



## РОЛЬ ВИТАМИНА D В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

© А.С. Денисова<sup>1</sup>, М.И. Ярмолинская<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

Для цитирования: Денисова А.С., Ярмолинская М.И. Роль витамина D в патогенезе генитального эндометриоза // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 6. – С. 81–88. doi: 10.17816/JOWD66681-88

Поступила в редакцию: 12.10.2017

Принята к печати: 15.11.2017

■ Неоспоримо влияние уровня витамина D на репродуктивное здоровье женщин. В данном обзоре представлена современная классификация форм витамина D, описаны этапы его синтеза, типы рецепторов, а также различные пути регуляции (геномный и негеномный). Установлено, что низкий уровень витамина D ассоциирован с развитием многих заболеваний, а также с негативным влиянием на репродуктивную функцию и течение беременности. В настоящее время витамин D все чаще рассматривают как прогормон, который оказывает многообразные эффекты. Особое внимание в обзоре уделено роли витамина D в патогенезе генитального эндометриоза. Известно, что витамин D обладает противовоспалительным, антипролиферативным и иммуномодулирующим влиянием, что позволяет его рассматривать в качестве перспективной таргетной терапии эндометриоза.

■ **Ключевые слова:** витамин D; 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>; холекальциферол; рецептор витамина D; генитальный эндометриоз.

## THE ROLE OF VITAMIN D IN THE PATHOGENESIS OF GENITAL ENDOMETRIOSIS

© A.S. Denisova<sup>1</sup>, M.I. Yarmolinskaya<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Denisova AS, Yarmolinskaya MI. The role of vitamin D in the pathogenesis of genital endometriosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(6):81-88. doi: 10.17816/JOWD66681-88

Received: 12.10.2017

Accepted: 15.11.2017

■ The influence of vitamin D on the women's health is undeniable. Here we review the modern classification of vitamin D forms and receptors, the current understanding of genomic and non-genomic regulation pathways of vitamin D synthesis. It was found that a vitamin D deficiency related to the development of many diseases, negative impact on reproductive function and pregnancy outcomes. Nowadays, vitamin D is concerned as a prohormone that has multiple effects. Special attention is given to the role of vitamin D in the pathogenesis of genital endometriosis. It is known that vitamin D has anti-inflammatory, antiproliferative and immunomodulating effects, which allow it to be considered as a forward-looking target therapy in endometriosis.

■ **Keywords:** vitamin D; (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>; cholecalciferol; receptor of vitamin D; genital endometriosis.

### Современные представления о витамине D

Витамин D, несмотря на его открытие более 100 лет назад, стал одним из самых противоречивых нутриентов и прогормонов XXI века. В последние несколько лет в биомедицинской

литературе наблюдается растущий интерес к витамину D из-за доказательств, свидетельствующих о соответствующей взаимосвязи не только между регуляцией гомеостаза кальция и фосфора, но и множеством заболеваний и низким уровнем витамина D у населения.

Термином витамин D объединяют группу сходных по химическому строению секостероидов:

- витамин D<sub>1</sub> — соединение эргокальциферола и люмистерола;
- витамин D<sub>2</sub> — эргокальциферол;
- витамин D<sub>3</sub> — холекальциферол;
- витамин D<sub>4</sub> — дигидротахистерол, или 22,23-дигидроэргокальциферол;
- витамин D<sub>5</sub> — ситокальциферол;
- витамин D<sub>6</sub> — сигма-кальциферол [1].

Наибольшее биологическое значение имеют витамины D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub>. После реакции гидроксилирования в печени оба метаболита обладают равной биологической активностью. Холекальциферол (витамин D<sub>3</sub>) обычно рассматривают как «истинный» витамин D, тогда как остальных представителей данной группы считают лишь модифицированными производными.

В классическом смысле витамин D не является собственно витамином, поскольку он биологически неактивен, не является кофактором ни одного из известных энзимов, может самостоятельно синтезироваться в организме из холестерина подобно всем стероидным гормонам.

