

Терапевтические эффекты витамина D при акушерских и гинекологических заболеваниях

Ирина Всеволодовна Кузнецова, д.м.н., профессор. Профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Резюме. В обзоре рассматриваются вопросы участия витамина D в физиологических процессах женской репродукции и роль его дефицита в формировании акушерских и гинекологических заболеваний, освещаются механизмы развития нарушений репродуктивной функции. Особое внимание уделяется акушерским и гинекологическим заболеваниям /состояниям, риск которых доказано ассоциировано с дефицитом витамином D. Обосновываются показания к дотации витамина D у женщин с репродуктивными нарушениями.

Ключевые слова: витамин D, преэклампсия, гестационный диабет, фертильность, синдром поликистозных яичников, эндометриоз, рак молочной железы, рак яичников.

Витамин D хорошо известен как регулятор костного метаболизма и кальциево-фосфорного гомеостаза, но в последние годы были открыты несколько «некальциемических» эффектов метаболитов витамина D [1] и роль его дефицита в развитии ряда патологических состояний. Низкие уровни витамина D оказались связаны с началом и прогрессированием различных заболеваний, в том числе, аутоиммунной патологии, включая сахарный диабет (СД) 1 типа, респираторных инфекций, СД 2 типа, гипертензии и сердечно-сосудистых болезней [2], нервно-мышечных нарушений и рака [3]. Накоплены данные, позволяющие предположить ключевую роль плеiotропных эффектов витамина D в репродуктивной физиологии и формировании некоторых акушерских и гинекологических заболеваний. Наиболее перспективными областями изучения считаются синдром поликистозных яичников (СПКЯ), гестационный сахарный диабет (ГСД), преэклампсия, бесплодие и неудачи программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), эндометриоз, рак молочной железы (РМЖ) и яичников (РЯ).

Очевидная множественность эффектов витамина D, растущая база данных о роли его дефицита в развитии заболеваний и значении дотации в профилактике/лечении разнообразной патологии серьезно повысили интерес исследователей и клиницистов к

этому биологически активному веществу, давно изучаемому и применяемому в медицинской практике.

Синтез витамина D начинается в кишечном эпителии с окисления холестерина из пищи или желчи до провитамина D₃ (7-дегидрохолестерин), который затем транспортируется в кожу, главным образом, в эпидермис, где изомеризируется до пре-витамина D₃ (холекальциферол) под действием ультрафиолетового облучения. Далее метаболизм происходит с образованием двух различных веществ: 25(OH)D₃ – кальцидол, и 1,25(OH)₂D₃ – кальцитриол. Витамин D «в готовом виде» можно получить с пищей, но пищевые продукты (печень трески и жирная рыба, свиная печень, яйца, масло, сыры высокой жирности) обеспечивают только 5% его потребления. Главным источником витамина является солнечный свет.

Два основных фермента включены в образование циркулирующего 1,25(OH)₂D₃ из пищевых продуктов или синтезированного в коже витамина D: печеночная микросомальная или митохондриальная 25-гидроксилаза (CYP27A1) и почечная митохондриальная 1α-гидроксилаза (CYP27B1), для витамина D и 25(OH)D₃, соответственно. Эти гидроксилазы принадлежат к классу протеинов, известных как цитохром P450 монооксидазы со смешанной функцией. Экстраренальная активность 25(OH)D₃-1α-гидроксилазы (CYP27B1) обнаружена в разнообразных клеточных типах, включая макрофаги, кератиноциты, клетки злокачественных опухолей предстательной железы и кишечника, что указывает на наличие локального, тканевого синтеза 1,25(OH)₂D₃.

Мощный жирорастворимый секостероидный гормон 1,25(OH)₂D₃ осуществляет свое действие, связываясь с ядерным рецептором, известным как «рецептор витамина D» (VDR) и широко распространенным в различных тканях [4]. Практически повсеместное присутствие VDR объясняет потенциал множественных физиологических эффектов витамина D. Опосредуемое VDR действие связано с регуляцией экспрессии генов, промоторы которых содержат специфические последовательности ДНК, известные как элементы ответа витамина D (VDRE). Рецептор работает в партнерстве с другими транскрипционными факторами, наиболее изученными из которых являются ретиноидный X-рецептор (RXR) и ряд коактиваторов и корепрессоров, обеспечивающих фоновую, тканевую и таргетную специфичность генов. Быстрые негеномные эффекты 1,25(OH)₂D опосредуются связанным с мембраной VDR, менее изученным, чем ядерный рецептор [5].

Рецепторы витамина D принадлежат к суперсемейству (более 150 членов) трансактивирующих транскрипционных регуляторных факторов, которое включает

рецепторы стероидных и тиреоидных гормонов и кодируется крупным (>100 kb) геном, расположенным на хромосоме 12q12-14. Ген *VDR* состоит из двух промотерных регионов, восьми протеин-кодирующих экзонов и шести нетранслируемых экзонов. Он имеет протяженный промотерный регион, способный генерировать множественные тканеспецифичные транскрипты. Для эффективного взаимодействия с ДНК *VDR* нуждается в гетеродимеризации со вспомогательными белками, которые идентифицированы как RXR α , β и γ . Элементы ответа витамина D были идентифицированы в множестве генов, включенных в различные активности, например, клеточный рост, дифференциацию, апоптоз, инвазию и метастазирование опухолевых клеток и т.д.

Дефицит витамина D относится к распространенным состояниям. Сниженное солнечное облучение ограничивает синтез витамина D, кроме того, процесс подвержен влиянию других факторов внешней среды (степень физической активности, географическая широта, время года, продолжительность воздействия солнечного света, загрязнения окружающей среды, использование солнцезащитных средств и пищевых добавок) и индивидуальных характеристик (пол, фенотип, масса тела). Беременные женщины находятся в группе риска по развитию дефицита витамина D, несмотря на прием добавок витамина D и кальция. Низкое насыщение организма беременной женщины витамином D связано с повышением секреции паратиреоидного гормона (ПТГ) и относительной гипокальциемией [6].

Вне беременности и во время беременности недостаточность витамина D или нарушения действия его метаболитов вызывают множество различных отклонений в метаболическом и гормональном гомеостазе, и формируют риск таких заболеваний, как преэклампсия, ГСД, СПКЯ, бесплодие, эндометриоз, РМЖ и РЯ.

