних сроках беременности, был ниже у женщин, у которых впоследствии развилась преэклампсия. При уровне витамина D в сыворотке крови менее 20 нг/мл риск развития преэклампсии в два раза выше [5]. Исследование, проведенное M. Naugen et al. среди 23 423 первородящих женщин в Норвегии, показало снижение риска развития преэклампсии на 27 % у женщин, которые получали 400–600 МЕ витамина D в день по сравнению с женщинами, не получавшими добавок [6].

Наши данные подтверждают взаимосвязь между дефицитом витамина D и развитием преэклампсии. Обращает на себя внимание прямая зависимость средних значений 25(OH)D в сыворотке крови от насыщения организма витамином D. Так, у беременных с достаточным насыщением организма витамином D основной группы средние значения 25(OH)D в сыворотке крови были достоверно ниже ( $35,10 \pm 1,31$  нг/мл), чем в группе сравнения ( $45,76 \pm 13,30$  нг/мл) ( $p < 0,0001$ ), у беременных с недостаточным насыщением организма витамином D основной группы средние значения 25(OH)D составили  $23,76 \pm 2,77$  нг/мл, у беременных с дефицитом витамина D основной группы —  $13,10 \pm 4,31$  нг/мл, а в группе сравнения —  $28,50 \pm 1,64$  нг/мл ( $p < 0,0001$ ).

Клеточные эффекты витамина D и его метаболитов осуществляются главным образом через внутриядерные рецепторы витамина D — VDR, при посредничестве лигандактивированного фактора транскрипции, который принадлежит к ядерным гормон-рецепторам. Регуляция экспрессии VDR является одним из основных механизмов, посредством которых клетки-мишени реагируют на кальцитриол и меняют свой режим функционирования [11, 12].

Вместе с тем сигналинг с помощью VDR также связан с экспрессией гена *CYP19* (ароматазы), функционально объединяющего витамин D с семьей репродуктивных стероидных гормонов [12, 13]. Важную роль в биологическом действии витамина D играют также ферменты *CYP27B1* и *CYP24A1*, осуществляющие регуляцию синтеза и катаболизма витамина в печени и почках.

Остается дискуссионным вопрос о значении дифференциальной экспрессии гена *CYP24A1* в развитии преэклампсии. Метаболизм витамина D увеличивается в периоды беременности и лактации. После формирования плаценты метаболит витамина D 25(OH)D передается через нее [14]. Большое количество генов регулируется с помощью кальцитриола [11, 15]. VDR отвечают на воздействие кальцитриола увеличением генной экспрессии 25(OH)D — 24-гидроксилазы (*CYP24A1*), чтобы метаболизировать 25(OH)D и 1,25(OH)<sub>2</sub>D в биологически инертные водорастворимые неактивные формы (в том числе кальцитрионовую кислоту, она растворяется в воде и выводится из организма в составе желчи и мочи) [16–18]. Кальцитриол по механизму отрицательной обратной связи подавляет свой собственный синтез и стимулирует собственное разрушение за счет индукции почечного фермента 25-гидроксиовитамин D-24-гидроксилазы (*CYP24A1*).

Ген *CYP24A1* кодирует фермент 24-гидроксилазу, который конвертирует активный витамин D<sub>1,25(OH)<sub>2</sub>D</sub> в неактивный метаболит 1,24,25(OH)<sub>3</sub>D. При повышении экспрессии гена *CYP24A1* происходит увеличение синтеза фермента. Участие большего количества фермента 24-гидроксилазы способствует синтезу большего количества неактивного метаболита витамина D [16–18].

