



# ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВИТАМИНА D ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Е.В. Патий<sup>1</sup>✉, О.А. Беттихер<sup>1,2</sup>, И.В. Горелова<sup>1</sup>, А.Н. Тющина<sup>1</sup>, А.А. Ефимова<sup>1</sup>, И.Е. Зазерская<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Россия, г. Санкт-Петербург

Резюме	<p><b>Цель обзора:</b> проанализировать литературные данные, касающиеся этиологии недостатка витамина D, последствий его дефицита, а также эффективности применения витамина D в виде пищевой добавки у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ).</p> <p><b>Основные положения.</b> СПКЯ признан одним из самых распространенных эндокринных метаболических расстройств у женщин, который вызывает все больший интерес у исследователей и практикующих врачей. Множество данных свидетельствуют о том, что витамин D играет регулируемую роль при симптомах, связанных с СПКЯ, включая овulatoryную дисфункцию, инсулинорезистентность и гиперандрогению. В статье изложены современные представления о причинах недостатка витамина D, последствиях его дефицита, а также об эффективности применения витамина D в виде пищевой добавки в терапии СПКЯ.</p> <p><b>Заключение.</b> Дефицит витамина D очень часто встречается у женщин с СПКЯ и связан со многими симптомами, включая резистентность к инсулину, риск сердечно-сосудистых заболеваний, бесплодие и гирсутизм. Имеются доказательства положительного влияния приема витамина D на менструальную дисфункцию и резистентность к инсулину у женщин с СПКЯ, однако эта область требует дальнейшего изучения.</p> <p><i>Ключевые слова:</i> дефицит витамина D, синдром поликистозных яичников, инсулинорезистентность, менструальный цикл</p>
Для цитирования	<p>Патий Е.В., Беттихер О.А., Горелова И.В., Тющина А.Н., Ефимова А.А., Зазерская И.Е. Патогенетическое обоснование применения витамина D при синдроме поликистозных яичников. Женское здоровье и репродукция. 2023; 1(56). URL: <a href="https://whfordoctors.ru/statyi/patogeneticheskoe-obosnovanie-primeneniya-vitamina-d-pri-sindrome-polikistoznyh-jaichnikov/">https://whfordoctors.ru/statyi/patogeneticheskoe-obosnovanie-primeneniya-vitamina-d-pri-sindrome-polikistoznyh-jaichnikov/</a> (дата обращения: дд.мм.гггг).</p>
Авторы	<p><b>Патий Екатерина Владимировна</b>✉ — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии с клиникой ИМО ФГБУ НМИЦ им. В.А.Алмазова Минздрава РФ. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. E-mail: kaisl_q@mail.ru</p> <p><b>Беттихер Офелия Андреевна</b> — к. м. н., научный сотрудник НИЛ репродукции и здоровья женщины, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с клиникой ИМО ФГБУ НМИЦ имени В.А. Алмазова Минздрава РФ. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова д. 2; научный сотрудник группы перинатологии ФГБНУ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта. 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 4398-3964, E-mail: ophelia.bettikher@gmail.com</p> <p><b>Горелова Инга Вадимовна</b> — к. м. н., заведующий НИЛ репродуктивных технологий ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 1207-5705. E-mail: ivmosyagina@gmail.com</p>

**Ефимова Алена Александровна** — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с клиникой ИМО ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 2423-0370. E-mail: alyona-sokolova@mail.ru

**Тющина Анастасия Николаевна** — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии с клиникой ИМО ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. E-mail: atyushchina@mail.ru

**Зазерская Ирина Евгеньевна** — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии с клиникой ИМО ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова д. 2; ведущий научный сотрудник группы перинатологии ФГБНУ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта. 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3, eLIBRARY.RU SPIN: 5683-6741 E-mail: zazerskayara@almazovcemre.ru

## PATHOGENETIC RATIONALE FOR THE USE OF VITAMIN D IN PCOS

E.V. Patiy<sup>1</sup>✉, O.A. Bettikher<sup>1,2</sup>, I.V. Gorelova<sup>1</sup>, A.N. Tyushchina<sup>1</sup>, A.A. Efimova<sup>1</sup>, I.E. Zazerskaya<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution “Almazov National Medical Research Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratova Str., St. Petersburg, Russian Federation 197341

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”; 3 Mendeleev line, St. Petersburg, Russian Federation 199034

### Abstract

**Objective of the Review:** to analyze the literature data concerning the etiology of vitamin D deficiency, the consequences of vitamin D deficiency, and the effectiveness of vitamin D supplementation in women with polycystic ovarian syndrome.

