

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный
университет»

Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивных технологий

Допускается к защите

Заведующая кафедрой

Ниаури Д.А.

«___» _____

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ (ДИПЛОМНАЯ)
РАБОТА**

На тему: «Определение уровня витамина Д в крови больных
генитальным эндометриозом»

Выполнила студентка

Биктимирова Светлана Ильгизовна

Научный руководитель

к.м.н., доцент Молотков А.С.

Санкт-Петербург

2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
ВВЕДЕНИЕ	4
Актуальность исследования.....	4
Цели и задачи исследования	6
Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	7
1.1. История открытия витамина D.....	7
1.2. Метаболизм витамина D	8
1.3. Регуляция метаболизма витамина D.....	13
1.4. Рецептор витамина D	15
1.5. Эффекты витамина D	18
1.6. Роль витамина D в патогенезе эндометриоза	19
Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	29
2.1. Материалы исследования.....	29
2.2. Методы исследования.....	30
Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
3.1. Клинико-anamnestическая характеристика женщин с НГЭ.....	34
3.2. Результаты определения уровня прогестерона в крови женщин группы сравнения.....	38
3.3. Результаты определения уровня 25(OH)D	38
3.4. Обсуждение результатов	44
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	46
ВЫВОДЫ	47
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	48
Приложение	55

Список сокращений

НГЭ – наружный генитальный эндометриоз

1,25(OH)2D3 - 1,25-дигидроксивитамин D, кальцитриол

25(OH)D - 25-гидроксивитамин D, кальцидиол

VDBP - vitamin D binding protein - витамин D-связывающий белок

ПТГ – паратиреоидный гормон

FGF23 – fibroblast growth factor - фактор роста фибробластов 23

VDR – vitamin D receptor – рецептор витамина D

VEGF – vascular endothelial growth factor – фактор роста эндотелия
сосудов

IL – interleukin

TNF- α – tumor necrosis factor – фактор некроза опухолей

ММП – матриксная металлопротеиназа

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

В настоящее время активно изучается витамин D и его роль в различных патологических процессах. Знания о нем значительно эволюционировали: витамин D сложно назвать витамином в широком смысле этого понятия, так как он способен синтезироваться эндогенно, но более того может действовать, как гормон с разнообразными эффектами [1].

Согласно последним клиническим рекомендациям Эндокринологического общества у 40-60% населения Земли уровень обеспеченности витамином D расценивается как недостаточный [2]. В силу географических особенностей население Российской Федерации находится в группе высокого риска развития недостаточности и дефицита витамина D [1]. По данным Кароновой Т.Л. и др., в Северо-западном регионе РФ только у 17,9% жителей уровень витамина D находится в пределах нормы, в то время как у остальных отмечается недостаточность (34,2%) или дефицит (47,9%) [3].

В различных исследованиях дефицит витамина D рассматривается как один из факторов высокого риска развития таких социально значимых заболеваний как артериальная гипертензия, ожирение и метаболический синдром, сахарный диабет 1-ого и 2-го типов, а также бронхиальная астма, болезнь Крона, целиакия и рассеянный склероз [1,4,5]. Кроме того, доказано влияние витамина D на различные неопластические процессы, так, например, была показана эффективность применения витамина D при профилактике и терапии ранних стадий колоректального рака [6,7].

В свою очередь, известно, что эндометриоз отмечается у 10-15% женщин репродуктивного возраста и является одной из ведущих причин бесплодия. Кроме того, эндометриоз значительно снижает качество жизни

женщин: до 70% женщин с хроническими тазовыми болями страдают эндометриозом [8].

Экспериментально доказано наличие рецепторов витамина D во всех органах женской репродуктивной системы [9]. Также определено влияние витамина D на синтез половых гормонов [10]. На данный момент исследователи считают, что существует обратная корреляция между уровнем витамина D и риском развития акушерско-гинекологических заболеваний, таких как преэклампсия, привычное невынашивание беременности, бесплодие, синдром поликистозных яичников и миома матки [11-13].

В настоящее время активно изучается возможная роль витамина D патогенезе эндометриоза [14]. Было выявлено, что экспрессия рецепторов витамина D и фермента 1α -гидроксилазы в эндометрии женщин больных эндометриозом выше, чем у здоровых [15].

В различных исследованиях было показано, что витамин D оказывает противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, кроме того, он способен регулировать клеточный цикл, блокировать пролиферацию, что позволило предположить его возможный терапевтический эффект для эндометриоза [6,16]. Так в нескольких исследованиях на крысах применение витамина D позволило значительно уменьшить объем гетеротопий, однако патогенетического обоснования для данного явления нет [17-19].

В нескольких исследованиях зарубежных авторов определялся уровень витамина D в крови больных эндометриозом, однако полученные результаты были противоречивы [20-24].

Таким образом, определение уровня витамина D у больных генитальным эндометриозом, изучение его роли в патогенезе и влияния на течение заболевания представляется актуальным.

Цели и задачи исследования

Цель оценить уровень витамина D в крови больных наружным генитальным эндометриозом (далее - НГЭ).

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить особенности гинекологического анамнеза у женщин с НГЭ
2. Определить уровень витамина D в крови у женщин с НГЭ и у здоровых женщин.
3. Сравнить показатели уровня витамина D в крови основной группы и группы сравнения.
4. Определить связь между уровнем витамина D в крови и возрастом женщин с НГЭ.
5. Определить связь между уровнем витамина D в крови и клиническим течением НГЭ.

Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. История открытия витамина D

Открытие витаминов группы D связано с исследованием патогенеза рахита у детей в XVII-XX вв. В середине XVII века наблюдалось активное развитие промышленности и рост городов, в связи с чем население из сельской местности переезжало в города, где уровень инсоляции был значительно ниже. Примерно в это же время появляются первые описания рахитических изменений скелета у детей английскими врачами. В 1650 году английский анатом и ортопед Ф. Глиссон опубликовал трактат «*De rachitide sive morbo puerili, qui vulgo. The rickets, dicitur, tractatus*», в котором была детально описана клиническая картина рахита [25].

До начала XX века рахит оставался острой проблемой. В 1914 году биохимик Элмер Макколум обнаружил в рыбьем жире витамин A, немного позднее в 1918 году английский ветеринар Эдвард Милленби в опыте на собаках обнаружил, что собаки, которым в пищу добавлялся рыбий жиром, не болели рахитом. В 1919 году К. Халдшински опубликовал данные об излечении рахита у детей под влиянием облучения кварцевой лампой. В 1922 году Э. Макколум в эксперименте на собаках обнаружил, что собаки, получающие рыбий жир, в котором витамин A был нейтрализован, также излечивались от рахита. Незвестный элемент, четвертый по счёту, назвали витамином D [25,26].

Позднее в 1924 году А. Гесс и М. Вейншток получили первый витамин D₁ из растительных масел. В 1928 году Нобелевская премия по химии была вручена Адольфу Виндаусу за открытие 7-дегидрохолестерола. В 1936 г. из печени тунца был выделен холекальциферол, а затем и другие формы витамина D [16]. Впоследствии была создана промышленная технология получения синтетического витамина D с помощью дрожжей.

1.2. Метаболизм витамина D

Витамин D относится к группе жирорастворимых стероидов, регулирующих не только метаболизм кальция и фосфора, но и другие биологические процессы в организме человека [4,27]. В настоящее время известны 6 форм биологически активных веществ, объединенных в группу витамина D:

- Витамин D1 – сочетание эргокальциферола с люмистеролом (1:1)
- Витамин D2 – эргокальциферол
- Витамин D3 – холекальциферол
- Витамин D4 – 2,2-дигидроэргокальциферол
- Витамин D5 - ситокальциферол
- Витамин D6 – сигма-кальциферол [28].

Наиболее важными соединениями в этой группе являются витамин D2 (эргокальциферол) и витамин D3 (холекальциферол).

Образование витамин D2 происходит в клетках растений из эргостерола под действием ультрафиолетового излучения. С пищей он поступает в тонкий кишечник, где в присутствии желчи и жирных кислот происходит мицеллообразование. Далее эргокальциферол в составе хиломикронов транспортируется лимфатической системой в венозный кровоток. [29,30] Источником витамина D2 также могут быть его аналоги в форме различных лекарственных препаратов, однако в таком виде он проявляет крайне малую витаминную активность, в связи с чем практически не применяется для лечения дефицита витамина D [31].

В отличие от витамина D2 холекальциферол может синтезироваться в организме человека эндогенно из 7-дегидрохолестерола в мальпигиевом и базальном слое эпидермиса кожи. Синтез витамина D3 происходит в результате реакции фотолиза под действием ультрафиолетового света с длиной волны 280-310 нм [29,30].

При избыточном облучении кожи происходит конверсия 7-дегидрохолестерина в биологически неактивные люмистерол и тахистерол, при этом если возникнет необходимость, люмистерол может преобразовываться обратно в превитамин-D3 [30].

Активность синтеза витамина D3 сильно зависит от времени суток (с 9:00 до 16:00), сезона и широты, использования косметических средств с солнцезащитным фактором (СЗФ 15 уменьшает производство витамина D3 примерно на 99%), типа и пигментации кожи, возраста человека (после 65 лет уровень витамина D3 в организме человека уменьшается более чем в 4 раза, что связано со снижением концентрации 7-дегидрохолестерола в эпидермисе) [5].

