

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ВИТАМИНА D НА РАЗНЫХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ

ANALYSIS OF THE ROLE OF VITAMIN D IN DIFFERENT STAGES OF PREGNANCY

Z. Khabadze
K. Khumgaeva
K. Dudaev
O. Magomedov
I. Todua
D. Todua
L. Indjgia
N. Gudjabidze

Summary. Studing of research dedicated to determination of vitamin D quantity in different time of pregnancy were determined following conclusions: research indicates, that intake of vitamin D is significant for sustaining its optimal level in organism because in first trimester occurs the main period of bone laying (mesoderm laying). Also vitamin D is needed in second and third trimesters of pregnancy because its presence or its lack effects on mother's organism because of vitamins' transfer through the placenta to the fetus. This digest was made in order to analyze the role of vitamin D on a different periods of pregnancy. During the work avitaminosis D and it's affection on mother's organism and also physiological state of placenta in period of fetus formation were reviewed.

Keywords: Vitamin D; pregnancy; vitamin D deficiency; cholecalciferol; pre-eclampsia; placenta.

Хабадзе Зураб Суликоевич

К.м.н., доцент, Российский университет дружбы народов
dr.zura@mail.ru

Хумгаева Хадижат Руслановна

К.м.н., доцент, Российский университет дружбы народов

Дудаев Хамид Вахаевич

Российский университет дружбы народов

Магомедов Омаргаджи Ибрагимович

Ординатор, Российский университет дружбы народов

Тодуа Ия Мамукаевна

Врач-стоматолог, Российский университет дружбы народов

Тодуа Дато Мамукаевич

Московский государственный медико-стоматологический университет

Инджгия Лиля Резоевна

К.м.н., Врач акушер-гинеколог, Российский университет дружбы народов

Гуджабидзе Ника Автандилович

Врач-стоматолог, Российский университет дружбы народов

Аннотация. В ходе изучения исследований, посвящённых определению и анализу значения в организме беременных количественной единицы витамина D на разных сроках беременности удалось установить следующее: исследования показывают, что приём витамина D очень важен для поддержания нормального его уровня в организме, поскольку в первом триместре происходит основной период закладки костей (мезодермы). Также витамин D необходим во втором и третьем триместрах беременности, так как его наличие или отсутствие сказывается на организме матери, поскольку этот витамин передаётся через плаценту плоду.

Данный обзор литературы направлен на анализ роли витамина D на разных сроках беременности. В ходе работы были рассмотрены материалы, связанные с авитаминозом D и его влиянием на организм плода и матери, а также физиологическое состояние плаценты на период формирования плода.

Ключевые слова: витамин D; беременность; гиповитаминоз витамина D; холекальцеферол; преэклампсия; плацента.

Резюме

Цель

Проанализировать влияние витамина D и его дефицита на разных сроках беременности.

Материалы и методы

Для написания данной описательной статьи был проведен поиск в электронных базах данных PubMed, Google Scholar, Cyberleninka, Elibrary.ru и в списках литературы, найденных исследованиях и статьях. В этом поиске были отобраны материалы (с 1984 по 2016 год).

Результаты

В данном обзоре литературы было идентифицировано всего 49 источников и статей. После их отбора по критериям и удаления повторяющихся статей, итоговое количество статей стало 5.

Актуальность проблемы

Холекальциферол (D3) и эргокальциферол (D2), являясь основными биологически активными веществами витамина D, играют значительную роль в организме беременных и в организме в целом. Ведущая роль — при созревании костей, вследствие адекватного усвоения организмом кальция. Вовремя беременности очень важен обмен кальция. Главную роль имеет витамин D в изменении его гомеостаза, а так же особую роль играют изменение белкового состава крови, увеличение объема внеклеточной жидкости. Указанные факторы следует отнести к начальному уровню метаболизма кальция во время беременности. Количество циркулирующей плазмы крови растет в течение всей беременности, наиболее интенсивно — в последние 4,5 месяца, гемодилюция, сопряженная с этим процессом отражается на концентрации кальция в сыворотке крови [1].

Теория о различном содержании кальция на протяжении беременности с небольшим его повышением в последние 1–2 месяца, сформулированная в 1930 году, предполагает следующие аспекты изменений количества кальция [2]: от его недостатка [3], отсутствия изменений [4] до нарастающего повышения [5].