**Key Points.** Polycystic ovarian syndrome, recognized as one of the most common endocrine metabolic disorders in women, is of increasing interest to researchers and practitioners worldwide. A large body of evidence suggests that vitamin D plays a regulatory role in the symptoms associated with polycystic ovarian syndrome (PCOS), including ovulatory dysfunction, insulin resistance, and hyperandrogenism. This article outlines the current understanding of the causes of vitamin D deficiency, the consequences of vitamin D deficiency, and the efficacy of vitamin D supplementation in the treatment of polycystic ovarian syndrome.

**Conclusion.** Vitamin D deficiency is very common in women with PCOS and is associated with many symptoms, including insulin resistance, cardiovascular risk, infertility, and hirsutism. There is evidence of a positive effect of vitamin D supplementation on menstrual dysfunction and insulin resistance in women with PCOS. However, this area requires further study.

**Keywords:** vitamin D deficiency, polycystic ovary syndrome, insulin resistance, menstrual cycle.

### Введение

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — полигенное расстройство, обусловленное как генетическими, так и эпигенетическими факторами. В зависимости от периода жизни женщины клиническая картина, диагностика и лечебная тактика заболевания различны. СПКЯ является важной причиной нарушений овуляции и менструального цикла, субфертильности и бесплодия, клинически выраженной гиперандрогении и метаболических нарушений у женщин. По данным большинства эпидемиологических зарубежных и отечественных исследований, СПКЯ встречается среди 5–18% жен-

щин репродуктивного возраста [1]. Несмотря на длительное изучение, до настоящего времени не удалось сформулировать единую концепцию патогенеза и этиологии СПКЯ.

В последнее десятилетие витамин D (25(OH)D) привлекает все большее внимание благодаря своим многочисленным внескелетным эффектам, появляется все больше данных, подтверждающих важную роль витамина D в репродуктивном здоровье. Так, в исследованиях последних лет обнаружено, что недостаточность и дефицит витамина D у женщин с СПКЯ встречаются чаще, чем в популяции [2]. Исследования *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали, что дефицит витамина D ассоциирован с развитием

соматических заболеваний, патогенетически связанных с СПКЯ, включая сахарный диабет 2-го типа и сердечно-сосудистые заболевания [2]. Механизм столь широких эффектов витамина D объясняется наличием ядерного рецептора витамина D в различных органах и тканях: паращитовидных железах, иммунных клетках, поджелудочной железе, матке и яичниках. Таким образом, витамин D вовлечен в широкий спектр внескелетных эффектов и заболеваний, включая репродуктивные дисфункции и СПКЯ [2]. Понимание взаимосвязи между уровнем витамина D и симптомами пациентов с СПКЯ имеет большое клиническое значение для лечения и предотвращения прогрессирования СПКЯ.

**Цель обзора:** проанализировать литературные данные, касающиеся этиологии недостатка витамина D, последствий его дефицита, а также эффективности применения витамина D в виде пищевой добавки у женщин с СПКЯ.

## Материалы и методы

Проведен систематический поиск научных публикаций на английском языке за последние 5 лет с использованием поисковых систем PubMed и Medline по ключевым словам: polycystic ovary syndrome, randomized controlled trial, vitamin D deficiency, insulin resistance, metabolic syndrome.

## Основные положения

### **Первопричины недостатка витамина D у пациенток с СПКЯ**

На сегодняшний день известно о нескольких вероятных причинах дефицита витамина D у женщин с СПКЯ. Одна из них — распространенность избыточной массы тела и ожирения в данной популяции.

A.E. Joham и соавт. установили, что у женщин с избыточной массой тела в сочетании с СПКЯ уровень 25(OH)D ниже, чем у женщин с избыточной массой тела без СПКЯ. Авторы предполагают возможный вклад витамина D в развитие инсулинорезистентности при СПКЯ [3]. Содержание жировой ткани у пациенток с СПКЯ, измеренное с помощью двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, было независимым предиктором уровня 25(OH)D. Это привело авторов к выводу, что низкие уровни витамина D при СПКЯ связаны с ожирением и не имеют никакого отношения непосредственно к СПКЯ [4].

