

УДК 618.06:615.35

DOI:10.54503/0514-7484-2024-64.2-34

Витамин D и беременность: современное состояние вопроса

Д.М. Амбарцумян¹, Г.Г. Окоев², А.П. Погосян¹

¹Медицинский центр «Эребуни»

0087, Ереван, ул. Титоградян, 14

²ЕГМУ им. М. Гераци, кафедра акушерства и гинекологии факультета
постдипломного и непрерывного образования

0002, Ереван, пр. Маштоца, 22

Ключевые слова: витамин D, беременность, осложнения беременности, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, задержка роста плода

В эндокринной системе человека витамин D играет определяющую роль в гомеостазе кальция, минерализации костей. Кроме того, он участвует в регуляции иммунной системы, влияет на пролиферацию клеток. Необходимо отметить, что витамин D не является «истинным» витамином, так как он может быть получен экзогенно (с пищей), так и эндогенно [1]. Витамин D представлен группой жирорастворимых биологически активных веществ, из которых наиболее значимыми служат эргокальциферол (витамин D2) и холекальциферол (витамин D3) [8].

Витамин D циркулирует в связанном виде с витамин D-связывающим белком (Vitamin D-binding protein – DBP), который гидроксилируется в печени по 25-гидроксивитамину D (25(OH)D), а затем в почках с помощью 1-альфа-гидроксилазы по 1-25-дигидроксивитамину D (1-25(OH)2D3), который является активным метаболитом [15].

Определен ряд факторов, влияющих на уровень витамина D. К факторам риска следует относить время года, этническую принадлежность, индекс массы тела [27, 36].

Помимо отмеченного, беременных и кормящих женщин следует относить к группе риска по развитию недостаточности или дефицита витамина D. В этот период организм женщины претерпевает ряд серьезных физических и физиологических изменений, обусловленных потребностями ребенка. Эти изменения и приводят к повышению риска дефицита витаминов и минералов [30, 52].

Исследования в США показали, что низкий уровень витамина D – распространенное явление во время беременности, особенно в первом

триместре: 50 % матерей и 65 % новорожденных имели значительный дефицит витамина D при рождении, несмотря на то, что женщины ежедневно во время беременности принимали витамин D (400 МЕ в одной дозе) и выпивали два стакана молока, обогащенного витамином D [53].

В обсервационном исследовании, проведенном в Южной Корее, установлено, что 89% женщин детородного возраста имели низкие концентрации витамина D [42], а обсервационное исследование беременных женщин в Иране позволило установить дефицит витамина D у 58% женщин [12]. 56% египетских женщин детородного возраста имели дефицит или недостаточность витамина D [26]. В Швеции более трети беременных женщин имели низкий уровень витамина D [37].

Приведенные факты свидетельствуют о высокой распространенности недостаточности или дефицита витамина D у беременных.

За последнее десятилетие проведены исследования, доказывающие влияние дефицита витамина D во время беременности на частоту неблагоприятных перинатальных, фетальных и неонатальных исходов: артериальная гипертензия, преэклампсия (ПЭ), бактериальный вагиноз (БВ), гестационный сахарный диабет (ГСД), выкидыши в первом триместре, синдром задержки роста плода, преждевременные роды (ПР), низкая масса тела при рождении, нарушение эмбрионального скелетного формирования, снижение костной массы [4, 13, 18, 46].

У женщин с выраженным дефицитом витамина D в 3 раза чаще в анамнезе отмечено привычное невынашивание, а нарушение функции щитовидной железы диагностировано у каждой второй. Среди осложнений беременности в I триместре у 86% выявлена угроза прерывания. При этом частота и выраженность симптомов напрямую коррелирует с уровнем витамина D [5]. Установлены более низкие уровни витамина D в первом триместре у женщин с невынашиванием беременности (86,1 нмоль/л), чем у беременных с физиологическим течением беременности (123 нмоль/л) [32].

