

Воропаева Е.Е., Чухнина Е.Г., Казачкова Э.А.,  
Казачков Е.Л., Кошкина А.И.

## Влияние витамина D на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы)

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск

Voropaeva E.E., Chuhnina E.G., Kazachkova E.A., Kazachkov E.L., Koschkina A.I.

### Effects of vitamin D on assisted reproductive technology program outcomes (literature review)

#### Резюме

Витамин D, помимо известного влияния на жизненно важные процессы в организме человека, играет значительную роль в регуляции репродуктивной функции. Полагают, что его недостаточный уровень может быть причиной снижения естественной фертильности и частоты наступления беременности в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В статье обобщены данные исследований и системных обзоров последних лет, оценивающих влияние витамина D на исход программ ВРТ: количество и качество ооцитов, эмбрионов, частоту наступления беременности, роды живым плодом. Однако результаты исследований, оценивающих его влияние на исходы программ ЭКО, противоречивы, что диктует необходимость поиска механизмов его протективного эффекта, корреляционных связей с исходами ВРТ, возрастом, состоянием овариального резерва, рецептивностью эндометрия.

**Ключевые слова:** поздний репродуктивный возраст, трубный фактор бесплодия, ВРТ, витамин D

#### Summary

Vitamin D, in addition to affecting vital processes in the human body, also plays a significant role in the regulation of reproductive function. It is supposed that the insufficient level of vitamin D may be the reason of the reduction of natural fertility and the incidence of pregnancy in assisted reproductive technology (ART) programs. Our article summarizes the data of studies, system reviews and meta-analyses of recent years, assessing the influence of vitamin D on the outcome of ART programs: the number and quality of oocytes, embryos, CNB, live birth. However, the results of studies and meta-analyses assessing its impact on the outcomes of IVF programs are contradictory that leads to the search for mechanisms of its protective effect, correlation with the outcomes of art, age, ovarian reserve, endometrial receptivity.

**Keywords:** advanced reproductive age; tubal factor of infertility; assisted reproduction; IVF; ART; vitamin D

#### Введение

Представления о витамине D традиционно связаны с его «классической» ролью в кальциево-фосфорном обмене и воздействии на минеральную плотность костной ткани [1]. Витамин D заслуженно широко применяется в педиатрической практике с целью профилактики рахита у детей, а также у взрослых для профилактики и лечения остеопороза [2-4]. Однако, в настоящее время представления о роли этого витамина в организме человека существенно расширены, поскольку показано, что витамин D – это стероидный гормон, который необходим для очень многих физиологических процессов [5-6].

Установлено, что серьёзное значение имеют так называемые «неклассические», или «нескелетные», эффек-

ты витамина D: иммуномодулирующий, противовоспалительный, антибактериальный (стимуляция продукции противомикробных пептидов), ангионогенетический, антипролиферативный (стимуляция апоптоза), гипотензивный (ингибирование продукции ренина), антидепрессивный, анальгетический, анаболический, нормогликемический, липолитический и пр.

Экспрессии большого количества генов, кодирующих белки, участвующие в процессах пролиферации, дифференцировки и апоптоза, также происходит с регуляторным участием витамина D. В организме более 30 видов тканей имеют рецепторы к витамину D, в том числе яйцники, эндометрий, эпителиальные клетки маточной трубы, плацента, децидуальные клетки, гипоталамус

и гипофиз. Данные факты подтверждают очевидность ассоциации обмена витамина D с репродуктивным здоровьем женщины [6-10].

Витамин D поступает с пищей или образуется в коже под действием солнечных лучей. Индикатором насыщенности организма витамином D в целом является циркуляция в крови его промежуточного активного метаболита – 25(OH)D [11]. Согласно рекомендациям российского, американского и канадского сообществ эндокринологов, дефицитом витамина D считается уровень 25(OH)D ниже 20 нг/мл (50 нмоль/л), недостаточностью витамина D – 21-29 нг/мл (525—725 нмоль/л), оптимальным уровнем – 30-100 нг/мл [11]. При этом неблагоприятным считается как снижение, так и чрезмерное увеличение уровня витамина D сыворотки крови [9]. Дефицит витамина D весьма распространен, особенно у людей, проживающих севернее 35 параллели, что позволяет считать это состояние новой метаболической пандемией. Снижению концентрации витамина D в сыворотке крови способствует облачная погода, высокий уровень загрязнения озонового слоя Земли, ношение закрытой одежды [12-16]. Не менее 50% населения планеты имеют низкую обеспеченность витамином D. Дефицит витамина D встречается у 20-90% женщин репродуктивного возраста.

В настоящее время считается доказанным, что дефицит и недостаточность витамина D может быть причиной возникновения и ухудшения множества болезней человека, в том числе репродуктивной функции у обоих полов [17-20]. По данным С.Л. Wagner et al. [21], витамин D является регулятором фертильности. Показано, что нормальный уровень витамина D сыворотки крови улучшает вероятность имплантации и клинической беременности. J.M. Franasiak et al. [22] установили, что витамин D регулирует эндометриальную экспрессию гена NOXA10, критичного для процесса имплантации.