Учитывая эти факты и клинические показатели, врачи стараются поддержать достаточный уровень витамина D в организме своих пациенток, а также проследить за влиянием дефицита на организм будущего ребенка.

Цель данного обзора

Определить достаточный прием витамина D внутри для благоприятного течения беременности.

Материалы и методы

Стратегия поиска

Для написания данной описательной статьи был проведен поиск в электронных базах данных PubMed и Google scholar, Cyberleninka, Elibrary.ru и в списках литературы, которые указаны в найденных исследованиях и статьях.

Критерии включения и исключения

Были включены публикации, соответствующие следующим критериям отбора:

1. Полнотекстовые статьи с 2009 по 2015 год.
2. Сравнительная характеристика исследований, проведенных авторами в группах с разным количеством беременных женщин.
3. Эффекты препаратов витамина D с разными МЕ.
4. Показатели проведенных исследований.

Выбор исследований

Исследования были отфильтрованы и выбраны в несколько этапов: удалены статьи, опубликованные до 2009 года; публикации были оценены по названию; все публикации оценивались путем ознакомления с полнотекстовыми и тезисными статьями. На каждом этапе исследователи работали независимо.

Результаты

Всего было идентифицировано 49 статей.

После их отбора по критериям включения и удаления повторяющихся статей, итоговое количество стало 5.

Обсуждение

Учитывая тот факт, что под действием ультрафиолетовых лучей в коже синтезируется более 94% холекальциферола, можно отметить, что в некоторых органах и тканях сосредоточены рецепторы (VDR), реагирующие через Gc-глобулин (ВДБ), который взаимодействует с холекальциферолом, для осуществления двухступенчатой реакции при участии сывороточных ферментов 25-гидроксилазы (печеночной) и 1 α -гидроксилазы (CYP27B1-почечной) для получения 1 α , 25(OH) $_2$ D3 — биологически активного вещества (гормона кальцитриола). [6,7].

Холекальциферол обладает ведущей ролью среди всех компонентов кальциевого гомеостаза в организме беременной женщины [8].

Во время лактации потребность в кальции возрастает, удовлетворить ее организм пытается в ходе увеличения продукции кальцитриола и повышения активности 1 α -гидроксилазы (почечной), что способствует усилению всасывания минерала в кишечнике. Также 1,25(OH)2D3 во время беременности синтезируется плацентой. С ранних сроков беременности концентрация 1,25(OH)2D3 в сыворотке крови повышается, достигая к 36–40 неделям 12 нмоль/л. Наиболее вероятно, что повышение содержания в сыворотке крови 1,25(OH)2D3 и снижение 25(OH)D3 с ранних сроков беременности обусловлены изменением соотношения между ними вследствие усиленного превращения последнего в 1,25(OH)2D3 за счет 1 α -гидроксилазы плаценты при стимулирующем действии эстрогенов, прогестерона и плацентарного лактогена, которые не только влияют на продукцию 1,25(OH)2D3, но и потенцируют его действие на уровне энтероцитов [5].

В период первых 25–26 недель беременности содержание 1,25(OH)2D3 находится в корреляции с Gc-globulin (ВДБ), при этом уровень свободного 1,25(OH)2D3 не изменен. Период максимальной минерализации костных структур плода приходится на последний триместр, в это время высокая потребность кальция удовлетворяется тем, что происходит повышение концентрации свободного 1,25(OH)2D3, который в свою очередь имеет свойство активировать процесс всасывания кальция в 12-перстной кишке. При гиповитаминозе D снижается усвоение кальция на >90% и фосфора на >60%, поэтому можно предположить отрицательное влияние дефицита этого витамина на свойственную беременным физиологическую гипокальцемию. Снижение абсорбции кальция, повышение ПТГ и, возможно, прямое влияние недостаточности витамина D являются причинами неблагоприятного влияния на кость, так как низкое потребление витамина D сопровождается процессами атрофии костной ткани [9].