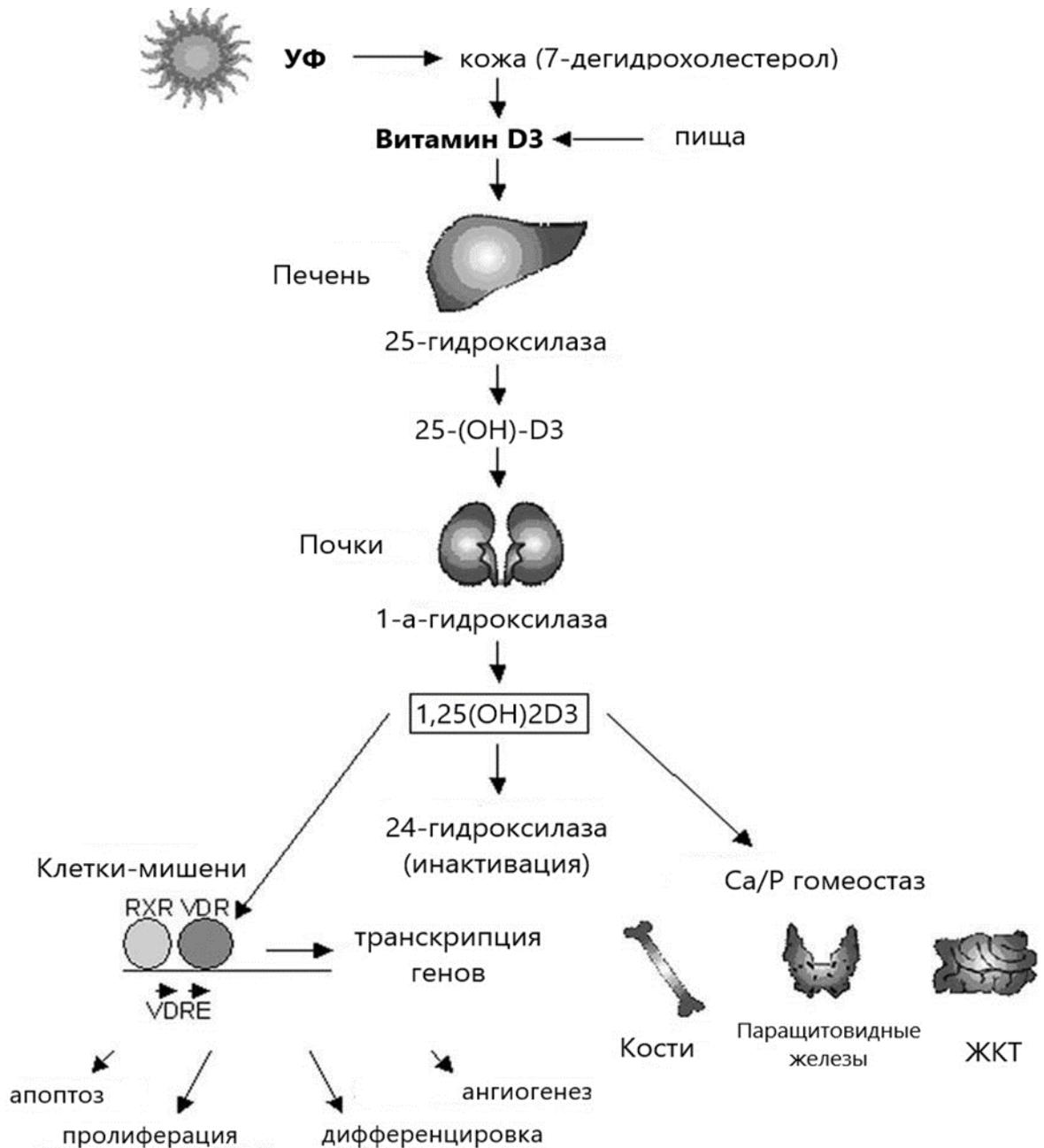
Помимо синтеза в эпидермисе, холекальциферол может поступать в организм человека алиментарным путем. Основными источниками витамина D3 являются жирные сорта рыбы, молоко и яйца. Однако, чтобы удовлетворить ежедневную потребность в витамине D, необходимо потреблять ежедневно около 40 яиц, 2,5 литра молока или 300 г жирной рыбы [2,30].

В исследованиях показано, что при воздействии ультрафиолетовых лучей на кожу содержание витамина D3 в крови увеличивается так же, как после приема внутрь 10 000 МЕ витамина D3 [32]. При этом в отличие от приема витамина D3 в форме лекарственных средств при длительной инсоляции развитие гипервитаминоза не происходит благодаря блокированию поступления избытка витамина D из кожи в кровотоки и трансформации его в неактивные соединения [29].

Основные процессы биотрансформации витамина D происходят в коже, печени и почках (Рисунок 1). Для реализации биологических эффектов неактивная форма витамина D должна пройти ряд метаболических преобразований до 1,25-дигидроксивитамина D

(1,25(OH)2D3, кальцитриола), который является конечным и самым активным метаболитом витамина D [30].

Рисунок 1. Схема метаболизма витамина D и основных эффектов его действия [15].



В крови витамин D связывается с витамин D-связывающим белком (vitamin D binding protein - VDBP) и альбумином, около 70% его поступает в печень для дальнейшей биотрансформации, а остальная часть депонируется в жировой ткани. У человека выделяют 3 основных циркулирующих варианта VDBP: Gc-белок (Glycoprotein) вида 1F, C2, и 1S. Полиморфизм этих белков отличается у лиц разных этнических групп. Например, вариант Gc1F чаще встречается у лиц негроидной расы, им чаще ставят диагноз дефицит витамина D, но по сравнению с лицами европеоидной расы они имеют более высокую минеральную плотность костной ткани и более низкий риск переломов [29].

Исследования на модели мышей с дефицитом VDBP привели к новому пониманию его роли в метаболизме и действии витамина D. В экспериментах было показано, что мыши с выключенным геном VDBP имели значительно более низкие сывороточные уровни кальцидиола и кальцитриола, чем мыши дикого типа, но при этом уровни кальция и паратгормона в сыворотке таких мышей оставались нормальными. Схожее явление наблюдалось и у пациентов с пониженным уровнем VDBP - уровень кальция в сыворотке крови также был нормальным. Было высказано предположение, что поддержание нормального уровня кальция в сыворотке у мышей с выключенным геном VDBP может быть обусловлено способностью рецепторов витамина D концентрировать 1,25-дигидроксикальциферол в тканях, что приводит к транскрипционной регуляции генов, участвующих в поддержании гомеостаза кальция. [30]

Неактивная форма витамина D транспортируется в печень, где в купферовских клетках под действием мембранного фермента семейства цитохрома P450 25-гидроксилазы (CYP3A4) идет процесс гидроксилирования холекальциферола и эргокальциферола и образуется первый активный метаболит — 25-гидроксивитамин D (25(OH)D, кальцидиол). Также показано, что в реакции гидроксилирования

холекальциферола до 25-гидроксихолекальциферола задействованы изоферменты цитохрома P-450: CYP2C9 и CYP2D6. [29,30]

25(OH)D считается наиболее точным индикатором уровня витамина D, что обусловлено длительным периодом полувыведения метаболита (около 3 недель) и регуляцией его синтеза в печени субстратом. [1] Таким образом, кальцитриол является транспортной формой витамина D, отражает скорость его накопления как при эндогенном синтезе, так и при алиментарном поступлении из пищи и препаратов.

Второй этап метаболизма происходит в почечной ткани. Комплекс «кальцитриол-витамин-D-связывающий белок» взаимодействует с рецепторами нефротелия проксимальных канальцев — мегалином и кубилином, которые реабсорбируют 25-гидроксихолекальциферол из клубочкового фильтрата. На данном этапе реакция гидроксирования осуществляется 1 α -гидроксилазой (CYP27B1) до биологически высокоактивного метаболита кальцитриола (1,25(OH)₂D₃), который по своей активности в 10-100 раз превышает активность кальцитриола [30].

Кальцитриол содержится в плазме в концентрациях до 1000 раз ниже, чем 25(OH)D, и имеет период полувыведения около 4 часов. Его содержание в крови строго лимитируется другими факторами, участвующими в обмене кальция и фосфора. При дефиците витамина D вследствие развития вторичного гиперпаратиреоза концентрация 1,25(OH)₂D₃ находится в пределах нормальных значений или даже превышает их. Кроме того, уровень 1,25(OH)₂D₃ в плазме не отражает запасы витамина D в организме, и поэтому не рекомендуется для мониторинга статуса обеспеченности организма витамином D. [1,4]

В почках происходит и инактивация активной формы витамина D 24-гидроксилазой до кальцитроевой кислоты. Метаболиты витамина D выводятся с желчью в кишечник, где примерно 15-30% подвергается

обратному всасыванию (энтерогепатическая циркуляция), остальная часть выводится вместе с содержимым кишечника [30].