Механизм участия витамина D в самопроизвольном прерывании беременности, вероятно, может быть объяснен экспрессией фермента CYP27B1, активирующего витамин D, в децидуальной оболочке матери и трофобласте плода на ранних сроках беременности [54]. Плацента является ключевой тканью для накопления как 25(OH)D, так и активного 1,25(OH)₂D, что оказывает влияние на инвазию трофобласта, ремоделирование плацентарных спиральных артерий и функцию иммунных клеток. Возможно, что низкий уровень 25(OH)D в сыворотке способствует патофизиологии невынашивания беременности за счет сопутствующего снижения плацентарного 1,25(OH)₂D и, как следствие, нарушения процессов плацентации. Тем не менее остается неясным, является ли дефицит витамина D более распространенным у женщин с невынашиванием беременности и ПР [17, 25].

Дефицит витамина D связывают с возрастанием частоты БВ во время беременности. Витамин D играет непосредственную роль в производстве антимикробных пептидов, таких как кателицидин, и может играть важную роль в предотвращении инфекции во время беременности и неонатальном периоде [47].

Дефицит витамина D может обуславливать такие осложнения беременности, как вторичная гипертензия и ПЭ. Установлено, что дефицит витамина D в первой половине беременности является независимым фактором риска развития ПЭ. Неполноценная инвазия трофобласта общепризнана как ключевой фактор патогенеза ПЭ. Возможную роль в этом процессе играет дефицит витамина D в силу того, что активная форма витамина D—1,25(OH)2D регулирует транскрипцию и функцию генов, связанных с инвазией трофобласта, нормальной имплантацией и ангиогенезом [16].

Современные исследователи считают доказанным фактом участия витамина D в качестве иммунного регулятора во время имплантации. Активированные Т- и В-лимфоциты имеют рецепторы витамина D, а потому 1,25(OH)2D является эффективным модулятором иммунной системы: ингибирует пролиферацию Т-хелперов 1-го типа и ограничивает продукцию цитокинов (IFN- γ), IL-2, TNF- α , индуцирует цитокины Т-хелперов 2-го типа, обладающих протективным действием при беременности [8].

Установлено, что уровни 25(OH)D менее 20 нг/мл связаны с возрастанием риска ПЭ [11, 22], а высокие уровни 25(OH)D связаны со снижением риска ПЭ [33].

Витамин D, выступая в роли эндокринного супрессора биосинтеза ренина, способен предотвращать гипертонию путем угнетения через подавление ренин-ангиотензиновой системы [6, 38].

В свою очередь, нарушение регуляции роста плаценты может приводить к сосудистой недостаточности в ней и развитию воспалительных реакций, что служит дополнительным фактором риска развития ПЭ. Это происходит вследствие дисрегуляции провоспалительных цитокинов, в том числе экспрессируемых рецепторами витамина D [3].

Высокие уровни 25(OH)D обуславливали значительное снижение рисков не только ПЭ (ОР: 0,74, 95% ДИ: 0,60–0,60–0,87), но и ГСД (ОР: 0,76, 95% ДИ: 0,66–0,87) [55].

В то же время в другом исследовании не было выявлено связи между риском развития ГСД и уровнем 25(OH)D матери как в первой, так и во второй половине беременности. Частота дефицита витамина D составляла 49,4% и 45,8% в первой половине беременности и 26,2% против 22,1% во второй половине беременности у женщин с развившимся ГСД и без такового [50].

Опубликованы результаты исследования, в котором наблюдались 90 беременных женщин, имевших, по крайней мере, один фактор риска развития ГСД. В основной группе женщины получали 5 000 единиц витамина D ежедневно до 26 недель беременности, в группе контроля получали плацебо. В результате у женщин, принимавших плацебо, развитие ГСД было статистически выше, чем в основной группе (35,9% против 10,9%, $p < 0,005$), что указывает на эффективность назначения витамина D в профилактике ГСД в первом и втором триместрах беременности [14].

Установлено, что недостаточность 25(OH)D у беременной связана с повышенным риском ПР, а прием витамина D во время беременности может снизить риск преждевременных родов [13].