Вторая вероятная причина — меньшее пребывание на солнце, а также ношение закрытой одежды, что приводит к уменьшению площади поверхности тела, даже в жаркие солнечные дни, что приводит к недостаточному биосинтезу 25(OH)D, генерируемому через кожу [3].

Другой важной причиной высокой распространенности дефицита витамина D может быть дефицит эстрадиола, который развивается в результате аменореи и отсутствия овуляторного пика эстроге-

нов, что создает условия для снижения активности 1 $\alpha$ -гидроксилазы в почках и синтеза активного метаболита витамина D. Это, в свою очередь, приводит к нарушению метаболизма кальция, синтезу половых стероидов, инсулинорезистентности, нарушению фолликулогенеза из-за нарушения регуляции метаболизма кальция, повышению уровня паратиреоидного гормона и ановуляторному бесплодию.

E. M. Davis и соавт. провели исследование среди женщин с СПКЯ, которые были классифицированы по трем диагностическим фенотипам в соответствии с Роттердамскими критериями, и установили, что более высокая распространенность дефицита витамина D наблюдается в случаях СПКЯ с избытком андрогенов [5]. Тем не менее ни в одном другом исследовании не рассматривалась связь между уровнем витамина D и фенотипами СПКЯ. Необходимы дополнительные исследования для дальнейшего изучения этой связи между избытком андрогенов и концентрацией витамина D.

### **Состояния, ассоциированные с дефицитом витамина D при СПКЯ**

Инсулинорезистентность является одним из наиболее специфических признаков СПКЯ и в основном отмечается у женщин с ожирением, что позволяет предположить, что СПКЯ и ожирение имеют синергетический эффект, приводя к увеличению секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы и инсулинорезистентности [6].

Y. H. M. Krul-Poel и соавт. провели исследование, в котором женщины с СПКЯ, в зависимости от уровня витамина D, были разделены на 4 группы [7]. Авторы пришли к выводу, что инсулинорезистентность значительно более выражена в подгруппе женщин с дефицитом витамина D. Однако механизмы, с помощью которых низкие уровни витамина D могут вызывать резистентность к инсулину, неясны. Согласно одной из гипотез, стимулирующее действие витамина D на экспрессию рецепторов инсулина приводит к повышению чувствительности к инсулину; в соответствии с другой — 1,25(OH) $_2$ D $_3$  активирует транскрипцию гена VDRE промоторной области гена инсулина человека; согласно третьей — витамин D регулирует внутри- и внеклеточный уровень кальция, что является ключевым моментом инсулин-опосредованных эффектов в чувствительных к инсулину тканях. Другая гипотеза предполагает влияние недостатка витамина D на иммунную систему, что может привести к более выраженному воспалительному процессу, играющему роль в развитии инсулинорезистентности.

Однако большинство пациентов с СПКЯ имеют избыточный вес или ожирение, что связано с более низким уровнем 25(OH)D, в первую очередь из-за перераспределения витамина D в большом количестве жировой ткани ввиду его жирорастворимой природы, что приводит к снижению концентрации 25(OH)D в сыворотке крови. Эти данные ставят под сомнение наличие связи между уровнем витамина D сыворотки и степенью инсулинорезистентности.

Недавние исследования продемонстрировали влияние витамина D на работу гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы в первые несколько месяцев жизни, в течение которых преходящая активация этой системы коррелирует с кратковременной активацией выработки половых гормонов. Согласно данным S. Kiliç и соавт., существует связь между уровнями 25(OH)D и половых гормонов до наступления пубертатного периода [8]. Общий уровень тестостерона выше, а ингибин В был ниже у девочек с дефицитом 25(OH)D, чем у девочек с достаточным уровнем 25(OH)D. Таким образом, 25(OH)D, по-видимому, влияет на функцию половых желез в препубертатном периоде.

В систематическом обзоре, включающем 18 обсервационных и 6 интервенционных исследований, изучалось влияние применения витамина D на уровни антимюллерова гормона (АМГ) у женщин с СПКЯ [9]. Авторы сообщили о сложной причинно-следственной связи — так, что направление причинно-следственной связи зависело от овulatoryного статуса популяции. После приема витамина D наблюдалось снижение уровня АМГ у пациенток с ановуляторным фенотипом СПКЯ. Напротив, добавление витамина D в популяции с овulatoryным фенотипом СПКЯ сопровождалось повышением уровня АМГ.

