

Буковинський державний медичний університет



**Міжнародний  
ендокринологічний журнал**

**Международный  
эндокринологический журнал**

**International  
journal of endocrinology**

**Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal**

**Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал**

**Заснований у вересні 2005 року**

**Періодичність виходу: 8 разів на рік**

**Том 14, № 7, 2018**

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних Ulrichsweb Global Serials Directory, WorldCat, PИHЦ (Science Index), Google Scholar, «Джерело», «КіберЛенінка», НБУ ім. В.І. Вернадського, CrossRef, International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), SHERPA/RoMEO, Bielefeld Academic Search Engine (BASE), «Наукова періодика України», Directory of Open Access Journals (DOAJ), ROAD, NLM-catalog, OpenAIRE

***Імпакт-фактор PИHЦ: 0,227***





## Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований  
науково-практичний журнал

Том 14, № 7, 2018

DOI: 10.22141/2224-0721.14.7.2018  
ISSN 2224-0721 (print)  
ISSN 2307-1427 (online)

Передплатний індекс: 94553



Співзасновники:

*Буковинський державний медичний університет,  
Заславський О.Ю.*

Завідуюча редакцією  
*Купріненко Н.В.*

Адреса для звертань:

*Із питань передплати:*

info@mif-ua.com,  
тел. +38 (044) 223-27-42,  
+38 (067) 325-10-26

*З питань розміщення реклами*

*та інформації про лікарські засоби:*

reclama@mif-ua.com,  
office@zaslavsky.kiev.ua  
selezneva@mif-ua.com  
v\_iliyna@ukr.net

*Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук. Наказ МОН України від 15.04.2014 р. № 455.*

*Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет вченою радою Вищого державного навчального закладу ІV рівня акредитації «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України від 25.10.2018 р., протокол № 3.*

*Українською, російською та англійською мовами*

*Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації КВ № 19313-9/113ПР. Видано Державною реєстраційною службою України 06.09.2012 р.*

*Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 9,77  
Зам. 2018-iej-95. Тираж 3000 прим.*

Адреса редакції:  
а/с 74, м. Київ, 04107, Україна  
Тел./факс: +38 (044) 223-27-42  
E-mail: medredactor@i.ua

*(Тема: До редакції «Міжнародного  
ендокринологічного журналу»  
<http://iej.zaslavsky.com.ua>*

Видавець Заславський О.Ю.  
Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
ДК № 2182 від 13.05.2005 р.

Друк: ТОВ «Ландпресс»  
вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

**Головний редактор**  
*Володимир Іванович ПАНЬКІВ*

**Науковий редактор**  
*Тарас Миколайович БОЙЧУК*

### Редакційна колегія

Бобирьова Л.Є. (Полтава)	Маньківський Б.М. (Київ)
Большова О.В. (Київ)	Мітченко О.І. (Київ)
Бондаренко В.О. (Харків)	Пасечко Н.В. (Тернопіль)
Вернигородський В.С. (Вінниця)	Поворознюк В.В. (Київ)
Веселовська З.Ф. (Київ)	Пашковська Н.В. (Чернівці)
Власенко М.В. (Вінниця)	Перцева Т.О. (Дніпро)
Генделека Г.Ф. (Одеса)	Полторак В.В. (Харків)
Гончарова О.А. (Харків)	Резніков О.Г. (Київ)
Зелінська Н.Б. (Київ)	Сергієнко О.О. (Львів)
Іващук О.І. (Чернівці)	Сидорчук Л.П. (Чернівці)
Караченцев Ю.І. (Харків)	Сіренко Ю.М. (Київ)
Кирилюк М.Л. (Київ)	Скрипник Н.В. (Івано-Франківськ)
Козаков О.В. (Харків)	Соколова Л.К. (Київ)
Комісаренко Ю.І. (Київ)	Тронько М.Д. (Київ)
Корпачов В.В. (Київ)	Урбанович А.М. (Львів)
Кравченко В.І. (Київ)	Хижняк О.О. (Харків)
Кравчун Н.О. (Харків)	Черенько С.М. (Київ)
Лучицький Є.В. (Київ)	Юзвенко Т.Ю. (Київ)

### Редакційна рада

Аметов О.С. (Москва, Росія)	Agacı F. (Тірана, Албанія)
Арістархов В.Г. (Рязань, Росія)	Alekna V. (Вільнюс, Литва)
Базарбекова Р.Б. (Алмати, Казахстан)	Czupryniak L. (Варшава, Польща)
Данилова Л.І. (Мінськ, Білорусь)	Holick M.F. (Бостон, США)
Дєдов І.І. (Москва, Росія)	Mascarenhas M.R. (Лісабон, Португалія)
Зельцер М.Ю. (Алмати, Казахстан)	Nikberg I. (Мельбурн, Австралія)
Ісмаїлов С.І. (Ташкент, Узбекистан)	Radzeviciene L. (Каунас, Литва)
Мельниченко Г.А. (Москва, Росія)	Rurik I. (Дебрецен, Угорщина)
Мохорт Т.В. (Мінськ, Білорусь)	Standl E. (Мюнхен, Німеччина)
Свириденко Н.Ю. (Москва, Росія)	Taton J. (Варшава, Польща)
Шестакова М.В. (Москва, Росія)	Tkač I. (Кошице, Словаччина)

**Відповідальні секретарі:** *Іван Іванович ПАВЛУНИК,  
Іван Володимирович ПАНЬКІВ*

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Буковинський державний медичний університет, 2018  
© Заславський О.Ю., 2018



International Journal of Endocrinology

Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal

*Specialized reviewed  
practical-scientific journal of endocrinology*

**Volume 14, № 7, 2018**

DOI: 10.22141/2224-0721.14.7.2018

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Subscription index: 94553 (in Ukraine)



Co-founders:

*Bukovinian State Medical University,  
Zaslavsky O. Yu.*

Managing Editor

*Kuprinenko N.V.*

Correspondence addresses:

**Subscription department:**

info@mif-ua.com,  
Tel. +38 (044) 223-27-42,  
+38 (067) 325-10-26

**Advertising and Drug Promotion Department**

reclama@mif-ua.com,  
office@zaslavsky.kiev.ua  
selezneva@mif-ua.com  
v\_iliyna@ukr.net

*The journal is entered into the list of specific scientific publishings  
of Ukraine and can include doctoral and candidate thesis.  
Order of Ministry of Health of Ukraine dated 15/04/2014 № 455.*

*Recommended for publication and circulation via the Internet on  
the resolution of Scientific Council of State Higher Education Insti-  
tution «Bukovinian State Medical University of Ministry of Health  
of Ukraine» (25.10.2018, Protocol № 3).*

*In Ukrainian, Russian and English*

*Registration certificate KB № 19313-9113IIP. Issued by State  
Registration Service of Ukraine 06/09/2012*

*Folio: 60×84/8. Printer's sheet 9,77  
Order 2018-iej-95. Circulation 3000.*

Editorial office address:

P.O.B. 74, Kyiv, Ukraine, 04107

Tel./Fax: +38 (044) 223-27-42

E-mail: medredactor@i.ua

*(Subject: Editorial board*

*of the International Journal of Endocrinology)*

http://iej.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O. Yu.

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107

Publishing entity certificate

ДК № 2182 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.

Alchevskyykh str., 2, Kharkiv, 61002

**Editor-in-Chief**

*Volodymyr PANKIV*

**Science Editor**

*Taras BOYCHUK*

**Editorial Board**

<b>Bobyriova L.Ye.</b> (Poltava)	<b>Mankovsky B.M.</b> (Kyiv)
<b>Bolshova O.V.</b> (Kyiv)	<b>Mitchenko O.I.</b> (Kyiv)
<b>Bondarenko V.O.</b> (Kharkiv)	<b>Pasiechko N.V.</b> (Ternopil)
<b>Vernyhorodskiy V.S.</b> (Vinnytsia)	<b>Povorozniuk V.V.</b> (Kyiv)
<b>Veselovska Z.F.</b> (Kyiv)	<b>Pashkovska N.V.</b> (Chernivtsi)
<b>Vlasenko M.V.</b> (Vinnytsia)	<b>Pertseva T.O.</b> (Dnipro)
<b>Gendeleka H.F.</b> (Odesa)	<b>Poltorak V.V.</b> (Kharkiv)
<b>Goncharova O.A.</b> (Kharkiv)	<b>Reznikov O.H.</b> (Kyiv)
<b>Zelinska N.B.</b> (Kyiv)	<b>Sergienko O.O.</b> (Lviv)
<b>Ivashchuk O.I.</b> (Chernivtsi)	<b>Sydorchuk L.P.</b> (Chernivtsi)
<b>Karachentsev Yu.I.</b> (Kharkiv)	<b>Sirenko Yu.M.</b> (Kyiv)
<b>Kyryliuk M.L.</b> (Kyiv)	<b>Skrypnyk N.V.</b> (Ivano-Frankivsk)
<b>Kozakov O.V.</b> (Kharkiv)	<b>Sokolova L.K.</b> (Kyiv)
<b>Komisarenko Yu.I.</b> (Kyiv)	<b>Tronko M.D.</b> (Kyiv)
<b>Korpachev V.V.</b> (Kyiv)	<b>Urbanovych A.M.</b> (Lviv)
<b>Kravchenko V.I.</b> (Kyiv)	<b>Khyzhiak O.O.</b> (Kharkiv)
<b>Kravchun N.O.</b> (Kharkiv)	<b>Cherenko S.M.</b> (Kyiv)
<b>Luchytskyi Ye.V.</b> (Kyiv)	<b>Yuzvenko T.Yu.</b> (Kyiv)