Предположено, что витамин D непосредственно влияет на уровень антимюллера гормона (АМГ) на клеточном и сывороточном уровнях, причем экспрессия и уровень АМГ зависят от уровня витамина D в сыворотке крови. В одном из исследований [23] описано наличие сезонных колебаний АМГ в сыворотке крови (на 18% меньше в зимнее время, чем в летнее), что коррелировало с сезонными колебаниями 25(OH)D в сыворотке. Авторы доказали, что дотация витамина D предотвращает сезонные колебания АМГ в сыворотке крови. Z. Merhi et al. [24] (2014) показали обратную зависимость между концентрацией 25(OH)D в фолликулярной жидкости и экспрессией гена рецептора АМГ. Авторы путем многофакторного анализа продемонстрировали положительную корреляцию 25(OH)D в сыворотке крови с уровнем АМГ у женщин позднего репродуктивного возраста. Напротив, P. Drakopoulos et al. [25] (17), оценивая влияние уровня витамина D на маркеры овариального резерва, продемонстрировали, что уровень витамина D в сыворотке крови не влияет на количество антральных фолликулов и уровень АМГ.

Ранее схожие результаты опубликовали H. Carru et al. [26], которые в проспективном когортном исследова-

нии не выявили связи между уровнем витамина D и АМГ в сыворотке крови у женщин с бесплодием, синдромом поликистозных яичников и нормальным овариальным резервом. В сравниваемых группах содержание 25(OH)D в сыворотке не было связано с уровнями сывороточного АМГ ни до, ни после лечения.

Несмотря на неугасающий интерес к роли витамина D в репродукции и большое количество публикаций, в доступной литературе мы не встретили всестороннего анализа потенциального влияния витамина D на фертильность, в частности, на результаты вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), а имеющиеся сведения по этому вопросу разрозненны и противоречивы [27].

Ряд исследований последних лет демонстрирует корреляцию уровня витамина D сыворотки крови с качеством ооцитов [28], АМГ и числом антральных фолликулов [29-30], количеством и качеством эмбрионов [31,32], частотой наступления клинической беременности [33-36] и живорождения [31,37,38] в программах ВРТ. Так, S. Ozkan et al. [39] установили, что у женщин с более высоким уровнем 25(OH)D в сыворотке крови частота имплантации эмбрионов была выше и наблюдалась более высокая частота клинической беременности.

B. Rudick et al. [35] провели ретроспективный анализ исходов ЭКО/ИКСИ у пациенток с дефицитом и недостаточностью витамина D в сыворотке крови. В исследование были включены 188 пациенток, разделенных на три подгруппы по расовой принадлежности, ИМТ, возрасту, причине бесплодия. Дефицит витамина D коррелировал с низкой частотой наступления беременности у женщин белой расы в отличие от азиаток. В то же время уровень витамина D не коррелировал с ответом яичников на стимуляцию и качеством эмбрионов, что, возможно, свидетельствует о его действии на эндометрий [35].

В 2013 г. K. Garbedian et al. [40] было проведено проспективное исследование в когорте 173 женщин, проходящих программу ЭКО. Результаты показали, что женщины с достаточным уровнем витамина D значительно чаще достигают клинической беременности после ЭКО (52,5%) по сравнению с женщинами с недостаточным уровнем (34,7%;  $p < 0,001$ ).

A. Paffoni et al. [41] опубликовали результаты проспективного перекрестного исследования с участием 154 пациенток с уровнем витамина D менее 20 нг/мл и 181 женщины с уровнем витамина D 20 нг/мл и более в циклах ЭКО/ИКСИ. Авторы определяли уровень витамина 25(OH)D в сыворотке крови у женщин в возрасте от 18 до 42 лет с нормальным ИМТ и овариальным резервом. Частота наступления беременности была выше (31%) в группе с достаточным уровнем витамина D. Установлено, что у женщин с уровнем витамина D в сыворотке крови более 30 нг/мл были самые высокие показатели частоты наступления беременности, вероятно, за счет образования более качественных яйцеклеток и более успешной имплантации эмбриона.

P. Polyzos et al. [31] ретроспективно оценили связь между дефицитом витамина D и показателями беременности у 368 женщин с переносом одного эмбриона на

стадии бластоцисты в циклах ЭКО / ИКСИ. Клинические показатели беременности были значительно ниже у женщин с дефицитом витамина D по сравнению с теми, кто имел более высокие значения витамина D (41% против 54%,  $p=0,015$ ).

В исследование L. Abadia et al. [42] были включены 100 женщин, которым проведено 168 циклов ВРТ. Определение концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови осуществлялось между 3-м и 9-м днем стимуляции овуляции гонадотропинами. Медиана (диапазон) концентрации 25 (ОН)D в сыворотке крови составила 86,5 (33,5–155,5) нмоль/л. 91% участниц употребляли поливитамины. Концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови была положительно связана со скоростью оплодотворения. Авторами показано, что витамин D может быть связан с более высокими показателями оплодотворения, но это очевидное преимущество не приводит к более высокой вероятности беременности или живорождения.