Также интересна взаимосвязь между витамином D и функцией сосудов. Содержание конечных продуктов гликозилирования (AGE) увеличивается при СПКЯ, что связано с провоспалительным ответом, отложением AGE в стенке сосудов и развитием сосудистых осложнений [10]. sRAGE — растворимый рецептор AGE — предотвращает их отложение и развитие сосудистых повреждений. В моделях на животных добавление витамина D уменьшало отложение AGE в сердечно-сосудистой системе. Данные свидетельствуют о том, что применение витамина D обеспечивает противовоспалительный эффект за счет увеличения sRAGE в плазме крови. Понимание роли системы AGE-sRAGE может открыть возможности для инновационных терапевтических вариантов лечения овulatoryной дисфункции, связанной с СПКЯ.

### **Эффекты применения витамина D у женщин с СПКЯ**

Молекулярный механизм взаимосвязи между приемом витамина D и улучшением течения СПКЯ в настоящее время неизвестен. Однако недавние исследования обнаружили положительные эффекты применения пищевых добавок витамина D при СПКЯ.

Недавний систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований предоставили доказательства значительного улучшения показателей, а именно снижение уровня С-реактивного белка, малонового диальдегида и значительное повышение уровня общей антиоксидантной активности у женщин с СПКЯ, принимающих витамин D [11]. Интересно, что совместное применение витамина D и пробиотиков в течение 12 нед у женщин с СПКЯ зна-

чительно снизило уровни С-реактивного белка в сыворотке, малонового диальдегида, а с другой стороны увеличило общую антиоксидантную способность плазмы [12].

В последнее время проведено значительное число исследований, оценивающих эффективность использования витамина D в снижении инсулинорезистентности у пациентов с СПКЯ. Систематический обзор РКИ, проведенный K. Łagowska и соавт. (2018; n = 601) подтвердил, что добавление витамина D в качестве пищевой добавки значительно снижает уровень сахара в крови натощак и HOMA-IR [13]. Индекс инсулинорезистентности также снижался, если применение витамина D было менее 4000 МЕ/сут.

В метаанализе 11 рандомизированных клинических исследований, проведенном С.У. Мiao и соавт., оценивалось влияние добавок витамина D на индекс массы тела, уровень общего тестостерона, дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА), липопротеидов высокой плотности в плазме крови и индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR) среди 483 женщин. Имеющиеся данные продемонстрировали, что витамин D способен влиять на резистентность к инсулину, улучшая чувствительность тканей к инсулину. Однако результаты не показали положительного влияния добавок витамина D на индекс массы тела, уровни триглицеридов, липопротеидов высокой плотности или дегидроэпиандростерона сульфата [14].

Согласно рандомизированному клиническому исследованию С. Trummer и соавт., проведенному в 2019 г. среди 180 женщин, применение витамина D не оказывает значительного влияния на метаболические и эндокринологические параметры при СПКЯ, однако в пероральном глюкозотолерантном тесте выявлено снижение уровня глюкозы в плазме крови натощак [15].

Метаанализ S. Guo и соавт., в который были включены 13 клинических исследований (n = 824 пациента), направленных на изучение влияния витамина D на различные метаболические параметры при СПКЯ подтвердил, что гипогликемия наблюдалась чаще в случае ежедневного приема витамина D по сравнению с еженедельным, независимо от исходного уровня витамина D среди пациентов [16].

М. Maktabi и соавт. провели плацебо-контролируемое исследование среди женщин с дефицитом витамина D (концентрация в сыворотке < 20 нг/мл) с фенотипом В СПКЯ в соответствии с Роттердамскими критериями. После 12-недельного применения витамина D значительно снизился уровень глюкозы в плазме натощак, инсулин, индекс HOMA-IR и повысилась количественная чувствительность к инсулину, однако на гормональный и липидный профили, а также на другие биомаркеры воспаления и окислительный стресс применение препаратов витамина D не повлияло [17].

Данные метаанализа S. Guo и соавт. показали, что прием витамина D приводит к снижению уровня глюкозы в крови натощак в дополнение к улучшению резистентности к инсулину, о чем



свидетельствует значительное снижение уровня инсулина в сыворотке натощак и HOMA-IR наряду с небольшим увеличением QUICKI [18].