В проспективном когортном исследовании у 1683 беременных женщин была исследована взаимосвязь между концентрацией 25-гидроксивитамина D в материнской сыворотке и риском последующего выкидыша, который произошел у 58 пациенток. Выявлен риск выкидыша в первом триместре беременности при дефиците витамина D, но при высоких концентрациях витамина D (больше 20 нг/мл) выкидышей не наблюдалось. Эти данные подтверждают целесообразность приема витамина D в период прегравидарной подготовки для профилактики выкидышей [47].

Во время беременности витамин D играет большую роль в регуляции системы мать–плацента–плод, обеспечивая нормальный рост, массу тела и развитие плода, снижая риски развития гипокальциемии, судорог, инфекций дыхательных путей. Снижение уровней витамина D у беременной оказывает значительное влияние на развитие костной ткани и врожденный иммунитет у плода, что имеет большое значение для формирования хронических заболеваний вскоре после рождения, а также в более позднем возрасте [35, 38].

На ранних сроках беременности 25(OH)D проникает через плаценту от матери к плоду, а его концентрация в пуповинной крови при рождении составляет в среднем 80% от материнской [41].

При дефиците витамина D в первом триместре беременности риск рождения ребенка с дефицитом роста и массы тела возрастает в два раза. При дефиците витамина D в плаценте снижается уровень D-рецепторов, что приводит к преждевременному неконтролируемому апоптозу клеток плаценты, развитию плацентарной недостаточности, задержке роста плода и низкой оценке по шкале Апгар у новорожденных. Тесная взаимосвязь между матерью и плодом приводит к тому, что материнский дефицит витамина D во время беременности создает дефицитное состояние у ребенка с периода внутриутробного развития [16, 56].

Классическими последствиями дефицита витамина D во время беременности и у новорожденных являются поздняя гипокальциемия и

алиментарный рахит. Известно, что витамин D повышает врожденный иммунитет, регулируя выработку антимикробных пептидов. Несколько исследований показали, что пренатальный статус витамина D играет роль в предрасположенности потомства к развитию астмы в более позднем возрасте [30]. Он также может способствовать разрушению бета-клеток поджелудочной железы из-за его действия на хелперные лимфоциты 1-го типа и цитокины [34]. Дефицит витамина D во время беременности матери также может быть фактором риска рассеянного склероза во взрослой жизни, поскольку он влияет на раннее развитие мозга, играя важную роль в дифференцировке нейронов и синаптических функциях [43].

К отрицательным неблагоприятным перинатальным исходам относятся ухудшение антропометрических показателей новорожденного (масса тела при рождении, длина тела, окружность головы) [39], высокий риск развития экземы, пародонита, алиментарного рахита, тяжелая гипокальциемия и другие ортопедические осложнения у новорожденных и детей [23].

Отмечены значительно более высокие баллы по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте жизни у новорожденных от матерей, получавших витамин D при беременности, по сравнению с младенцами от матерей, не получавших его ($p=0,03$ и $p=0,05$ соответственно). В случаях, когда с первого триместра уровень витамина D был не ниже 30 нг/мл, на 40 % возростали шансы рождения детей с оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте не ниже 7 баллов [31].

Содержание 25(OH)D в сыворотке крови матери и рожденного младенца имеет высокую прямую корреляционную зависимость ($r=0,64$). Известно, что в молозиве и грудном молоке содержание витамина D очень мало – около 16 МЕ/л. Отмеченная особенность позволяет заключить, что младенцы, находящиеся на грудном вскармливании, имеют высокий риск рахита, но верна и обратная ситуация, что симптомы рахита у ребенка являются четким индикатором дефицита витамина D у матери [29].

Витамин D легко проходит в грудное молоко, но уровень витамина D быстро падает после беременности и в период лактации. Исключительно грудное вскармливание в течение 6 месяцев приводит в среднем к снижению уровней кальция в 4 раза больше, чем во время беременности. Однако постоянный прием даже небольших доз витамина D до и после родов может благоприятно сказаться на обеспеченности витамином матерей и младенцев при исключительно грудном вскармливании [31].

Таким образом, витамин D участвует в программировании развития плода и новорожденного. Низкий уровень витамина D в организме беременной женщины способствует повышению частоты осложнений здоровья как у матери, так и у новорожденного. Дети, рожденные на фоне дефицита витамина D, имеют более низкую массу тела при рождении. Дефицит витамина D во время беременности не только нарушает состояние скелетной

системы матери и формирование скелета плода, но и имеет определенное влияние на восприимчивость ребенка к болезням сразу после рождения, а также в более позднем возрасте [2].