U.N. Abdullah et al. [43] определяли уровень витамина D в сыворотке крови у 252 пациенток, проходящих программу ЭКО/ИКСИ. В исследование были включены женщины с мужским и трубно-перитонеальным факторами бесплодия. Среднее значение 25(ОН)D, количество ооцитов, эмбрионов и толщина эндометрия были значительно выше у беременных женщин. Отмечена достоверная положительная связь 25(ОН)D с клинической беременностью и толщиной эндометрия. После корректировки с женским возрастом и ИМТ наблюдалась положительная ассоциация витамина D с толщиной эндометрия. Авторы пришли к выводу, что дефицит 25 (ОН) D у женщин препятствует достижению необходимой толщины эндометрия для имплантации эмбриона после ИКСИ и улучшение статуса витамина D может улучшить результаты успеха ВРТ в репродуктивных клиниках.

З.М.С. Наими и соавт. [44] изучена зависимость между значимым полиморфизмом гена рецептора витамина D VDR 2A>G (Lys2Arg) (FokI12) и характером оогенеза (эмбриогенеза), частотой имплантации и наступлением клинической беременности в программах ВРТ. В исследование были включены 142 пациентки, проходившие лечение методом ЭКО/ИКСИ, со следующими критериями включения: возраст 18–36 лет, женское бесплодие трубного генеза, мужской фактор бесплодия с незначительной патозооспермией, нормальный менструальный цикл, перенос эмбрионов на стадии бластоцисты и исключения: бесплодие эндокринного характера, эндометриоз III–IV степени, генетические заболевания, аномалии развития половых органов и др.). Данные исследования связи полиморфизма гена VDR 2A>G (Lys2Arg) (FokI) с уровнем витамина D в сыворотке крови могут быть использованы в клинической практике для повышения результативности программ ВРТ у пациенток с генотипом G/G. Выявлено, что у этих женщин большая вероятность дефицита витамина D и, следовательно, необходима ее коррекция перед программами ЭКО/ИКСИ. Кроме того, у пациенток с данным генотипом даже при недостаточности витамина D в крови, значительно уменьшается риск получения эмбрионов плохого качества (по сравнению с дефицитом),

что в итоге приводит к повышению эффективности программ ВРТ у этих женщин.

Xuemei Liu et al. [45] проанализировали связь уровня витамина D с клиническими исходами 848 процедур экстракорпорального оплодотворения. Пациенты были стратифицированы по уровню 25 (ОН)D сыворотки. В каждой группе оценивались и сравнивались следующие параметры: частота оплодотворения, качество эмбриона, частота наступления беременности, частота имплантации и роды живым плодом. Медиана концентрации 25 (ОН)D составила 15,25 нг/мл. Уровень 25 (ОН) D в сыворотке крови у женщин менялся в зависимости от сезона. Установлено, что уровень 25 (ОН) D в сыворотке крови был выше осенью, чем в другие сезоны, а самый низкий уровень наблюдался весной. Уровень витамина D в фолликулярной жидкости (ФЖ) положительно коррелировал с уровнем витамина D в сыворотке крови ( $r=0,85$ ,  $p<0,001$ ). Уровень витамина D в фолликулярной жидкости был достоверно выше, чем уровень сывороточного витамина D ( $p<0,001$ ). Нормальные показатели оплодотворения достоверно различались между четырьмя группами ( $p=0,007$ ). В группе женщин с самыми высокими уровнями 25 (ОН) D сыворотки наблюдался наибольший процент оплодотворения. Однако клиническая частота беременности, частота имплантации и показатели живорождения не были существенно различны среди четырех групп после корректировки на возраст, ИМТ, АМГ, сезон забора крови, протокол стимуляции овуляции, качество эмбрионов и количество перенесенных эмбрионов. Кроме того, было выявлено, что уровень 25 (ОН) D в сыворотке крови был значительно выше у пациентов, в программе ЭКО, чем у пациентов, с процедурой ИКСИ ( $p=0,013$ ). На основании этих результатов, было сделано заключение, что у китайских женщин более низкие уровни витамина D в сыворотке крови связаны с более низким уровнем оплодотворения при ЭКО. Однако уровень витамина D не был связан с клинической беременностью и родами живым плодом после ЭКО.

Еще более ограниченное количество исследований посвящено изучению уровня 25 (ОН)D в фолликулярной жидкости с анализом корреляционных связей данного показателя с успешностью ВРТ. Так, S. Ozkan et al. [39] опубликовали результаты проспективного когортного исследования с участием 84 пациенток, проходящих лечение бесплодия методом ЭКО, в котором продемонстрировали, что содержание 25(ОН)D в сыворотке крови и фолликулярной жидкости коррелирует друг с другом ( $r=0,94$   $p<0,001$ ). Также ученые показали, что высокий уровень 25(ОН)D в фолликулярной жидкости увеличивает частоту наступления клинической беременности после ЭКО. Женщины с наступившей клинической беременностью демонстрировали более высокую насыщенность 25(ОН) D фолликулярной жидкости в сравнении с пациентками с безуспешным циклом ЭКО ( $p=0,005$ ). Многофакторный логистический регрессионный анализ подтвердил уровни 25(ОН)D фолликулярной жидкости в качестве независимого предиктора успеха цикла ЭКО; при корректировке на возраст, индекс массы тела, этническую

принадлежность и количество перенесенных эмбрионов. Каждое увеличение 25(OH)D на 1нг/мл фолликулярной жидкости увеличило вероятность достижения клинической беременности на 6% ( $p=0,030$ ).