**Editorial Council**

<b>Ametov O.A.</b> (Moscow, Russia)	<b>Agacı F.</b> (Tirana, Albania)
<b>Aristarkhov V.G.</b> (Ryazan, Russia)	<b>Alekna V.</b> (Vilnius, Lithuania)
<b>Bazarbekova R.B.</b> (Almaty, Kazakhstan)	<b>Czupryniak L.</b> (Warsaw, Poland)
<b>Danilova L.I.</b> (Minsk, Belarus)	<b>Holick M.F.</b> (Boston, USA)
<b>Dedov I.I.</b> (Moscow, Russia)	<b>Mascarenhas M.R.</b> (Lisbon, Portugal)
<b>Zeltser M.Yu.</b> (Almaty, Kazakhstan)	<b>Nikberg I.</b> (Melbourne, Australia)
<b>Ismailov S.I.</b> (Tashkent, Uzbekistan)	<b>Radzeviciene L.</b> (Kaunas, Lithuania)
<b>Melnichenko G.A.</b> (Moscow, Russia)	<b>Rurik I.</b> (Debrecen, Hungary)
<b>Mokhort T.V.</b> (Minsk, Belarus)	<b>Standl E.</b> (Munich, Germany)
<b>Sviridenko N.Yu.</b> (Moscow, Russia)	<b>Taton J.</b> (Warsaw, Poland)
<b>Shestakova M.V.</b> (Moscow, Russia)	<b>Tkáč I.</b> (Košice, Slovakia)

**Executive secretary *Ivan PAVLUNYK, Ivan PANKIV***

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© Bukovinian State Medical University, 2018  
© Zaslavsky O.Yu., 2018

УДК 618.177-07+577.161.2

DOI: 10.22141/2224-0721.14.7.2018.148778

Паєнок О.С.<sup>1</sup>, Маслянюк В.А.<sup>2</sup>, Паньків І.В.<sup>2</sup><sup>1</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна<sup>2</sup> ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

## Вплив вітаміну D на перебіг вагітності, розвиток плода та здоров'я дітей у постнатальному періоді

For cite: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(7):694-704. doi: 10.22141/2224-0721.14.7.2018.148778

**Резюме.** Значне поширення і негативні наслідки недостатності і дефіциту вітаміну D становлять проблему для широкого кола фахівців у всьому світі. Вагітні та жінки репродуктивного віку, діти і підлітки належать до груп ризику стосовно виникнення дефіциту вітаміну D, що підтверджується результатами багатьох епідеміологічних досліджень. Вітамін D відіграє важливу роль у забезпеченні системи «мати — плацента — плід», включаючи імплантацію, формування плаценти, ембріогенез, інтра- і постнатальний періоди. Аналіз літератури свідчить про негативний вплив низьких рівнів 25(OH)D на перебіг та наслідки вагітності, розвиток плода та здоров'я новонароджених. Дефіцит вітаміну D поєднується з такими станами, як плацентарна недостатність, невиношування вагітності, прееклампсія, гестаційний цукровий діабет, синдром затримки росту плода, низька маса тіла при народженні, підвищений ризик автоімунних захворювань. Потенційні механізми, які лежать в основі таких взаємозв'язків, містять метаболічні, імуномодулюючі та протизапальні ефекти вітаміну D. Окремий інтерес становлять епігенетичні модифікації і, як наслідок, фетальне програмування, асоційоване з рівнем 25(OH)D. На сьогодні в літературі активно обговорюються питання профілактики недостатності вітаміну D серед жінок різних етнічних груп, дози й оптимальні терміни початку терапії у вагітних, тривалість застосування і вплив на вагітність і пологи. Корекція недостатності вітаміну D сприяє поліпшенню результатів вагітності та збереженню здоров'я дітей. У той же час результати досліджень залишаються суперечливими і не дозволяють однозначно оцінити ефективні дози і безпеку вітаміну D. Необхідні подальші рандомізовані клінічні дослідження з метою вивчення терапевтичного потенціалу вітаміну D і створення чітких рекомендацій стосовно ліквідації його дефіциту у вагітних і жінок у період лактації.

**Ключові слова:** дефіцит/недостатність вітаміну D; прееклампсія; гестаційний цукровий діабет; плацентарна недостатність; епігенетика; фетальне програмування

Вітамін D належить до ключових регуляторів фосфорно-кальцієвого обміну, його достатній рівень запобігає розвитку рахіту в дітей та остеомаліції в дорослих. Однак функції вітаміну D не обмежуються «класичними» кістковими ефектами, він впливає на різні фізіологічні процеси в організмі, включаючи регуляцію клітинного росту і проліферацію, синтез і секрецію інсуліну, імуномодулюючу дію та ін. [1]. Недостатність і дефіцит вітаміну D існують у всьому світі, і в окремих популяціях поширеність може досягати 100 % [2]. Вагітні та жінки, діти і підлітки належать до груп ризику розвитку не-

достатності вітаміну D. Низькі показники 25(OH)D спостерігаються більше ніж у половини матерів і новонароджених практично повсюдно [3].

Сучасні дослідження свідчать про асоціацію дефіциту вітаміну D із несприятливими перинатальними, фетальними і неонатальними подіями: плацентарною недостатністю, прееклампсією, гестаційним цукровим діабетом (ГЦД), синдромом затримки росту плода, низькою масою тіла при народженні, підвищеним ризиком автоімунних захворювань. Крім того, дефіцит вітаміну D може призводити до негативних наслідків для здоров'я дітей у

віддаленому постнатальному періоді [3]. Відповідно до сучасних уявлень для запобігання ускладненням, асоційованим із дефіцитом вітаміну D під час вагітності, жінкам рекомендується підтримання рівня  $25(\text{OH})_2\text{D}$  у крові в межах від 30 до 50 нг/мл.

Більша частина полівітамінних комплексів, які широко використовуються у всьому світі, містить набагато меншу від рекомендованої добової дози вітаміну D (в середньому 300–500 МО), що вказує на необхідність додаткового прийому препаратів цього вітаміну [1]. На сьогодні в літературі активно обговорюються питання профілактики недостатності вітаміну D серед жінок різних етнічних груп, дози й оптимальні терміни початку терапії у вагітних, тривалість застосування і вплив на гестацію, пологи, стан плода та новонародженого.

**Вітамін D належить до групи жиророзчинних вітамінів, однак внаслідок широкого спектра фізіологічних ефектів і подібності зі стероїдними біологічно активними речовинами за структурою та шляхами рецепторного сигналіну він розглядається як гормон.** Вітамін D міститься в певних продуктах харчування (жирні сорти риби, риб'ячий жир, яйця й ін.), але його частка порівняно з іншими поживними речовинами відносно невелика [1]. Здебільшого вітамін D утворюється шляхом фотохімічного синтезу під дією ультрафіолету (УФ), що сприяє переходу 7-дегідрохолестерину в 9,10-секостерол — превітамін  $\text{D}_3$  [4]. Людина здатна засвоювати вітаміни  $\text{D}_2$  і  $\text{D}_3$ , однак вітамін  $\text{D}_2$  характеризується меншою біологічною активністю, а здатність до синтезування в шкірі має тільки вітамін  $\text{D}_3$ . Вітамін  $\text{D}_3$  надходить у системний кровоток через систему дрібних капілярів. У крові його більша частина зв'язується з вітамін-D-зв'язуючим білком (VDBP), решта — з альбуміном і ліпопротеїном і транспортується в печінку. У печінці вітамін  $\text{D}_3$  шляхом гідроксилювання перетворюється в перший активний метаболіт — 25-гідроксивітамін D ( $25(\text{OH})\text{D}$  — кальцидіол) [5]. На подальшому етапі за допомогою VDBP  $25(\text{OH})\text{D}$  надходить в нирки, де зазнає гідроксилювання за допомогою мітохондріального ферменту цитохрому P450  $1\alpha$ -гідроксилази (CYP27B1) до біологічно активного метаболіту — кальцитріолу [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ] [6]. У нирках концентрація кальцитріолу й активність  $1\alpha$ -гідроксилази, що перебуває під контролем паратгормона (ПТГ), регулюється негативним оберненим зв'язком.

Біологічна активність кальцитріолу опосередковується через ядерний рецептор вітаміну D (VDR). Виявлено, що експресія VDR відбувається в різних тканинах. Таким чином, екстраренальна продукція  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  здійснюється в моноцитах, макрофагах, кератиноцитах, клітинах легень, молочної залози, товстого кишечника, плаценти та ін. Ймовірно, ниркова продукція  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  спрямована на реалізацію «класичних» ефектів вітаміну D, тоді як екстраренальна — на здійснення інших біологічних функцій, таких як регуляція росту та диференціювання клітин, імуномодулююча дія, запальна реакція [7].