Существуют данные о том, что увеличение экспрессии гена *CYP24A1* может служить фактором риска развития преэклампсии [16–18]. Экспериментальные исследования содержат данные о прерванном метаболическом гомеостазе витамина D в плаценте в период преэклампсии и показывают, что в нормальной плаценте экспрессия связывающего витамин D белка (белка *CYP24A1*) и рецепторов витамина D (VDR) локализована в основном в трофобластах, в то время как экспрессия белков *CYP2R1* и *CYP27B1* — в ворсистой основе сосудов эпителия плода [19]. Экспрессия белка *CYP2R1* и рецепторов витамина D (VDR) была снижена, но экспрессия *CYP27B1* и *CYP24A1* увеличивалась в период преэклампсии по сравнению с плацентой при нормальном давлении [19].

В работе D. Fischer (2011) показано увеличение экспрессии гена *CYP24A1* в плацентарной ткани у пациенток с преэклампсией по сравнению с пациентками, имеющими физиологически протекающую беременность, тогда как 25(OH)D в сыворотке крови был значительно снижен [16].

Нами было выявлено статистически достоверное увеличение относительной экспрессии иРНК гена *CYP24A1* в плацентарной ткани у женщин с преэклампсией по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью ( $p = 0,03$ ) (см. рис. 1). Экспрессия иРНК гена *CYP24A1* в основной группе в 3 раза превышала таковую в группе сравнения.

## Выводы

Данное исследование показало, что у женщин с преэклампсией в 5 раз чаще встречается низкий уровень витамина D в сыворотке крови (менее 30 нг/мл), поэтому низкий уровень витамина D у беременных женщин (недостаточность и дефицит) можно отнести к факторам риска развития преэклампсии.

Также в ходе исследования выявлено повышение в три раза экспрессии иРНК гена *CYP24A1* в плацентарной ткани у пациенток с преэклампсией по сравнению с пациентками с физиологически протекающей беременностью. Таким образом, ген *CYP24A1* может служить одним из маркерных генов преэклампсии, несмотря на большое количество факторов, влияющих на его экспрессию. Повышение экспрессии гена *CYP24A1* в плацентарной ткани может быть рассмотрено как один из факторов риска развития преэклампсии.

### Информация о конфликте интересов

Статья прочитана и одобрена всеми авторами; все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу. Данная рукопись, а также никакая часть данной работы ранее нигде не публиковалась. Конфликт интересов авторов отсутствует.

### Информация о финансировании

Источник финансирования — ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

## Литература

- Kintiraki E, Papakatsika S, Kotronis G, et al. Pregnancy-Induced hypertension. *Hormones (Athens)*. 2015;14(2):211-223. doi: 10.14310/horm.2002.1582.
- Сидорова И.С., Никитина Н.А. Современный взгляд на проблему преэклампсии: аргументы и факты // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 5. – С. 10–16. [Sidorova IS, Nikitina NA. Modern view on the problem of preeclampsia: arguments and facts. *Akusherstvo i ginekologija*. 2013;(5):10-6. (In Russ.)]
- WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia // World Health Organization, Geneva 27, Switzerland. 2011.
- Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3517-3522. doi:10.1210/jc.2007-0718.
- Parlak M, Kalay S, Kalay Z, et al. Severe vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in Turkey. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(5):548-551. doi: 10.3109/14767058.2014.924103.
- Haugen M, Brantsaeter AL, Trogstad L, et al. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology*. 2009;20(5):720-726. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181a70f08.
- Hensel KJ, Randis TM, Gelber SE, et al. Pregnancy-specific association of vitamin D deficiency and bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(1):41. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.013.
- Zhang C, Qiu C, Hu FB, et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One*. 2008;3(11):e3753. doi: 10.1371/journal.pone.0003753.
- Shand AW, Nassar N, Von Dadelszen P, et al. Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for pre-eclampsia. *BJOG*. 2010;117(13):1593-1598. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02742.x.
- Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J, et al. Position document on the requirements and optimum levels of vitamin D. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2011;1:53-64.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-281. doi: 10.1056/NEJMra070553.
- Christakos S, Barletta F, Huening M, et al. Vitamin D target proteins: function and regulation. *J Cell Biochem*. 2003;88(2):238-44. doi: 10.1002/jcb.10349.
- 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(4):1317-1324. doi: 10.1210/endo.141.4.7403.
- Hosseini-nezhad A, Holick MF. Optimize dietary intake of vitamin D: an epigenetic perspective. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;15(6):567-579. doi: 10.1097/MCO.0b013e3283594978.
- Hosseini-nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PLoSOne*. 2013;8(3):e58725. doi: 10.1371/journal.pone.0058725.
- Fischer D, Schroer A, Lüdders D, et al. Metabolism of vitamin D3 in the placental tissue of normal and preeclampsia complicated pregnancies and premature births. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2007;34(2):80-84.
- Konno Y, Kodama S, Moore R, et al. Nuclear xenobiotic receptor pregnane X receptor locks corepressor silencing mediator for retinoid and thyroid