G.M. Anifandis et al. [46] опубликовали результаты проспективного когортного исследования, которое включало 101 женщину, проходившую программу ЭКО/ИКСИ. Они изучили уровень 25(OH)D в фолликулярной жидкости в комбинации с глюкозой и показали, что избыточный уровень витамина D в сыворотке и фолликулярной жидкости в сочетании со сниженным уровнем глюкозы негативно влияет на качество эмбрионов и соответственно на исходы программ ВРТ.

L. Farzadi et al. [47] провели исследование исходов программ ЭКО/ИКСИ у 80 женщин в зависимости от уровня 25(OH)D в фолликулярной жидкости, а также влияния 25(OH)D на количество и качество ооцитов. Клиническая беременность была подтверждена у 18 пациенток. В группе женщин, с наступившей беременностью уровень витамина D в фолликулярной жидкости был значимо выше. Корреляции между количеством и качеством ооцитов, эмбрионов, уровнем эстрадиола в сыворотке крови и уровнем 25(OH)D в фолликулярной жидкости не выявлено.

M.M. Pacis et al. [48] проанализировали данные литературы о роли статуса витамина D в исходах беременности у женщин после программ ВРТ и оценили экономическую эффективность рутинного скрининга и восполнения дефицита витамина D до начала ВРТ. В системный обзор вошли 8 исследований 2010-2014 гг. Большинство работ, детализированных в этом обзорном отчете, указали на ухудшение исходов беременности у женщин с дефицитом витамина D. Анализ затрат и выгода для одного цикла ВРТ показал, что скрининг и добавление витамина D до начала ВРТ может значительно снизить социальные затраты на текущую беременность.

Jing Zhao et al. [49] в обзорной работе попытались ответить на вопрос, связан ли уровень витамина D с клиническим исходом ЭКО/ИКСИ. Исследование явилось крупнейшим по размеру выборки с 3693 циклами ЭКО/ИКСИ за 2010-2015 гг. Мета-анализ продемонстрировал, что дефицит витамина D был связан с уменьшенным шансом живорождения, хотя имел аналогичную вероятность для клинической беременности и продолжающейся беременности у женщин с достаточным витамином D. Авторы отметили повышение естественной фертильности у доноров яйцеклеток при нормальном уровне витамина D сыворотки крови.

Ряд исследователей, напротив, не выявили связи между уровнем 25 (OH)D сыворотки крови и фолликулярной жидкости с исходами программ ВРТ, в частности, с частотой наступления клинической беременности. Так, A.Aleyasin et al. [28], изучив содержание витамина D в фолликулярной жидкости и сыворотке крови, пришли к выводу, что уровень 25(OH)D в фолликулярной жидкости отражает насыщенность организма витамином в целом ( $r = 0,767$   $p = 0,001$ ), но не подтвердили, что дефицит витамина D играет роль в исходах программ ВРТ ( $p =$

0,959). К аналогичным выводам пришли R. Firouzabadi et al. [50]. Это проспективное когортное исследование с участием 221 женщины в программе ИКСИ показало значительную корреляцию ( $p=0,000$ ) уровней витамина D в сыворотке и фолликулярной жидкости. Достоверной корреляции между частотой наступления беременности и содержанием витамина D в сыворотке крови ( $p=0,094$ ) и фолликулярным уровнем витамина D ( $p=0,170$ ) выявлено не было.

J. Franasiak et al. [22] оценили взаимосвязь между уровнем витамина D в сыворотке крови и частотой наступления беременности в 517 свежих циклах ЭКО при переносе зуплоидных эмбрионов. У пациенток определяли уровень витамина D в сыворотке крови в день введения триггера овуляции. Далее, после предварительно проведенной предимплантационной генетической диагностики, осуществлялся перенос 1 или 2 эмбрионов на 5-е сутки развития. Авторы пришли к выводу, что при переносе зуплоидных эмбрионов, исходы беременности не были связаны с уровнем витамина D.