**Під час вагітності метаболізм вітаміну D в організмі матері зазнає певних фізіологічних змін для забезпечення здорового розвитку плода. Кореляція між вмістом вітаміну D в організмі матері та плода підкреслює важливість підтримання його адекватного рівня в період вагітності.** Сучасні дослідження свідчать про взаємозв'язок між низьким вмістом вітаміну D і несприятливим завершенням вагітності і розвитком плода [8, 9]. Під час вагітності підвищується реабсорбція кальцію в кишечнику матері, і цей процес триває протягом всієї вагітності і знижується після пологів. Збільшення абсорбції кальцію пов'язують насамперед із дворазовим збільшенням вмісту кальцитріолу і підвищенням експресії в кишечнику кальбідину — вітамін-D-залежного кальцій-зв'язуючого протеїну [10].

Концентрація  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  у сироватці крові збільшується, розпочинаючи з ранніх термінів вагітності, і досягає найвищого рівня в III триместрі, більше ніж вдвічі перевищуючи значення аналогічних показників у невагітних жінок [10]. Зростання рівня  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  у період вагітності може залежати від доступності субстрату  $25(\text{OH})\text{D}$ , однак причини і внутрішні механізми цього процесу до кінця не вивчені. Регуляція метаболізму вітаміну D у вагітної жінки в основному залежить від активності  $1\alpha$ -гідроксилази нирок, рівень якої також значимо збільшується. Результати досліджень вагітних жінок підтверджують нижчу концентрацію циркулюючого  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  у пацієток на гемодіалізі. Підвищення концентрації  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  частково може бути обумовлене кальцитоніном, що стимулює транскрипцію  $1\alpha$ -гідроксилази в нирках [11]. Важливу роль у регуляції фосфорно-кальцієвого обміну і підвищенні активності  $1\alpha$ -гідроксилази нирок відіграють ПТГ-подібні пептиди (ПТГпП; parathyroid hormone-related protein — PTHrP), естрадіол, пролактин і плацентарний лактоген, рівні яких підвищуються в третьому триместрі [12].

Синтез ПТГпП здійснюється в різних тканинах плода і матері (плаценті, амніоні, децидуальній оболонці, прищитоподібних залозах плода, молочних залозах, пуповині). ПТГпП стимулюють  $1\alpha$ -гідроксилазу в нирках, що призводить до збільшення концентрації  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ .

Попри активне збільшення концентрації  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  вміст  $25(\text{OH})\text{D}$  у плазмі крові матері залишається відносно стабільним. Вміст  $25(\text{OH})\text{D}$  у крові матері корелює з аналогічними показниками в пуповинній крові, що підтверджує проникність плаценти для цієї речовини [13].

**На сьогодні епігенетичні модифікації визнані як фундаментальні процеси, які справляють істотний вплив на ембріональний розвиток і здоров'я людини в постнатальному періоді [14].** Епігенетичні механізми впливають на експресію гена без зміни послідовності ДНК; до них відносять модифікацію гістонів, що не кодують мікро-РНК, і метилювання ДНК. Складна система метаболізму вітаміну D, включа-

ючи гетеродимерний комплекс 1,25(OH)<sub>2</sub>D/VDR/RXR і ферменти, що регулюють його активність, лежать в основі епігенетичної модуляції [15].

Взаємозв'язок між рівнем вітаміну D й епігенетичними змінами в потомства був продемонстрований в експериментах на тваринах. Модифікована експресія генів і геномних шляхів внаслідок низьких рівнів 25(OH)D здатна призводити до різних захворювань дорослих тварин, тобто впливати на фетальне програмування.

Вперше теорія про епігенетичне фетальне програмування висунута D.J. Barker і співавт. [16]. Низький вміст вітаміну D у раціоні вагітних шурів стимулював нефрогенез у нащадків, при цьому відзначалися збільшення кількості нефронів на 20 % і зниження розміру ниркових частинок, на відміну від самок із достатнім рівнем 25(OH)D. Відмінностей в масі і обсягу нирок не виявлено [17]. Ці дані підтверджують роль вітаміну D у фетальному програмуванні та плацентарному розвитку.

В окремих дослідженнях на людях встановлено істотні варіації в метилюванні ДНК пуповинної крові новонароджених із порівняно достатньою (> 19,9 нг/мл) або зниженою концентрацією 25(OH)D [18]. Однак в іншому великому дослідженні (n = 1416) взаємозв'язку між концентраціями 25(OH)D матері і метилюванням ДНК клітин пуповинної крові не виявлено [19]. При вивченні впливу рівня вітаміну D і прийому його препаратів на експресію геному в лейкоцитах доведено, що підвищення концентрації 25(OH)D у сироватці крові пов'язано з щонайменше 1,5-разовою зміною експресії 291 гена. Слід підкреслити, що зазначені гени мають багато біологічних функцій і беруть участь більше ніж в 160 патогенетичних шляхах, асоційованих зі злоякісним ростом, автоімунними і серцево-судинними захворюваннями [20]. Екзогенний прийом вітаміну D сприяє зміні метилювання ДНК у генах, які кодують ферменти CYP. Пацієнти, у яких відзначалося істотне збільшення 25(OH)D на тлі терапії, характеризувалися значно нижчими рівнями метилювання ДНК у ділянці промотора CYP2R1 [21].

Епігенетичні модифікації можуть також впливати на експресію генів, які беруть участь у метаболізмі вітаміну D, і, отже, безпосередньо впливати на його рівень у сироватці крові. Гіперметилювання промоторної ділянки зазвичай пов'язане з пригніченням гена і зниженням його експресії, гіпометилювання — навпаки, зі збільшенням експресії [14]. Гіперметилювання і супутня знижена експресія гена CYP24A1, що кодує фермент катаболізму вітаміну D, призводять до збільшення концентрації 1,25(OH)<sub>2</sub>D [21]. Під час вагітності спостерігається гіперметилювання CYP24A1 у плаценті. Таке епігенетичне роз'єднання оберненого зв'язку катаболізму вітаміну D, ймовірно, необхідне для посилення біологічної доступності 1,25(OH)<sub>2</sub>D.

**Недостатність і дефіцит вітаміну D — пандемія, що стосується великої частини загальної популяції, включаючи дітей і підлітків, дорослих, вагітних і жінок у**

**період лактації, жінок у менопаузі, осіб похилого віку.** Більшість експертів розцінюють рівні 21–29 нг/мл як недостатність вітаміну D, а рівень < 20 нг/мл — як його дефіцит [1, 3].

Вагітні жінки належать до групи ризику щодо недостатності і дефіциту вітаміну D. Дефіцит вітаміну D під час вагітності спостерігається в багатьох популяціях по всьому світу і часто асоціюється з несприятливими наслідками як для матері, так і для дитини. Дефіцит вітаміну D спостерігається більше ніж у половини матерів і новонароджених [2]. У великій багатонаціональній когорті вагітних жінок і їх дітей в Нідерландах рівень 25(OH)D визначено в сироватці 7256 вагітних жінок на 20-му тижні гестації і в 5023 неонатальних зразках пуповинної крові. Автори виявили, що у 26 % матерів і 46 % новонароджених концентрація 25(OH)D становила < 10 нг/мл, що відповідає вираженому дефіциту [22].

Метааналіз, присвячений поширеності низького рівня вітаміну D серед вагітних жінок (n = 2649) у Середземноморському регіоні, виявив, що в середньому його недостатність/дефіцит відзначається в 5–65 % випадків. При цьому в різних регіонах відмінності за показниками в групах недостатності вітаміну D становили від 9 до 41 %, тоді як дефіцит вітаміну D перебував у межах від 23 до 90 % [9]. Тому стає очевидним, що навіть у країнах із достатньою інсоляцією відсутність превентивних заходів у поєднанні з соціальними факторами сприяє високій поширеності цього стану [9].

Сезонні зміни також відображаються на материнських показниках 25(OH)D [23]. Крім того, сезонність (на момент народження) впливає на концентрацію 25(OH)D у новонароджених. Дослідження, проведене в Данії, показало, що протягом літа зазначалося майже 100% збільшення рівнів 25(OH)D порівняно з народженими взимку [24]. У великому дослідженні UK Biobank study, у якому проаналізовано дані 450 тис. учасників із Великобританії, продемонстровано, що маса тіла при народженні і ріст у дорослому віці вірогідно корелюють із сезоном при народженні. Особи, народжені в літні місяці, мали значно вищу середню масу тіла при народженні і характеризувалися більшим ростом у дорослому віці порівняно з народженими в інші періоди року [25].

**З огляду на те, що показники вітаміну D плода залежать від материнських, стає очевидним, що підтримання адекватного рівня вітаміну D під час вагітності асоційоване з більш сприятливими завершеннями вагітності.**

Більш темний відтінок шкіри належить до факторів ризику розвитку і тривалого збереження дефіциту вітаміну D, що пов'язано з УФ-блокуючим ефектом підвищеного вмісту меланіну в темній шкірі [26]. Залежно від відтінку особам із темною шкірою може знадобитися в 5–10 разів більш тривалий вплив УФ, ніж представникам європеїдної раси, щоб синтезувати аналогічну кількість вітаміну D [26].

До інших чинників ризику, пов'язаних із дефіцитом вітаміну D, належать: низький рівень фізичної активності, режим харчування і дієтичні обмеження, прийом лікарських препаратів (наприклад, протипілептичних, протигрибкових засобів, глюкокортикоїдів), ниркова і печінкова недостатність, синдром мальабсорбції [1].