Витамин D и преэклампсия

Ключевыми моментами развития преэклампсии, которая встречается с частотой 3–7% у беременных женщин [7], считаются нарушение плацентации и эндотелиальная дисфункция. Поскольку дефицит витамина D ассоциирован с сердечно-сосудистой патологией, артериальной гипертензией, СД и метаболическим синдромом [7], для которых характерны нарушения функции эндотелия, причинная взаимосвязь недостаточности витамина D и преэклампсии биологически вероятна. Полного понимания механизмов, посредством которых низкий уровень витамина D в сыворотке крови нарушает свойства сосудистого русла, нет. Существует несколько объяснений зависимости сосудистых осложнений от статуса витамина D.

Витамин D известен как мощный эндокринный супрессор биосинтеза ренина и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая играет важнейшую роль в регуляции артериального давления и водно-солевого баланса. Следовательно, нормальный уровень витамина D в сыворотке крови предохраняет от гипертензии путем контроля РААС. Кроме того, витамин D может влиять на артериальное давление через подавление пролиферации гладкомышечных клеток сосудов. Способность витамина D противодействовать инсулинорезистентности также улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию и ингибирует прокоагулянтную активность. Наконец, важно свойство витамина D модулировать активность макрофагов и продукцию цитокинов.

Во время беременности $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ продуцируется не только почками, но и трофобластом, плацента и децидуальная оболочка также способны синтезировать и секретировать $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Присутствие гена 1α -гидроксилазы и экспрессия *VDR* предполагают возможное наличие аутокринного петлевого сигнала витамина D в трофобласте [8]. Экспрессия мРНК гена 1α -гидроксилазы в плаценте выше в I и II, по сравнению с III триместром беременности, экспрессия мРНК *VDR* изучена меньше. Предполагается, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, регулирует транскрипцию и функцию генов, связанных с плацентарной инвазией, нормальной имплантацией и ангиогенезом.

Преэклампсия развивается в два этапа [11]. На первой стадии развития плацентарная перфузия редуцирована, часто вторично по отношению к аномальной имплантации. Плохая перфузия плаценты, предположительно, приводит к продукции молекул, инициирующих системные нарушения (вторая стадия). Эти патофизиологические нарушения, в свою очередь, являются вторичными по отношению к эндотелиальной функции, которая представляет компонент генерализованного повышения воспалительной реакции [12].

Преэклампсия связана с дефицитом/недостаточностью витамина D [9, 10], но информации о плацентарной метаболической системе витамина D при преэклампсии по сравнению с неосложненной беременностью нет, и взаимосвязь обосновывается только клиническими данными. Мета-анализ и несколько наблюдательных исследований показали существенную корреляцию между дефицитом витамина D и повышенным риском преэклампсии [13, 14, 15]. Уровни $25(\text{OH})\text{D}_3$ у женщин с преэклампсией были ниже по сравнению с нормотензивными беременными, более того, развитие преэклампсии было связано с редуцированными уровнями плацентарного и фетального пула витамина D [16]. В исследовании случай-контроль было продемонстрировано, что дефицит витамина D до 22 недель гестации является сильным независимым предиктором преэклампсии. Напротив, достаточный уровень витамина D в течение беременности ассоциировался с

редукцией риска осложнений, включая преэклампсию, ГСД, преждевременные роды и инфекции [17].

В совокупности, эти данные об ассоциации дефицита витамина D и повышенного риска преэклампсии важны для обоснования обеспечения адекватного уровня витамина D и его нормального метаболизма во время беременности. Поэтому всем женщинам, готовящимся к зачатию, советуют принимать витамин D в дозе до 1 000 МЕ/сут [18].

Витамин D и гестационный сахарный диабет

Гестационный сахарный диабет (ГСД) – нарушение углеводного обмена, которое возникает или впервые выявляется во время беременности. Физиологическое повышение резистентности к инсулину необходимо, поскольку помогает плоду получать больше нутриентов. Материнская постпрандиальная гипергликемия обеспечивает для плода возможность потребления большего количества углеводов и аминокислот, транспорт которых через плаценту облегчается благодаря разнице градиентов. Если организм матери неспособен компенсировать инсулинорезистентность повышением секреции инсулина β -клетками, развивается ГСД. У женщин, перенесших ГСД, в послеродовом периоде и позже, на протяжении жизни, сохраняется инсулинорезистентность как результат β -клеточной дисфункции, что позволяет считать ГСД транзиторной манифестацией долговременного метаболического нарушения с вероятными рецидивами в будущем [19].

Между метаболизмом глюкозы и витамином D существует сильная связь [20]: витамин D и ПТГ играют ключевую роль во внеклеточном гомеостазе кальция, а у пациентов с гиперпаратиреозом чаще, по сравнению с общей популяцией, развивается СД 2-го типа. Поскольку $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ способен индуцировать секрецию инсулина и уменьшать инсулинорезистентность, низкий уровень витамина связан с развитием ГСД. В клиническом исследовании среди 741 беременной женщины [21] распространенность тяжелого дефицита витамина D ($<12,5$ нмоль/л; <5 нг/мл) у пациенток с ГСД была выше, чем при нормогликемических беременностях, и обнаруживалась сильная корреляция между индексом НОМА и уровнем витамина D в плазме крови. В подтверждение этим результатам, в другом исследовании 33% пациентки с ГСД против 14% здоровых женщин ($p<0,001$) имели концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$ в плазме крови ниже 50 нмоль/л (20 нг/мл), что соответствует дефициту витамина [22]. Более того, каждые 12,5 нмоль/л (5 нг/мл) снижения концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$ соотносилось с 1,29-кратным повышением риска ГСД. Наконец, было показано [23], что корреляция между низкими уровнями витамина D и риском ГСД сохраняется после корректировки по таким хорошо

известным факторам, как возраст беременной, расовая принадлежность, семейная история диабета и индекс массы тела (ИМТ) до беременности.

Однако, в другом исследовании [24] не было обнаружено доказательств связи между уровнем 25(OH)D₃ у женщин в I триместре беременности и последующим развитием ГСД. Тем не менее, накопленные данные и несомненная взаимосвязь метаболизма глюкозы и витамина D позволяют утверждать, что дефицит витамина D повышает риск ГСД и рекомендовать прием препаратов витамина D для профилактики развития данного состояния.

Витамин D, синдром поликистозных яичников и инсулинорезистентность

СПКЯ является самой частой эндокринопатией у женщин репродуктивного возраста, с распространенностью 6–10% в общей популяции. Это мультигенное заболевание характеризуется повышением секреции андрогенов в яичниках и надпочечниках, клиническими симптомами андрогензависимых дермопатий (гирсутизм, угревая сыпь, андрогенетическая алопеция), нарушениями ритма менструаций и поликистозной морфологией яичников [25]. У больных СПКЯ часто наблюдается резистентность к инсулину [26] и, следовательно, повышается риск СД 2-го типа.