Однако результаты данного метаанализа контрастируют с более ранними результатами других исследователей. Y. Хуе и соавт. [19] и X. Fang и соавт. [20] не удалось обнаружить положительного влияния приема витамина D на метаболизм глюкозы у женщин с СПКЯ. B. Rashidi и соавт. в исследовании с участием 60 женщин с бесплодием и СПКЯ, которые принимали метформин в сочетании кальцием и витамином D, отметили увеличение числа доминантных фолликулов в сравнении с применением метформина и плацебо [21]. Это может свидетельствовать о благотворном влиянии на фертильность.

Пилотное исследование Y. Ми и соавт. показало, что добавление кальция и эргокальциферола (30–40 нг/дл) в течение 2 мес способствовало восстановлению регулярного менструального цикла у женщин с СПКЯ и гиповитаминозом D [22]. Подобные результаты были подтверждены и в дальнейших исследованиях, которые показали, что терапия витамином D благотворно влияет на восстановление регулярности менструального цикла и овуляции.

Кроме того, известно, что СПКЯ сопровождается гиперплазией эндометрия, возникающей в результате хронической ановуляции, беспрепятственного стимулирующего действия эстрогенов и отсутствия ингибирующих эффектов прогестерона. F. Fang и соавт. высказали предположение, что прием витамина D может оказывать положительное влияние на яичниковый и маточные циклы у пациенток с СПКЯ [23]. По сравнению со здоровыми женщинами, у пациенток с СПКЯ наблюдались более высокие уровни АМГ в сыворотке крови, вследствие чего АМГ рассматривался как диагностический и прогностический маркер оценки СПКЯ. Лечение витамином D позволило снизить уровень АМГ в сыворотке крови у пациенток с СПКЯ, что позволило предположить положительный эффект витамина D, оказываемый на частоту овуляций при СПКЯ. Прием добавок витамина D был связан со снижением уровня АМГ у пациенток с ановуляторным фенотипом СПКЯ, но с повышением уровня АМГ в популяции с овуляторным фенотипом СПКЯ [24]. Однако из-за многочисленных ограничений исследований по-прежнему требуется дальнейшее изучение взаимосвязи между витамином D и фолликулогенезом [25].

L. Pal и соавт. проводили исследование исходов индукции овуляции в зависимости от начального уровня витамина D. Выявлено, что при уровне витамина D более 38 нг/мл беременность заканчивалась родами намного чаще [26]. Авторы предполагают, что уровень витамина D является независимым предиктором успешного вынашивания беременности после стимуляции овуляции у женщин с СПКЯ [27].

R. Kalyanaraman и соавт. сделали вывод о том, что, основываясь на имеющихся доказательствах, добавки витамина D имеют признанный профиль безопасности и, следовательно, могут

рассматриваться как безопасное и экономически эффективное вмешательство для смягчения биохимической и клинической выраженности СПКЯ, а также синдрома гиперстимуляции яичников при СПКЯ [28].

В Иордании было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование среди женщин с СПКЯ и избыточным весом. После применения витамина D в течение 12 нед измеряли уровни общего тестостерона, паратиреоидного гормона, индекса свободных андрогенов и степени выраженности гирсутизма — показатели значительно снизились в группе, принимающей витамин D ( $p < 0,001$ ). Кроме того, изменения наблюдались в объеме яичников, количестве фолликулов и размерах по данным УЗИ, а также в регулярности менструального цикла ( $p < 0,001$ ). Эти результаты могут означать повышение фертильности и улучшение репродуктивного здоровья женщин с избыточным весом с СПКЯ [29].

Имеются данные, свидетельствующие о том, что 25ОН-D также может играть важную роль во время беременности, но данные о дефиците витамина D во время беременности у пациенток с СПКЯ и его связи с исходами беременности ограничены. Уже хорошо известно, что добавки, содержащие витамин D, безопасны. Кроме того, во время беременности достаточное потребление 25(ОН)D может предотвратить неонатальную гипокальциемию, которая может привести к размягчению костей. Добавка витамина D снижала риск рождения детей с малым весом для гестационного возраста и увеличивала массу тела при рождении. Таким образом, эти наблюдения позволяют нам выдвинуть гипотезу о благотворном влиянии добавок витамина D у пациенток с СПКЯ, желающих забеременеть [30].

Все вышеприведенные данные говорят о том, что необходимость терапии дефицита и недостаточности витамина D клинически значима, коррекция D-статуса позволяет улучшить состояние женщин при данных состояниях.