Биологически активные формы витамина D — 25(OH)D3 и 1 α ,25(OH)2D3 и их влияние на другие не менее важные процессы организма регулируют около трех тысяч генов, отвечающих за множество этапов в развитии плода: регуляцию роста и дифференцировки клеток, алгоритм процессов метаболизма. При этом не исключена роль в ингибировании пролиферации клеток и активации финишной дифференцировки, васкулогенезе и синтезе ренина, активации бета-клеток поджелудочной железы для продукции инсулина, пролиферации макрофагов и активации апоптоза.[10,11,12]

Роль дефицита на разных сроках беременности

Недостаток витамина D связан с рисками для здоровья, заболеваниями, включающими рак молочной железы [13,14,15,16]; остеопороз; проблемы психического здоровья; патологии, обусловленные метаболическим синдромом: болезни ССС, гипертония, некоторые степени ожирения, сахарный диабет 2 типа.

Высокий процент женщин репродуктивного возраста испытывают дефицит витамина D, такое состояние опасно развитием патологий, обуславливающих бесплодие; беременные женщины подвергаются еще более высокому риску дефицита.[17]

Плацентарная недостаточность является следствием дефицита витамина D. Не исключены патологии, которые так же могут являться результатом недостатка, включая риск преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела, эндотелиальной дисфункции и воспалительных реакций сосудов, гестационного сахарного диабета и развития преэклампсии. Дефицит витамина D у плода зависит от уровня материнского витамина D [18].

Одним из показателей и вестников благополучного течения беременности является хорионический гонадотропин (ХГЧ). Недостаток витамина D во время первых 11 недель снижает его синтез. Еще во время оплодотворения (на 6–7 день) ХГ, синтезируясь в ткани хориона, контролирует имплантацию эмбриона и подготавливает эндометрий к данному процессу. Снижение уровня гормона в плазме крови может привести к неполноценной имплантации или вовсе быть показателем того, что она может не состояться. Параллельно происходят изменения в развитии трофобласта, до конца не может сформироваться плацентарная сеть сосудов — это фундамент будущего развития гестационного сахарного диабета и одной из его форм — преэклампсии.[19]

Известно, что витамин D и его рецепторы сосредоточены и в плаценте, а так же, что он способен модулировать сосудистые реакции при воспалении, иммунный ответ и трансплацентарный транспорт в целом [20,21–24].

На 4 неделе беременности начинается формирование плаценты, с этого момента и до самого рождения 25(OH)D передается через плаценту, а концентрация 25(OH)D в крови матери и плода относительно пропорциональны. Но не исключено предположение, что показатель 1,25D (кальцитриол) у плода в соответствии ниже, несмотря на свободное прохождение витамина D25 через плаценту.[25,26]

Дефицит витамина D грозит неблагоприятным завершением процесса вынашивания плода. Наиболее изученными из всех осложнений являются гипертония во время беременности и преимущественно преэклампсия [8]. Ведущую роль в патогенезе преэклампсии играет отклонение в процессе ангиогенеза. В плаценте ангиогенез претерпевает две фазы: пролиферации в начале беременности и васкулярного ремоделирования во второй половине ее, с пиками в середине гестации и перед родами [1,17,27]. Есть риск развития эндотелиальной дисфункции, за счет нарушений в процессе ангиогенеза и сниженной способности эндотелия к восстановлению. Опасность развития ПЭ снижается благодаря улучшению витамином D ангиогенных свойств эндотелиальных клеток предшественников [2–4,17].

Во время первого триместра витамин D выполняет следующие функции для организма плода:

- ◆ регулирует формирование и созревание иммунной системы будущего ребенка [20];
- ◆ предотвращает иммунную атаку организма матери (отторжение) к организму ребенка, обеспечивая взаимодействие мать-плод [20];
- ◆ обеспечивает регуляцию нормальной массы тела и роста плода [28,29];
- ◆ отвечает за формирование опорно-двигательного аппарата плода [19];
- ◆ играет роль в защите плода от инфекционных заболеваний как во время последних недель, так и в послеродовом периоде [30,31];
- ◆ отвечает за правильное формирование ЦНС и нормальное функционирование гипофиза с адекватной секрецией гормонов [32–40];
- ◆ снижает риск развития сахарного диабета 1 типа [17]

Минеральные запасы матери восполняют потребность будущего ребенка в кальции, источники могут истощаться, так как в период второго триместра ребенок особенно активно нуждается в данном минерале. При этом происходит следующее — ребенок поглощает столько кальция, сколько ему требуется, а организм матери испытывает дефицит [19].