Накапливаются свидетельства, что дефицит витамина D вносит вклад в метаболические нарушения у женщин с СПКЯ, включая инсулинорезистентность [27, 28] и ожирение [29], гипертензию [30], менструальную дисфункцию [31]. Результаты наблюдательных исследований поддерживаются экспериментальными данными об участии витамина D в регуляции около 3% генома, причем, в числе экспрессируемых есть немало генов, критичных для метаболизма глюкозы и липидов [32]. Полиморфизм *VDR* связан с дефицитом витамина D при СПКЯ, а также метаболическими и эндокринными нарушениями [28, 33]. У лиц с генотипом *VDR* Cdx2 AA уровень инсулина натощак и индекс НОМА снижены [28], а при генотипе *ApaI* CC повышается риск СПКЯ [33].

Точные механизмы, лежащие в основе связи витамина D и инсулинорезистентности, мало изучены, но ряд фактов позволяют построить приблизительную патогенетическую концепцию. Во-первых, VDRE присутствуют в промоторе гена инсулина и его транскрипция активируется 1,25(OH)₂D₃. Одновременно витамин D стимулирует экспрессию инсулинового рецептора, повышает транспорт глюкозы и, тем самым, положительно влияет на чувствительность к инсулину. Во-вторых, витамин D регулирует внеклеточный и внутриклеточный кальций, который необходим для инсулин-опосредованного внутриклеточного процесса в зависимых тканях, таких как скелетные мышцы и жировая ткань. Секреция инсулина также является кальций-зависимым

процессом, и нарушения кальциевого потока может негативно не только проведение инсулинового сигнала, но и на саму секрецию инсулина. Наконец, витамин D модулирует деятельность иммунной системы [33, 34], и гиповитаминоз D может индуцировать повышение воспалительного ответа, который тоже связан с инсулинорезистентностью.

Клинических данных относительно ассоциации полиморфизма *VDR*, метаболизма витамина D и обменных нарушений у больных СПКЯ недостаточно. Систематизированный обзор 29 исследований [35] продемонстрировал противоречивые результаты, что было связано, по-видимому, с небольшим размером выборок, отсутствием исключения потенциально влияющих на результаты факторов, использованием разных дефиниций для СПКЯ, разных проб для измерения 25(OH)D₃, разных доз и длительности приема витамина D в интервенционных испытаниях и отсутствием данных об оптимальном уровне 25(OH)D₃ в общей популяции. Единственное хорошо спланированное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (РПКИ) не показало влияния добавок витамина D на инсулинорезистентность [36]. Статистический анализ выявил, что дефицит витамина D – существенный и независимый предиктор инсулинорезистентности как у больных СПКЯ, так и у здоровых женщин, но значимость исчезала для группы больных СПКЯ после корректировки по ИМТ [35]. Остается непонятным, являются ли дефицит витамина D и инсулинорезистентность причинно-связанными или независимыми характеристиками СПКЯ.

Корреляции между статусом витамина D и метаболическими нарушениями при СПКЯ еще предстоит определить в клинических исследованиях. До получения результатов подобных исследований популяцию больных СПКЯ следует скринировать на предмет дефицита витамина D и рекомендовать его прием при низких уровнях 25(OH)D₃.

Витамин D, бесплодие и экстракорпоральное оплодотворение

Накоплены свидетельства, с высоким уровнем доказательности демонстрирующие потенциальную роль витамина D в репродукции человека. Рецепторы витамина D присутствуют и дифференцированно экспрессируются в эндометрии и яичниках мышей [37], а в экспериментах на мышах с нокаутированным *VDR* показано развитие гипоплазии эндометрия и нарушение фолликулогенеза. В исследовании на клеточной культуре с подтвержденной экспрессией *VDR* в человеческом эндометрии было продемонстрировано, что активность 1 α -гидроксилазы повышается в стромальных клетках при ранней беременности по сравнению с эндометрием в поздней стадии секреции.

Однако, данные, предполагающие роль витамина D в женской фертильности, противоречивы и не всегда находят подтверждение *in vivo*. Недавнее ретроспективное исследование показало, что негативный эффект дефицита витамина D опосредуется через эндометрий, но корреляции уровня дефицита с характеристиками стимуляции яичников или маркерами качества эмбриона обнаружено не было [38]. Несколько когортных исследований попытались оценить значения уровней витамина D у бесплодных пациенток [38–42]. Результаты этих исследований противоречивы: некоторые данные показывают, что дефицит витамина D ассоциирован со снижением частоты наступления беременности [38, 40], другие не находят связи D-дефицита с конечными репродуктивными исходами [41, 42]. Следует сказать, что число пациентов, включенных в эти исследования, мало, и в протоколах не соблюдалась политика переноса одного эмбриона (осуществлялся перенос до 4 эмбрионов, что могло существенно повлиять на исходы). Недавнее клиническое испытание [43] оценило влияние дефицита витамина D на частоту беременностей среди женщин, подвергавшихся ЭКО/ИКСИ с переносом одного эмбриона на 5-й день (стадия бластоцисты). В этом хорошо спланированном исследовании, включившем 368 бесплодных женщин, было показано, что дефицит витамина D приводит к существенному снижению частоты наступления беременности. Данная зависимость сохранялась после коррекции возможных смещающих факторов.

Необходимы новые исследования, которые смогут пролить свет на причины снижения частоты наступления беременности у женщин с дефицитом витамина D в программах вспомогательных репродуктивных технологий. До получения их результатов женщинам со сниженной фертильностью следует рекомендовать прием витамина D в дозе до 1 000 МЕ, а при установлении уровня витамина 25(OH)D₃ в крови ниже 30 нг/мл увеличивать суточную дозу пропорционально глубине дефицита.

Витамин D и эндометриоз

Эндометриоз определяется как присутствие эндометриальных желез и стромы за пределами полости матки; заболевание поражает 6–10% женщин репродуктивного возраста. Будучи хронической эстроген-зависимой патологией [44], эндометриоз связан с дисменореей, хронической тазовой болью, аномальными маточными кровотечениями и/или бесплодием [45, 46]. Единого мнения о происхождении эндометриоза не существует. Накопленные данные позволяют предположить, что дисрегуляция *Wnt* и/или *Hox* генов может влиять на клеточную миграцию во время органогенеза и дифференциации Мюллеровых протоков с возможной дислокацией и диссеминацией примордиальных эндометриальных стволовых клеток в эктопические регионы, где

высокая пластичность потенциально позволяет им дифференцироваться [47]. Возможно, что, в постпубертатный период под воздействием различных стимулов эти эктопированные эндометриальные клетки могут приобретать новый фенотип, биологические функции и иммуногенность. В процессе дифференцировки стволовые клетки превращаются в эпителий, железы и строму, формируя функциональную эктопическую эндометриальную ткань. Эндометриальные имплантаты могут провоцировать нарушение гомеостаза брюшной полости с последующим развитием иммунных повреждений, что подтверждается активностью периферических мононуклеарных клеток и секрецией провоспалительных цитокинов в ранней фазе, и ангиогенных и фиброгенных цитокинов в поздней фазе заболевания [48].