В настоящее время имеются данные о локальном образовании активной формы витамина D с помощью изофермента цитохрома P-450 CYP27A1 и митохондриального энзима CYP27B1 в эпителиальных клетках, костной ткани, эндотелии сосудов, паратиреоидных железах, слизистой оболочке кишечника и других тканях. [29]

1.3. Регуляция метаболизма витамина D

Широкий спектр влияния витамина D на самые различные процессы в организме требует жесткой регуляции биодоступности, активации и дезактивации посредством изменения экспрессии ферментов, участвующих в его метаболизме. Так, например, при низком поступлении кальция и фосфатов из пищи происходит повышение продукции паратгормона (ПТГ), который индуцирует транскрипцию 1 α -гидроксилазы. 1,25-дигидроксиголекальциферол, в свою очередь, подавляет продукцию ПТГ и синтез 1 α -гидроксилазы также на уровне транскрипции. Синтез 24-гидроксилазы, наоборот, стимулируется кальцитриолом и ингибируется низкой концентрацией кальция и ПТГ в крови. [29,30,33]

В настоящее время одним из факторов регуляции также рассматривается фактор роста фибробластов 23 (FGF23) [34]. FGF23 является членом подсемейства эндокринных факторов роста фибробластов, которые принимают участие в различных биологических процессах, включая эмбриональное развитие, рост клеток, морфогенез, а также в опухолевом росте и инвазии. FGF23 синтезируется остеобластами и остеокластами костной ткани, в небольшом количестве также экспрессируется в слюнных железах, желудке, скелетных мышцах, головном мозге, молочных железах, печени и сердце. FGF23 опосредует свои биологические эффекты путем связывания и активации на

поверхности клеток-мишеней со своими специфическими рецепторами FGFR (FGFR1, FGFR3 и/или FGFR4) в присутствии ко-фактора Klotho. [35]

Основная функция FGF23 заключается в подавлении почечной реабсорбции фосфатов путем регуляции натрий-зависимого фосфат ко-транспортера NaPi2a и NaPi2c в нефротелии проксимальных канальцев, что способствует развитию фосфатурии и гипофосфатемии. Также FGF23 подавляет экспрессию интестинального натрий-фосфатного транспортера NPT2b, тем самым уменьшая всасывание фосфатов в кишечнике. Регуляция метаболизма витамина D FGF23 осуществляется, путем ингибирования 1α -гидроксилазы и стимуляции образования 24-гидроксилазы. [30,34,35]

В исследованиях на животных было обнаружено, что генетически модифицированные мыши, в организме которых уровень FGF23 был значительно повышен, демонстрировали выраженную гипофосфатемию, низкие уровни $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке и развитие рахита или остеомалации. [30,35]

Кроме того, в регуляции процессов образования и элиминации витамина D в организме участвуют кальцитонин, пролактин. Известно, что кальцитонин угнетает активность остеокластов при повышении концентрации кальция в крови, при этом в условиях, когда уровень кальция находится в пределах средних значений, кальцитонин индуцирует синтез $1,25$ -дигидроксиголекальциферола, что может иметь физиологическое значение во время лактации, когда увеличивается потребность в кальции. Недавние исследования показали прямое действие кальцитонина на транскрипцию гена 1α -гидроксилазы в почках посредством транскрипционного фактора C/EBP β (CCAAT enhancer-binding protein-b) и комплекса ремоделирования хроматина SWI/SNF (SWItch/Sucrose Non-Fermentable) в течение периода лактации. [30,34]

Также было высказано предположение, что пролактин, уровень которого также повышен во время лактации, может стимулировать выработку $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Имеются данные, свидетельствующие, что бромкриптин, который подавляет секрецию пролактина гипофизом, значительно снижает уровни кальцитриола в плазме у лактирующих животных, а недавние исследования показали, что пролактин также оказывает прямое влияние на транскрипцию гена 1α -гидроксилазы. [30]

Также исследуется роль половых гормонов, но пока имеются данные о стимуляции выработки кальцитриола и подавлении образования $24,25$ -дигидроксихолекальциферола эстрогенами у различных видов птиц, в отношении млекопитающих видов вопрос остается открытым. [30]

1.4. Рецептор витамина D

Реализация эффектов витамина D осуществляется путем взаимодействия со специфическими рецепторами-мишенями. Различные исследования рецепторов витамина D (VDR) у некоторых других видов позвоночных животных (VDR был обнаружен у млекопитающих, птиц, амфибий и рыб с кальцинированным скелетом) подтвердили, что $1,25$ -дигидроксихолекальциферол функционирует путем связывания и активации ядерного транскрипционного фактора, как стероидные и тиреоидные гормоны, в связи с чем в настоящее время витамин D рассматривается как D-гормон [16]. Около 3% генома человека (около 1000 генов) транскрипционно регулируются витамином D.

С помощью молекулярно-генетических и иммуноцитохимических методов экспрессия VDR была обнаружена почти во всех тканях человеческого организма, исключение составляют эритроциты, поперечнополосатые миоциты и некоторые высоко дифференцированные клетки головного мозга, такие как клетки Пуркинье мозжечка [16].

VDR локализуется внутри клетки и относится к семейству лиганд-чувствительных регуляторов транскрипции, к этой группе также принадлежат рецепторы ретиноидов, рецепторы тиреоидных гормонов, рецепторы эстрогенов и андрогенов [36,37]. Механизм действия основан на присоединении молекулы гормона к гормон-связывающему домену рецептора, за счет чего происходит его активация и перемещение в ядро клетки. Далее происходит распознавание регуляторной последовательности гена-мишени (лиганд-чувствительный элемент гена) с помощью ДНК-связывающего домена у активированного рецептора и модуляция транскрипции, таким образом изменяется синтез белков, осуществляющих реализацию соответствующих физиологических и биохимических реакций [37,38].

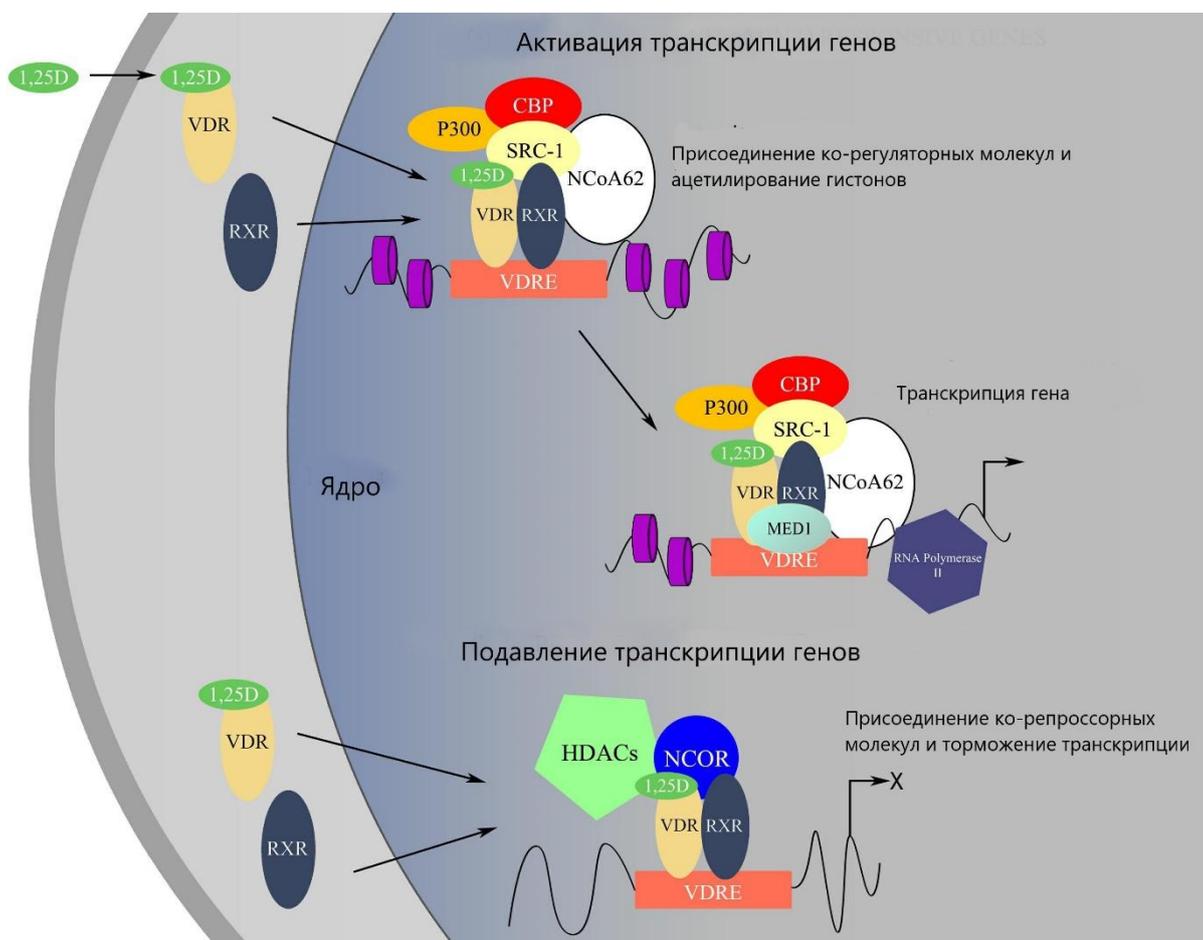
Связывание лиганда 1,25-(OH)D с VDR, инициирует гетеродимеризацию с X-рецептором ретиноевой кислоты (RXR). Далее происходит взаимодействие комплекса VDR-RXR с VDRE (VDRE – vitamin D response element - специфическая последовательность ДНК, расположенная в промоторной области чувствительных к витамину D генов) инициирует образование большого белкового комплекса, который включает в себя различные корегуляторные молекулы: SRC-1, NCoA62, CBP, P300 MED1. Такой комплекс активирует транскрипцию гена главным образом посредством ремоделирования хроматина и активации РНК-полимеразы II (Рисунок 2). Кроме того, гетеродимер VDR-RXR также может взаимодействовать с молекулами-корепрессорами (NCOR, HDACs), тем самым уменьшая экспрессию генов, так, например происходит с геном паратиреоидного гормона. Таким образом, через внутриклеточный рецептор витамина D опосредуется геномный тип ответа (Рисунок 2). [34,37,39,40]

Однако стало известно, что также существует VDR, связанный с инвагинациями цитоплазматической мембраны (MAARS - membrane

associated rapid response steroid-binding), через связь витамина D с которым происходит негеномный ответ, или так называемый быстрый ответ (rapid response), заключающийся в активации вторичных мессенджеров и сигнальных каскадов, некоторые из которых также могут приводить к изменению экспрессии генов. [34,39]

При этом молекула 1,25-гидроксиголекальциферола имеет две изоформы: 6-s-cis- и 6-s-trans-конформация. Через соединение витамина D в 6-s-trans-конформации с рецептором опосредуется геномный путь ответа, соответственно, через 6-s-cis-конформацию – быстрый ответ. [37]

Рисунок 2. Пути VDR-опосредованной регуляции генов [40]



1.5. Эффекты витамина D

Традиционно считалось, что роль витамина D заключается в регуляции обмена кальция и фосфора, однако накопленные данные исследований *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о ряде «неклассических» эффектов витамина D [5].