Недостаток витамина D, не восполненный еще в 1 триместре, может привести к нескольким патологиям: появлению первых признаков гестационного сахарного диабета (после 19 недели); к продолжению нарушений в работе плаценты, вызванных ранее; еще большему угнетению функций иммунитета. Как следствие такого состояния у беременных часто наблюдается развитие бактериального вагиноза. В исследованиях, проведенных японскими учеными выявлено, что у женщин в период вынашивания, время которого приходилось на лето и осень, во время высокой солнечной активно-

сти, наблюдалось гораздо меньше случаев гиповитаминоза, а число преждевременных родов до 6 месяца у них было ниже, чем у беременных с низким уровнем кальциферола [19].

Подготовка организма беременной женщины к родам в течение третьего триместра сопровождается повышением концентрации кальциферола в крови в 2 раза. [41,42] Высокое количество кальциферола так же регулирует достаточный уровень кальция в крови, что в свою очередь влияет на адекватную сократимость миометрия — важную для физиологического процесса вынашивания и деторождения. Сочетание такого состояния с другими факторами у женщин может привести к возникновению патологического прелиминарного периода, обусловленного признаками незрелости шейки на фоне регулярных схваткообразных болей в области малого таза. Этот процесс истощает запасы кальция, истощает организм. Спустя время он будет являться причиной слабости родовой деятельности. Так же, на последних сроках вынашивания наблюдаются начальные признаки гестоза [19].

Эпидемиологическое исследование Wagner CL и соавторами показывает, что недостаточность витамина D ($25[\text{OH}] \text{D} < 32 \text{ нг/мл}$) в репродуктивном возрасте имеют 75% женщин [33,43].

В исследованиях, проведенных в период второго и третьего триместра беременности, была обнаружена закономерность между гиповитаминозом D и риском развития преэклампсии. С.Е. Powe и соавторами было обнаружено, что в первом триместре вышесказанная закономерность не имела роли, так как уровень $25(\text{OH}) \text{D}_3$ не был связан с развитием преэклампсии. Несмотря на то, что исследование когорты 221 канадской женщины с высоким риском преэклампсии не обнаружило различий в темпах этого осложнения, гестационной гипертонии, преждевременных родов или неблагоприятных исходов беременности при дефиците $25(\text{OH}) \text{D}_3$, назначение витамина D показало его защитный эффект для профилактики преэклампсии [44].

В ином исследовании Vakhlova I.V. общепринятый оптимальный уровень метаболита витамина D кальцидиола в крови ($>30 \text{ нг/мл}$) отмечался только у малой части исследуемых (26%), в то время как большая часть (74%) демонстрировала недостаточный уровень витамина D разной степени выраженности: 28% недостаточность (19–29 нг/мл), 33% дефицит ($<20 \text{ нг/мл}$), 13% тяжелый дефицит ($<10 \text{ нг/мл}$) [45]. Рассматривая аналогичные результаты исследования [46] проведенного Shelepova ES и соавторами в Ленинградской области, где было обследовано 99 беременных репродуктивного возраста (средний возраст — $29 \pm 2,1$ года), с преэклампсией (основ-

ная группа, $n = 48$) и физиологической беременностью (контрольная группа, $n = 51$). Были включены с сентября 2013 года по июнь 2014 года. Всем беременным произведен анализ биообразцов крови для последующего определения уровня 25-гидроксикальциферола. Место проживания пациенток — Санкт-Петербург и Ленинградская область, каждая получала поливитаминный комплекс с содержанием 400 МЕ витамина D, можно установить итоги исследования: установлена частота выявления дефицита витамина D в основной группе 73%; в группе контроля дефицит витамина D не выявлен. Частота выявления недостаточности витамина D в основной группе 25%, в контрольной группе 14%. Частота нормального уровня витамина D в основной группе составила 2%, в контрольной группе 86% ($p < 0,0001$). В заключении, данное исследование показало, что у пациенток с преэклампсией в 2,5 раза чаще встречается низкий уровень витамина D в сыворотке крови (менее 30 нг/мл), поэтому уровень витамина D у беременных женщин (недостаточность и дефицит) может являться одним из факторов риска развития преэклампсии [47].