Связь между эндометриозом и витамином D постулируется постольку, поскольку эндометриоз является заболеванием, мимикрирующим неоплазию, и подходит под большинство критериев аутоиммунного заболевания: предполагается, что дефект иммунной системы, не способной распознать и элиминировать из брюшной полости фрагменты эндометрия играет критически важную роль в развитии эндометриоза [49]. Напротив, витамин D известен как субстанция с антипролиферативными, противовоспалительными и иммуномодулирующими способностями [50]. Активированные $CD4^+CD8^+$ лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки повсеместно экспрессируют VDR и оба энзима – 1α -гидроксилазу и 24 -гидроксилазу, отвечающие, соответственно, за синтез и деградацию $1,25(OH)_2D_3$. Это предполагает, что $1,25(OH)_2D_3$ может продуцироваться локально в иммунной системе и играть там аутокринно-паракринную роль [51].

Однако, ассоциация между эндометриозом, как аутоиммунной болезнью, и витамином D, как иммуномодулятором, более сложна. Манифестация эндометриоза не зависит от инсоляции и сезонных колебаний уровней $25(OH)D_3$, как при других аутоиммунных заболеваниях. В ряде работ показано, что эндометриоз связан скорее с нормальным или высоким резервом $25(OH)D_3$, чем с недостаточностью или дефицитом, как можно было бы ожидать [52]. При концентрации витамина D в плазме крови более $70,3$ нмоль/л шансы развития эндометриоза повышались при относительном риске, $OR=4,8$ ($1,7-13,5$). С другой стороны, в большом проспективном когортном исследовании прогнозируемый высокий уровень $25(OH)D_3$ в сыворотке крови был ассоциирован с низкой частотой выявления эндометриоза при лапароскопии [53], а оценка сывороточных уровней $25(OH)D_3$ у женщин с эндометриомой яичника показала наличие дефицита витамина D в 85% наблюдений [54].

Скорее всего, иммуномодулирующие эффекты витамина D при эндометриозе

осуществляются локально, аутокринно и/или паракринно, на уровне эндометриоидных гетеротопий. Если это так, то попытки связать манифестацию заболевания с циркулирующими концентрациями ошибочны, и искать корреляции следует на тканевом уровне в исследованиях *in vitro* [55]. Попытки выявить связь эндометриоза и полиморфизма *VDR* успехом не увенчались [56]. Вместо этого была обнаружена ассоциация полиморфизма *GC*2* с повышенными в 3 раза сывороточными уровнями протеина, связывающего витамин D (DBP), у женщин с эндометриозом [57]. Экскреция DBP у больных эндометриозом достоверно повышена [58], что ставит этот белок в один ряд с потенциальными неинвазивными маркерами эндометриоза [59]. Примечательно, что в перитонеальной жидкости концентрация DBP, напротив, оказалась ниже у женщин с эндометриозом по сравнению со здоровыми женщинами [52]. Экспериментально было подтверждено, что аномально высокая концентрация витамина D нарушает элиминацию эндометриальных клеток из брюшной полости [60]. Эти находки могут объяснить, во-первых, противоречия в данных о связи сывороточной концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$ с риском эндометриоза, и, во-вторых, влияние витамина D на локальную активность иммунных клеток и цитокинов и недостаточную активацию макрофагального фагоцитоза, по крайней мере, у носителей *GC*2* полиморфизма [57].

В эктопическом эндометрии пациентов с эндометриозом была обнаружена повышенная экспрессия *VDR* и гена, кодирующего 1α -гидроксилазу. Иммуногистохимические исследования показывают значительное увеличение присутствия *VDR* в тканях эндометриоидных гетеротопий и аденокарциномы эндометрия по сравнению со здоровым эндометрием [61], что позволяет предположить существенную роль опосредуемых *VDR* клеточных путей в прогрессии эндометриоза. В клинических исследованиях была обнаружена достоверная корреляция между выраженностью дефицита $25(\text{OH})\text{D}_3$ и диаметром эндометриом [54], следовательно, недостаток D-присутствия в тканях связан с прогрессированием заболевания, а экспрессия *VDR*, вероятно, повышается компенсаторно для сдерживания этой прогрессии.

В эксперименте показано, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ приводит к обратному развитию эндометриоидных имплантатов, ингибируя неоваскуляризацию и регулируя экспрессию матриксных металлопротеиназ [62]. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ может осуществлять свой противовоспалительный эффект и другими способами, такими как ингибирование сигнала ядерного фактора β и повышение активности митоген-активируемой протеинкиназы-фосфатазы-5, блокируя таким образом продукцию цитокинов через p38 активацию [63]. В стромальных клетках эктопического эндометрия у человека $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ существенно редуцировал уровни противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины (IL)- 1β

и IL-8, активность простагландинов, матриксных металлопротеиназ (MMP)-2 и MMP-9, снижал число стромальных клеток и синтез ДНК в имплантатах [64]. В эксперименте на валидированной мышинной модели эндометриоза элокальцитол, агонист VDR, ингибировал рост эндометриоидных имплантатов [65].

Косвенное подтверждение вероятной роли дефицита витамина D при эндометриозе было получено в двойном-слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (РПКИ) эффектов дотации витамина D при первичной дисменорее. В этом исследовании 40 участниц, рандомизированные в две группы, получали витамин D (однократная доза 300 000 МЕ) или плацебо перед менструацией, в качестве конечной точки оценивалась интенсивность боли [66]. В группе, получавшей витамин D, была отмечена редукция боли, причем, в наибольшей степени она была выражена у пациенток, имевших исходно более высокую интенсивность симптома. Редукцию боли можно объяснить действием $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ на эндометрий и уменьшением, в результате этого, синтеза простагландинов за счет супрессии циклооксигеназы 2-го типа, и повышения их дезактивации, благодаря up-регуляции гидроксипростагландин-дегидрогеназы, а также непосредственным подавляющим действием гормона на воспаление и связанную с ним прогрессию эндометриоза. В противоположность приведенным клиническим данным, РПКИ с участием 39 пациенток, получавшим добавки витамина D (50 000 МЕ один раз в неделю) или плацебо в течение 12-ти недель после хирургического лечения эндометриоза, не обнаружило существенной разницы в редукции болевого симптома в группах [67]. Возможно, потенциальную разницу нивелировал эффект хирургического удаления гетеротопий.