Основной биологический эффект витамина D – поддержание гомеостаза концентрации кальция и фосфатов в плазме крови, путем увеличения их абсорбции в кишечнике, реабсорбции в почечных канальцах и влияния на костную ткань [33,40].

В кишечнике витамин D входит в энтероциты и индуцирует синтез белка, связывающего кальций - кальбиндин-D9k. Кальбиндин связывается с микротрубочками, чтобы облегчить транспортировку кальция через энтероцит. Выделение кальция из кишечника также зависит от индуцированной кальцитриолом экспрессии кальциевого насоса АТФ-зависимой плазматической мембраны (PMCA1b). [33,40]

В дистальных извитых канальцах нефрона витамин D увеличивает синтез кальбиндина, активность кальциевых каналов в апикальной клеточной мембране (TRPV5) и Ca-АТФазы, отвечающих за активный транспорт кальция, а в проксимальных извитых канальцах стимулирует пассивную реабсорбцию кальция.

В костной ткани витамин D стимулирует модифицирует функции остеобластов, повышает минерализацию костей за счет образования малорастворимого цитрата кальция. В различных исследованиях было продемонстрировано, что 1,25-(ОН)D увеличивал экспрессию гена RANKL, который является ключевым регулятором дифференциации остеокластов. [40]

Кроме того, в парацитовидных железах активный метаболит витамина D регулирует транскрипцию гена ПТГ и пролиферацию клеток. [28]

Витамин D имеет широкое влияние на функции иммунокомпетентных клеток, в связи с чем в настоящее время активно исследуется его роль в развитии различных аутоиммунных заболеваний, таких как сахарный диабет 1 типа, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, рассеянный склероз, болезнь Крона [5]. Кроме того, исследователи считают, что витамин D имеет антипролиферативное, антиангиогенное действие [6,7].

1.6. Роль витамина D в патогенезе эндометриоза

По данным различных исследователей дефицит витамина D может играть ключевую роль в патогенезе акушерско-гинекологических заболеваний, таких как бесплодие, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, синдром поликистозных яичников, миома матки, эндометриоз [9,11-14].

Экспрессия VDR была отмечена во всех органах женской репродуктивной системы, включая органы центральной регуляции (кора больших полушарий, гипоталамус и гипофиз) и периферические органы (яичники, матка, плацента во время беременности) [9].

Эндометриоз – это эстроген-зависимое хроническое заболевание, при котором за пределами нормальной слизистой оболочки матки происходит доброкачественное разрастание ткани, сходной по своей структуре и функциональной активности с эндометрием [41,42].

Существует несколько теорий патогенеза эндометриоза. Наиболее широко признанной является имплантационная теория Сэмпсона: ежемесячно во время менструации эндометриальные клетки через фаллопиевы трубы попадают в брюшную полость и в последующем могут имплантироваться в брюшину, при этом избегая элиминации иммунокомпетентными клетками [43]. Завершительным этапом образования гетеротопического очага является его васкуляризация,

которая осуществляется под влиянием фактором роста эндотелия сосудов (VEGF – vascular endothelial growth factor).

Mariani et al. [18] первыми показали в модели на мышах, что селективный агонист VDR - элокальцитол – уменьшал общий вес эндометриодных гетеротопий до 70%. Также было показано, что элокальцитол снижает адгезионную способность клеток эндометрия мыши и имеет значительно выраженную антипролиферативную и противовоспалительную активность. В эксперименте у мышей было отмечено снижение количества макрофагов и уровня IL-1 в перитонеальной жидкости, которые обеспечивают развитие хронической воспалительной реакции в патогенезе эндометриоза.

В работе M. A. Abbas et al. [17] в эндометриодной модели на крысах применение витамина D приводило к уменьшению размеров гетеротопий на 48,8%.

B. Yildirim et al. [19] в своем исследовании показали, что использование 1,25(OH)₂D₃ приводит к регрессу эндометриодных имплантов в модели на крысах посредством модуляции тканевого ангиогенеза и изменения активности металлопротеиназ – ферментов, которые участвуют в деградации межклеточного матрикса, тем самым способствуя адгезии и инвазии клеток отторгнувшегося эндометрия в мезотелий. Животные были разделены на 3 группы. В первой группе исследовалась возможность применения витамина D в качестве профилактики развития эндометриоза: сразу после выполнения операции была начата терапия витамином D. Во второй группе терапия витамином D была начата только после подтверждения жизнеспособности эндометриодных имплантов. В третьей группе никакой терапии не проводилось. Было обнаружено, что средний вес и объем гетеротопий, активность VEGF и матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) в группах 1 и 2 были значительно ниже, чем у контрольной группы, а уровень

активности тканевого ингибитора металлопротеиназ-2 (ТИМП-2), наоборот, был значительно ниже в контрольной группе.

В исследовании Agic et al. [15] показали значительно более высокий уровень экспрессии VDR и 1α -гидроксилазы в образцах эндометриодных гетеротопий, чем в здоровом эндометрии, также исследовался уровень 25(OH)D в сыворотке крови больных эндометриозом женщин и здоровых женщин группы контроля, однако статистических различий получено не было.

Delbandi A. et al. [60] исследовали влияние витамина D на процессы адгезии, инвазии, пролиферации и апоптоза, а также на продукцию цитокинов и ангиогенный потенциал в клетках эндометрия и эндометриоидных гетеротопий. Было обнаружено, что витамин D значительно увеличивал клеточную адгезию, но при этом снижал инвазию ($P = 0,026-0,031$) и пролиферацию клеток. Кроме того, исследователи наблюдали снижение синтеза IL-6 в эндометриоидных гетеротопиях. Также было показано значительное снижение экспрессии гена Bcl-2 в нормальном эндометрии и генов Bcl-xL и VEGF-A в эндометрии (гены Bcl-2 и Bcl-xL кодируют белки-регуляторы апоптоза).

Генетические изменения в гене VDR могут приводить к важным дефектам активации генов, которые в основном влияют на иммунную функцию. Vilarino F. et al. [44] исследовали взаимосвязь между эндометриозом, бесплодием и полиморфизмом гена VDR, но данный фактор оказался не значимым в патогенезе эндометриоза.

Данные, представленные в работе Somigliana et al. [24] показали, что по сравнению с контрольной группой здоровых женщин у женщин, страдающих эндометриозом уровень 25(OH)D в крови выше: 20.4 ± 11.8 нг/мл и 24.9 ± 14.8 нг/мл соответственно ($p=0,05$). Однако этот показатель как у здоровых женщин, так и у женщин с эндометриозом соответствовал

недостаточности витамина D. Концентрация 1,25(OH)2D3 также была выше в основной группе, но разница не была статистически значимой. В работе были обнаружены достоверные различия уровня 1,25(OH)2D3 в крови женщин основной группы в зависимости от стадии распространения эндометриоза.

С другой стороны, M. Miyashita et al. [23] в своем исследовании отметили, что сывороточный уровень 25(OH)D значительно ниже у пациентов с эндометриозом, чем у группы контроля. Кроме того, было установлено, что уровень витамина D обратно коррелирует со степенью тяжести эндометриоза. Также исследования *in vitro* на культуре клеток, полученных при удалении эндометриоидных кист, показали, что применение 1,25(OH)D3 значительно уменьшал экспрессию IL-8 и активность простагландинов, индуцированные действием IL-1 β и TNF- α , было отмечено снижение активности ММП-2 и ММП-9. Под действием 1,25(OH)D3 выявлялось снижение количества жизнеспособных эндометриоидных клеток.

Данные, полученные Harris et al. [20] в крупном проспективном исследовании 70556 американских женщин, свидетельствуют об обратной корреляции между концентрацией 25(OH)D в крови и риском развития эндометриоза.

Тем не менее, результаты, продемонстрированные Hartwell et al. [22], также оказались противоречивыми. В исследовании сообщалось о значительно более высоком уровне 1,25(OH)2D3 у женщин с эндометриозом, статистически значимых различий уровней 25(OH)D в крови обеих групп обнаружено не было, но выборка в данном исследовании была относительно небольшой.

Ciavattini et al. выявили в группе женщин с низким уровнем витамина D в крови больший диаметр эндометриомы яичника, чем у женщин с нормальным уровнем 25(OH)D [21].

В своей работе Borkowski et al. [45] обнаружили, что концентрация VDBP в плазме женщин с эндометриозом выше, чем у здоровых, тогда как тенденция уровня VDBP в перитонеальной жидкости была противоположной. Однако различия оказались статистически не значимы.