A.van de Vijver et al. [51] оценили влияние дефицита витамина D на показатели беременности после переноса замороженного эмбриона. Исследования включало 280 пациентов, у которых была заморожена хотя бы одна бластоциста и был запланирован перенос. В день переноса эмбриона измеряли содержание 25 (OH)D в сыворотке крови и исследовали влияние витаминной недостаточности на репродуктивные исходы. Среди всех пациентов 45,3% имели дефицит витамина D, а 54,6% имели уровень витамина D  $\geq 20$  нг/мл. Положительные показатели хорионического гонадотропина человека были аналогичны у пациентов с дефицитом витамина D и женщин с общим уровнем 25 (OH)D  $\geq 20$  нг/мл (40,9 против 48,3%,  $p = 0,2$ ). Не было обнаружено различий в клинических показателях беременности у женщин с дефицитом витамина D 32,2% ( $n=41$  из 127) по сравнению с женщинами с более высоким уровнем витамина D 37,9% ( $n=58$  из 153);  $p = 0,3$ . При анализе результатов клинические показатели беременности были сопоставимы между дефицитом витамина D, недостаточностью витамина D и достаточным уровнем витамина D у женщин: 32,3% ( $n=41$  из 127) против 39,5% ( $n=36$  из 91) против 35,5% ( $n=22$  из 62) соответственно ( $p = 0,54$ ). Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что уровень витамина D сыворотки крови не связан с исходом беременности.

V.S. Vanni et al. [52] представили данные систематического обзора и метаанализа, целью которого было проведение углубленной оценки клинических исследований, оценивающих, может ли витамин D статус пациентов, проходящих ВРТ, быть связан с различными результатами исхода циклов. Были выявлены и включены в обзор семь исследований по витамину D статусу женщин, подвергающихся контролируемой гиперстимуляции яичников для ВРТ (1992-2014 гг.) Авторы не выявили достаточных доказательств в поддержку рутинной оценки состояния витамина D для прогнозирования клинической беременности у пар, проходящих ВРТ. По их мнению, частично конфликтующие результаты име-

ющихся исследований, потенциально объясняющих отсутствие статистической значимости для негативного влияния дефицита витамина D на показатели клинических беременностей, вероятно, связаны с недостающими факторами и недостаточным размером выборки, и указывают на необходимые дальнейшие более крупные когортные и рандомизированные контролируемые исследования.

Ly Shi Shi et al. [37] также оценили корреляцию между сывороточным 25-гидроксивитамином D статусом и исходами экстракорпорального оплодотворения у бесплодных женщин. В систематический обзор были включены 5 исследований, которые сравнивали результаты ЭКО между бесплодными женщинами с концентрацией витамина D <20 нг/мл и ≥20 нг / мл. Риск более низкой частоты клинической беременности достоверно не повышался в группе с дефицитом витамина D (RR 0,88; 95% ДИ 0,69-1,11). Более низкий статус витамина D был связан с более низкой рождаемостью (RR 0,76, 95% ДИ 0,61–0,93). На основании полученных данных, был сделан вывод, что нет достоверной корреляции между дефицитом витамина D в сыворотке крови и более низкой частотой клинической беременности у бесплодных женщин, подвергающейся ЭКО. Но дефицит витамина D связан с более низкой рождаемостью.

## Заключение

Таким образом, результаты исследований и мета-анализов, оценивающих влияние витамина D на исходы программ ЭКО противоречивы, в большинстве исследований выборка представлена широким возрастным диапазоном и не ограничена фактором бесплодия, что побуждает к дальнейшему поиску механизмов протективного эффекта витамина D, его корреляционных связей с исходами ВРТ, возрастом, состоянием овариального резерва, рецептивностью эндометрия. ■

**Воропаева Екатерина Евгеньевна**, д.м.н., доцент, профессор кафедры Патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск; **Чухнина Елена Галиевна**, аспирант кафедры Патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск; **Казачкова Элла Алексеевна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры Акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск; **Казачков Евгений Леонидович**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой Патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Кошкина Анна Ивановна, студентка ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск; Автор, ответственный за переписку — Чухнина Елена Галиевна, 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64; Телефон: +7 (919) 306-74-84; E-mail: chuhninaeg@yandex.ru