В ходе метаболизма в организме витамин D превращается в активную гормональную форму и оказывает многообразные биологические эффекты, взаимодействуя со специфическими рецепторами (VDR), локализованными в ядрах клеток многих тканей и органов [2]. В этом отношении активный метаболит витамина D ведет себя как истинный гормон, в связи с чем и получил название D-гормона. Данный термин признают не все ученые, и, следуя исторической традиции, в научной и популярной литературе его продолжают называть витамином D.

Открытие специфического рецептора гормонально-активной формы витамина D (VDR) стало важнейшим этапом в развитии современных представлений о биологической роли этого витамина. Ген *VDR* расположен на хромосоме 12q13 и состоит из 9 экзонов. *VDR* содержит ДНК-связывающий участок, кодируемый экзонами 2 и 3, и лигандсвязывающий участок, кодируемый экзонами 4-9 [3].

На основании результатов рентгеноструктурного анализа A.W. Norman установил, что витамин D имеет две изоформы [4]. В свою очередь данные изоформы комплементарны *VDR*. Для связывания каждого из лигандов *VDR* содержит два участка, частично перекрывающихся

между собой: геномный карман (*VDR-GP*) связывает витамин D в 6-*s-trans*-конформации и альтернативный карман (*VDR-AP*) для связывания витамина D в 6-*s-cis*-конформации. При связывании витамина D и *VDR* может последовать два варианта ответа: медленный геномный ответ, суть которого заключается в непосредственной регуляции экспрессии определенных генов, либо негеномный (быстрый) ответ, который катализирует сигнальные каскады, также участвующие в модуляции экспрессии определенных генов и регуляции работы ионных каналов. При этом предполагается, что витамин D в 6-*s-trans*-конформации запускает медленный ответ, а витамин D в 6-*s-cis*-конформации — быстрый [4].

Также известно, что в клетке существует два типа рецепторов: цитоплазматические (*VDR*) и MAARS (membrane associated, rapid response steroid-binding) — рецепторы, которые располагаются в инвагинациях плазматической мембраны. Геномный или негеномный характер ответа будет зависеть от того, с каким из рецепторов свяжется витамин D [4–6].

После связывания цитоплазматического *VDR* с витамином D происходят конформационные изменения данного рецептора, что позволяет в дальнейшем присоединиться цитоплазматическим коактиваторам к новообразовавшемуся комплексу лиганд – рецептор для транспортировки его в ядро по микротрубочкам цитоскелета с помощью импортина A [7, 8].

В ядре комплекс димеризуется с рецептором ретиноевой кислоты (RXR), после чего образуется гетеродимер с определенной последовательностью ДНК, распознающий витамин D (VDRE — vitamin D response elements) [9].

Активация/угнетение транскрипции начинается с привлечения молекул-коактиваторов/корепрессоров к лиганд-рецепторному комплексу *VDR-RXR*, расположенному уже на VDRE-последовательности ДНК. С помощью коактиваторов (NCoA62-SKIP, 9cRA, CBP/P300, SRC-1, PBAF, SWI/SNF) происходит ремоделирование хроматина с целью проведения транскрипции или увеличения доступности хроматина для транскрипционного аппарата посредством ацетилирования гистонов. После этого к образовавшемуся комплексу присоединяются транскрипционные факторы (DRIP205, DRIPs, TF2B), привлекающие РНК-полимеразу (RNAPol II), являющуюся частью транскрипционного аппарата. Корепрессоры (HDAC-

complexes, NCor-SMRT, WSTF), наоборот, деацетилируют гистоны, что препятствует запуску процесса транскрипции [10, 11].