**Вітамін D бере участь у регуляції генів, необхідних для раннього розвитку плаценти.**  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  збільшує експресію ендотеліального судинного фактора росту. Згідно з даними літератури у вагітних жінок із рівнем  $25(\text{OH})\text{D} < 20$  нг/мл відзначаються нижчі показники плацентарного фактора росту, що, зі свого боку, може призводити до розвитку прееклампсії та затримки росту плода [27]. Експресія плацентарного VDR також належить до одних із найважливіших регуляторів росту плаценти і плода.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  плаценти регулює виділення і секрецію хоріонічного гонадотропіну людини, збільшуючи плацентарну продукцію статевих стероїдів. Експресія гена, що визначає розвиток статевих органів (HOXA10), має важливе значення для розвитку ендометрію і сприяє імплантації ембріона.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  стимулює секрецію плацентарного лактогену і регулює експресію HOXA10 у стромальних клітинах ендометрію людини [28].

Дисрегуляція росту плаценти призводить до плацентарної судинної недостатності і розвитку в ній запальної реакції, що належить до додаткових чинників ризику розвитку прееклампсії та пов'язаних із нею ускладнень. Запальні зміни в плацентарній тканині розвиваються внаслідок дисрегуляції прозапальних цитокінів, у тому числі контрольованих вітаміном D за допомогою VDR [29]. Вітамін D інгібує проліферацію T-хелперів 1-го типу (Th1) і знижує продукцію прозапальних цитокінів Th1: інтерлейкіну-2 (IL-2), інтерферону- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), фактора некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), а також цитокінів T-хелперів 9 (Th9) — IL-9 і T-хелперів 22 (Th22) — IL-22. З іншого боку, він стимулює проліферацію T-хелперів 2-го типу (Th2) і секрецію протизапальних цитокінів Th2 (IL-3–6, -10, -13), які мають протективний ефект на перебіг вагітності. Th17-клітини, що впливають на автоімунну відповідь, також перебувають під контролем вітаміну D [30]. Роль Th1 цитокінів при невиношуванні вагітності пояснюється безпосередньо ембріотоксичною дією IFN- $\gamma$  та ФНП- $\alpha$ . Також IL-1 і ФНП- $\alpha$  беруть участь у регуляції апоптозу клітин трофобласту, продукції протеаз, біосинтезі простагландинів.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  індукує експресію TLR-рецепторів дендритних клітин (CD14), безпосередньо блокуючих інфекційний агент.

Вагітність як фізіологічний процес характеризується ефективними антибактеріальними і протизапальними реакціями в системі «ембріон — плацента». **Адекватні рівні вітаміну D посилюють антимікробні реакції не тільки в статевих шляхах, але й в плаценті** [31]. Синтезований у плаценті  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  активує вироблення антимікробних пептидів. При вивченні їх впливу на ізольовані людські клітини трофобласту встановлено, що клі-

тинна антибактеріальна відповідь безпосередньо стимулюється вітаміном D. Інфекція статевих органів — бактеріальний вагіноз відмічається в 15–20 % вагітних жінок. Дефіцит вітаміну D пов'язаний із підвищеним ризиком бактеріального вагінозу, що може призводити до порушення репродуктивних функцій, втрати плода, передчасних пологів. У дослідженні 440 вагітних жінок, у яких рівень сироваткового  $25(\text{OH})\text{D}$  становив  $< 30$  нг/мл, частота бактеріального вагінозу зростала втричі [32].

Прееклампсія — специфічне ускладнення вагітності, що виникає після 20-го тижня гестації і характеризується виникненням артеріальної гіпертензії в поєднанні з протеїнурією. В основі патогенезу прееклампсії лежать плацентарна й ендотеліальна дисфункція, а також виражена запальна відповідь із порушенням обміну речовин між організмом матері і плодом. Прееклампсія може призводити до серйозних негативних наслідків як для матері, так і для плода. Частота прееклампсії становить близько 2–8 % серед вагітностей на терміні гестації понад 20 тижнів [33]. Можливості терапії різко обмежені, основною тактикою залишається екстрене розродження. Відомості про точні предиктори розвитку прееклампсії залишаються суперечливими. Передбачається, що вітамін D відіграє значну роль у контролі імунної відповіді плода щодо плаценти, однак патогенетичні механізми, що зв'язують дефіцит вітаміну D із прееклампсією, до кінця не вивчені.

Відомо, що материнські фізіологічні рівні  $25(\text{OH})\text{D}$  модифікують транскрипцію генів плаценти, що призводить до зниження антиангіогенних чинників росту. Для нормального розвитку і функціонування плаценти важливою є рівновага між різними механізмами ангіогенезу, а також баланс між процесами ангіогенезу й апоптозу, що підтримується співвідношенням ангіогенних й антиангіогенних чинників.

**Частота прееклампсії обернено корелює з рівнем  $25(\text{OH})\text{D}$  у сироватці крові.** Встановлено п'ятиразове збільшення частоти прееклампсії у вагітних жінок із рівнем вітаміну D  $< 15$  нг/мл порівняно з вагітними жінками з його нормальними показниками [34]. В іншому дослідженні продемонстровано зниження ймовірності тяжкої форми прееклампсії на 38 % при кожному підвищенні рівня  $25(\text{OH})\text{D}$  сироватки на 4 нг/мл [32]. Частота прееклампсії в жінок на ранніх і пізніх термінах вагітності з рівнем  $25(\text{OH})\text{D}$  понад 30 нг/мл становила 2,25 % випадків порівняно з 11,92 % у групі з його недостатністю/дефіцитом [35].

Суперечливі результати інших досліджень обмежують можливість зробити висновок про вплив недостатності вітаміну D на розвиток прееклампсії, адже в одних дослідженнях було продемонстровано зниження ризику [35], тоді як в інших не виявлено впливу препаратів холекальциферолу на ризики захворювання [36].

Ймовірно, протективні ефекти вітаміну D на плацентарну васкуляризацію й ангіогенез реалізуються, розпочинаючи з ранніх термінів гестації,

тому вирішальне значення може мати корекція рівня 25(OH)D ще до настання вагітності. Необхідні подальші дослідження, які б підтвердили вплив низького рівня вітаміну D на ризик виникнення преєклампсії, що особливо важливо для розробки профілактики даного захворювання.

За даними літератури, у жінок із фізіологічним перебігом вагітності та неускладненими пологами відзначається вірогідно вищий рівень вітаміну D порівняно з пацієнтками, які зазнали спонтанних абортів [37].

**Важливе значення мають недостатність вітаміну D і, як наслідок, недостатній прояв його імуносупресивних властивостей у патогенезі невиношування вагітності.** Як імунomodulatory вітамін D регулює експресію VDR в активованих T-клітинах, продукцію T-регуляторних клітин (T-супресори, Treg) і Th17 [38]. Treg необхідні для забезпечення імунної толерантності при підтриманні нормальної вагітності. При невиношуванні вагітності кількість Treg знижена, а число прозапальних Th17, навпаки, підвищене. Дендритні клітини мають вирішальне значення для диференціації клітин Th17. 1,25(OH)<sub>2</sub>D бере участь у дозріванні дендритних клітин і опосередковано інгібує проліферацію клітин Th17. Вітамін D відіграє роль у балансі між Treg і Th17 і, отже, впливає на ризик невиношування вагітності.

Установлено позитивні ефекти застосування вітаміну D у пацієток із невиношуванням вагітності в анамнезі. Проведено проспективне дослідження 1683 вагітних жінок, метою якого стало вивчення взаємозв'язку між рівнем 25(OH)D матері і ризиком подальшого викидня, який відбувся у 58 пацієток. Ризик викидня в разі дефіциту вітаміну D значимо підвищений в I триместрі вагітності. Необхідно відзначити, що при концентрації вітаміну D понад 20 нг/мл викиднів не спостерігалось [39]. В іншому дослідженні відзначено зниження ризиків передчасних пологів на 50 % і частоти інфекційних ускладнень у матері на 25 % у групі жінок, які отримували 4000 МО вітаміну D на добу, порівняно з жінками, у яких терапія вітаміном D становила 400–2000 МО/добу [40].

Встановлено обґрунтування впливу недостатності/дефіциту вітаміну D на слабкість пологової діяльності, оскільки кальцитриол сприяє поліпшенню функції скелетних м'язів. Таким чином, його дефіцит може призвести до погіршення роботи матки і скелетних м'язів при пологах.

Результати рандомізованого клінічного дослідження продемонстрували, що ліквідація дефіциту вітаміну D не впливає на спосіб розродження [40]. Наявні дані щодо зв'язку дефіциту вітаміну D із підвищеним ризиком кесаревого розтину залишаються суперечливими.

Згідно з даними Міжнародної діабетичної федерації (2015 р.) частота ГЦД у світі становить близько 13,8 % випадків вагітності. Жінки з ГЦД зазнають більшого ризику виникнення несприятливих завершень вагітності, включаючи мимовільні аборти і передчасні пологи, гестоз, преєклампсію й

еклампсію, рецидивуючі інфекції сечостатевої шляхів. ГЦД негативно впливає на ріст і розвиток плода. При розвитку ГЦД на ранніх термінах вагітності зростають ризики вроджених вад розвитку серця і мозку плода. Поява ГЦД у більш пізні терміни (II–III триместри) призводить до надмірного росту плода (макросомії), гіперінсулінемії і постнатально може ускладнитися діабетичною фетопатією [41].