Противоречивость имеющихся данных является таковой только на первый взгляд. Повышенный уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$, вероятно, связан с увеличением риска эндометриоза, но ассоциация носит не причинно-следственный характер, а отражает, скорее, нарушения тканевого метаболизма и транспорта витамина D. При наличии очагов заболевания $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ является мощным ингибитором их развития. Несомненно, что статус витамина D при эндометриозе крайне важен [68]. Поскольку медикаментозное лечение эндометриоза нельзя признать удовлетворительным, существует необходимость поиска новых лекарств, эффективных и обладающих хорошей переносимостью. Проведенные на сегодня исследования демонстрируют роль витамина D, как возможного модифицируемого фактора развития эндометриоза. Использование витамина D у данной категории пациентов, особенно когда уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ в крови низок, может позволить ограничить прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [66]. Высокая экспрессия VDR в эндометриоидных имплантатах дает надежду на возможность

таргетного действия на очаги заболевания, которое характеризуется резистентностью к другим целевым гормональным воздействиям, в частности, к прогестагенам. Однако, большие РПКИ необходимы, чтобы уточнить влияние дотации витамина D на течение эндометриоза.

Витамин D и рак молочной железы, рак яичников

Биологические и эпидемиологические данные поддерживают предположение о потенциальной роли полиморфизма *VDR* как фактора онкологического риска [69] и концепцию протективной функции витамина D в отношении раков яичников, молочной железы, желудка, печени, предстательной железы, кожи, колоректального рака [70].

Молекулярно-биологическая ассоциация канцерогенеза и D-дефицита определяется в связи с однонуклеотидными полиморфизмами *VDR*, большинство из которых относятся к полиморфизмам длины фрагментов рестрикции *FokI* (rs2228570) и *BsmI* [69]. Полиморфизмы генов, кодирующих протеины, включенные в сигнальные пути витамина D, влияют на риск развития рака. С другой стороны, ир-регуляция экспрессии *VDR* была продемонстрирована в нескольких опухолях и считается, что это отражает эндогенный ответ на опухолевую прогрессию.

Клинические и эпидемиологические данные, хотя и отличаются значительной вариабельностью [71, 72], все же свидетельствуют в пользу связи между витамином D и злокачественным ростом [50]: во-первых, низкие циркулирующие уровни витамина D коррелируют с повышением риска развития рака, во-вторых, высокое потребление витамина D редуцирует риска рака; в-третьих, агрессивность рака ниже летом, когда продукция витамина D повышается.

Дефицит витамина D предложен в качестве одного из посредников, объясняющих высокий риск канцерогенеза при ожирении. В систематизированном обзоре и мета-анализе [73] на тему ожирения и канцерогенеза показана сильная прямая связь между ожирением и риском рака, причем, уровень этой ассоциации варьировал в зависимости от локализации рака, гендерной принадлежности и, для рака молочной железы (РМЖ), статуса репродуктивной системы. Молекулярные механизмы, лежащие в основе повышения риска канцерогенеза у лиц с ожирением, описаны: во-первых, это гипотеза «инсулин-рак»; во-вторых, для гормонозависимых раков, таких как рак эндометрия и РМЖ, – это повышение уровней циркулирующих эстрогенов. После утраты стероид-продуцирующей функции яичников эстрогены синтезируются, преимущественно, в жировой ткани, что потенциально объясняет различия в риске РМЖ у женщин пременопаузального и постменопаузального периодов жизни. Третий патогенетический

путь канцерогенеза связан с хроническим воспалением, которой свойственно ожирению. Воспалительные изменения увеличивают подвижность опухолевых клеток, их способность к инвазии и метастазированию.

Между ожирением и витамином D в упомянутом мета-анализе [73] была выявлена умеренная обратная корреляция. Подлежащие биологические механизмы этой связи еще не известны. Большинство гипотез состоят в том, что витамин D, запасаемый в жировой ткани, повышает локальные концентрации витамина D, вызывая активацию VDR в адипоцитах. Это может вести к снижению потребления энергии и дальнейшему развитию ожирения [73, 74]. Но интереснее было оценить, является ли витамин D посредником связи между ожирением и раком. Против ожидания, ассоциация между витамином D и раком исчезало после корректировки на ожирение. Авторы заключают, что значение роли витамина D, как медиатора, связывающего ожирение и рак, по-видимому, невелико [73].

Рак молочной железы является самой частой злокачественной опухолью у женщин, и интерес к роли средовых факторов в его генезе постоянно растет. Лабораторные данные поддерживают гипотезу, что антиканцерогенные эффекты витамина D могут опосредоваться через down-регуляцию эстрогенового рецептора (ЭР) и, таким образом, снижать биологический ответ на эстрогены, в том числе, клеточную пролиферацию. Не менее значимы эффекты $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, опосредуемые VDR. Как в здоровых, так и в опухолевых клетках молочной железы экспрессированы VDR, а исследования, выполненные с абляцией гена *VDR*, показали роль рецептора в физиологическом развитии молочных желез. После стимуляции канцерогеном DMBA у мышей с нокаутированным *VDR* развивалось большое число предраковых повреждений по сравнению с диким фенотипом мышей. Очевидно, что антипролиферативные и пролиферирующие эффекты витамина D регулируют дифференциацию молочной железы в балансе активностей ферментов 1α -гидроксилазы и 24 -гидроксилазы, отвечая, соответственно, за синтез и деградацию активного гормона $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Повышение экспрессии CYP24 в опухолевых клетках по сравнению со здоровыми клетками предполагает наличие тенденции к деградации активного витамина D в опухолевой ткани.

Обзор частоты геномных изменений *VDR* в клетках РМЖ человека продемонстрировал их наличие только в 5% опухолей [75]. Большинство аномалий было связано с редукцией экспрессии мРНК. Интересно, что люминальный В подтип РМЖ имеет наиболее высокую частоту альтераций *VDR*, которую обнаруживают 10,5% опухолей, по сравнению с 0–3% редуцированной экспрессии мРНК *VDR* для люминального А подтипа, базальноподобного, Claudin-Low и подтипа с гиперэкспрессией HER2 [76]. Опухоли с высокой экспрессией VDR, ER и андрогеновых рецепторов имели

более благоприятный прогноз.