## Литература:

1. Шварц Г.Я. Витамин D и D-гормон. — М.: Анахарсис, 2005. [Shvarts GY. Vitamin D and D-hormone. Moscow: Anaharsis; 2005. (In Russ.)].
2. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Современные представления о физиологической роли витамина D у здоровых и больных детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2008;87(40):124–130. [Korovina NA, Zakharova IN, Dmitrieva YA. Current ideas about the physiological role of vitamin D in healthy and sick children. *Pediatriia*. 2008;87(4):124-130. (In Russ.)].
3. Семин С.Г., Волкова Л.В., Моисеев А.Б., Никитина Н.В. Перспективы изучения биологической роли витамина D. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2012;91(2):122-131. [Semin SG, Volkova LV, Moiseev AB, Nikitina NV. Prospects for studying the biological role of vitamin D. *Pediatriia*. 2012;91(2):122-131. (In Russ.)].
4. Риггз Б.Л., Мелтон Л.Д. Остеопороз. *Этиология, диагностика, лечение*. — СПб.: БИНОМ, 2000. [Riggz BL, Melton LD. Osteoporosis. Etiology, diagnosis, treatment. Saint Petersburg: BINOM; 2000. (In Russ.)].
5. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
6. Калинин С.Ю., Жиленко М.И., Гусакова Д.А., Тюзиков Р., Мсхалая Г.Ж., Саблин К.С., Дымова А.В. Витамин D и репродуктивное здоровье женщин. *Проблемы репродукции*. 2016;22(4):28-36. doi: 10.17116/repro201622428-36. [Kalinchenko SYu, Zhilenko MI, Gusakova DA, Tyuzikov R, Mskhalaya GZh, Sablin KS, Dymova AV. Vitamin D i reproduktivnoe zdorov'e zhenshchin. *Problemy reproduktivnoy zdorov'ya zhenshchin*. 2016;22(4):28-36. doi: 10.17116/repro201622428-36. (In Russ.)].
7. Баклейчева М.О., Ковалева И.В., Беспалова О.Н., Коган И.Ю. Влияние витамина D на репродуктивное здоровье женщины. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;67(3):4-19. doi: 10.17816/JOWD6734-19. [Bakleicheva MO, Kovaleva IV, Bepalova ON, Kogan IY. The effect of vitamin D on women's reproductive health. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(3):4-19. doi: 10.17816/JOWD6734-19. (In Russ.)].
8. Зазерская И. Е. и др. Витамин D и репродуктивное здоровье женщины. СПб.: Эко-Вектор. 2017. [Zazerskaya et al. Vitamin D and women's reproductive health. Saint Petersburg: Eco-Vector LLC; 2017. (In Russ.)].
9. Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. Mechanisms in endocrinology: vitamin D and fertility: a systematic review. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(5):765–778. doi:10.1530/eje-11-0984.

10. Anagnostis P, Karras S, Goulis DG. Vitamin D in human reproduction: a narrative review. *Int J Clin Pract.* 2013;67(3):225-235. doi: 10.1111/ijcp.12031.
11. Клинические рекомендации по дефициту витамина D у взрослых. Российская ассоциация эндокринологов. М.: ФГБУ «Эндокринный научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2015. [Klinicheskie rekomendatsii po defitsitu vitamina D u vzroslykh. Rossiiskaya assotsiatsiya endokrinologov. M.: FGBU «Endokrinnyi nauchnyi tsentr» Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. 2015. (In Russ.)].
12. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144 Pt A:138-145. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.11.003.
13. Тишова Ю.А., Ворслов Л.О., Жуков А.Ю., Калинин С.Ю. Распространенность дефицита D-гормона (25OHD3) у пациентов с ожирением в России: ретроспективное популяционное исследование. / VII Международный конгресс ISSAM; Ноябрь 29 — Декабрь 1, 2013; Москва. [Tishova YA, Vorslov LO, Zhukov AY, Kalinchenko SY. Prevalence of D deficiency-hormone (25OHD3) in obese patients in Russia: a retrospective population-based study. In: Proceedings of the 7th International Congress ISSAM; 2013 nov 29 — dec 1; Moscow. (In Russ.)].