- hormone receptors (SMRT) onto the CYP24A1 promoter to attenuate Vitamin D3 activation. *Mol Pharmacol.* 2009;75(2):265-271. doi: doi.org/10.1124/mol.108.051904.
18. Lechtermann C, Hauffa BP, Herrmann R, et al. Maternal vitamin D status in preeclampsia: seasonal changes are not influenced by placental gene expression of vitamin D metabolizing enzymes. *PLoS One.* 2014Aug22;9(8):e105558. doi: 10.1371/journal.pone.0105558.
19. Ma R, Gu Y, Zhao S, et al. Expressions of vitamin D metabolic components VDBP, CYP2R1, CYP27B1, CYP24A1, and VDR in placentas from normal and preeclamptic pregnancies. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012;303(7):E928-935. doi: 10.1152/ajpendo.00279.2012.

#### ■ Адреса авторов для переписки (*Information about the authors*)

*Екатерина Сергеевна Шелепова* — научный сотрудник НИЛ репродукции и здоровья женщины Института перинатологии и педиатрии. ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург. **E-mail:** shelepowa@gmail.com.

*Ольга Александровна Фрейлихман* — канд. биол. наук, научный сотрудник НИЛ молекулярной кардиологии Института молекулярной биологии и генетики. ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург. **E-mail:** olga1-7@mail.ru.

*Никита Романович Рябоконт* — ассистент кафедры акушерства и гинекологии. ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург. **E-mail:** n-i-k-o-n@mail.ru.

*Дарья Анатольевна Жебрун* — канд. биол. наук, младший научный сотрудник НИЛ иммунологии Института молекулярной биологии и генетики. ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург. **E-mail:** shunya@inbox.ru.

*Анна Александровна Костарева* — канд. мед. наук, директор Института молекулярной биологии и генетики. ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург. **E-mail:** akostareva@hotmail.com.

*Ирина Евгеньевна Зазерская* — д-р мед. наук, зав. кафедрой акушерства и гинекологии. ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург. **E-mail:** zazera@mail.ru.

*Ekaterina S. Shelepova* — research worker of Department of Reproduction and Women Health, Institute of perinatology and pediatrics. Almazov Federal Centre. Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** shelepowa@gmail.com.

*Olga A. Freylikhman* — candidate of biological sciences, researcher of SRL of molecular cardiology, Institute of molecular biology and genetics. Almazov Federal Centre. Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** olga1-7@mail.ru.

*Nikita R. Riabokon* — assistant of the department of Obstetrics and Gynecology. Almazov Federal Centre. Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** n-i-k-o-n@mail.ru.

*Daria A. Zhebrun* — candidate of biological sciences, junior researcher of SRL of molecular cardiology, Institute of molecular biology and genetics. Almazov Federal Centre. Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** shunya@inbox.ru.

*Anna A. Kostareva* — candidate of medical sciences, chief of the Institute of molecular biology and genetics. Almazov Federal Centre. Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** akostareva@hotmail.com.

*Irina E. Zazerskaya* — head of department of Obstetrics and Gynecology, Institute of perinatology and pediatrics. Almazov Federal Centre. Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** zazera@mail.ru.