Женщины, имеющие риск ПЭ, ГСД, преждевременных родов, привычного невынашивания, плацентарной недостаточности, должны принимать на этапе прегравидарной подготовки и с ранних сроков беременности не менее 4000 МЕ витамина D. Для здоровых женщин с уровнем витамина D 25-30 нг/мл возможно использование 2000 МЕ, более 30 нг/мл – рекомендуемые в настоящее время 1000 МЕ [7].

Дополнительный прием витамина D при беременности снижает частоту рождения детей с пониженной массой тела, ПР, а также показателей антенатальной и неонатальной смертности. Прием витамина D матерью во время беременности или его назначение ребенку в первые месяцы после рождения снижает впоследствии риск развития сахарного диабета первого типа, астмы, аллергического ринита, а также кожной экземы у ребенка [10].

Исходя из отмеченного, диагностику дефицита витамина D в сыворотке крови следует проводить у всех беременных и кормящих женщин [45]. При этом следует учитывать, что потребление витамина D небеременными, беременными и кормящими женщинами, согласно «Справочнику величин потребления питательных веществ» (Dietary Reference Intakes, DRI), составляет 5 мкг/день, а допустимая граница установлена на уровне 50 мкг/день [48].

В разных странах существуют свои национальные рекомендации, касающиеся назначения витамина D с целью профилактики его дефицита. Такие рекомендации разработаны и для беременных женщин. В клинических рекомендациях Эндокринного общества по профилактике и лечению дефицита витамина D от 2011 г. всем беременным женщинам рекомендовался прием колекальциферола 600 МЕ/сут, с верхним пределом 4000 МЕ/сут, а беременным женщинам, имеющим риск развития дефицита витамина D – прием 1500–2000 МЕ/сут, с верхним пределом 10 000 МЕ/сут. Недостаточность и избыток витамина D при этом определялись как уровни 25(OH)D <50 нмоль/л, 50–75 и >75 нмоль/л соответственно, с записью сведений о методе анализа [28].

Некоторые авторы предлагают считать дефицит витамина D тяжелым (менее 25 нмоль/л) и умеренным (25–50 нмоль/л) [24]. Отмеченные градации применены и другими исследователями. Использована альтернативная классификация недостаточности витамина D: тяжелая (менее 25 нмоль/л), легкая (25–50 нмоль/л), достаточные уровни (более 50 нмоль/л) [19].

Рассмотрены и следующие пороговые значения: дефицит витамина D – менее 20,9 нг/мл (52,3 нмоль/л), недостаточность – 21–29,9 нг/мл, нормативные уровни – более 30 нг/мл (75 нмоль/л) [49]. Предложена

простая классификация: недостаточность – менее 75 нмоль/л и норма – более 75 нмоль/л [40].

У новорождённых уровень витамина D определяется в пуповинной крови. Обеспеченность витамином D оценивают исходя из рекомендаций, предложенных Американской академией педиатрии в 2010 г.: нормальное содержание в крови – 30-35 нг/мл, недостаток – 10-20 нг/мл, дефицит – ниже 10 нг/мл [38].

Таким образом, на сегодняшний день имеется широкая вариабельность пороговых значений, используемых для классификации дефицита и недостаточности витамина D, что демонстрирует важность стандартизации пороговых значений для облегчения сравнения между исследованиями и получения точной и воспроизводимой информации о распространенности дефицита и недостаточности витамина D [21].

Для получения достоверных данных необходимы прямые сравнения различных исследований. Однако возникают ситуации, когда у пациентов, включенных в один метаанализ, уровень витамина D оценивался как достаточный, а в альтернативных исследованиях данная концентрация считалась недостаточной. Сравнительный анализ, ввиду неоднородности сравниваемых клинических групп, также не позволяет получить достоверные результаты. И хотя нет единого мнения об оптимальном уровне дефицита витамина D, он преимущественно характеризуется концентрациями 25(ОН)D в сыворотке ниже 25–30 нмоль/л (10–12 нг/мл) [44].