Другое исследование, в котором определялась корреляция между уровнем VDBP и эндометриозом, было выполнено Faserl et al. [46]. Они пришли к выводу, что концентрация витамина D-связывающего белка была выше у всех пациентов с эндометриозом по сравнению с контрольной группой. Авторы предположили, что полиморфизм гена VDBP может оказывать влияние на патогенез эндометриоза: наличие варианта гена GC-2 делает невозможным активировать фагоцитоз у макрофагов в такой степени, чтобы не позволять эндометриоидной ткани внедряться в мезотелий брюшины.

В современном медицинском сообществе считается, что в патогенезе эндометриоза важное значение имеет местное нарушение иммунитета. Известно, что нарушается баланс противовоспалительных и провоспалительных цитокинов, что обеспечивает персистенцию патологического процесса, а также происходит поляризация иммунного ответа по Th2-типу, в результате чего клеточно-опосредованный иммунный контроль пролиферации и роста клеток в эндометриоидных гетеротопиях становится неэффективным [42].

VDR экспрессируется в большинстве клеток иммунной системы, включая активированные CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки [30,47]. По данным Baeke et al. у незрелых Т-лимфоцитов наблюдаются очень низкие уровни экспрессии VDR, она

увеличивается при активации Т-клеток [48]. В противоположность этому дифференцировка моноцитов в макрофаги и дендритные клетки сопровождается уменьшением VDR-экспрессии.

Витамин D стимулирует реакции врожденного иммунитета путем усиления хемотаксиса, фагоцитоза макрофагов и продуцирования противомикробных белков [5].

На уровне антиген-презентирующих клеток кальцитриол ингибирует поверхностную экспрессию МНС-II и синтез ко-стимулирующих молекул (CD40, CD80, CD86), продуцирование IL-12, IL-23, тем самым блокируя дифференцировку дендритных клеток, превращение Th0 в Th1 и Th17. При этом повышается продукция IL-10, стимулирующего противовоспалительную активность, и хемокина MIP-3 α , участвующего в активации Т-супрессоров (Treg). [47,48]

Almerighi et al. показали, что витамин D снижает синтез провоспалительных цитокинов в моноцитах, включая IL-1, IL-6, TNF- α , IL-8 и IL-12 [49].

Кроме того, 1,25(OH) $_2$ D непосредственно подавляет активность Th1 и Th17, ингибируя продукцию IL-2 и IFN-g (Th1), IL-17 и IL-21 (Th17). Также путем увеличения выработки IL-4 он активирует Th2-реакции. [5,47,48]

Витамин D индуцирует апоптоз В-лимфоцитов, блокирует образование плазматических клеток, продукцию IgG и IgM. [47]

Существует неопластическая теория патогенеза эндометриоза, основанная на схожести образования гетеротопий и опухолевого процесса. Эндометриоидные очаги обладают автономностью синтеза факторов роста и резистентностью к антипролиферативным сигналам и сигналам к

апоптозу. Также в гетеротопиях наблюдается ангиогенез, который обусловлен экспрессией собственных факторов роста. [42]

Эпидемиологические исследования показывают, что низкий уровень витамина D в крови связан с более высокой частотой развития злокачественных опухолей. Антинеопластическая активность 1,25-(OH)₂D была показана как *in vitro*, так и *in vivo* при раке толстой кишки, молочной железы и предстательной железы. [5,36]

В недавних исследованиях было показано, что витамин D осуществляет регуляцию клеточной пролиферации, стимулирует созревание клеток и их дифференцировку [40]. В большинстве типов клеток, которые экспрессируют VDR, взаимодействие с 1,25-(OH)₂D приводит к остановке клеток в фазе G₀ / G₁ клеточного цикла. [6,7]

1,25(OH)₂D₃ снижает экспрессию циклинов (D1, E, A) и циклин-зависимых киназ, отвечающих за смену фаз клеточного цикла, при этом повышает экспрессию белка p21, который ингибирует циклин-зависимую протеинкиназу, снижает неконтролируемую пролиферацию клеток. [6,7]

Витамин D может также ингибировать сигнальные пути, инициированные такими факторами роста как: TGF, EGF, VEGF, IGF, простагландинами, тем самым тормозит пролиферацию клеток, индуцирует апоптоз, оказывает антиангиогенный эффект. [6,36]

В нескольких исследованиях было доказано, что 1,25(OH)₂D₃ ингибирует экспрессию циклооксигеназы-2 и усиливает экспрессию 15-гидрокси-простагландин-дегидрогеназы (15-PGDH), что тормозит синтез простагландинов и, следовательно, приводит к замедлению процессов ангиогенеза [7].

Кроме того, доказано, что 1,25-(OH)₂D снижает активность сериновых протеиназ и металлопротеиназ, ответственных за инвазию клеток [7].

Известно, что активные метаболиты витамина D оказывают влияние на сигнальный путь Wnt - один из внутриклеточных сигнальных путей животных, регулирующий эмбриогенез, дифференцировку клеток и развитие злокачественных опухолей. Также в настоящее время получены данные о взаимодействии витамина D и белков класса forkhead box O (FOXO), которые являются важными факторами транскрипции и участвуют во многих клеточных процессах, начиная от клеточной смерти до подавления опухолевой активности [16].

Эндометриоз является эстроген-зависимым заболеванием: в гетеротопиях наблюдается повышенная экспрессия ароматаз, это приводит к усилению синтеза эстрогена в эндометриоидной ткани, что способствует выживанию и пролиферации очагов [42].

Витамин D является одним из важных факторов синтеза половых гормонов в яичниках, что было показано в исследовании K. Kinuta et al. [10] на линии крыс с отсутствием экспрессии VDR. У самок отмечалась гипоплазия матки и нарушение фолликулогенеза. По сравнению с мышами дикого типа наблюдалось снижение активности ароматазы в тканях яичника на 24%, также была снижена и экспрессия генов ароматазы. Фертильность крыс с дефицитом витамина D оказалась снижена на 75%, что было обусловлено не гипокальциемией, а непосредственно прямым эффектом витамина D на функцию гонад. Эти изменения сопровождалось повышением уровней ФСГ и ЛГ, что свидетельствует о развитии гипегонадотропной недостаточности яичников у таких мышей. Так же прямая стимуляция синтеза эстрадиола, эстрогена и прогестерона в клетках яичника витамином D была показана в исследовании *in vitro* [50].

Одним из частых симптомов в клинической картине эндометриоза является бесплодие. Основными механизмами нарушения фертильности при генитальном эндометриозе считаются изменение состава перитонеальной жидкости, нарушения овуляции и имплантации [51].

В эндометрии женщин с эндометриозом была выявлена низкая экспрессия специфических маркеров имплантации, в частности гена *HOXA10* [52]. В исследовании Du H. et al. была показана прямая транскрипционная активация гена *HOXA10* при воздействии витамина D [53].

Согласно последним данным, витамин D регулирует чувствительность гранулезных клеток к фолликулостимулирующему гормону (ФСГ) путем снижения экспрессии ФСГ-рецептора [54]. Также VDRE был обнаружен в промоторной области его гена антимюллерова гормона (АМГ) [55]. Merhi Z. et al. показали, что при низкой концентрации 25(OH)D в фолликулярной жидкости характерно повышение уровня АМГ и экспрессии АМГ-рецептора 2-го типа, в результате чего происходит торможение фолликулогенеза [56].

Ozkan et al. исследовали группу из 84 женщин в циклах ЭКО (экстракорпоральное оплодотворение) и обнаружили положительную корреляцию между уровнем витамина D в сыворотке крови и фолликулярной жидкости и вероятностью наступления беременности [57]. Аналогичные результаты при наблюдении за исходами у пациентов при использовании ВРТ (вспомогательные репродуктивные технологии) были получены и другими исследователями [54]. По мнению Rudick et al. [58], увеличение частоты наступления беременности в циклах ЭКО у женщин с адекватным уровнем витамина D связано с его влиянием на качество эндометрия, а не эмбрионов. В последующих исследованиях было доказано, что при дефиците витамина D толщина эндометрия не достигает оптимальных значений для наступления беременности [54].

Кроме бесплодия одним из основных симптомов эндометриоза является болевой синдром, который проявляется дисменореей, диспареунией или хронической тазовой болью и значительно снижает качество жизни женщины [42]. Lasco et al. установили, что витамин D при

однократном приеме в дозе 300 000 МЕ статистически значимо снижает болевой синдром у женщин с первичной дисменореей [59].

Таким образом, представленные данные исследований свидетельствуют о связи дефицита витамина D и эндометриоза, однако точные механизмы этого взаимодействия требуют дальнейшего изучения. В большинстве научных источников описываются противовоспалительный, антипролиферативный и иммуномодулирующий эффекты витамина D, что позволяет рассматривать его в качестве дополнительной симптоматической терапии эндометриоза и возможной первичной профилактики акушерско-гинекологических патологий.

Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

Исследование проводилось на основании ретроспективного анализа историй болезни пациентов на базе кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивных технологий в Центре исследования эндометриоза НИИ АГиР им. Д.О. Отта.

Всего в исследование были включены 52 женщины.

Основную группу составили 35 женщин. Критериями включения были возраст от 18 до 45 лет и диагноз НГЭ, подтвержденный при лапароскопическом и гистологическом исследовании.

Группу сравнения составили 17 женщин в возрасте от 18 до 45 лет, у которых в анамнезе и на момент исследования отсутствовали гинекологические заболевания.

Критериями исключения и для основной, и для группы сравнения были:

- прием поливитаминных комплексов, содержащих витамин D и его аналоги в течение последних 6 месяцев
- выезд в регионы и страны с высокой инсоляцией или посещение солярия в течение последних 6 месяцев
- беременность и лактация в течение последних 12 месяцев
- тяжелые заболевания других органов и систем

В группу сравнения так же не входили женщины, принимающие в течение последних 6 месяцев и на момент исследования любые гормональные препараты.