Быстрый ответ представляет собой сигнальные каскады в клетке, которые активируются присоединением лиганда витамина D к рецепторам MARRS, результатом чего является запуск аденилатциклазного, фосфоинозитид-3-киназного и фосфолипидного сигнальных каскадов, которые инициируют сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы, отвечающей за модуляцию экспрессии генов. Считается, что соединение витамина D с MARRS-рецептором может вызывать ток кальция в клетку, что также оказывает влияние на сигнальные каскады, а именно на протеинкиназу C, которая отвечает за фосфорилирование цитоплазматического рецептора [12].

Таким образом, получается, что оба пути регуляции функций — геномный и негеномный — играют роль в экспрессии генов, зависящих от витамина D.

Известно, что витамин D обладает плеiotропным действием на организм человека. В настоящее время выявлено наличие VDR в 38 различных тканях и органах. Вместе с тем сигнализация с помощью VDR также связана с экспрессией гена *CYP19* (ароматазы), функционально объединяющего витамин D с семьей стероидных гормонов, участвующих в регуляции органов репродуктивной системы [13, 14].

### Этапы синтеза витамина D

Эргокальциферол (витамин D<sub>2</sub>) образуется из эргостерола под действием солнечного света в растениях, поступает в организм человека только с пищей или витаминными добавками. Холекальциферол (витамин D<sub>3</sub>) — жирорастворимый витамин, образующийся в коже человека под действием ультрафиолетовых лучей из 7-дегидрохолестерола, также в незначительном количестве может поступать в организм с пищей [15, 41].

В организм человека витамин D<sub>2</sub> поступает из продуктов питания и метаболизируется с образованием производных, обладающих сходным с метаболитами витамина D<sub>3</sub> действием, обеспечивая не более 5–10 % от потребности. Основными его источниками служат продукты из злаковых растений, рыбий жир, сливочное масло, маргарин, молоко, яичный желток и др.

Исследования, посвященные изучению обеспеченности витамином D населения в различ-

ных странах, показали высокую распространенность его дефицита как в северных, так и в южных регионах.

Единых данных относительно оптимального уровня витамина D, измеряемого в сыворотке крови, нет. По данным Российской ассоциации эндокринологов, нормальное содержание витамина D в сыворотке крови — 30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л), недостаток — при уровне витамина D 20–30 нг/мл (50–75 нмоль/л), а D-дефицит — при содержании менее 20 нг/мл (50 нмоль/л). Уровень витамина D выше, чем 60 нг/мл (150 нмоль/л), указывает на его высокую концентрацию в сыворотке крови.

Термином «дефицит D-гормона» обозначают преимущественно снижение его поступления и образования в организме, а также нарушения его рецепции.

### Роль витамина D в регуляции репродуктивной функции

Поскольку VDR и 1 $\alpha$ -гидроксилаза обнаружены в тканях репродуктивных органов, включая яичники, матку, плаценту и гипофиз, очевидна ассоциация витамина D с репродуктивным здоровьем женщин [16]. Существуют доказательства того, что витамин D оказывает определенное влияние на результаты ЭКО, патогенез синдрома поликистозных яичников (СПЯ) и эндометриоза, а также в целом на стероидогенез у здоровых женщин.

Исследования, касающиеся обеспеченности витамином D у пациенток с СПЯ, показали прямую связь между уровнем витамина и метаболическими нарушениями, резистентностью к инсулину, повышением индекса массы тела, количеством триглицеридов, общего тестостерона и дегидроэпиандростерона в крови. В настоящее время проводятся исследования генов, участвующих в синтезе, гидроксилировании и транспорте витамина D при СПЯ. Дополнительный прием витамина D или введение аналогов витамина D<sub>3</sub> оказывает положительное влияние на секрецию инсулина, липидный профиль, уменьшение уровня глюкозы и С-пептида, менструальный цикл и развитие фолликулов. Наличие ожирения у пациенток являлось значимым фактором в этих исследованиях. Связь уровня витамина D и резистентности к инсулину наблюдалась лишь у пациенток с ожирением. Возможно, именно ожирение, но не наличие СПЯ определяет этот дефицит [17].