Необходимы дальнейшие исследования по оценке обеспеченности беременных витамином D в регионах, различных по климатическим данным, а также в зависимости от особенностей питания и приема препаратов витамина D [9].

На сегодняшний день необходимы новые исследования, посвященные влиянию уровней витамина D на риск самопроизвольного прерывания беременности [20]. Должны быть выполнены работы по оптимизации лечения витамином D в первом триместре беременности у женщин с дефицитом витамина D, так как в настоящее время отсутствуют стандартизированные протоколы исследования и лечения витамина D у беременных женщин [51].

Поступила 28.02.24

Վիտամին D և հղիություն. խնդրի ներկայիս իրավիճակը

Դ.Մ. Համբարձումյան, Գ.Գ. Օկոև, Ա.Պ. Պողոսյան

Հղի կանայք պետք է դիտարկվեն վիտամին D-ի անբավարարության կամ անբավարարության զարգացման ռիսկի խմբում: Բազմաթիվ ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ վիտամին D-ի ցածր մակարդակը տարածված երևույթ է հղիության ընթացքում:

Ապացուցված է հղիության ընթացքում վիտամին D-ի անբավարարության անբարենպաստ ազդեցությունը պերինատալ շրջանում, ինչպես նաև պտղի և նորածնի առողջության վրա՝ առաջացնելով զարկերակային հիպերտենզիա, պրեէկլամպսիա, բակտերիալ վագինոզ, հղիության շաքարային դիաբետ, վիժումներ առաջին եռամսյակում, պտղի ներարգանդային աճի հապաղման համախտանիշ, վաղաժամ ծննդաբերություն, պտղի ոչ բավարար քաշով ծնվելիս, սաղմնային կմախքի ձևավորման խանգարումներ և ոսկրային զանգվածի նվազում:

Այնուամենայնիվ, այսօր չկա հղիության ընթացքի և բարդությունների հաճախականության վրա վիտամին D-ի մակարդակի ազդեցության վերաբերյալ միասնական կարծիք: Վիտամին D-ի անբավարարության դասակարգման համար գոյություն ունի սահմանային մակարդակների լայն փոփոխականություն, որը ցույց է տալիս սահմանային մակարդակների ստանդարտացման կարևորությունը: Վիտամին D-ի պակասի օպտիմալ մակարդակի վերաբերյալ միասնական կարծիք չկա:

Անհրաժեշտ են նոր հետազոտություններ, որոնց նպատակն է հղի կանանց մոտ վիտամին D-ի անբավարարության որոշումը և բուժման արձանագրությունների ստանդարտացումը:

Vitamin D and Pregnancy: Present State of the Problem

D.M. Ambartsumyan, G.G. Okoev, A.P. Poghosyan

Pregnant women should be considered at risk for developing vitamin D insufficiency or deficiency. A wide range of studies have shown that the low level of vitamin D is a common phenomenon during pregnancy.

It has been scientifically proven that the deficiency of vitamin D during pregnancy cause the incidence of adverse perinatal, fetal and neonatal outcomes: arterial hypertension, preeclampsia, bacterial vaginosis, gestational diabetes mellitus, miscarriages in the first trimester, fetal growth restriction syndrome, premature birth, low birth weight, disorder embryonic skeletal formation and decreased bone mass.

However, today there is no consensus on the effect of vitamin D levels on the nature of pregnancy and the frequency of its complications. There is wide variability in the threshold values used to classify vitamin D deficiency and insufficiency, demonstrating the importance of standardizing thresholds. There is no consensus on the optimal level of vitamin D deficiency.

New research is needed to standardize protocols for testing and treating vitamin D deficiency in pregnant women.