В один и тот же период времени провели два независимых исследования:

NICHD ($n = 350$) и Thrasher ($n = 157$) для определения отношения уровня здоровья и дозы витамина D. При NICHD женщины принимали витамин D3, начиная с дозы 400 МЕ и постепенно переходя на 2000 МЕ или 4000 МЕ/день. В исследовании Thrasher исследуемые принимали 2000 МЕ или 4000 МЕ/день. Условия были сопоставимы по клиническим признакам и социально-демографическим характеристикам. Базовый уровень 25 (ОН) D ($p =$

0,24) был соблюден между двумя группами, но различия наблюдались по содержанию витамина D в течение одного месяца введения ($p < 0,0001$) и в пуповинной крови ($p = 0,0001$). В группе, получавшей 4000 МЕ / день, наблюдалось улучшение состояния здоровья. Тенденция преждевременных родов без ПЭ снижалась с увеличением концентрации 25 (ОН) D (пропорциональный коэффициент — 0,83; доверительный интервал: 0,68–1,01; $p = 0,057$) [48].

В исследовании, проведенном в Норвегии Brantsaeter AL и соавторами, в котором было отобрано более 23000 первородящих женщин, пришли к заключению, что ежедневный прием 400–600 МЕ витамина D снижает риск развития ПЭ почти на 30% в сравнении с женщинами, которые не получали добавку витамина D. [49]

Вывод. На основании анализа обзора литературы можно сделать вывод, что контроль витамина D нужно осуществлять не только в период беременности. Уже на стадии планирования беременности нужно проводить контроль для предупреждения осложнений не только у плода, но и у женщины. Используя индивидуальный подход, учитывая ряд факторов мы сможем контролировать витамин D и все процессы, на которые он оказывает влияние. Можно отметить, что 4000 МЕ витамина D в день является наиболее эффективным в улучшении состояния здоровья беременных женщин с дефицитом витамина D, а также более оптимальной дозой для полноценного формирования плода без патологий развития, благоприятного и своевременного рождения ребенка без осложнений, обусловленных недостатком витамина D.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jaffe R, Jauniaux E, Hustin J. Maternal circulation in the first trimester human placenta — myth or reality? *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:695–705. [PubMed]
2. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, Javaid MK, Jiang B, Martyn CN et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62(1):68–77. [PubMed]
3. Lewis S, Lucas RM, Halliday J, Ponsonby AL. Vitamin D deficiency and pregnancy: from conception to birth. *Mol Nutr Food Res*. 2010;54(8):1092–1102. [PubMed]
4. Wehr E, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual [PubMed]
5. *Obstetrics / Edité par G. M. Savelyeva. M: Médecine, 2000.816 s.* [Google Scholar]
6. Alpert P.T. The effects of vitamin D deficiency and insufficiency on the endocrine and paracrine systems / P. T. Alpert, U. Shaikh // *Biol Res Nurs*. — 2007. — Vol. 9, No 2. — P. 117–129. [PubMed]
7. Holick M. F. Medical progress: D vitamin deficiency / M. F. Holick // *N Engl J Med*. — 2007. — Vol. 357, No 3. — P. 266–281. [PubMed]
8. Vitamin D deficiency and pregnancy: From preconception to birth/S.Lewisetal.//*MolNutrFoodRes*. — 2010. — Vol.54, No8. — P. 1092–1102. [PubMed]
9. Satimova L. A. Apport en vitamine D et en phosphate (Métabolisme orno-calcique dans le système mère-placenta-fœtus / Problèmes de santé maternelle et infantile. 1984. T. 29, n° 10. P. 65.
10. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates / Bodnar L. M. [et al.] // *J Nutr*. — 2007. — Vol. 137, No 2. — P. 447–452. [PubMed]
11. Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: a longitudinal study / V. A. Holmes [et al.] // *Br J Nutr*. — 2009. — Vol. 102, No 6. — P. 876–881. [PubMed]
12. Johnson D.D., Wagner C. L., Hulsey T. C. D vitamin deficiency and insufficiency is common during pregnancy / D. D. Johnson [et al.] // *Am J Perinatol*. — 2011. — Vol. 28, No 1. — P. 7–12. [PubMed]