Несколько проспективных эпидемиологических исследований, изучавших взаимосвязь между витамином D и частотой РМЖ показали противоречивые результаты [77–80]. Но мета-анализ проспективных исследований продемонстрировал, что повышение уровня 25(OH)D₃ на каждые 12,5 нмоль/л (5 нг/мл) связано со снижением относительного риска постменопаузального (но не пременопаузального) РМЖ на 0,88 (95%ДИ 0,79–0,97) [81]. Несколько рандомизированных исследований эффектов дотации витамина D были выполнены в отношении риска переломов и смертности, риск рака оценивался в них как вторичный исход [82, 83]. В целом, применение добавок витамина D не выявило преимуществ перед плацебо в отношении снижения риска развития рака. Отсутствие позитивных исходов в отношении редукции заболеваемости раком у пациентов, применяющих витамин D, могут отражать неадекватные дозы витамина D, недостаточное число образцов или истинное отсутствие связи. При использовании добавок кальция и витамина D результаты были более оптимистичными – общая частота рака снижалась по сравнению с плацебо.

Относительно исходов рака был опубликован мета-анализ 42 РКИ, который сообщил об обратной корреляции между добавками витамина D и общей смертностью, смертность, связанная с раком, отдельно не оценивалась [84]. Для установленного РМЖ мета-анализ 8 исследований обнаружил, что низкие уровни витамина D были связаны с повышенными рисками рецидивов и смерти, но эти результаты могут быть ошибочными из-за большого числа смещающих факторов [85]. В РКИ не было выявлено существенной разницы по частоте смерти от рака между группами, принимавшими добавки витамина D или плацебо [82, 83].

Рак яичников является главной причиной летальности от онкогинекологической патологии, его заболеваемость в мире оценивается как 225 000 новых случаев в год, а смертность – 140 000 случаев [86]. Эпидемиологические и лабораторные исследования показали, что эндокринная система витамина D включена в овариальный стероидогенез. Было продемонстрировано присутствие VDR в нормальном эпителии яичников человека, в опухолях яичников и клеточных линиях овариального рака.

В клеточных линиях рака яичников (OVCAR-3) гормон 1,25(OH)₂D₃ редуцирует пролиферацию, индуцируемую дигидротестостероном через VDR. В клетках рака яичников 1,25(OH)₂D₃ приводит к приостановке G2/M клеточного цикла через p53-независимую индукцию GADD45, модулятора образования опухоли. Рецептор VDR необходим для полноценной функции яичников ввиду прямых эффектов на эстрогенный биосинтез и регуляцию экспрессии гена ароматазы. Кроме того, он может проявлять

антагонизм к андрогенам, которые, как предполагается, играют важную роль в овариальном канцерогенезе, посредством ингибирования экспрессии андрогенового рецептора, обнаруженного в большинстве опухолей яичника. Интересно, что VDR урегулируется в яичниковых опухолях по сравнению с нормальной овариальной тканью, и это, по аналогии с эндометриозом, может иметь компенсаторный характер, направленный на ограничение развития опухоли. С учетом этнических различий наибольшая заболеваемость раком яичников наблюдается у белых женщин и наименьшая – у азиаток. Этот факт может быть частично объяснен разницей в частоте вариантных аллелей; ассоциация VDR полиморфизма с риском рака яичников, в общем, непостоянна среди этнических групп.

Заключение

Большое число фактов свидетельствует о том, что аномальные уровни витамина D и нарушения его сигнальных путей могут играть ключевую роль в развитии акушерских и гинекологических заболеваний, включая отдельные онкологические болезни, в различные периоды жизни женщины. Очевидно, сигнальные пути, опосредуемые VDR и витамином D, существенно влияют на риск нескольких гинекологических заболеваний, таких как СПКЯ, эндометриоз, рак яичников и даже РМЖ. Более того, поскольку имплантация и фето-плацентарный комплекс находятся под влиянием витамина D, расстройства его гомеостаза могут приводить к бесплодию, преэклампсии и ГСД. Связь между витамином D и гинекологическими/акушерскими заболеваниями должна быть изучена в ходе будущих исследований, которые смогут прояснить молекулярные механизмы патогенеза. Во внимание должны приниматься различия в уровнях витамина D в плазме крови, эффекты, которые выходят за рамки связывания витамина D с его рецептором, полиморфизм VDR, и, наконец, пересечения метаболизма витамина D с другими гормональными и метаболическими путями.

В России американская компания Юнифарм зарегистрировала витамин D3 «Детримакс», содержащий в 1 таблетке дозу холекальциферола 25 мкг (1000МЕ).

Список использованной литературы

1. Lucisano S, Buemi M, Passantino A, Aloisi C, Cernaro V, Santoro D. New insights on the role of vitamin D in the progression of renal damage. *Kidney Blood Pressure Res* 2013; 37(6): 667–678.
2. Savica V, Bellinghieri G, Monardo P, Muraca U, Santoro D. An update on calcium metabolism alterations and cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease: questions, myths and facts. *J Nephrol* 2013; 26(3): 456–464.

3. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a world- wide problem with health consequences. *Am J Clin Nutrition* 2008; 87(4): 1080S–1086S.
4. Santoro D, Caccamo D, Gagliostro G, et al. Vitamin D metabolism and activity as well as genetic variants of the vitamin D receptor (VDR) in chronic kidney disease patients. *J Nephrol* 2013; 26(4): 636–644.
5. Kim SY. The pleiomorphic actions of vitamin D and its importance for children. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2013; 18(2): 45–54.
6. Шелепова Е.С., Зазерская И.Е., Хазова Е.Л., Кузнецова Л.В., Яковлева Н.Ю., Васильева Е.Ю. Особенности обмена кальция при беременности в зависимости от насыщенности организма витамином D. *Гинекология* 2016; 18(2): 8–10.
7. Lee JH, O’Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am College Cardiol* 2008; 52(24): 1949–1956.
8. Pospechova K, Rozehnal V, Stejskalova L, et al. Expression and activity of vitamin D receptor in the human placenta and in choriocarcinoma BeWo and JEG-3 cell lines. *Molec Cell Endocrinol* 2009; 299(2): 178–187.
9. Baker AM, Haeri S, Camargo CA, Espinola JA, Stuebe AM. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(11): 5105–5109.
10. Robinson CJ, Alanis MC, Wagner CL, Hollis BW, Johnson DD. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(4): 366.e1–366.e6.
11. Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta* 2009; 30(Suppl): S32–S37.
12. Wei SQ, Audibert F, Hidiroglou N, et al. Longitudinal vitamin D status in pregnancy and the risk of preeclampsia. *BJOG* 2012; 119(7): 832–839.
13. Hypponen E, Cavadino A, Williams D, et al. Vitamin D and Pre-Eclampsia: original data, systematic review and meta-analysis. *Ann Nutr Metab* 2013; 63(4): 331–340.
14. Haugen M, Brantsaeter AL, Trogstadetal L. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology* 2009; 20(5): 720–726.
15. Tabesh M, Salehi-Abargouei A, Tabesh M, Esmail- Izadeh A. Maternal vitamin D status and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(8): 3165–3173.
16. Halhali A, Diaz L, Barrera D, Avila E, Larrea F. Placental calcitriol synthesis and IGF-I levels in normal and preeclamptic pregnancies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 144(A): 44–49.
17. Brannon PM. Vitamin D and adverse pregnancy outcomes: beyond bone health and growth. *Proceed Nutr Society* 2012; 71(2): 205–212.
18. Liu L, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012; 379: 2151–2161.
19. Corrado F, D’Anna R, Lagana AS, Di Benedetto A. Abnormal glucose tolerance later in life in women affected by glucose intolerance during pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2014; 34(2): 123–126.
20. Danescu LG, Levy S, Levy J. Vitamin D and diabetes mellitus. *Endocrine* 2009; 35(1), 11–17.
21. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F, Shafaei A-R, Larijani B. Correlation between