Литература

1. Баклейчева М.О., Ковалева И.В., Беспалова О.Н., Коган И.Ю. Влияние витамина D на репродуктивное здоровье женщины. Журнал акушерства и женских болезней, 2018, т. 67, 3, с. 4-19.
2. Васильева Э.Н., Мальцева Л.И., Денисова Т.Г., Герасимова Л.И. Особенности состояния здоровья новорождённых в зависимости от обеспеченности их матерей витамином D во время беременности. Казанский медицинский журнал, 2017, т. 98, 5, с. 691-696.
3. Доброхотова Ю.Э., Борокова Е.И., Залеская С.А. и соавт. Витамин D3 и здоровье женщины. Гинекология, 2019, т. 21, 1, с. 44–51.
4. Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., Мирная С.С. Витамин D: влияние на течение и исходы беременности, развитие плода и здоровье детей в постнатальном периоде. Терапевтический архив, 2018, 10, с. 115–127.
5. Ковалева И.В., Баклейчева М.О., Беспалова О.Н. Оценка влияния уровня витамина D на течение беременности I триместра. Медицинский совет, 2021, т. 21, 2, с. 131-137.
6. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н., Денисова Т.Г. Витамин D и преэклампсия. Рос. вестник акушера-гинеколога, 2016, т. 16, 1, с. 79–83.
7. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н., Денисова Т.Г., Герасимова Л.И. Обеспеченность витамином D и коррекция его дефицита при беременности. Практическая медицина, 2017, т. 106, 5, с. 18-21.
8. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н., Денисова Т.Г., Гарифуллова Ю.В. Влияние витамина D на течение и исходы беременности у женщин. Практическая медицина, 2020, т. 18, 2, с. 12-20.
9. Платонова Н.М., Рыбакова А.А., Никанкина Л.В. и соавт. Витамин D и беременность: современное состояние проблемы в центральных регионах РФ. Проблемы эндокринологии, 2020, т. 66, 6, с. 81-87.
10. Ялошевская А.О. Недостаточность витамина D при беременности. Forcipe. 2020, т. 3, S, с. 135-136.
11. Akbari S., Khodadadi B., Ahmadi S.A.Y. et al. Association of vitamin D level and vitamin D deficiency with risk of preeclampsia: A systematic review and updated meta-analysis. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. 2018, vol. 57, 2, p. 241-247.
12. Amouzegar A., Azizi F., Ashrafiand S. et al. Prevalence of calcium and vitamin D deficiency and their association with fetomaternal outcomes in a sample of Iranian pregnant women. Human Antibodies. 2020, vol. 28, 4, p. 305-312.
13. Andersen L.B., Jorgensen J.S., Jensen T.K. et al. Vitamin D insufficiency is associated with increased risk of first-trimester miscarriage in the Odense Child Cohort. American Journal of Clinical Nutrition. 2015, vol. 102, 3, p. 633–638.
14. Bärebring L., Schoenmakers I., Glantz A. et al. Vitamin D status during pregnancy in a multi-ethnic population-representative Swedish cohort. Nutrients. 2016, vol. 8, 10, p. 655.
15. Bikle D.D. Vitamin D: Newer Concepts of Its Metabolism and Function at the Basic and Clinical Level. Journal of the Endocrine Society. 2020, vol. 4, iss. 2, p. 1–20.
16. Bodnar L.M., Platt R.W., Simhan H.N. Early-pregnancy vitamin D deficiency and risk of preterm birth subtypes. Obstet. Gynecol. 2015, vol. 125, 2, p. 439-447.
17. Chan S.Y., Susarla R., Canovas D. et al. Vitamin D promotes human extravillous trophoblast invasion in vitro. Placenta. 2015, vol. 36, 4, p. 403-409.
18. Chen H.Y., Zhang H.P., Yang J. et al. The relationship between maternal vitamin D deficiency and glycolipid metabolism and adverse pregnancy outcome. Clinical Endocrinology. 2020, vol. 93, 6, p. 713-720.