2.2. Методы исследования

1. Анкетирование

При формировании группы сравнения использовалась анкета, включающая в себя вопросы, направленные на отбор женщин, попадающих под критерии включения и исключения.

2. Клинико-anamнестический метод

Клинико-anamнестическое обследование женщин основной группы включало в себя ретроспективный анализ жалоб и анамнеза заболевания, анализ имеющихся в карте данных гинекологического осмотра, лабораторных и инструментальных исследований, а также изучение протоколов оперативных вмешательств и гистологического исследования.

Женщинам группы сравнения так же был выполнен сбор жалоб и анамнеза.

3. Методы объективного исследования

Женщинам группы сравнения был выполнен гинекологический осмотр и УЗИ органов малого таза на аппарате «Midray» в стандартном В-режиме.

4. Лабораторный метод

В крови всех женщин определялась транспортная форма витамина D - 25(OH)D. Исследование проводилось методом иммуноферментного анализа в плазме венозной крови, взятой натощак с 18 по 24 день менструального цикла. После забора крови пробирки центрифугировались на скорости 2500 оборотов/минуту в течение 15 минут.

В исследовании использовался набор «25-OH Vitamin D (total) ELISA» компании DRG International - твердофазный иммуноферментный анализ с ферментным связыванием, основанный на принципе конкурентного

Далее был добавлен ферментный субстрат, который обеспечивает цветную реакцию связанных компонентов. Через 15 минут реакция была остановлена добавлением останавливающего раствора в каждую лунку.

Спустя 10 минут после прекращения цветной реакции было произведено определение абсорбции в каждой лунке с помощью калибровочного считывателя.

Рисунок 3. Набор для определения концентрации 25(OH)D в плазме «25-OH Vitamin D (total) ELISA».



Помимо определения концентрации 25(OH)D в крови женщин группы сравнения также оценивался уровень прогестерона, для подтверждения наличия овуляции в текущем менструальном цикле.

5. Статистический метод

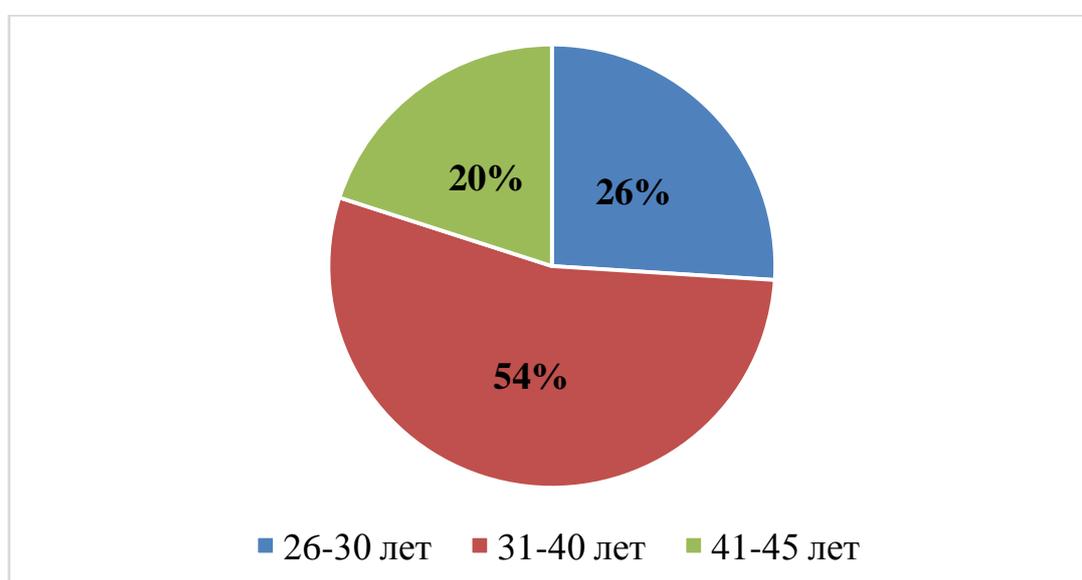
Полученные в ходе исследования данные заносились в таблицу Microsoft Office Excel 2016. Статистическая обработка результатов проводилась в программе Statsoft Statistica 10. Статистическая значимость различий оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента, также использовался однофакторный ANOVA-анализ (F-критерий). Оценка корреляций между признаками была выполнена с помощью вычисления коэффициента корреляции Пирсона. Критический уровень достоверности нулевой гипотезы был принят $p \leq 0,05$ ($p \leq 0,01$)

Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клинико-анамнестическая характеристика женщин с НГЭ

В основной группе из 35 женщин возраст варьировал от 26 до 45 лет (средний возраст - $34,5 \pm 0,9$ лет). В представленной совокупности более половины женщин с НГЭ (54%) составили группу возрастом от 31 до 40 лет, женщины в группе от 26 до 30 лет составили 26%, меньшую долю (20%) составили женщины от 41 до 45 лет (диаграмма 1).

Диаграмма 1. Распределение женщин основной группы по возрасту



При оценке распределения женщин основной группы по стадии распространения НГЭ (диаграмма 2) было выявлено, что большую долю составили женщины с тяжелой III-IV стадией (60%), меньшую – с I и II стадиями (40%).

Диаграмма 2. Распределение женщин основной группы по стадии распространения НГЭ

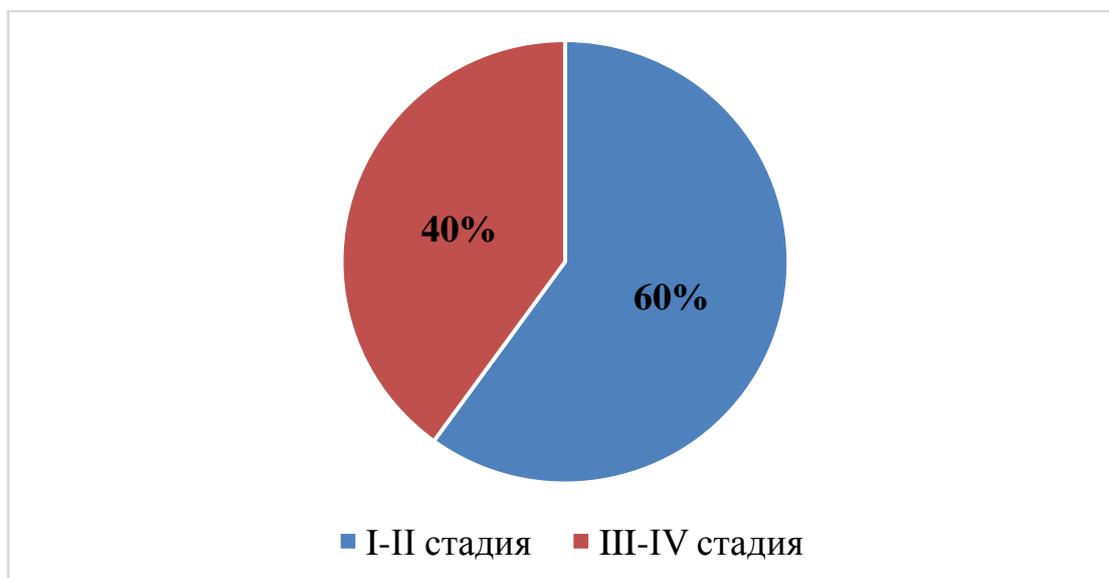


Таблица 1. Клинико-anamнестическая характеристика женщин основной группы

Признак	n	%
Болевой синдром	26	74
Бесплодие	17	49
Нарушение менструального цикла	7	20
Рецидива после комбинированного лечения	21	60
Сочетание НГЭ и аденомиоза	15	43

Как показано в таблице 1, самой частой жалобой при обращаемости женщин был болевой синдром (74%), проявляющийся альгоменореей, диспареунией или хронической тазовой болью. У половины женщин (49%) наблюдалось бесплодие, нарушения менструального цикла отмечались в 20% случаев. Более чем у половины женщин (60%) наблюдался рецидив заболевания после комбинированного лечения. Сочетание НГЭ с аденомиозом было выявлено в 43% случаев.

В связи с высокой частотой встречаемости болевого синдрома в основной группе было проанализировано распределение женщин с болевым синдромом по стадии распространения НГЭ.

Таблица 2. Распределение женщин основной группы с болевым синдромом по стадии распространения НГЭ

Стадия НГЭ	N=26	%
I	2	8
II	7	27
III	3	11
IV	14	54

Из таблицы 2 следует, что среди женщин с болевым синдромом в клинической картине наибольшую долю занимают пациентки с IV стадией распространения НГЭ (54%), а наименьшую - женщины с I стадией (8%). Женщины с II и III стадией распространения НГЭ встречаются в 27% и 11% случаев соответственно.

Бесплодие, как и болевой синдром, является одной из частых причин обращаемости пациенток с эндометриозом. Мы провели анализ распределения женщин с НГЭ по типу бесплодия.

Таблица 3. Распределение женщин основной группы по типу бесплодия

Бесплодие	N=17	%
Первичное	11	65
Вторичное	6	35

Данные таблицы 3 свидетельствуют, что большую долю среди женщин основной группы с бесплодием по данным анамнеза составляют пациентки

с первичным нарушением фертильности (65%). Вторичное бесплодие встречалось в трети случаев (35%).