- vitamin D deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes/Metabolism Res Rev* 2008; 24(1): 27–32.
22. Zhang C, Qiu C, Hu FB, et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS ONE* 2008; 3(11): e3753.
 23. Zuhur SS, Erol RS, Kuzu I, Altuntas Y. The relationship between low maternal serum 25-hydroxyvitamin D levels and gestational diabetes mellitus according to the severity of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *Clinics* 2013; 68(5): 658– 664.
 24. Makgoba M, Nelson SM, Savvidou M, Messow C-M, Nicolaides K, Sattar N. First-trimester circulating 25-hydroxyvitamin D levels and development of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34(5): 1091–1093.
 25. Pizzo A, Lagana AS, Barbaro L. Comparison between effects of myo-inositol and d-chiro-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30(3): 205–208.
 26. Wehr E, Moller R, Horejsi R, et al. Subcutaneous adipose tissue topography and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Wiener Klinische Wochenschrift* 2009; 121(7–8): 262–269.
 27. Li HWR, Brereton RE, Anderson RA, Wallace AM, Ho CKM. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabol Clin Experiment* 2011; 60(10): 1475–1481.
 28. Wehr E, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Effect of vitamin D₃ treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in polycystic ovary syndrome women: a pilot study. *J Endocrinol Invest* 2011; 34(10): 757– 763.
 29. Yildizhan R, Kurdoglu M, Adalietal E. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280(4): 559–563.
 30. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009; 161(4): 575–582.
 31. Wehr E, Trummer O, Giuliani A, Gruber H-J, 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(5): 741–749.
 32. Potera C. Diet and nutrition: vitamin D regulates MS gene. *Environment Health Perspect* 2009; 117(5): A196.
 33. Mahmoudi T. Genetic variation in the vitamin D receptor and polycystic ovary syndrome risk. *Fertil Steril* 2009; 92(4): 1381–1383.
 34. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(1): 26–34.
 35. Krul-Poel YHM, Snackey C, Louwers Y, et al. The role of vitamin D in metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Eur J Endocrinol* 2013; 169(6): 853–865.
 36. Ardabili HR, Gargari BP, Farzadi L. Vitamin D supplementation has no effect on insulin resistance assessment in women with polycystic ovary syndrome and vitamin D deficiency. *Nutrition Res* 2012; 32(3): 195–201.
 37. Zarnani AH, Shahbazi M, Salek-Moghaddam A, et al. Vitamin D receptor is expressed in the endometrium of cycling mice throughout the estrous cycle. *Fertil Steril* 2010; 93(8): 2738–2743.
 38. 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(11): 3321– 3327.

39. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2013; 346(7902): 1169.
40. Ozkan S, Jindal S, Greenesidetal K. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010; 94(4): 1314–1319.
41. Aleyasin A, Hosseini MA, Mahdavietal A. 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; 159(1): 132– 137.
42. Anifandis GM, Dafopoulos K, Messini CI, et al. Prognostic value of follicular fluid 25-OH vitamin D and glucose levels in the IVF outcome. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 8: 91
43. Polyzos NP, Anckaert E, Guzman L, et al. Vitamin D deficiency and pregnancy rates in women undergoing single embryo, blastocyst stage, transfer (SET) for IVF/ICSI. *Hum Reprod* 2014; 29(9): 2032–2040.
44. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014; (29)3: 400–412.
45. Triolo O, Lagana AS, Sturlese E. Chronic pelvic pain in endometriosis: an overview. *J Clin Med Res* 2013; 5(3): 153–163.
46. Buttice S, Lagana AS, Barresi V, et al. Lumbar ureteral stenosis due to endometriosis: our experience and review of the literature. *Case Report Urol* 2013; 2013: 812475.
47. Lagana AS, Sturlese E, Retto G, Sofo V, Triolo O. Interplay between misplaced Mullerian-derived stem cells and peritoneal immune dysregulation in the pathogenesis of endometriosis. *Obstet Gynecol Int* 2013; 2013: 527041.
48. Salmeri FM, Lagana AS, Sofo V, et al. Behavior of tumor necrosis factor- α and tumor necrosis factor receptor 1/ tumor necrosis factor receptor 2 system in mononuclear cells recovered from peritoneal fluid of women with endometriosis at different stages. *Reprod Sci* 2015; 22(2): 165–172.
49. Sturlese E, Salmeri FM, Retto G, et al. Dysregulation of the Fas/FasL system in mononuclear cells recovered from peritoneal fluid of women with endometriosis. *J Reprod Immunol* 2011; 92(1-2): 74–81.
50. Vuolo L, di Somma C, Faggiano A, Colao A. Vitamin D and cancer. *Front Endocrinol* 2012; 3: 58.
51. van Etten E, Stoffels K, Gysemans C, Mathieu C, Overbergh L. Regulation of vitamin D homeostasis: implications for the immune system. *Nutr Rev* 2008; 66(10): S125–S134.
52. Borkowski J, Gmyrek GB, Madej JP, et al. Serum and peritoneal evaluation of vitamin D-binding protein in women with endometriosis. *Post Higien Medycyn Doswiadczalnej* 2008; 62: 103–109.
53. Harris HR, Chavarro JE, Malspeis S, Willett WC, Missmer SA. Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2013; 177(5): 420–430.
54. Ciavattini A, Serri M, Delli Carpini G, Morini S, Clemente N. Ovarian endometriosis and vitamin D serum levels. *Gynecol Endocrinol*. 2017; 33(2): 164–167.
55. Sayegh L, Fuleihan GEH, Nassar AH. Vitamin D in endometriosis: a causative or confounding factor? *Metabolism* 2014; 63(1): 32–41.
56. Vilarino FL, Bianco B, Lerner TG, Teles JS, Mafra FA, Christofolini DM, Barbosa CP. Analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in women with and without