19. *Christoph P., Challande P., Raio L., Surbek D.* High prevalence of severe vitamin D deficiency during the first trimester in pregnant women in Switzerland and its potential contributions to adverse outcomes in the pregnancy. *Swiss medical weekly.* 2020, vol.150, w.20238.
20. *Coomarasamy A., Dhillon-Smith R.K., Papadopoulou A. et al.* Recurrent miscarriage: evidence to accelerate action. *The Lancet.* 2021, vol. 397(10285), p. 1675-1682.
21. *da Silveira E.A., Moura L.D.A.N.E., Castro M.C.R. et al.* Prevalence of vitamin D and calcium deficiency and insufficiency in women of childbearing age and associated risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2022, vol. 14, 20, p. 4351.
22. *Dahma G., Neamtu R., Nitu R. et al.* The influence of maternal vitamin D supplementation in pregnancies associated with preeclampsia: A case-control study. *Nutrients.* 2022, vol. 14, 15, p. 3008.
23. *Elsori D.H., Hammoud M.S.* Vitamin D deficiency in mothers, neonates and children. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology.* 2018, vol. 175, p. 195-199.
24. *Flood-Nichols S.K., Tinnemore D., Huang R.R. et al.* Vitamin D deficiency in early pregnancy. *PLoS One.* 2015, vol. 10, 4, e.0123763.
25. *Ganguly A., Tamblyn J.A., Finn-Sell S. et al.* Vitamin D, the placenta and early pregnancy: effects on trophoblast function. *Journal Endocrinol.* 2018, vol. 236, 2, p. 93–103.
26. *Gerges M.E.S., Amin G.E.A., Andraous F. et al.* Vitamin D level in a sample of Egyptian females of childbearing age attending a family medicine center. *International Journal of Clinical Practice.* 2021, vol. 75, 4, e.13738.
27. *Hauta-Alus H.H., Holmlund-Suila E.M., Rita H.J. et al.* Season, dietary factors, and physical activity modify 25-hydroxyvitamin D concentration during pregnancy. *European journal of nutrition.* 2018, vol. 57, 4, p. 1369-1379.
28. *Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2011, vol. 96, 7, p. 1911-1930.
29. *Hollis B.W., Wagner C.L.* Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *The American journal of clinical nutrition.* 2004, vol. 80, 6. - 1752S-1758S.
30. *Hollis B.W., Wagner C.L.* New insights into the vitamin D requirements during pregnancy. *Bone research.* 2017, vol. 5, 1, p. 1-16.
31. *Hossain N., Kanani F.H., Ramzan S. et al.* Obstetric and neonatal outcomes of maternal vitamin D supplementation: results of an open-label, randomized controlled trial of antenatal vitamin D supplementation in Pakistani women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2014, vol. 99, 7, p. 2448-2455.
32. *Hou W., Yan X.T., Bai C.M. et al.* Decreased serum vitamin D levels in early spontaneous pregnancy loss. *European journal of clinical nutrition.* 2016, vol. 70, 9, p. 1004-1008.
33. *Hu K.L., Zhang C.X., Chen P. et al.* Vitamin D levels in early and middle pregnancy and preeclampsia, a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2022, vol. 14, 5, p. 999.
34. *Infante M., Ricordi C., Sanchez J. et al.* Influence of vitamin D on islet autoimmunity and beta-cell function in type 1 diabetes. *Nutrients.* 2019, vol. 11, 9, p. 2185.
35. *Kılıcaslan A.Ö., Kutlu R., Kilinc I., Ozberk D.I.* The effects of vitamin D supplementation during pregnancy and maternal vitamin D levels on neonatal vitamin D levels and birth parameters. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2018, vol. 31, 13, p. 1727-1734.
36. *Kramer C.K., Ye C., Swaminathan B. et al.* The persistence of maternal vitamin D deficiency and insufficiency during pregnancy and lactation irrespective of season and supplementation. *Clinical endocrinology.* 2016, vol. 84, 5, p. 680-686.
37. *Lundqvist A., Sandström H., Stenlund H. et al.* Vitamin D status during pregnancy: a longitudinal study in Swedish women from early pregnancy to seven months postpartum. *PloS one.* 2016, vol. 11, 3, e.0150385.