Зачастую эндометриоз сочетается с различными гиперпластическими процессами. Из таблицы 4 следует, что в НГЭ в данной выборке сочетался с миомой матки в 11% случаев, как и гиперплазия эндометрия, у 14% женщин был выявлен полип эндометрия.

Таблица 4. Сочетание НГЭ и гиперпластических заболеваний.

Заболевание	n	%
Миома матки	4	11
Полип эндометрия	5	14
Гиперплазия эндометрия	4	11

Также у 11% (n=4) женщин в основной группе наблюдалась гиперпролактинемия.

Таблица 5. Характеристика соматического анамнеза женщин основной группы.

	n	%
Остеопенический синдром	6	17
Заболевания щитовидной железы	23	66
– аутоиммунный тиреоидит	9	39
– доброкачественная киста	3	13
– узловой нетоксический зоб	9	39
– фолликулярный рак	1	4
– субклинический гипотиреоз не уточненной этиологии	1	4

Как показано в таблице 5, в совокупности обследованных женщин в 17% случаев наблюдался остеопенический синдром. У 66% женщин с НГЭ в анамнезе имелись заболевания щитовидной железы, из которых у одной пациентки (4%) был фолликулярный рак, у 1 (4%) больной наблюдался субклинический гипотиреоз неуточненной этиологии, аутоиммунный тиреоидит и узловой нетоксический зоб встречались с одинаковой частотой в 39% случаях, у трех больных (13%) была обнаружена доброкачественная киста щитовидной железы.

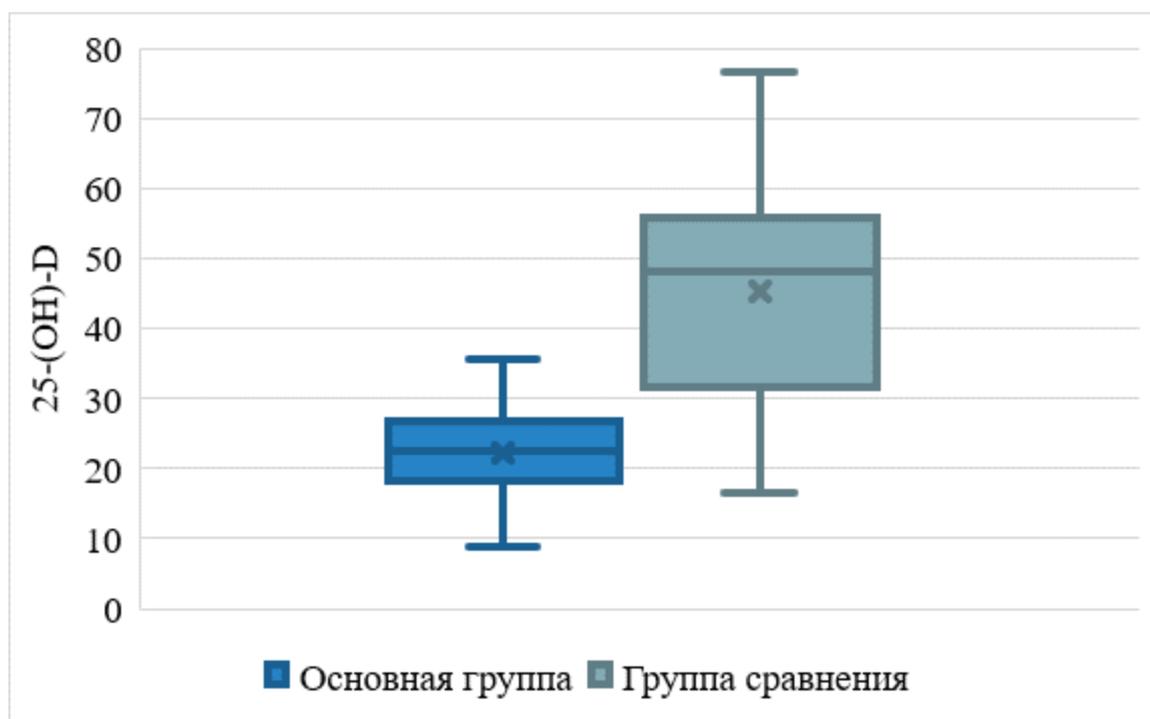
3.2. Результаты определения уровня прогестерона в крови женщин группы сравнения

В группе сравнения из 17 женщин возраст варьировал от 19 до 30 лет ($23,9 \pm 7,4$ лет). При оценке уровня прогестерона в крови с 18 по 24 день менструального цикла он варьировал от 1,46 до 70,97 нмоль/л ($27,5 \pm 5,8$ нмоль/л). У двух женщин наблюдалось повышение уровня прогестерона 66,5 и 70,97 нмоль/л соответственно.

3.3 Результаты определения уровня 25(ОН)D

Уровень 25(ОН)D в плазме крови основной группы варьировал от 8,59 до 35,5 нг/мл, в группе сравнения – от 16,36 до 76,56 нг/мл. Средний уровень витамина D у женщин основной группы ($22,01 \pm 1,09$ нг/мл) был достоверно ниже, чем в группе сравнения ($45,05 \pm 4,48$ нг/мл), р-критерий значимости менее 0,01. Результаты анализа представлены на диаграмме 3.

Диаграмма 3. Уровень витамина D в крови женщин основной группы и группы сравнения

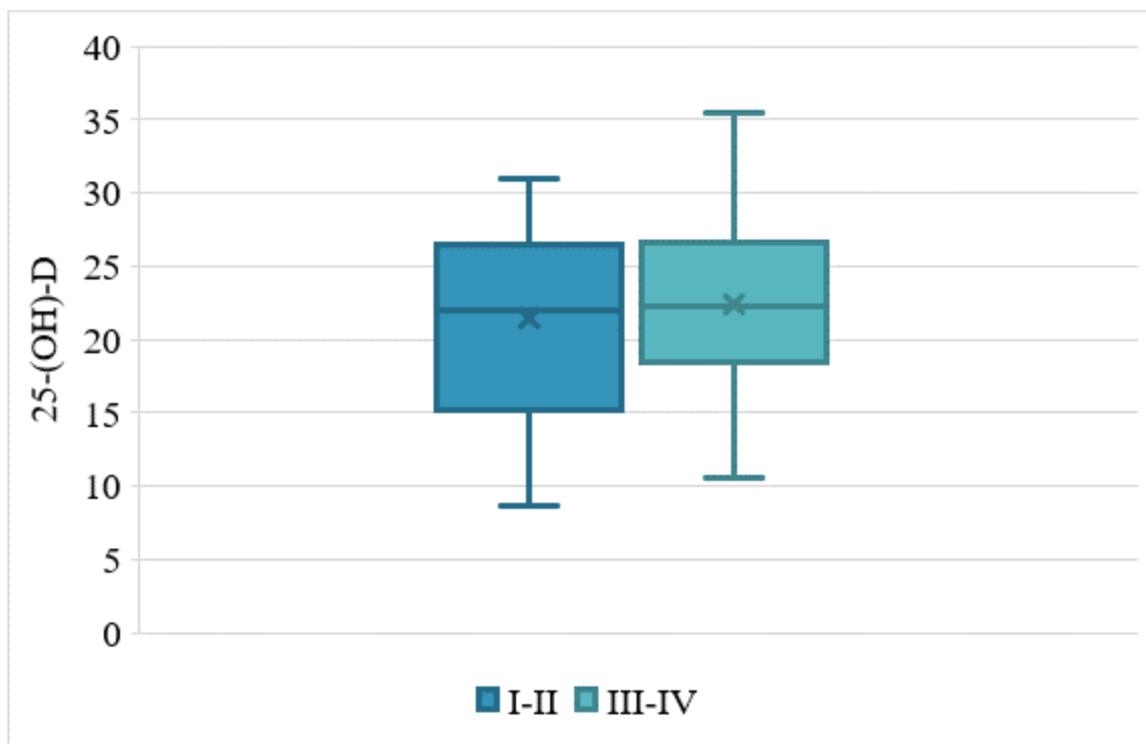


Проведенный анализ данного показателя у женщин с I-II и III-IV стадиями распространения НГЭ статистически значимых различий не выявил ($p > 0,05$). Однофакторный ANOVA-анализ также не показал достоверных различий. ($F > 0,05$, $p > 0,05$). Результаты анализа представлены в таблице 6 и на диаграмме 4.

Таблица 6. Уровень витамина D в крови женщин с I-II и III-IV стадией НГЭ.

	I-II стадия НГЭ	III-IV стадия НГЭ
25(OH)D, нг/мл	21,47 ± 1,89	22,37 ± 1,41

Диаграмма 4. Уровень витамина D в крови женщин с I-II и III-IV стадией НГЭ.