- endometriosis. *Hum Immunol* 2011; 72(4): 359-363.
57. Faserl K, Golderer G, Kremser L, Lindner H, Sarg B, Wildt L, Seeber B. Polymorphism in vitamin D-binding protein as a genetic risk factor in the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(1): E233-241.
 58. Cho S, Choi YS, Yim SY, et al. Urinary vitamin D-binding protein is elevated in patients with endometriosis. *Human Reprod.* 2012; 27(2): 515–522.
 59. Fassbender A, Burney RO, O DF, D'Hooghe T, Giudice L. Update on Biomarkers for the Detection of Endometriosis. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 130854.
 60. Di Rosa M, Malaguarnera G, De Gregorio C, Palumbo M, Nunnari G, Malaguarnera L. Immuno-modulatory effects of vitamin D3 in human monocyte and macrophages. *Cell Immunol.* 2012; 280: 36–43.
 61. Zelenko Z, Aghajanova L, Irwin JC, Giudice LC. Nuclear receptor, coregulator signaling, and chromatin remodeling pathways suggest involvement of the epigenome in the steroid hormone response of endometrium and abnormalities in endometriosis. *Reprod Sci* 2012; 19: 152–162.
 62. Yildirim B, Guler T, Akbulut M, Oztekin O, Sariiz G. 1-alpha,25-dihydroxyvitamin D3 regresses endometriotic implants in rats by inhibiting neovascularization and altering regulation of matrix metalloproteinase. *Postgrad Med.* 2014; 126: 104–110.
 63. Krishnan AV, Feldman D. Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2011; 51(311–336).
 64. Miyashita M, Koga K, Izumi G, et al. Effects of 1,25-dihydroxy vitamin D3 on endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(6): 2371–2379.
 65. Mariani M, Vigano P, Gentilini D, et al. The selective vitamin D receptor agonist, elocalcitol, reduces endometriosis development in a mouse model by inhibiting peritoneal inflammation. *Hum Reprod* 2012; 27: 2010–2019.
 66. Lasco A, Catalano A, Benvenga S. Improvement of primary dysmenorrhea caused by a single oral dose of vitamin D: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Intern Med* 2012; 172(4): 366–367.
 67. Almassinokiani F, Khodaverdi S, Solaymani-Dodaran M, Akbari P, Pazouki A. Effects of vitamin D on endometriosis-related pain: a double-blind clinical trial. *Med Sci Monit.* 2016; 22: 4960–4966.
 68. Mormile R, Vittori G. Vitamin D intake and endometriosis: The good and the bad. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014; 177: 152–153.
 69. Touvier M, Chan DSM, Lau R, et al. Meta-analyses of vitamin D intake, 25-hydroxyvitamin D status, vitamin D receptor polymorphisms, and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention* 2011; 20(5): 1003–1016.
 70. Chen P, Hu P, Xie D, Qin Y, Wang F, Wang H. Meta- analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 121(2): 469–477.
 71. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. preventive services task force. *Ann Int Med* 2011; 155(12): 827–838.
 72. Liu S-L, Zhao Y-P, Dai M-H, You L, Wen Z, Xu J-W. Vitamin D status and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Chinese Med J* 2013; 126(17): 3356–3359.
 73. Shanmugalingam T, Crawley D, Bosco C, et al. Obesity and cancer: the role of vitamin D. *BMC Cancer* 2014; 14(1): 712.
 74. Wong KE, Kong J, Zhang W, et al. Targeted expression of human vitamin D receptor in

- adipocytes decreases energy expenditure and induces obesity in mice. *J Biol Chem* 2011; 286(39): 33804–33810.
75. Narvaez CJ, Matthews D, La Porta E, Simmons KM, Beaudin S, Welsh J. The impact of vitamin D in breast cancer: genomics, pathways, metabolism. *Front Physiol* 2014; 5: 213.
 76. Santagata S, Thakkar A, Ergonul A, et al. Taxonomy of breast cancer based on normal cell phenotype predicts outcome. *J Clin Invest* 2014; 124(2): 859–870.
 77. Colston KW. Vitamin D and breast cancer risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* vol. 22, no. 4, pp. 587–599, 2008.
 78. Almquist M, Bondeson A-G, Bondeson L, Malm J, Banjer J. Serum levels of vitamin D, PTH and calcium and breast cancer risk—a prospective nested case—control study. *Int J Cancer* 2010; 127(9): 2159–2168.
 79. Shao T, Klein P, Grossbarda ML. Vitamin D and breast cancer. *Oncologist* 2012; 17(1): 36–45.
 80. Amir E, Cecchini RS, Ganz PA, et al. 25-Hydroxyvitamin-D, obesity, and associated variables as predictors of breast cancer risk and tamoxifen benefit in NSABP-P1. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133(3): 1077–1088.
 81. Bauer SR, Hankinson SE, Bertone-Johnson ER, Ding EL. Plasma vitamin d levels, menopause, and risk of breast cancer: dose-response meta-analysis of prospective studies. *Medicine*, 2013; 92(3): 123–131.
 82. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. Calcium and vitamin D supplements and health outcomes: a reanalysis of the Women’s Health Initiative (WHI) limited-access data set. *The Am J Clin Nutr* 2011; 94(4): 1144–1149.
 83. Avenell A, Mac Lennan GS, Jenkinson DJ, et al. Long-term follow-up for mortality and cancer in a randomized placebo-controlled trial of vitamin D and/or calcium (RECORD Trial). *J Clin Endocrinol Metabol* 2012; 97(2): 614–622.
 84. Zheng Y, Zhu J, Zhou M, Cui L, Yao W, Liu Y. Meta-analysis of long-term vitamin D supplementation on overall mortality. *PLoS ONE* 2013; 8(12): e82109.
 85. Rose AAN, Elser C, Ennis M, Goodwin PJ. Blood levels of vitamin D and early stage breast cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 141(3): 331–339.
 86. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2): 69–90.