38. *Mirzakhani H., Litonjua A.A., McElrath T.F. et al.* Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia. *The Journal of clinical investigation*. 2016, vol. 126, 12, p. 4702-4715.
39. *Mosavat M., Arabiat D., Smyth A. et al.* Second-trimester maternal serum vitamin D and pregnancy outcome: The Western Australian Raine cohort study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2021, vol. 175, p. 108779.
40. *Mumford S.L., Garbose R.A., Kim K. et al.* Association of preconception serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with livebirth and pregnancy loss: a prospective cohort study. *The lancet Diabetes and endocrinology*. 2018, vol. 6, 9, p. 725-732.
41. *Ortigosa Gómez S., García-Algar O., Mur Sierra A. et al.* Concentraciones plasmáticas de 25-OH vitamina D y parathormona en sangre de cordón umbilical [Sociodemographic Factors Related to Plasma Concentrations of 25-OH Vitamin D and PTH in Cord Blood]. *Rev. Esp. Salud. Publica*. 2015, vol. 89, 1, p. 75-83.
42. *Pang Y., Kim O., Choi J.A. et al.* Vitamin D deficiency and associated factors in south Korean childbearing women: A cross-sectional study. *BMC nursing*. 2021, vol. 20, 1, p. 1-8.
43. *Pierrot-Deseilligny C., Souberbielle J.C.* Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2017, vol. 14, p. 35-45.
44. *Pilz S., Zittermann A., Trummer C. et al.* Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocrine connections*. 2019, vol. 8, 2, R27-R43.
45. *Reid I.R., Bolland M.J.* Calcium and/or vitamin D supplementation for the prevention of fragility fractures: who needs it? *Nutrients*. 2020, vol. 12, 4, p. 1011.
46. *Shen Q., Xu Q., Li G. et al.* Joint effect of 25-hydroxyvitamin D and secondhand smoke exposure on hypertension in non-smoking women of childbearing age: NHANES 2007-2014. *Environmental Health*. 2021, vol. 20, 1, p. 1-10.
47. *Taheri M., Baheiraei A., Foroushani A.R. et al.* Treatment of vitamin D deficiency is an effective method in the elimination of asymptomatic bacterial vaginosis: A placebo-controlled randomized clinical trial. *The Indian Journal of Medical Research*. 2015, vol. 141, 6, p. 799-806.
48. The Vitamin D Society. Vitamin D Health Benefits. [cited 5 Jun 2018] Available from: <http://www.vitamindociety.org/benefits.php>.
49. *Thiele D.K., Erickson E.N., Snowden J.M.* High prevalence of maternal serum 25-hydroxyvitamin D deficiency is not associated with poor birth outcomes among healthy white women in the Pacific Northwest. *Journal of Obstetric, Gynecologic and Neonatal Nursing*. 2019, vol. 48, 2, p. 163-175.
50. *Tkachuk A.S., Vasukova E.A., Anopova A.D. et al.* Vitamin D Status and Gestational Diabetes in Russian Pregnant Women in the Period between 2012 and 2021: A Nested Case-Control Study. *Nutrients*, 2022, 14, p. 2157.
51. *Uday S., Fratzl-Zelman N., Roschger P. et al.* Cardiac, bone and growth plate manifestations in hypocalcemic infants: revealing the hidden body of the vitamin D deficiency iceberg. *BMC pediatrics*. 2018, vol. 18, 1, p. 1-9.
52. *Van der Pligt P., Willcox J., Szymlek-Gay E.A. et al.* Associations of maternal vitamin D deficiency with pregnancy and neonatal complications in developing countries: a systematic review. *Nutrients*, 2018, vol. 10, 5, p. 640.
53. *Wang Y., Li H., Zheng M.* Maternal vitamin D deficiency increases the risk of adverse neonatal outcomes in the Chinese population: A prospective cohort study. *PloS ONE*. 2018, vol. 13, 4, e.0195700.
54. *Zehnder D., Evans K.N., Kilby M.D. et al.* The ontogeny of 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase expression in human placenta and decidua. *The American journal of pathology*. 2002, vol. 161, 1, p. 105-114.
55. *Zhao R., Zhou L., Wang S. et al.* Association between Maternal Vitamin D Levels and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Food & Function*, 2022, 13, p.14-37.
56. *Zhou J., Su L., Liu M. et al.* Associations between 25-hydroxyvitamin D levels and pregnancy outcomes: a prospective observational study in southern China. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2014, vol. 68, 8, p. 925-930.