**Роль вітаміну D у ризику виникнення і перебігу ГЦД остаточно не вивчена, однак холекальциферол впливає на толерантність до глюкози під час вагітності [42].** До потенційних механізмів впливу вітаміну D на метаболізм глюкози відносять: зв'язування 1,25(OH)<sub>2</sub>D з VDR на β-клітинах підшлункової залози, експресію 1-α-гідроксилази в β-клітинах підшлункової залози, індукцію секреції інсуліну β-клітинами за рахунок збільшення внутрішньоклітинного рівня кальцію за допомогою неселективних потенціалзалежних кальцієвих каналів, опосередковану активацію кальційзалежної ендopeптидази β-клітин, що перетворює проінсулін в інсулін. Крім того, вітамін D впливає на промотор гена інсуліну і забезпечує активацію його транскрипції. У культурі клітин підшлункової залози 1,25(OH)<sub>2</sub>D гальмує експресію прозапальних цитокінів у панкреатичних острівцях, що може знижувати інсулінорезистентність (IP) і β-клітинний апоптоз [43].

Метааналіз S.Q. Wei і співавт. (12 досліджень і 5615 учасників) свідчить про підвищення ризику ГЦД серед жінок із субоптимальними рівнями вітаміну D < 20 нг/мл [44]. Істотні відмінності в дизайні різних досліджень у поєднанні з недостатнім урахуванням зовнішніх чинників (методика вимірювання, кліматичні та соціокультурні особливості, розмір вибірки, вік) сприяють спотворенню реальних результатів. Тому результати метааналізів не дозволяють оцінити причинно-наслідкові зв'язки між 25(OH)D і ГЦД. Внесок додаткових чинників продемонстрований у великому метааналізі по Середземноморському регіону, що характеризується значною поширеністю гіповітамінозу D попри достатню й ефективну інсоляцію. S. Karras і співавт. виявили позитивні кореляції рівня 25(OH)D зі світлим кольором шкіри, білою расою, ступенем відкритості ділянок шкіри, екзогенним прийомом вітаміну D матері і сезоном вагітності (весна/літо); обернені зв'язки — з індексом маси тіла і гестаційним віком; суперечливі дані — з курінням і соціально-економічного статусу [9].

Слід відзначити, що рандомізоване контрольоване дослідження впливу вітаміну D на результати вагітності серед різних етнічних груп виявило наявність підвищених ризиків виникнення ГЦД у латиноамериканських жінок при кожному підвищенні 25(OH)D на 1 нг/мл [45]. J. Zhou і співавт. виявили наявність аналогічного зв'язку в китайській когорті пацієток і пов'язали свої результати з більш старшим віком та більш високим індексом маси тіла в досліджуваній популяції [46].



Питання про вплив екзогенного прийому вітаміну D на ризик розвитку та перебіг ГЦД також залишається відкритим. У дослідженні S. Soheilykha і співавт. встановлено, що добові дози вітаміну D 200 МО неефективні для зниження ІР, тоді як дози 50 000 МО 1 раз на 2 тижні значно знижують ІР, вірогідно впливаючи на рівень інсуліну й індекс НОМА-ІР [47].

Нещодавно опубліковано рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, в яке включено 90 вагітних жінок, які мали принаймні один фактор ризику розвитку ГЦД. В основній групі (n = 46) терапія вітаміном D проводилася в дозі 5000 МО на добу до 26-го тижня включно, в групі контролю (n = 44) жінки отримували плацебо. За результатами дослідження в групі контролю розвиток ГЦД траплявся вірогідно частіше, ніж в основній групі (35,9 % проти 10,9 %;  $p < 0,005$ ) [48]. У дослідженні на австралійській популяції з низьким ризиком ГЦД призначення малих (400 МО) і великих (5000 МО) доз вітаміну D з 14-го тижня гестації не впливало на показники глікемії протягом всієї вагітності [49]. М. Akbari і співавт. провели метааналіз шести рандомізованих клінічних досліджень, присвячених впливу екзогенного прийому вітаміну D на параметри глікемії і ліпідний обмін у пацієнток із ГЦД. Результати показали, що призначення препаратів вітаміну D вірогідно знижує індекс НОМА-ІР, індекс функціональної здатності  $\beta$ -клітин підшлункової залози, вміст ліпопротеїнів низької щільності і підвищує кількісний індекс чутливості до інсуліну QUICKI. При цьому позитивного ефекту на глікемію натще, показники інсуліну, глікованого гемоглобіну, загального холестерину і тригліцеридів не виявлено [50].

Суперечливі результати потребують проведення клінічних досліджень у різних когортах для вивчення ролі вітаміну D у виникненні ГЦД. Крім того, необхідні подальші рандомізовані клінічні дослідження з метою вивчення терапевтичного потенціалу вітаміну D щодо ГЦД.

Для нормальної мінералізації скелета і підтримання фізіологічних процесів у плода в середньому необхідно близько 30 г кальцію, при цьому 80 % кальцію плід акумулює протягом III триместру. Кальцій проникає через плацентарний бар'єр. Підвищення потреби плода в кальції покривається за рахунок включення компенсаторних механізмів, в тому числі внаслідок значного збільшення  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  для ефективноної абсорбції кальцію в шлунково-кишковому тракті матері. До дефектів розвитку скелета призводить виражена і тривала гіпокальціємія матері, однак дефіцит вітаміну D також може безпосередньо впливати на мінералізацію кісткової тканини плода [51]. У дослідженнях встановлено кореляцію між рівнями вітаміну D в організмі матері і показниками розвитку кісткової тканини новонароджених, такими як довжина стегнової кістки, мінеральний склад і площа поперечного перерізу великої гомілкової кістки [51]. Цікаві результати досліджень, присвячених взаємозв'язку

між вмістом вітаміну D в організмі матері під час вагітності і розвитком кісткової тканини в дитини в постнатальний період. Вміст вітаміну D на 34-му тижні вагітності впливав на формування скелета плода, і цей вплив зберігався після досягнення дитиною віку дев'яти років [52].

The Maternal Vitamin D Osteoporosis Study (MAVIDOS) 2016 року стало першим багатоцентровим подвійним сліпим рандомізованим плацебо-контрольованим дослідженням, в якому оцінювався вплив екзогенного вітаміну D на мінералізацію кісток новонароджених за допомогою двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DXA) і визначалась неонатальна ВМС (кількість мінералізованої тканини в грамах). Вагітні жінки були рандомізовані на дві групи: в першій жінки (n = 565) отримували 1000 МО холекальциферолу щодня, розпочинаючи з 14-го тижня гестації до пологів включно, у другому (n = 569) — плацебо. Оцінка ВМС проводилася через 2 тижні після народження. Згідно з отриманими результатами неонатальні показники ВМС немовлят, народжених від матерів із першої групи, істотно не відрізнялися від показників дітей, народжених від матерів, які отримували плацебо: 61,6 г (95% ДІ 60,3–62,8) проти 60,5 г (95% ДІ 59,3–61,7) відповідно ( $p = 0,21$ ). Однак інтерес представляють вторинні результати дослідження. Виявлено взаємозв'язок між прийомом препаратів вітаміну D і сезоном народження. У дітей, народжених взимку від матерів, які отримували терапію холекальциферолом, неонатальні показники ВМС і мінеральна щільність кістки виявилися вищими [53].

**Недостатність вітаміну D під час вагітності може виражено і необернено впливати на внутрішньо-утробний розвиток плода і здоров'я дитини в постнатальному періоді.** При цьому, незважаючи на наявність великої кількості даних про існування такого взаємозв'язку, результати клінічних досліджень залишаються суперечливими. Класичні індикатори потенційної адаптації плода до несприятливих впливів навколишнього середовища під час гестації: плід із малою масою, низька маса тіла при народженні і передчасні пологи [14].

У багатьох дослідженнях описаний позитивний взаємозв'язок між вмістом вітаміну D в організмі матері і масою тіла дитини при народженні [54], хоча інші автори подібного зв'язку не підтвердили [55]. Результати нещодавно проведеного метааналізу демонструють наявність позитивного впливу цільових концентрацій  $25(\text{OH})\text{D}$  в організмі матері, досягнутих на тлі терапії, на масу тіла дитини при народженні і тривалість пологів. Метааналіз не виявив кореляцій між оптимальним рівнем  $25(\text{OH})\text{D}$  в організмі матері і такими явищами, як плід із малою масою і передчасні пологи [56]. Однак в інших дослідженнях продемонстровано, що недостатність/дефіцит вітаміну D матері під час вагітності асоційовані з більш високим ризиком розвитку плода з малою масою [57]. Популяційне проспективне дослідження, в якому вивчався вплив дефіциту вітаміну D в організмі матері на

розвиток плода за участю 7098 вагітних жінок, продемонструвало, що субоптимальні концентрації 25(OH)D прямо пропорційні масі плода, підвищеному ризику передчасних пологів, а також малій масі тіла немовляти. Всі ці показники безпосередньо впливали на перинатальну смертність і вади розвитку в нащадків [58].