## Заключение

В заключение следует отметить, что имеющиеся на сегодняшний день данные указывают на наличие потенциального положительного эффекта приема витамина D среди пациенток с СПКЯ. Однако для того, чтобы получить окончательные результаты о роли витамина D в патогенезе СПКЯ, необходимо проведение дальнейших исследований.

Большинство из указанных в статье исследований имеют значимые ограничения: не во всех исследованиях учитывался уровень витамина D до его назначения, многие не учитывали факторы, которые способны повлиять на уровень витамина D в сыворотке крови, такие как: употребление пищи или дополнительных питательных веществ, содержащих большое количество витамина D,

или, напротив, факторы, определяющие дефицит витамина D (время пребывания на солнце, особенности одежды и т.д.).

Рекомендуется проводить скрининг женщин с СПКЯ, подверженных риску дефицита витамина D, и назначать применение витамина D в случае выявления его дефицита. Прием витамина D уменьшает резистентность к инсулину, снижает проявление симптомов гиперандрогении, нормализует регулярность менструального цикла у пациенток с СПКЯ. Учитывая эти преимущества, его низкую стоимость и безопасность, целесообразно

включать применение витамина D в общепринятые схемы лечения СПКЯ.

## Дополнительная информация

Исследование проведено в рамках Государственного задания «Персонализированный подход к восстановлению репродуктивного здоровья и снижению риска соматической патологии у женщин с овариальной недостаточностью» ЕГИСУ 121031100304-2.

## Литература

1. Joham A.E., Norman R.J., Stener-Victorin E. et al. Polycystic ovary syndrome. *Lancet Diab. Endocrinol.* 2022; 10(9): 668–680. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00163-2
2. Di Bari F., Catalano A., Bellone F., et al. Vitamin D, bone metabolism, and fracture risk in polycystic ovary syndrome. *Metabolites.* 2021; 11(2): 116. DOI: 10.3390/metabo11020116
3. Joham A.E., Teede H.J., Cassar S. et al. Vitamin D in polycystic ovary syndrome: Relationship to obesity and insulin resistance. *Mol. Nutr. Food Res.* 2016; 60(1): 110–118. DOI: 10.1002/mnfr.201500259
4. Voulgaris N., Papanastasiou L., Piaditis G. et al. Vitamin D and aspects of female fertility. *Hormones.* 2017; 16(1): 5–21. DOI: 10.14310/horm.2002.1715
5. Davis E.M., Peck J.D., Hansen K.R. et al. Associations between vitamin D levels and polycystic ovary syndrome (PCOS) phenotypes. *Miner. Endocrinol.* 2019; 44(2): 176. DOI: 10.23736/S0391-1977.18.02824-9
6. Morgante G., Massaro M.G., Scolaro V. et al. Metformin doses and body mass index: clinical outcomes in insulin resistant polycystic ovary syndrome women. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020; 24(15): 8136–8142. DOI: 10.26355/eurrev\_202008\_22500
7. Krul-Poel Y.H., Koenders P.P., Steegers-Theunissen R.P. et al. Vitamin D and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome (PCOS): A cross-sectional study. *PLoS One.* 2018; 13(12): e0204748. DOI: 10.1371/journal.pone.0204748
8. Kiliç S., Atay E., Ceran Ö., Atay Z. Evaluation of vitamin D status and its correlation with gonadal function in children at mini-puberty. *Clin. Endocrinol.* 2019; 90(1): 122–128. DOI: 10.1111/cen.13856
9. Moridi I., Chen A., Tal O., Tal R. The association between vitamin D and anti-müllerian hormone: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2020; 12(6): 1567. DOI: 10.3390/nu12061567
10. Irani M., Minkoff H., Seifer D.B., Merhi Z. Vitamin D increases serum levels of the soluble receptor for advanced glycation end products in women with PCOS. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99(5): E886–E890. DOI: 10.1210/jc.2013-4374
11. Akbari M., Ostadmohammadi V., Lankarani K.B. et al. The effects of vitamin D supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress among women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Horm. Metab. Res.* 2018; 50(4): 271–279. DOI: 10.1055/s-0044-101355
12. Ostadmohammadi V., Jamilian M., Bahmani F., Asemi Z. Vitamin D and probiotic co-supplementation affects mental health, hormonal, inflammatory and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. *J. Ovarian Res.* 2019; 12(1): 1–8. DOI: 10.1186/s13048-019-0480-x
13. Łagowska K., Bajerska J., Jamka M. The role of vitamin D oral supplementation in insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients.* 2018; 10(11): 1637. DOI: 10.3390/nu10111637
14. Miao C.Y., Fang X.J., Chen Y., Zhang Q. Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *Exper. Ther. Med.* 2020; 19(4): 2641–2649. DOI: 10.3892/etm.2020.8525
15. Trummer C., Schwetz V., Kollmann M. et al. Effects of vitamin D supplementation on metabolic and endocrine parameters in PCOS: a randomized-controlled trial. *Eur. J. Nutr.* 2019; 58(5): 2019–2028. DOI: 10.1007/s00394-018-1760-8
16. Guo S., Tal R., Jiang H. et al. Vitamin D supplementation ameliorates metabolic dysfunction in patients with PCOS: a systematic review of RCTs and insight into the underlying mechanism. *Int. J. Endocrinol.* 2020; 2020: 7850816. DOI: 10.1155/2020/7850816
17. Maktabi M., Chamani M., Asemi Z. The effects of vitamin D supplementation on metabolic status of patients with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Horm. Metab. Res.* 2017; 49(7): 493–498. DOI: 10.1055/s-0043-107242
18. Guo S., Tal R., Jiang H. et al. Vitamin D supplementation ameliorates metabolic dysfunction in patients with PCOS: a systematic review of RCTs and insight into the underlying mechanism. *Int. J. Endocrinol.* 2020; 2020: 7850816. DOI: 10.1155/2020/7850816
19. Xue Y., Xu P., Xue K. et al. Effect of vitamin D on biochemical parameters in polycystic ovary syndrome women: a meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017; 295(2): 487–496. DOI: 10.1007/s00404-016-4247-y
20. Miao C.Y., Fang X.J., Chen Y., Zhang Q. Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Exp. Ther. Med.* 2020; 19(4): 2641–2649. DOI: 10.3892/etm.2020.8525
21. Rashidi B., Haghollahi F., Shariat M., Zayerii F. The effects of calcium-vitamin D and metformin on polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2009; 48(2): 142–147. DOI: 10.1016/S1028-4559(09)60275-8
22. Mu Y., Cheng D., Yin T.L., Yang J. Vitamin D and polycystic ovary syndrome: a narrative review. *Reprod. Sci.* 2021; 28(8): 2110–2117. DOI: 10.1007/s43032-020-00369-2
23. 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. *Comp. Ther. Clin. Pract.* 2017; 26: 53–60. DOI: 10.1016/j.ctcp.2016.11.008