14. Тюзиков И.А. Гормон D-статус у мужчин с андрологической патологией (пилотное исследование). / X Международный конгресс «Мужское здоровье»; Май 22–24, 2014; Минск. [Tuzikov IA. Hormone D-status in men with andrological pathology (pilot study). In: Proceedings of the 10th International Congress "Men's health"; 2014 may 22-24; Minsk. (In Russ.)].
15. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций. *Практическая медицина.* 2014;9(85). [Mal'tsev SV, Mansurova G.Sh. Metabolizm vitamina D i puti realizatsii ego osnovnykh funktsii. *Prakticheskaya meditsina.* 2014;9(85). (In Russ.)].
16. Хазова Е.Л., Шигинян Л.В., Зазерская Л.В., и др. Сезонные колебания уровня 25-гидрокси-кальциферола у беременных, проживающих в Санкт-Петербурге. *Гинекология.* 2015; 4:38-42. doi:10.26442/2079-5831\_17.4.38-42. [Khazova EL, Shiginyan LV, Zazerskaya LV, i dr. Sezonnnye kolebaniya urovnya 25-gidroksikal'tsiferola u beremennykh prozhivayushchikh v Sankt-Peterburge. *Ginekologiya.* 2015; 4:38-42. doi:10.26442/2079-5831\_17.4.38-42. (In Russ.)].
17. Castro LC. The vitamin D endocrine system. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55(8):566-575. doi: 10.1590/S000427302011000800010.
18. Parikh G, Varadinova M, Suwandhi P, Araki T, Rosenwaks Z, Poretsky L, Seto-Young D (2010) Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) production in human ovarian cells. *Horm Metab Res* 42(10):754–757. doi:10.1055/s-0030-1262837.
19. Wehr E, Trummer O, Giuliani A, Gruber HJ, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D-associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2011; 164:741–9. doi:10.1530/EJE-11-0134.
20. Blomberg Jensen M, Dissing S. Non-genomic effects of vitamin D in human spermatozoa. *Steroids.* 2012;77(10):903-909. doi: 10.1016/j.steroids.2012.02.020.
21. Wagner C.L., Taylor S.N., Dawodu A., Johnson D.D., Hollis B.W. Vitamin D and its role during pregnancy in attaining optimal health of mother and fetus. *Nutrients.* 2012; 4(3):208-30. doi: 10.3390/nu4030208.
22. Franasiak JM, Molinaro TA, Dubell EK, Scott KL, Ruiz AR, Forman EJ, Werner MD, Hong KH, Scott RT Jr. Vitamin D levels do not affect IVF outcomes following the transfer of euploid blastocysts. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(3): 315.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2014.09.029.
23. Nicola A, Dennis, Lisa A, Houghton, Gregory T, Jones, Andre M, van Rij, Kirstie Morgan, and Ian S. McLenna. The level of serum anti-müllerian hormone correlates with vitamin D status in men and women but not in boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:2450-2455. doi:10.1210/jc.2012-1213.
24. Merhi Z., Doswell A., Krebs K., Cipolla, M. Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2014; 99 (6): e1137-e1145. doi:10.1210/jc.2013-4161
25. Drakopoulos P, van de Vijver A, Schutyser V, Milatovic S, Anckaert E, Schiettecatte J, Blockeel C, Camus M, Tournaye H, Polyzos NP. The effect of serum vitamin D levels on ovarian reserve markers: a prospective cross-sectional study. *Hum Reprod.* 2017 Jan;32(1):208-214. doi:10.1093/humrep/dew304.
26. Cappy H, Giacobini P, Pigny P, Bruyneel A, Leroy-Billiard M, Dewailly D, Catteau-Jonard S. Low vitamin D3 and high anti-Müllerian hormone serum levels in the polycystic ovary syndrome (PCOS): Is there a link? *Ann Endocrinol (Paris).* 2016 Oct;77(5):593-599. doi: 10.1016/j.ando.2016.02.001.
27. Подзолкова Н.М., Власова А.Л., Колода Ю.А., Полева Т.Н. Влияние дефицита и недостаточности витамина D на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы) Проблемы репродукции, 2017; 3: 68-76. doi:10.17116/repro201723367-76. [Podzolkova N.M., Vlasova A.L., Koloda YU.A., Poletova T.N. Effect of vitamin D deficiency and insufficiency on ART outcomes (a review). *Problemy reproduktivnoy.* 2017; 3: 68-76. doi:10.17116/repro201723367-76. (In Russ.)]
28. Aleyasin A, Hosseini MA, Mahdavi A, Safdarian L, Fallahi P, Mohajeri MR, Abbasi M, Esfahani F.