Особое внимание привлекает изучение роли витамина D при беременности. Было показано, что  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  регулирует выделение и секрецию хорионического гонадотропина человека в синцитиотрофобласте [18] и увеличивает плацентарное производство половых стероидных гормонов [19]. Оказалось, что кальцитриол способствует транспорту кальция в плаценту [20], стимулирует выделение плацентарного лактогена [21], а также регулирует экспрессию *HOXA10* (гена, определяющего развитие половых органов) в стромальных клетках эндометрия человека [22]. Экспрессия *HOXA10* имеет определенное значение для развития эндометрия и позволяет улучшить восприимчивость к имплантации [23].

Дефицит витамина D обуславливает ряд неблагоприятных осложнений беременности: гипертензию и особенно преэклампсию [24], увеличение частоты кесарева сечения и спонтанных преждевременных родов [25], снижение веса новорожденных при рождении, развитие бактериального вагиноза на ранних сроках беременности [26], гестационный сахарный диабет [27].

Активированные Т- и В-лимфоциты также имеют VDR, а потому  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  является очень эффективным модулятором иммунной системы. Витамин D способен ингибировать пролиферацию Т-хелперов 1 (Th1) и ограничивать продукцию цитокинов, таких как интерферон-гамма (IFN- $\gamma$ ), интерлейкин-2 (IL-2) и фактор некроза опухоли – альфа (TNF- $\alpha$ ). С другой стороны, витамин D индуцирует цитокины Т-хелперов 2-го типа, оказывающих протективное действие на беременность [28]. Учитывая эти иммунные эффекты, было высказано предположение, что витамин D может выступать в качестве иммунного регулятора во время имплантации и играть важную роль в репродуктивной функции. В ранние сроки беременности трофобласт производит и отвечает на воздействие витамина D, который оказывает местную противовоспалительную реакцию и индуцирует рост децидуальной ткани, необходимой для успешной беременности [29].

Имеющиеся данные указывают на биологически значимую роль витамина D в репродуктивном здоровье женщин. Помимо классических заболеваний, таких как остеопороз и остеопения, дефицит витамина D у женщин начинает ассоциироваться с более низкой рождаемостью и повышенным риском развития неблагоприятных исходов беременности.

## Данные о роли витамина D в патогенезе наружного генитального эндометриоза

VDR присутствуют в большинстве тканей организма, витамин D является одним из самых мощных регуляторов неоангиогенеза и роста как здоровых клеток, так и клеток со злокачественной трансформацией.

Была установлена связь между эндометриозом и витамином D, поскольку эндометриоз представляет собой заболевание, которое имитирует злокачественность и соответствует большинству критериев аутоиммунного заболевания, а витамин D обладает антипролиферативными, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами [30].

Появились данные об ассоциации эндометриоза с метаболизмом витамина D, и существуют предположения о наличии такой связи: VDR и  $1\alpha$ -гидроксилаза присутствуют в эндометрии, и, возможно, эндометрий служит местом экстракренального синтеза и объектом воздействия витамина D [31].

Так как эндометриоз связан со значительными иммунными нарушениями, можно предположить участие витамина D в местной иммуносупрессии при развитии эндометриоза. Следует отметить, что Agic et al. [32] обнаружили значительно более высокую концентрацию VDR и рецепторов  $1\alpha$ -гидроксилазы в эндометрии женщин с эндометриозом по сравнению со здоровыми, при этом отмечено различное содержание витамин-D-связывающего белка. Именно этот белок имеет прямое отношение к стимуляции макрофагальной активности. Это открытие может объяснить влияние витамина D на локальную иммуносупрессию, способствующую имплантации эндометриоидных клеток [32].