Вітамін D впливає на імунну систему і розвиток запалення, що лежить в основі патогенезу аутоімунних захворювань. Цукровий діабет (ЦД) 1-го типу — аутоімунне захворювання, що характеризується руйнуванням  $\beta$ -клітин, і первинні патогенетичні процеси, ймовірно, відбуваються внутрішньоутробно. Імуносупресивні ефекти вітаміну D можуть запобігати аутоімунній деструкції  $\beta$ -клітин підшлункової залози завдяки VDR, розташованим як на самих  $\beta$ -клітинах, так і на імунocyтах. Одні дослідження підтверджують взаємозв'язок між низькими рівнями 25(OH)D в організмі матері і підвищеним ризиком розвитку ЦД 1-го типу в дітей [59]. У той же час інші автори подібної кореляції не виявили [60]. **Однак екзогенний прийом вітаміну D матір'ю під час вагітності або його призначення дитині в перші місяці після народження знижує згодом ризик розвитку ЦД 1-го типу [61].** Результати великого дослідження фінської популяції за участю 10 366 пацієнток свідчать про значне зниження ризику ЦД 1-го типу в дітей, які приймали 2000 МО холекальциферолу, порівняно з тими, хто регулярно отримував менші дози.

Аналіз літератури свідчить про інші асоціації між вітаміном D та імунною системою дитини: від алергічних захворювань (астма, алергічний риніт і екзема) до схильності до виникнення розсіяного склерозу на більш пізніх етапах життя [62]. Попри наявні асоціації причинно-наслідкові зв'язки залишаються нез'ясованими; як низькі, так і високі концентрації вітаміну D можуть поєднуватися з підвищеним ризиком імуноопосередкованих захворювань у дитячому або більш пізньому віці. Дефіцит вітаміну D у матері, діагностований у II триместрі вагітності, пов'язаний зі зниженням легеневої функції в дітей віком 6 років. Рівень 25(OH)D у пуповинній крові асоційований з імунною толерантністю і запальними інфекціями у верхніх і нижніх дихальних шляхах новонароджених. У дітей, народжених від матерів з оптимальними показниками 25(OH)D, вдвічі рідше спостерігався розвиток задишки. З іншого боку, у новонароджених із тяжким ступенем дефіциту вітаміну D ( $< 10$  нг/мл) вдвічі частіше розвивалися інфекції дихальної системи порівняно з тими, у кого рівень становив  $\geq 30$  нг/мл. При цьому підвищення 25(OH)D у пуповинній крові на 4 нг/мл знижувало сукупний ризик виникнення задишки протягом перших п'яти років життя [63]. Дослідження, проведене на японській популяції, в яке були включені 334 школярі, виявило зниження захворюваності на грип сероваріантів А серед дітей, які отримували 1200 МО вітаміну D, — з грудня по березень включно порівняно з групою плацебо.

**Існуючі на сьогодні міжнародні клінічні рекомендації щодо застосування вітаміну D під час вагітності відрізняються одні від одних.** Єдиний консенсус відсутній, що пов'язано з різними чинниками. Як бачимо, дослідження, присвячені цій проблемі, різні за дизайном і методологією і не містять достатньої інформації про небажані явища. Більше того, наявність багатьох супутніх чинників, які впливають на метаболізм вітаміну D і тим самим спотворюють отримані результати, становить значне обмеження не тільки в рамках досліджень, а й при проведенні метааналізу. Статистичні підходи до трактування впливу додаткових чинників відрізняються в різних дослідженнях, тому відсутні переконливі докази причинно-наслідкового зв'язку між статусом вітаміну D у вагітних жінок, завершеннями вагітності і наслідками для плода.

Інститут медицини (Institute of Medicine — IOM) США і служби охорони здоров'я у європейських країнах, Національне товариство остеопорозу Великобританії рекомендують як оптимальний рівень 25(OH)D у сироватці крові  $> 20$  нг/мл. IOM США, Міжнародне ендокринологічне товариство (клінічні рекомендації від 2011 року) рекомендують дотримуватися показників  $> 30$  нг/мл. Згідно з рекомендаціями вагітні жінки належать до групи ризику щодо дефіциту вітаміну D і потребують проведення біохімічного скринінгу. **Для запобігання розвитку під час вагітності ускладнень, асоційованих із дефіцитом вітаміну D, жінкам рекомендується підтримання рівня 25(OH)D  $\geq 30$  нг/мл. Оптимальна конверсія вітаміну D у 1,25(OH)<sub>2</sub>D під час вагітності досягається при концентрації 25(OH)D  $> 40$  нг/мл [1].**

Результати Кокрейнівського огляду 2016 року, в якому оцінювався вплив прийому вітаміну D на переліг та наслідки вагітності, не дозволяють відповідати на питання, чи слід використовувати препарати вітаміну D як стандартну преградарну підготовку [64]. Європейський орган із безпеки харчових продуктів (EFSA) стверджує, що адекватна норма споживання вітаміну D для вагітних жінок залишається такою ж, як для невагітних, і становить 600 МО на добу [65]. Необхідно відзначити, що ці рекомендації передбачають повноцінне харчування і мінімально ефективно перебування на сонці. Незважаючи на той факт, що безпечну верхню межу добової норми вітаміну D для дорослої людини встановлено на рівні 4000 МО/добу (при його початково цільовому значенні) [66], американське медичне співтовариство не рекомендує вагітним жінкам прийом більше 600 МО на добу у зв'язку з побоюваннями з приводу безпеки препаратів. Однак експерти припускають, що в разі субоптимальних концентрацій 25(OH)D може знадобитися підвищення щоденної дози до 1500–2000 МО з максимально допустимою дозою 4000 МО [67]. Можливість призначення великих профілактичних (1000–2000 МО/добу) і лікувальних (4000 МО/добу) доз вітаміну D, розпочинаючи з II триместру, ґрунтується на результатах рандомізованих контрольованих досліджень [68, 69]. Так, у великому рандомізованому клінічному

дослідженні В.В. Hollis і співавт. (n = 494) вагітні жінки розподілені на три групи, які отримували 400, 2000 або 4000 МО вітаміну D на день, розпочинаючи з 12-го тижня і до пологів включно. Рівень 25(OH)D > 32 нг/мл досягнуто в 50, 71 і 82 % випадків відповідно. Вірогідних відмінностей у безпеці прийому вітаміну D у групах не відзначено. Таким чином, зроблено висновок про ефективність і безпеку дози 4000 МО/добу для досягнення оптимальної концентрації 25(OH)D у матері і дитини [70].

Згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 15.07.2011 р. № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» у додатках № 20 «Рекомендації щодо поведінки під час вагітності» та № 9 «Протокол лікування та профілактики рахіту у дітей» у період вагітності та годування груддю рекомендована потреба вітаміну D становить 10 мкг, або 400 МО/добу. **При вживанні недостатньої кількості вітаміну D та неможливості перебування під сонячним випромінюванням з 28-го по 32-й тиждень вагітності рекомендовано призначати препарати вітаміну D у дозі, що відповідає добовій потребі, протягом 6–8 тиж. Добра доза вітаміну D для вагітних груп ризику (гестоз, ГЦД, ревматизм, артеріальна гіпертензія, хронічні захворювання печінки, нирок, клінічні ознаки гіпокальціємії та порушень мінералізації кісткової тканини) становить 1000–2000 МО, розпочинаючи з 28-го тижня вагітності.**

## Висновки

Вітамін D відіграє важливу роль у забезпеченні системи «мати — плацента — плід», включаючи імплантацію, формування плаценти, ембріогенез, інтра- і постнатальний періоди. Високий ризик дефіциту вітаміну D зберігається протягом усієї гестації, що підтверджується численними епідеміологічними дослідженнями і поширеністю цього стану у вагітних жінок. Аналіз літератури свідчить про негативний вплив низьких рівнів 25(OH)D на перебіг та наслідки вагітності, розвиток плода та здоров'я новонароджених. Потенційні механізми, що лежать в основі таких взаємозв'язків, містять метаболічні, імуномодулюючі та протизапальні ефекти вітаміну D. Окремий інтерес становлять епігенетичні модифікації, асоційовані з рівнем 25(OH)D.