- Predictive value of the level of vitamin D in follicular fluid on the outcome of assisted reproductive technology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Nov;159(1):132-137. doi: 10.1016/j.ajogrb.2011.07.006.
29. Wojtusik J, Johnson P.A. Vitamin D regulates anti-mullerian hormone expression in granulosa cells of the hen. *Biol.Reprod.* 2012; 86:91. doi:10.1095/biolreprod.111.094110.
  30. Rajaei, S., Mirahmadian, M., Jeddi-Tehrani, M., Tavakoli, M., Zonoobi, M., Dabbagh, A., & Zarnani, A. H. Effect of 1, 25 (OH) 2 vitamin D3 on cytokine production by endometrial cells of women with repeated implantation failure. *Gynecological Endocrinology.* 2012;28(11): 906-911. doi:10.3109/09513590.2012.683062.
  31. Polyzos NP, Anckaert E, Guzman L, Schiettecatte J, Van Landuyt L, Camus M, Smits J, Tournaye H. Vitamin D deficiency and pregnancy rates in women undergoing single embryo, blastocyst stage, transfer (SET) for IVF/ICSI. *Hum Reprod.* 2014 Sep;29(9):2032-2040. doi:10.1093/humrep/deu156.
  32. Наими З.М.С., Калинина Е.А., Донников А.Е., Дударова А.Х. Ассоциация полиморфизма гена рецептора витамина D с эмбриологическими показателями и эффективностью программ экстракорпорального оплодотворения. *Акушерство и гинекология.* 2017; 2: 51-57. doi:10.18565/aig.2017.2.51-7. [Naimi Z.M.S., Kalinina E.A., Donnikov A.E., Dudarova A.Kh. Association of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism with embryological characteristics and effectiveness of in vitro fertilization programs. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2017; 2:51-57. doi:10.18565/aig.2017.2.51-7. (In Russ.)].
  33. Rudick B, Ingles S, Stanczyk F, Chung K, Paulson R, Bendikson K. Characterizing the role of vitamin D levels on IVF outcomes: stimulation, embryo, or endometrium? *Fertil Steril.*2010; 94(4):72. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.07.280
  34. Rudick B, Ingles S, Stanczyk F, Chung K, Paulson R, Bendikson K. The role of vitamin D levels on IVF outcomes in donorrecipient cycles. *Fertil Steril.* 2011;95(4):8. doi: 10.1016/j.fertnstert. 2011.01.053
  35. Rudick B, Ingles S, Chung K, Stanczyk F, Paulson R, Bendikson K. Characterizing the influence of vitamin D levels on IVF outcomes. *Hum Reprod.* 2012; 27:3321-3327. doi: 10.1093/humrep/des280.
  36. Rudick BJ, Ingles SN, Chung K, Stanczyk FZ, Paulson RJ, Bendikson KA. *Fertil Steril.* 2014 Feb;101(2):447-452. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.008.
  37. Lv SS, Ji YW, Wang XQ, Wang Y, Yong X. Serum vitamin D status and in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2016; 293:1339-1345. doi:10.1007/s00404-016-4058-1.
  38. Neville, G., Martyn, F., Kilbane, M., O'Riordan, M., Wingfield, M., McKenna, M., McAuliffe F. M. Vitamin D status and fertility outcomes during winter among couples undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.*2016;135(2):172-176. doi: 10.1016/j.ijgo.2016.04.018.
  39. Ozkan S, Jindal S, Greenseid K, Shu J, Zeitlian G, Hickmon C, et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2010; 94:1314-1319. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.05.019.
  40. Garbedian K, Boggild M, Moody J, Liu KE. Effect of vitamin D status on clinical pregnancy rates following in vitro fertilization. *Can Med Assoc.* 2013; 1:77-82. doi: 10.9778/cmajo.20120032.
  41. Paffoni A, Ferrari S, Viganò P, Pagliardini L, Papaleo E, Candiani M, Tirelli A, Fedele L, Somigliana E. Vitamin D deficiency and infertility: insights from in vitro fertilization cycles. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Nov;99(11):2372-2376. doi:10.1210/jc.2014-1802.
  42. Abadia L, Gaskins AJ, Chiu YH, Williams PL, Keller M, Wright DL, Souter I, Hauser R, Chavarro JE. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and treatment outcomes of women undergoing assisted reproduction. *Am J Clin Nutr.* 2016 Sep;104(3):729-735. doi:10.3945/ajcn.115.126359.
  43. Abdullah UH, Lalani S, Syed F2 Arif S, Rehman R. Association of Vitamin D with outcome after intra cytoplasmic sperm injection. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Jan;30(1):117-120. doi: 10.3109/14767058.2016.1163680.
  44. Наими З.М.С., Калинина Е.А., Донников А.Е., Алиева К.У. Ассоциация уровня витамина D в крови с исходами программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология.* 2016; 8:93-98. doi:10.18565/aig.2016.8.93-98. [Naimi ZMS, Kalinina EA, Donnikov AE, Alieva KU. Assotsiatsiya urovnya vitamina D v krovi s iskhodami programm vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2016; 8:93-98. doi:10.18565/aig.2016.8.93-98. (In Russ.)].
  45. Liu, X., Zhang, W., Xu, Y., Chu, Y., Wang, X., Li, Q., ... & Wan, Y. Effect of vitamin D status on normal fertilization rate following in vitro fertilization. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2019;17(1):59. doi:10.1186/s12958-019-0500-0.
  46. Anifandis GM, Dafopoulos K, Messini CI, Chalvatzas N, Liakos N, Pournaras S, Messinis IE. Prognostic value of follicular fluid 25-OH vitamin D and glucose levels in the IVF outcome. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010 Jul 28;8:91. doi: 10.1186/1477-7827-8-91.
  47. Farzadi L, Homa Khayatzaeh Bidgoli, Morteza Ghojazadeh, Zahra Bahrami, Amir Fattahi, Zeinab Latifi, Vahideh Shahnazi, Mohammad Nouri. Correlation between follicular fluid 25-OH vitamin D and assisted reproductive outcomes. *Iran J Reprod Med.* 2015 June; 13:6:361-366.
  48. Pacis M. M., Fortin, C. N., Zarek S. M., Mumford S. L., Segars, J. H. Vitamin D and assisted reproduction: should vitamin D be routinely screened and repleted prior to ART? A systematic review. *Journal of assisted*

- reproduction and genetics*. 2015; 32(3): 323-335. doi:10.1007/s10815-014-0407-9.
49. Zhao J, Huang X, Xu B, et al. Whether vitamin D was associated with clinical outcome after IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):13. doi:10.1186/s12958-018-0324-3.
50. Firouzabadi RD, Rahmani E, Rahsepar M, Firouzabadi MM. Value of follicular fluid vitamin D in predicting the pregnancy rate in an IVF program. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Jan;289(1):201-206 doi:10.1007/s00404-013-2959-9.
51. van de Vijver A, Drakopoulos P, Van Landuyt L, Vaiarelli A, Blockeel C, Santos-Ribeiro S, Tournaye H, Polyzos NP. Vitamin D deficiency and pregnancy rates following frozen-thawed embryo transfer: a prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2016 Aug;31(8):1749-1754. doi:10.1093/humrep/dew107.
52. Vanni VS, Vigano' P, Somigliana E, Papaleo E, Paffoni A, Pagliardini L, Candiani M. Vitamin D and assisted reproduction technologies: current concepts. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014 May 31; 12:47. doi: 10.1186/1477-7827-12-47.