Изменения уровня витамина D связаны с частотой и тяжестью генитального эндометриоза. Для исследования потенциального механизма данной ассоциации было проведено исследование влияния витамина D на экспрессию генов в клетках эндометриоидных гетеротопий. Стромальные клеточные линии, полученные из эндометриоидных имплантатов, обрабатывали витамином D, а RNA-seq использовали для идентификации генов, дифференциально экспрессированных между обработанными и необработанными клетками. Генная онтология и анализ путей проводились с использованием программных комплексов Partek Flow и Ingenuity соответственно. В ходе данного исследования идентифицировали 1627 генов

с различной экспрессией (886 с пониженной регуляцией и 741 с повышенной регуляцией). Наиболее выраженное повышение экспрессии было отмечено у гена *CYP24A1*. Экспрессия многих генов была подавлена. Обработка витамином D регулировала несколько генетических путей, связанных с нейроангиогенезом, клеточной подвижностью и инвазией, включая пути аксонального наведения, передачу сигналов Rho GDP и ингибирование матриксной металлопротеиназы. Эти данные подтверждают роль витамина D в патофизиологии эндометриоза и ставят новые цели для исследования возможных причин и методов лечения [33].

A. Akyol et al. [34] исследовали влияние витамина D и омега-3 ПНЖК (полиненасыщенных жирных кислот) на экспериментально индуцированный эндометриоз на модели крыс. Слепое рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование было проведено на 30 самках крыс Wistar. Эндометриоз был хирургически создан путем имплантации эндометриальной ткани брюшины, затем через четыре недели была проведена вторая лапаротомия для оценки объемов имплантатов и уровней активности цитокинов до лечения. Впоследствии крысы были разделены на три группы: первая группа получала витамин D (42 мкг/кг/день), вторая группа — омега-3 (450 мг/кг/день) и третья группа — физиологический раствор (0,1 мл/день). Эти процедуры проводили в течение 4 недель. В конце лечения была выполнена третья лапаротомия для оценки уровней цитокинов и объемов имплантатов (после лечения). Имплантаты были полностью иссечены для проведения гистологического исследования: сравнивали объемы имплантатов до и после лечения, также проводили оценку уровней цитокинов внутри групп и сравнение объема стромального и железистого компонентов ткани между группами. Было установлено, что средний объем имплантатов после лечения был статистически достоверно снижен в группе омега-3 ПНЖК. Уровни IL-6, TNF- $\alpha$  и васкуло-эндотелиального фактора роста (VEGF) в перитонеальной жидкости также были значительно снижены в конце лечения в группе, получавшей омега-3. В группе, получавшей витамин D, значительно снижен был только уровень IL-6 [34].

Согласно литературным данным агонисты рецептора витамина D обладают антипролиферативными и противовоспалительными свойствами, поэтому группа авторов предложила

применить элокальцитол, агонист рецепторов витамина D, для лечения наружного генитального эндометриоза (НГЭ). Мышам с индуцированным эндометриозом назначали элокальцитол (100 мг/кг) или плацебо перорально. На этой модели элокальцитол был способен уменьшить общий вес гетеротопий на 70 % при воздействии в течение 1 недели до и 2 недель после индукции заболевания. Также терапевтический эффект наблюдался на уже существующих гетеротопиях [35]. Было показано, что элокальцитол способствует уменьшению адгезивной активности клеток эндометрия. Кроме того, на фоне лечения было отмечено уменьшение воспаления за счет подавления рекрутирования макрофагов и секреции воспалительных цитокинов [35].

Ciavatini et al. [36] в своем исследовании оценили уровень витамина D в сыворотке крови у женщин с эндометриозом яичников. В частности, была исследована возможная корреляция между размерами эндометриомы яичников и уровнями витамина D в сыворотке крови. Это было выборочное исследование женщин репродуктивного возраста с диагнозом односторонней эндометриомы. Женщины с диагнозом множественных овариальных эндометриом или экстрагенитальным эндометриозом были исключены. В первую группу вошли 49 женщин. Среди них средний уровень витамина D в сыворотке крови составлял  $22,0 \pm 8,9$  нг/мл, а у 42 из них (85,7 %) был диагностирован гиповитаминоз витамина D. При гиповитаминозе D у женщин средний диаметр эндометриом яичников составлял  $40,2 \pm 22,6$  мм, тогда как у женщин с нормальным уровнем витамина D —  $26,7 \pm 12,1$  мм. Таким образом, была обнаружена достоверная линейная корреляция между уровнем витамина D в сыворотке крови и диаметром эндометриом яичников [36].