Корекція недостатності вітаміну D сприяє поліпшенню результатів вагітності та збереженню здоров'я дітей. Ідея профілактики і лікування за допомогою вітаміну D тяжких ускладнень, які розвиваються під час вагітності (пreeклампсія, ГЦД, плацентарна недостатність, хронічні інфекції та ін.), залишається багатообіцяючою. Однак результати досліджень суперечливі і не дозволяють однозначно оцінити ефективні дози прийому вітаміну D для запобігання гестаційним ускладненням. На сьогодні відсутні довгострокові дані про безпеку препаратів для матері і плода. Умови довкілля, режим харчування, соціальні, культурні та національні особливості, а також епігенетичні і генетичні чинники належать до додаткових аспектів, які зумовлюють варіабель-

ність індивідуальної відповіді на прийом вітаміну D. Сучасні дані потребують проведення подальших інтервенційних рандомізованих контрольованих досліджень.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## References

1. Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Belaya JE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemi Endokrinologii*. 2016;62(4):60-61. doi: 10.14341/probl201662460-84. (in Russian).
2. Saraf R, Morton SMB, Camargo CA, Grant CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status – a systematic review. *Matern Child Nutr*. 2016 Oct;12(4):647-68. doi: 10.1111/mcn.12210.
3. Tatarchuk TF, Bulavenko OV, Kapshuk IM, Tarnopolska VO. Vitamin D insufficiency in genesis of reproductive health disorders. *Ukrayinskiy medychnyy chasopys*. 2015;(109):56-60. (in Ukrainian).
4. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014 Mar 20;21(3):319-29. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016.
5. Eremkina AK, Mokrysheva NG, Pigarova EA, Mirnaya SS. Vitamin D: effects on pregnancy, maternal, fetal and postnatal outcomes. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2018;90(10):115-127. doi: 10.26442/terarkh201890104-127. (in Russian).
6. Wimalawansa SJ. Vitamin D: what clinicians need to know. *Sri Lanka J Diabetes Endocrinol Metab*. 2012;2(2):73-88. doi: 10.4038/sjdem.v2i2.4776.
7. Palermo NE, Holick MF. Vitamin D, bone health, and other health benefits in pediatric patients. *J Pediatr Rehabil Med*. 2014;7(2):179-92. doi: 10.3233/PRM-140287.
8. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: Improvements in birth outcomes and complications through direct genomic alteration. *Mol Cell Endocrinol*. 2017 Sep 15;453:113-130. doi: 10.1016/j.mce.2017.01.039.
9. Karras S, Paschou SA, Kandaraki E, et al. Hypovitaminosis D in pregnancy in the Mediterranean region: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2016 Sep;70(9):979-86. doi: 10.1038/ejcn.2016.12.
10. Møller UK, Strey M, Mosekilde L, et al. Changes in calcitropic hormones, bone markers and insulin-like growth factor I (IGF-I) during pregnancy and postpartum: a controlled cohort study. *Osteoporos Int*. 2013 Apr;24(4):1307-20. doi: 10.1007/s00198-012-2062-2.
11. Zhong Y, Armbrecht HJ, Christakos S. Calcitonin, a regulator of the 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase gene. *J Biol Chem*. 2009 Apr 24;284(17):11059-69. doi: 10.1074/jbc.M806561200.
12. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D and pregnancy: skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes. *Calcif Tissue Int*. 2013 Feb;92(2):128-39. doi: 10.1007/s00223-012-9607-4.
13. Wuertz C, Gilbert P, Baier W, Kunz C. Cross-sectional study of factors that influence the 25-hydroxyvitamin D status in pregnant women and in cord blood in Germany. *Br J Nutr*. 2013

Nov;110(10):1895-902. doi: 10.1017/S0007114513001438.

14. Reichezeder C, Dwi Putra SE, Li J, Hocher B. Developmental Origins of Disease – Crisis Precipitates Change. *Cell Physiol Biochem*. 2016;39(3):919-38. doi: 10.1159/000447801.

15. Fetahu IS, Höbaus J, Kállay E. Vitamin D and the epigenome. *Front Physiol*. 2014 Apr 29;5:164. doi: 10.3389/fphys.2014.00164.

16. Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol*. 2002 Dec;31(6):1235-9.

17. Maka N, Makrakis J, Parkington HC, Tare M, Morley R, Black MJ. Vitamin D deficiency during pregnancy and lactation stimulates nephrogenesis in rat offspring. *Pediatr Nephrol*. 2008 Jan;23(1):55-61. doi: 10.1007/s00467-007-0641-9.

18. Junge KM, Bauer T, Geissler S, et al. Increased vitamin D levels at birth and in early infancy increase offspring allergy risk-evidence for involvement of epigenetic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Feb;137(2):610-3. doi: 10.1016/j.jaci.2015.06.040.

19. Suderman M, Stene LC, Bohlin J, et al. 25-Hydroxyvitamin D in pregnancy and genome wide cord blood DNA methylation in two pregnancy cohorts (MoBa and ALSPAC). *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016 May;159:102-9. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.03.005.

20. Hossein-Nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PLoS One*. 2013;8(3):e58725. doi: 10.1371/journal.pone.0058725.

21. Zhou Y, Zhao LJ, Xu X, et al. DNA methylation levels of CYP2R1 and CYP24A1 predict vitamin D response variation. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Oct;144 Pt A:207-14. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.10.004.

22. Vinkhuyzen A, Eyles D, Burne T, et al. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency based on maternal mid-gestation and neonatal cord bloods: the Generation R Study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016 Nov;164:161-167. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.09.018.

23. Haggarty P, Campbell D, Knox S, et al. Vitamin D in pregnancy at high latitude in Scotland. *Br J Nutr*. 2013 Mar 14;109(5):898-905. doi: 10.1017/S0007114512002255.

24. McGrath J, Eyles D, Pedersen C, et al. Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Sep;67(9):889-94. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.110.

25. Day F, Forouhi N, Ong K, Perry J. Season of birth is associated with birth weight, pubertal timing, adult body size and educational attainment: a UK Biobank study. *Heliyon*. 2015 Oct 12;1(2):e00031. doi: 10.1016/j.heliyon.2015.e00031.

26. Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on B; American Academy of Pediatrics Committee on N. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008 Nov;122(5):1142-52. doi: 10.1542/peds.2008-1862.

27. Gernand AD, Bodnar LM, Klebanoff MA, Parks WT, Simhan HN. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D and placental vascular pathology in a multicenter US cohort. *Am J Clin Nutr*. 2013 Aug;98(2):383-8. doi: 10.3945/ajcn.112.055426.

28. Murthi P, Yong HE, Ngyuen TP, et al. Role of the

Placental Vitamin D Receptor in Modulating Feto-Placental Growth in Fetal Growth Restriction and Preeclampsia-Affected Pregnancies. *Front Physiol*. 2016 Feb 18;7:43. doi: 10.3389/fphys.2016.00043.

29. Liu NQ, Kaplan AT, Lagishetty V, et al. Vitamin D and the regulation of placental inflammation. *J Immunol*. 2011 May 15;186(10):5968-74. doi: 10.4049/jimmunol.1003332.

30. Pigarova EA, Pleshcheeva AV, Dzeranova LK. Influence of vitamin D on the immune system. *Immunologiya*. 2015;36(1):62-66. (in Russian).

31. Grayson R, Hawison M. Vitamin D and human pregnancy. *Fetal Maternal Med Rev*. 2011 Feb;22(1):67-90. doi: 10.1017/S0965539511000039.

32. Christesen HT, Falkenberg T, Lamont RF, Jorgensen JS. The impact of vitamin D on pregnancy: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012 Dec;91(12):1357-67. doi: 10.1111/aogs.12000.

33. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol*. 2012 Feb;36(1):56-9. doi: 10.1053/j.semperi.2011.09.011.

34. Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 May;202(5):429.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2009.09.002.

35. Mirzakhani H, Litonjua AA, McElrath TF, et al. Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia. *J Clin Invest*. 2016 Dec 1;126(12):4702-4715. doi: 10.1172/JCI89031.

36. Wagner CL, McNeil R, Hamilton SA, et al. A randomized trial of vitamin D supplementation in 2 community health center networks in South Carolina. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Feb;208(2):137.e1-13. doi: 10.1016/j.ajog.2012.10.888.

37. Li N, Wu HM, Hang F, Zhang YS, Li MJ. Women with recurrent spontaneous abortion have decreased 25(OH) vitamin D and VDR at the fetal-maternal interface. *Braz J Med Biol Res*. 2017 Sep 12;50(11):e6527. doi: 10.1590/1414-431X20176527.

38. Vijayendra Chary A, Hemalatha R, Seshacharyulu M, Vasudeva MM, Jayaprakash D, Dinesh Kumar B. Vitamin D deficiency in pregnant women impairs regulatory T cell function. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015 Mar;147:48-55. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.11.020.

39. Taheri M, Baheiraei A, Foroushani AR, Nikmanesh B, Modarres M. Treatment of vitamin D deficiency is an effective method in the elimination of asymptomatic bacterial vaginosis: A placebo-controlled randomized clinical trial. *Indian J Med Res*. 2015 Jun;141(6):799-806. doi: 10.4103/0971-5916.160707.

40. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res*. 2011 Oct;26(10):2341-57. doi: 10.1002/jbmr.463.

41. Burris HH, Camargo CA, Jr. Vitamin D and gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*. 2014 Jan;14(1):451. doi: 10.1007/s11892-013-0451-3.

42. Soheilykhah S, Mojibian M, Rashidi M, Rahimi-Saghand S, Jafari F. Maternal vitamin D status in gestational diabetes mellitus. *Nutr Clin Pract*. 2010 Oct;25(5):524-7. doi: 10.1177/0884533610379851.