24. Moridi I., Chen A., Tal O., Tal R. The association between vitamin D and anti-müllerian hormone: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2020; 12(6): 1567. DOI: 10.3390/nu12061567
25. Kuyucu Y., Çelik L.S., Kendirinan Ö. et al. Investigation of the uterine structural changes in the experimental model with polycystic ovary syndrome and effects of vitamin D treatment: An ultrastructural and immunohistochemical study. *Reprod. Biol.* 2018; 18(1): 53–59. DOI: 10.1016/j.repbio.2018.01.002
26. Pal L., Berry A., Coraluzzi L. et al. Therapeutic implications of vitamin D and calcium in overweight women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 2012; 28(12): 965–968. DOI: 10.3109/09513590.2012.696753
27. Irani M., Seifer D.B., Grazi R.V. et al. Vitamin D decreases serum VEGF correlating with clinical improvement in vitamin D-deficient women with PCOS: a randomized placebo-controlled trial. *Nutrients*. 2017; 9(4): 334. DOI: 10.3390/nu9040334
28. Kalyanaraman R., Pal L. A narrative review of current understanding of the pathophysiology of polycystic ovary syndrome: Focus on plausible relevance of vitamin D. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(9): 4905. DOI: 10.3390/ijms22094905
29. Al-Bayyari N., Al-Domi H., Zayed F. et al. Androgens and hirsutism score of overweight women with polycystic ovary syndrome improved after vitamin D treatment: a randomized placebo controlled clinical trial. *Clin. Nutr.* 2021; 40(3): 870–878. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.09.024
30. Kollmann M., Obermayer-Pietsch B., Lerchbaum E. et al. Vitamin D concentrations at term do not differ in newborns and their mothers with and without polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Med.* 2021; 10(3): 537. DOI: 10.3390/jcm10030537 ■