В исследовании Almassinokiani рассматривался эффект применения витамина D на хронические тазовые боли у пациенток с эндометриозом. Проводилось двойное слепое клиническое исследование, в которое были включены пациентки с лапароскопически диагностированным эндометриозом. В группу исследования включали пациенток через 8 недель после хирургического лечения с оценками по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) по меньшей мере 3 балла для дисменореи и/или тазовой боли. Пациенткам методом случайной выборки был назначен витамин D (50 000 МЕ

еженедельно в течение 12 недель) или плацебо. Выраженность болевого синдрома в двух группах (плацебо и лечение) сравнивали на основании результатов ВАШ через 24 недели после хирургического лечения. В группу пациенток, получавших витамин D, было включено 19 женщин, и 20 женщин были включены в группу плацебо. Исходные характеристики в двух группах были одинаковыми. После лечения витамином D или плацебо не было обнаружено существенных различий в тяжести хронической тазовой боли и дисменореи между двумя группами [37].

Исследования, касающиеся влияния образа питания на возникновение эндометриоза, показывают, что диета является потенциально модифицируемым фактором риска развития эндометриоза. Употребление фруктов и овощей, а также рыбьего жира, молочных продуктов, богатых кальцием и витамином D, и жирных кислот омега-3, вероятно, связано с меньшим риском развития эндометриоза [38].

Недавние исследования продемонстрировали, что витамин D служит эффективным модулятором иммунной системы и играет важную роль в борьбе со многими воспалительными заболеваниями [39]. М. Miyashita et al. *in vitro* оценили влияние витамина D на эндометриоидные клетки человека и определили уровни сывороточного витамина D у пациенток с эндометриозом. Эндометриоидные клетки выделяли из эндометриом яичников и культивировали с витамином D. Исследования *in vitro* показали, что витамин D значительно уменьшал индуцированные интерлейкином-1 $\beta$  или TNF- $\alpha$  воспалительные реакции, такие как экспрессия IL-8 и активность простагландинов. Витамин D также уменьшал жизнеспособное количество эндометриоидных клеток и синтез ДНК, но не влиял на апоптоз. Витамин D снижал экспрессию матриксных металлопротеиназ – 2 и 9 (ММР-2 и ММР-9) и ингибировал активацию ядерного фактора NF- $\kappa$ B (транскрипционный фактор). Уровень сывороточного витамина D был значительно ниже у женщин с тяжелым эндометриозом, чем в контрольной группе и у женщин с эндометриозом легкой степени [39].

Только одно из исследований указывает на то, что у пациенток с НГЭ уровень витамина D был выше, чем в контрольной группе [40]. Однако средний уровень витамина D в сыворотке крови у пациенток с НГЭ составил 24,9 нг/мл, что по классификации считается недостаточным количеством.

## Заключение

Таким образом, представленные результаты исследований подтверждают, что витамин D оказывает иммуномодулирующее, антипролиферативное и противовоспалительное влияние. В большинстве случаев описана связь низкого уровня витамина D с развитием и тяжестью течения генитального эндометриоза. Однако необходимо проведение дальнейших исследований в этой области для более углубленного понимания механизмов действия и разработки оптимальных терапевтических доз. Возможно, что применение витамина D может быть новой медикаментозной стратегией как в лечении, так и в первичной профилактике развития данного заболевания.