43. Pittas AG, Lau J, Hu FB, et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-

- analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jun;92(6):2017-29. doi: 10.1210/jc.2007-0298.
44. Wei SQ, Qi HP, Luo ZC, Fraser WD. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013 Jun;26(9):889-99. doi: 10.3109/14767058.2013.765849.
45. Nobles CJ, Markenson G, Chasan-Taber L. Early pregnancy vitamin D status and risk for adverse maternal and infant outcomes in a biethnic cohort: the Behaviors Affecting Baby and You (B.A.B.Y.) Study. *Br J Nutr.* 2015 Dec 28;114(12):2116-28. doi: 10.1017/S0007114515003980.
46. Zhou J, Su L, Liu M, Liu Y, Cao X, Wang Z, Xiao H. Associations between 25-hydroxyvitamin D levels and pregnancy outcomes: a prospective observational study in southern China. *Eur J Clin Nutr.* 2014 Aug;68(8):925-30. doi: 10.1038/ejcn.2014.99.
47. Bärebring L, Schoenmakers I, Glantz A, et al. Vitamin D Status during Pregnancy in a Multi-Ethnic Population-Representative Swedish Cohort. *Nutrients.* 2016 Oct 22;8(10). pii: E655. doi: 10.3390/nu8100655.
48. Soheilykhah S, Mojibian M, Moghadam MJ, Shojaoddiny-Ardekani A. The effect of different doses of vitamin D supplementation on insulin resistance during pregnancy. *Gynecol Endocrinol.* 2013 Apr;29(4):396-9. doi: 10.3109/09513590.2012.752456.
49. Yap C, Cheung NW, Gunton JE, et al. Vitamin D supplementation and the effects on glucose metabolism during pregnancy: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2014 Jul;37(7):1837-44. doi: 10.2337/dc14-0155.
50. Akbari M, Mosazadeh M, Lankarani KB, et al. The Effects of Vitamin D Supplementation on Glucose Metabolism and Lipid Profiles in Patients with Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Horm Metab Res.* 2017 Sep;49(9):647-653. doi: 10.1055/s-0043-115225.
51. Curtis EM, Moon RJ, Dennison EM, Harvey NC. Prenatal calcium and vitamin D intake, and bone mass in later life. *Curr Osteoporos Rep.* 2014 Jun;12(2):194-204. doi: 10.1007/s11914-014-0210-7.
52. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet.* 2006 Jan 7;367(9504):36-43. doi: 10.1016/S0140.6736(06)67922-1.
53. Cooper C, Harvey NC, Bishop NJ, et al. Maternal gestational vitamin D supplementation and offspring bone health (MAVIDOS): a multicentre, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 May;4(5):393-402. doi: 10.1016/S2213-8587(16)00044-9.
54. Tyrrell J, Richmond RC, Palmer TM, et al. Genetics (EGG) Consortium, Genetic Evidence for Causal Relationships Between Maternal Obesity-Related Traits and Birth Weight. *JAMA.* 2016 Mar 15;315(11):1129-40. doi: 10.1001/jama.2016.1975.
55. Walsh JM, McGowan CA, Kilbane M, McKenna MJ, McAuliffe FM. The Relationship Between Maternal and Fetal Vitamin D, Insulin Resistance, and Fetal Growth. *Reprod Sci.* 2013 May;20(5):536-41. doi: 10.1177/1933719112459222.
56. Pérez-López R, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 2015 May;103(5):1278-88.e4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.02.019.
57. Leffelaar ER, Vrijkotte TGM, van Eijsden M. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort. *Br J Nutr.* 2010 Jul;104(1):108-17. doi: 10.1017/S000711451000022X.
58. Miliku K, Vinkhuyzen A, Blanken LM, et al. Maternal vitamin D concentrations during pregnancy, fetal growth patterns, and risks of adverse birth outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2016 Jun;103(6):1514-22. doi: 10.3945/ajcn.115.123752.
59. Sørensen IM, Joner G, Jennum PA, Eskild A, Torjesen PA, Stene LC. Maternal serum levels of 25-hydroxyvitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetes.* 2012 Jan;61(1):175-8. doi: 10.2337/db11-0875.
60. Brekke HK, Ludvigsson J. Vitamin D supplementation and diabetes-related autoimmunity in the ABIS study. *Pediatr Diabetes.* 2007 Feb;8(1):11-4. doi: 10.1111/j.1399.5448.2006.00223.x.
61. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 2001 Nov 3;358(9292):1500-3. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06580-1.
62. Munger KL, Áivo J, Hongell K, Soilu-Hänninen M, Surce H-M, Ascherio A. Vitamin D Status During Pregnancy and Risk of Multiple Sclerosis in Offspring of Women in the Finnish Maternity Cohort. *JAMA Neurol.* 2016 May 1;73(5):515-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4800.
63. Camargo CA Jr, Ingham T, Wickens K, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics.* 2011 Jan;127(1):e180-7. doi: 10.1542/peds.2010-0442.
64. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;(2):CD008873. doi: 10.1002/14651858.CD008873.pub2.
65. NDA; EFSA. Dietary reference values for vitamin D. *EFSA J.* 2016;14:e04547. doi: 10.2903/j.efsa.2016.4547.
66. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
67. Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Feb;101(2):394-415. doi: 10.1210/jc.2015-2175.
68. Dawodu A, Saadi HF, Bekdache G, Javed Y, Altaye M, Hollis BW. Randomized controlled trial (RCT) of vitamin D supplementation in pregnancy in a population with endemic vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jun;98(6):2337-46. doi: 10.1210/jc.2013-1154.
69. Grant CC, Stewart AW, Scragg R, et al. Vitamin D during pregnancy and infancy and infant serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Pediatrics.* 2014 Jan;133(1):e143-53. doi: 10.1542/peds.2013-2602.
70. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res.* 2011 Oct;26(10):2341-57. doi: 10.1002/jbmr.463.

Паенок А.С.<sup>1</sup>, Маслянюк В.А.<sup>2</sup>, Паньків І.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Львівський національний медичний університет імені Данили Галицького, г. Львів, Україна

<sup>2</sup> ВГОУ «Буковинський державний медичний університет», г. Чернівці, Україна

### Влияние витамина D на течение беременности, развитие плода и здоровье детей в постнатальном периоде

**Резюме.** Значительная распространенность и негативные последствия недостаточности и дефицита витамина D представляют проблему для широкого круга специалистов во всем мире. Беременные и кормящие женщины, дети и подростки относятся к группам риска по возникновению дефицита витамина D, что подтверждается результатами многих эпидемиологических исследований. Витамин D играет важную роль в обеспечении системы «мать — плацента — плод», включая имплантацию, формирование плаценты, эмбриогенез, интра- и постнатальный периоды. Анализ литературы свидетельствует о негативном влиянии низких уровней 25(OH)D на течение и исходы беременности, развитие плода и здоровье новорожденных. Дефицит витамина D ассоциирован с такими состояниями, как плацентарная недостаточность, невынашивание беременности, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, синдром задержки роста плода, низкая масса тела при рождении, повышенный риск аутоиммунных заболеваний. Потенциальные механизмы, лежащие в основе данных взаимосвязей, включают метаболические, иммуномодулирующие и противовоспалительные эффек-

ты витамина D. Особый интерес представляют эпигенетические модификации и, как следствие, фетальное программирование, ассоциированное с уровнем 25(OH)D. В настоящее время в литературе активно обсуждаются вопросы профилактики недостаточности витамина D среди женщин разных этнических групп, дозы и оптимальные сроки начала терапии у беременных, длительность применения и влияние на беременность и роды. Коррекция недостаточности витамина D способствует улучшению исходов беременности и сохранению здоровья детей. В то же время результаты исследований остаются противоречивыми и не позволяют однозначно судить об эффективных дозах и безопасности витамина D. Необходимы дальнейшие рандомизированные клинические исследования с целью изучения терапевтического потенциала витамина D и создания четких рекомендаций относительно ликвидации его дефицита у беременных и женщин в период лактации. **Ключевые слова:** дефицит/недостаточность витамина D; преэклампсия; гестационный сахарный диабет; плацентарная недостаточность; эпигенетика; фетальное программирование

O.S. Payenok<sup>1</sup>, V.A. Maslianko<sup>2</sup>, I.V. Pankiv<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

<sup>2</sup> State Higher Education Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

### Effects of vitamin D on pregnancy, fetal development and children's health in the postnatal period

**Abstract.** A high prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency and its negative consequences for health is identified as the area of primary concern for scientists and clinicians worldwide. Observational studies confirm that pregnant and lactating women, children and adolescents represent the high risk groups for developing vitamin D deficiency. Current evidence highlights a crucial role of vitamin D in maintaining the fetal life-support system and fetus development, including implantation, placental formation, intra- and postpartum periods. Hypovitaminosis D during pregnancy is associated with a higher incidence of placental insufficiency, spontaneous abortions and preterm birth, preeclampsia, gestational diabetes, impaired fetal and childhood growth, increased risk of autoimmune diseases. Potential mechanisms for the observed associations contain metabolic, immunomodulatory and anti-inflammatory effects of vitamin D. Epigenetic modifications

in vitamin D-associated genes and fetal programming are of particular interest. The concept of preventing vitamin D deficiency is actively discussed, including supplementation in different ethnic groups, required doses, time of initiation and therapy duration, influence on gestation and childbirth. An adequate supply of vitamin D during pregnancy improves the maternal and fetal outcomes, short- and long-term health of children. Still, current data on relationship between maternal vitamin D status and pregnancy outcomes remains controversial. The large observational and interventional randomized control trials are required to create evidence-based guidelines for the supplementation of vitamin D in pregnant and lactating women.

**Keywords:** vitamin D deficiency/insufficiency; preeclampsia; gestational diabetes mellitus; placental insufficiency; epigenetics; fetal programming