13. Hossein-Nezhad A. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. A. Nezhad, A. Spira, M. F. Holick // *PloS One*. — 2013. — Vol 8, No 3. — p. e58725. [PubMed]
14. Munns C. F. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets / C. F. Munns, N. Shaw, M. Kiely // *Hormone Research in Paediatrics*. — 2016. — Vol. 85, No 2. — P. 83–106. histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25 — hydroxyvitamin D in 675 patients / M. Priemel, C. von Dörmann, T.O [PubMed]
15. Saggese G. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement / G. Saggese, F. Vierucci, A. M. Boot // *Eur. J. Pediatrics*. — 2015. — Vol. 174, No 5. — P. 565–576. [PubMed]
16. Klatte, S. Kessler, J Schlie., S. Meier, N. Proksch, F. Pastor, C. Netter, Streichert T., Püschel K., Amling M. // *Journal of Bone and Mineral Research*. — 2010. — Vol. 25, No 2. — P. 305–312. [PubMed]
17. Maltseva L.I. — D. Med. Sc., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology 2010 No 1, tel. (843) 236–46–41, e-mail: laramalc@mail.ru1 [Cyberleninka]
18. Vasileva E. N. — Cand. Med. Sc., Assistant professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, tel. +7–903–345–86–65, e-mail: elnikvas@mail.ru 27 декабря 2013. [Cyberleninka]
19. <https://mirmam.pro/vitamin-d-pri-beremennosti>
20. Maltsev S.V. — D. Med. Sc., Professor of the Department of propaedeutics of children's diseases, Faculty pediatrics with the course of childhood diseases of the Medical Faculty, tel. (843) 221–94–34, e-mail: maltc@mail.ru
21. Mansurova G.Sh. — Assistant Professor of the Department of emergency medicine and simulation medicine of the Institute of Fundamental Medicine and Biology, tel. +7–917–390–79–20, e-mail: gsm98@mail.ru
22. Zakirova A. M. — Cand. Med. Sc., Associate Professor of the Department of propaedeutics of children's diseases, Faculty pediatrics with the course of childhood diseases of the Medical Faculty, tel. +7–927–033–93–41, e-mail: azakirova@gmail.com
23. Maltseva L.I. — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No1, tel. +7–905–314–40–51, e-mail: laramalc@mail.ru
24. Vasileva E. N. — Competitor of the Department of Obstetrics and Gynecology No1, tel. +7–903–345–86–65, e-mail: elnikvas@mail.ru
25. Kovacs C. S. Vitamin D in during pregnancy and lactation: Maternal, fetal and neonatal outcomes from human and animal studies / C. S. Kovacs // *American Journal of Clinical Nutrition*. — 2008. — Vol. 88, No 2. — P. 520S–528S. [PubMed]
26. Lapillonne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes / A. Lapillonne // *Medical Hypotheses*. — 2010. — Vol. 74, No 1. — P. 71–75. DOI: 10.1016/j.mehy.2009.07.054. [Europe PMC]
27. Mayhew T.M. Fetoplacental angiogenesis during gestation is biphasic, longitudinal and occurs by proliferation and remodeling of vascular endothelial cells. *Placenta*. 2002;23(10):742–750. [PubMed]
28. Association of maternal circulating 25(OH)D and calcium with birth weight: A mendelian randomisation analysis. Thompson WD, Tyrrell J, Borges MC, Beaumont RN, Knight BA, Wood AR, Ring SM, Hattersley AT, Freathy RM, Lawlor DA . . . <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC31211782/> [PubMed]
29. The relationship between maternal vitamin D status during third trimester of pregnancy and maternal and neonatal outcomes: A longitudinal study. Shakeri M, Jafarirad S [PubMed]
30. Díaz L., Noyolaartínez N., Barrera D., Hernández G., Avila E., Halhali A., Larrea F. Calcitriol inhibits TNF- α -induced inflammatory cytokines in human trophoblasts // *J. Reprod. Immunol.* — 2009. — 81. — P. 17–24. https://elibrary.ru/images/elibrary_ru2.svg [Elibrary.ru]
31. Barrera D., Avila E., Hernández G., Méndez I., González L., Halhali A., Larrea F., Morales A., Díaz L. Calcitriol affects hCG gene transcription in cultured human syncytiotrophoblasts // *Reproductive Biology and Endocrinology*. — 2008. — 6. — 3 [PubMed]
32. Sidorova I. A., Kozinets G. I., Azizova D. A. Caractéristiques comparatives de certains paramètres sanguins dans la dynamique de la grossesse sans complications et de la gestose // *Obstétrique et gynécologie*. 1989. No 12. P. 11–14.
33. Balika Yu.D., Shekhtman M. M. Indices de sang et d'urine au cours du déroulement physiologique de la grossesse et du post-partum // *Obstétrique et gynécologie*. 1984. No 3. S. 23–26.
34. Bystritskaya T.S., Volkova N.N. Quelques indicateurs du métabolisme phosphore-calcium au cours de la grossesse normale et complexe avec gestose // *Obstétrique et gynécologie*. 1999. No 4. P. 20–21.
35. Nasonov E. L. Carence en calcium et en vitamine D: faits et hypothèses nouveaux // *Ostéoporose et ostéopathie*. 1998. No 3. P. 42–47
36. Stumpf W. E., O'Brien L.P. 1,25 (OH) $_2$ vitamin D $_3$ sites of action in the brain. An Autoradio-graphic Study // *Histochemistry*, 1987. — Vol. 87. — P. 393–406.
37. Stumpf W. E., Bidmon H. J., Li L., Pilgrim C. et al. Nuclear receptor sites for vitamin D-soltriol in midbrain and hindbrain of Siberian hamster (*Phodopus sungorus*) assessed by autoradiography // *Histochemistry*, 1992. — Vol. 98. — P. 155–164.
38. Fernandes de Abreu D. A., Eyles D., Féron F. Vitamin D, a neuro-immunomodulator: implications for neurodegenerative and autoimmune diseases // *Psychoneuroendocrinology*, 2009. — Vol. 34, No 1. — P. 265–277.
39. Zehnder D., Bland R., Williams M. C., et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D $_3$ -1 α -hydroxylase // *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 2001. — Vol. 86, No 2. — P. 888–894.
40. Eyles D. W., Smith S., Kinobe R., et al. Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain // *J. Chem. Neuroanat.* — 2005. — Vol. 29, No 1. — P. 21–30.
41. First trimester vitamin D, vitamin D binding protein, and subsequent preeclampsia / C. E. Powe, E. W. Seely, S. Rana [et al.] // *Hypertension*. — 2010. — Vol. 56, No 4. — P. 758–763. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.158238. [PubMed]
42. Alpert P.T. The effects of vitamin D deficiency and insufficiency on the endocrine and paracrine systems / P.T. Alpert, U. Shaikh // *Biological Research for Nursing*. — 2007. — Vol. 9, No 2. — P. 117–129. DOI: 10.1177/1099800407308057. [PubMed]