## Литература

1. Kumar R. Vitamin D: basic and clinical aspects. N.Y.: Springer Science Business Media; 2012.
2. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P. Vitamin D: metabolism. *Endocrinology and Metabolism clinics of North America*. 2010;39(2):243. doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.002.
3. Ceglia L. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr MetabCare*. 2009;12(6):628-33. doi: 10.1097/MCO.0b013e328331c707.
4. Norman AW. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology*. 2006;147(12):5542-8. doi: 10.1210/en.2006-0946.
5. Mizwicki MT, Norman AW. The vitamin D sterol-vitamin D receptor ensemble model offers unique insights into both genomic and rapid-response signaling. *Sci Signal*. 2009;2(75):re4. doi: 10.1126/scisignal.275re4.
6. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev*. 2008;29(6):726-76. doi: 10.1210/er.2008-0004.
7. Racz A, Barsony J. Hormone-dependent translocation of vitamin D receptors is linked to transactivation. *J Biol Chem*. 1999;274(27):19352-60.
8. Spina CS, Tangpricha V, Uskokovic M, et al. Vitamin D and cancer. *Anticancer Research*. 2006;26(4A):2515-2524.
9. Haussler MR, Haussler CA, Bartik L, et al. Vitamin D receptor: molecular signaling and actions of nutritional ligands in disease prevention. *Nutr Rev*. 2008;66(10 Suppl 2):S98-112. doi: 10.1111/j.1753-4887.2008.00093.x.
10. Ryan JW, Anderson PH, Morris HA. Pleiotropic Activities of Vitamin D Receptors-Adequate Activation for Multiple Health Outcomes. *Clin Biochem Rev*. 2015;36(2):53-61.

11. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(9):684-700. doi: 10.1038/nrc2196.
12. Parton RG, Simons K. The multiple faces of caveolae. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(3):185-94. doi: 10.1038/nrm2122.
13. Christakos S, Barletta F, Huening M, et al. Vitamin D target proteins: function and regulation. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2003;88(2):238-244. doi: 10.1002/jcb10349.
14. 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):1317-24. doi: 10.1012/endo.141.4.7403.
15. Лесняк О.М., ред. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом: рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 96 с. [Lesnjak OM, red. Profilaktika, diagnostika i lechenie deficita vitamina D i kal'cija sredi vzroslogo naselenija i u pacientov s osteoporozom. Rekomendacii Rossijskoj asociacii po osteoporozu. Moscow: GJeOTAR-Media; 2016. (In Russ.)]
16. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr*. 2007;137(2):447-52.
17. Kotsa K, Yavropoulou MP, Anastasiou O, et al. Role of vitamin D treatment in glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2009;92(3):1053-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.07.1757.
18. Barrera D, Avila E, Hernández G, et al. Calcitriol affects hCG gene transcription in cultured human syncytiotrophoblasts. *Reprod Biol Endocrinol*. 2008;6:3. doi: 10.1186/1477-7827-6-3.
19. Barrera D, Avila E, Hernández G, et al. Estradiol and progesterone synthesis in human placenta is stimulated by calcitriol. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007Mar;103(3-5):529-32. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.12.097.
20. Tuan RS, Moore CJ, Brittingham JW, et al. *In vitro* study of placental trophoblast calcium uptake using JEG-3 human choriocarcinoma cells. *J Cell Sci*. 1991;98(Pt 3):333-42.
21. Stephanou A, Ross R, Handwerger S. Regulation of human placental lactogen expression by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Endocrinology*. 1994;135(6):2651-6. doi: 10.1210/endo135.6.7988455.
22. Du H, Daftary GS, Lalwani SI, et al. Direct regulation of HOXA10 by 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> in human myelomonocytic cells and human endometrial stromal cells. *Mol Endocrinol*. 2005;19(9):2222-33. doi: 10.1012/me.2004-0336.
23. Bagot CN, Troy PJ, Taylor HS. Alteration of maternal Hoxa10 expression by in vivo gene transfection affects implantation. *Gene Ther*. 2000;7(16):1378-84. doi: 10.1038/sj.gt.3301245.
24. 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):1593-8. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02742.x.
25. Bodnar LM, Simhan HN. The prevalence of preterm birth and season of conception. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2008;22(6):538-45. doi: 10.1111/j.1365-3016.2008.00971.x.
26. 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.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.013.
27. 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.
28. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(2):365-79, table of contents. doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.010.
29. Díaz L, Noyola-Martínez N, Barrera D, et al. Calcitriol inhibits TNF-alpha-induced inflammatory cytokines in human trophoblasts. *J Reprod Immunol*. 2009;81(1):17-24. doi: 10.1016/j.jri.2009.02.005.
30. Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med*. 2002;8(4):174-9.
31. Viganò P, Lattuada D, Mangioni S, et al. Cycling and early pregnant endometrium as a site of regulated expression of the vitamin D system. *J Mol Endocrinol*. 2006;36(3):415-24. doi: 10.1677/jme.1.01946.
32. Agic A, Xu H, Altgassen C, et al. Relative expression of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> 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.
33. Ingles SA, Wu L, Liu BT, et al. Differential gene expression by 1,25(OH)<sub>2</sub>D(3) in an endometriosis stromal cell line. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;173:223-227. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.011.
34. Akyol A, Şimşek M, İlhan R, et al. Efficacies of vitamin D and omega-3 polyunsaturated fatty acids on experimental endometriosis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016;55(6):835-839. doi: 10.1016/j.tjog.2015.06.018.
35. Mariani M, Viganò P, Gentilini D, et al. The selective vitamin D receptor agonist, elocalcitol, reduces endometriosis development in a mouse model by

- inhibiting peritoneal inflammation. *Hum Reprod.* 2012;27(7):2010-9. doi: 10.1093/humrep/des150.
36. Ciavattini A, Serri M, Delli Carpini G, et al. Ovarian endometriosis and vitamin D serum levels. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(2):164-167. doi: 10.1080/09513590.2016.1239254.
37. Almassinokiani F, Khodaverdi S, Solaymani-Dodaran M, et al. Effects of Vitamin D on Endometriosis-Related Pain: A Double-Blind Clinical Trial. *Med Sci Monit.* 2016;22:4960-4966.
38. Jurkiewicz-Przondziona J, Lemm M, Kwiatkowska-Pamula A, et al. Influence of diet on the risk of developing endometriosis. *Ginekol Pol.* 2017;88(2):96-102. doi: 10.5603/GP.a2017.0017.
39. Miyashita M, Koga K, Izumi G, et al. Effects of 1,25-Dihydroxy Vitamin D<sub>3</sub> on Endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2371-9. doi: 10.1210/jc.2016-1515.
40. 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.
41. Дорофеев В.В., Ширинян Л.В. Зазерская И.Е. Роль витамина D и его метаболитов во время беременности и современный лабораторный контроль // Клинико-лабораторный консилиум. – 2014. – Т. 49. – № 2. – С. 16–19. [Dorofeykov VV, Shirinjan LV, Zazerskaja IE. Rol' vitamina D i ego metabolitov vo vremja beremennosti i sovremennyy laboratornyj kontrol'. *Kliniko-laboratornyj konsilium.* 2014;49(2):16-9. (In Russ.)]

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

*Александра Сергеевна Денисова* — врач акушер-гинеколог научно-консультативного отделения ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** al.ser.denisova@gmail.com.

*Мария Игоревна Ярмолинская* — д-р мед. наук, профессор РАН, руководитель отдела эндокринологии репродукции. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург; руководитель Центра диагностики и лечения эндометриоза, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

*Alexandra S. Denisova* — obstetrician-gynecologist of outpatient department. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg. **E-mail:** al.ser.denisova@gmail.com.

*Mariya I. Yarmolinskaya* — professor of Russian Academy of Sciences, head of Department of Endocrinology of Reproduction, Doctor of medical sciences, head of Center Diagnostics and Treatment of Endometriosis. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg. Department of Obstetrics and Gynecology North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.