43. Wagner, C. L., Johnson, D., Hulsey, T. C., et al. Vitamin D deficiency during pregnancy: At epidemic proportions in SC (Poster symposium) // Pediatric Research. — 2008. — Vol. 63. — P. 5140.
44. First trimester vitamin D, vitamin D-binding protein, and subsequent preeclampsia / C. E. Powe [et al.] // Hypertension. — 2010. — Vol. 56, No 4. — P. 758–763. [PubMed]
45. Vakhlova I. V. — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics of Ural State Medical University, 3 Repin Str., Ekaterinburg, Russian Federation, 620028, tel. (343) 214–86–57, e-mail: vachlova-61@mail.ru [Cyberleninka]
46. Zakharova I. N. — D. Med. Sc., Professor, Honored Doctor the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics of the Russian Medical Academy of Continuous Post-graduate training, 2/1 Barrikadnaya Str., Moscow, Russian Federation, 125993, tel. (499) 252–21–04, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru [Cyberleninka]
47. Yakovleva NYu, Ryabokon' NR, Kuznetsova LV, Khadzhiyeva ED, Zazerskaya IE. Vitamin D level in pregnant women with preeclampsia. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(6):623–629. doi: 10.18705/1607–419X-2015–21–6–623–629.[Cyberleninka]
48. Wagner C., McNeil R., Ebeling M. et al. Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA. Analysis of Two Randomized Vitamin D3 Supplementation Trials during Pregnancy: Health Characteristics and Outcomes. — 2012, Unpublished work.[PubMed]
49. Haugen M, Brantsaeter AL, Trogstad L, Alexander J, Roth C, Magnus P et al. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. Epidemiology. 2009;20 (5):720–726.

© Хабадзе Зураб Суликоевич (dr.zura@mail.ru), Хумгаева Хадиджат Руслановна, Дудаев Хамид Вахаевич,
 Магомедов Омаргаджи Ибрагимович, Тодуа Ия Мамукаевна,
 Тодуа Дато Мамукаевич, Инджгия Лия Резоевна, Гуджабидзе Ника Автандилович.
 Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Российский университет дружбы народов