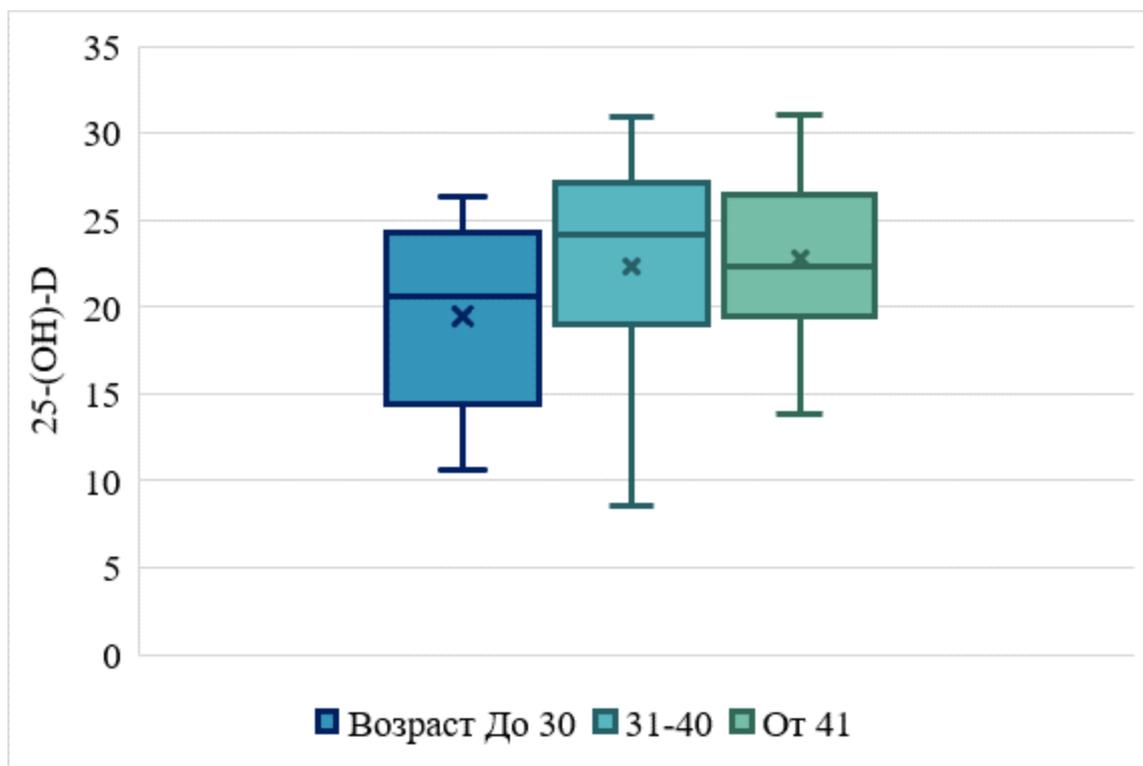


Проведенный однофакторный ANOVA-анализ не выявил достоверных различий концентрации 25(OH)D в крови женщин в трех возрастных группах ($F > 0,05$, $p > 0,05$). Результаты анализа представлены в таблице 7 и на диаграмме 5.

Таблица 7. Уровень витамина D в разных возрастных группах женщин с НГЭ.

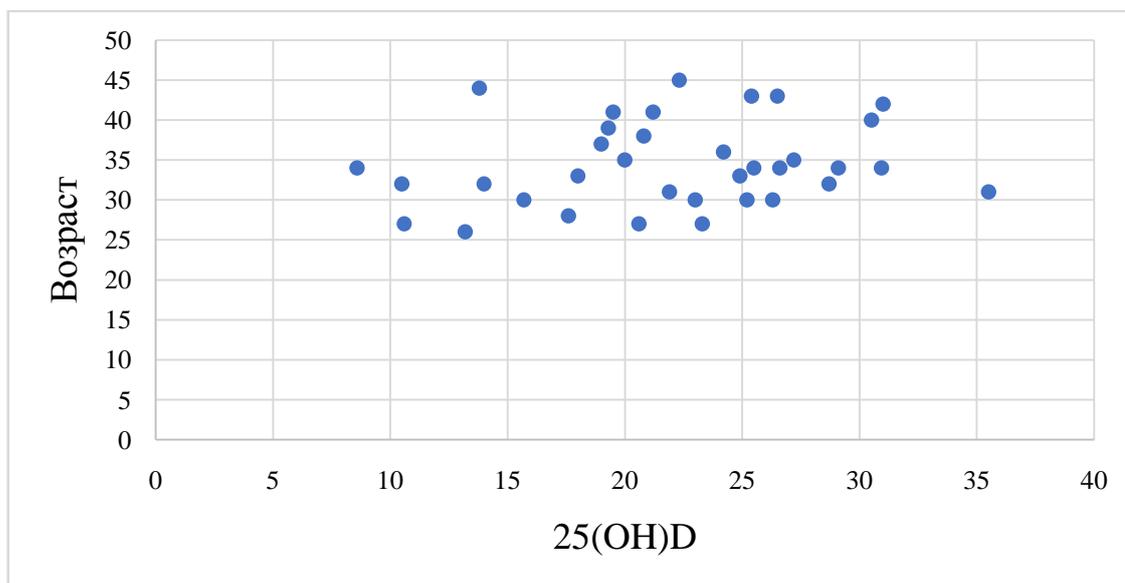
Возраст	До 30 лет	31-40 лет	41-45 лет
25(OH)D, нг/мл	19,50 ± 1,95	22,38 ± 1,52	22,82 ± 2,25

Диаграмма 5. Уровень витамина D в разных возрастных группах женщин с НГЭ.



Далее был проведен корреляционный анализ между показателями концентрации 25(OH)D и возрастом у женщин основной группы. Выявленная прямая слабая связь между исследуемыми признаками статистически не значима (коэффициент корреляции Пирсона $r=0.191$, $p>0,05$). Результаты анализа представлены на диаграмме 6.

Диаграмма 6. Зависимость уровня витамина D в крови от возраста в основной группе.

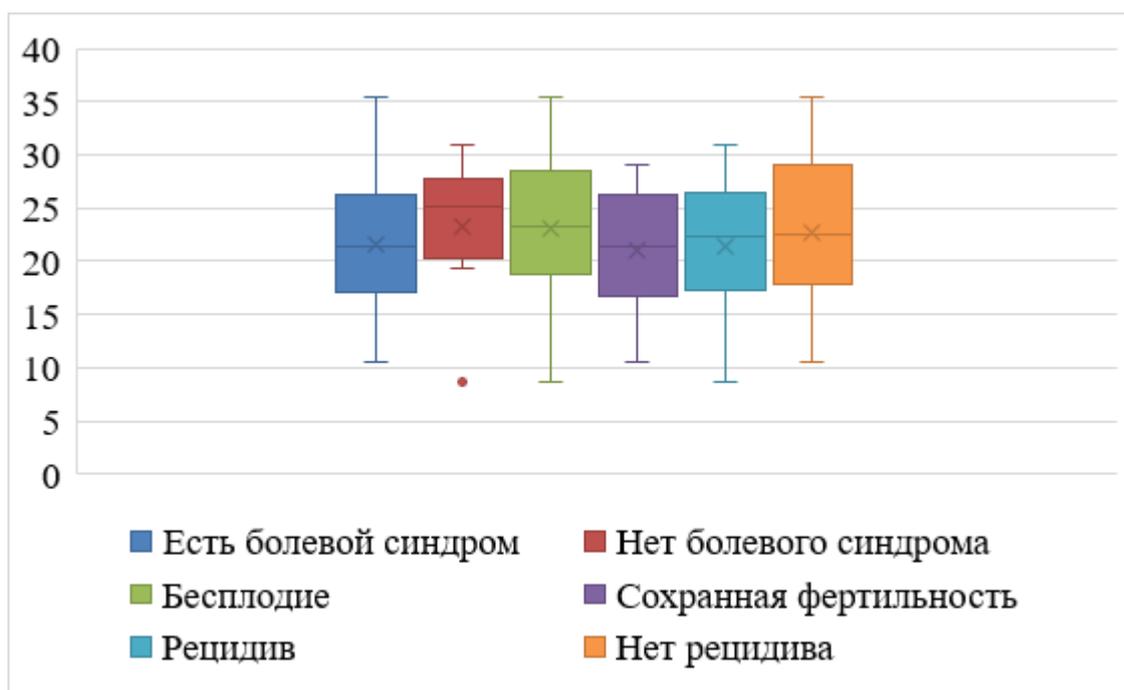


Проведенный анализ достоверности различий концентрации витамина D в крови у женщин основной группы с болевым синдромом в клинической картине эндометриоза и без него статистически значимых различий не выявил ($p > 0,05$), так же, как и при сравнении данного показателя в группах женщин с бесплодием и сохраненной фертильностью достоверные различия также не определялись ($p > 0,05$). Различия концентрации 25(OH)D между группой женщин с рецидивом заболевания и без него при статистическом анализе не выявлены ($p > 0,05$). Результаты анализа представлены в таблице 8 и на диаграмме 7.

Таблица 8. Уровень витамина D в группах женщин с разной клинической картиной НГЭ.

Группа с болевым синдром (n=26)	21.57 ± 1.29 нг/мл
Группа без болевого синдрома (n=9)	23.30 ± 2.33 нг/мл
Группа с бесплодием (n=17)	23.10 ± 1.72 нг/мл
Группа нормальной фертильности (n=18)	20.98 ± 1.45 нг/мл
Группа с наличием рецидива (n=21)	21.49 ± 1.31 нг/мл
Группа без рецидива (n=14)	22.79 ± 2.04 нг/мл

Диаграмма 7. Уровень витамина D в группах женщин с разной клинической картиной НГЭ.



3.4. Обсуждение результатов

В ходе данного исследования были получены данные о концентрации 25(OH)D в крови женщин с диагнозом НГЭ и здоровых женщин. В среднем уровень витамина D в крови женщин основной группы составил $22,01 \pm 1,09$ нг/мл, что согласно Российской Ассоциации Эндокринологов соответствует недостаточности витамина D (20-29 нг/мл) [1].

Были показаны статистически достоверные различия концентрации 25(OH)D у женщин с НГЭ по сравнению со здоровыми, что свидетельствует об ассоциации низкого уровня обеспеченности витамином D и эндометриоза. Полученные данные согласуются с предыдущими исследованиями по оценке уровня витамина D [20,21,23]. В нескольких исследованиях были получены противоположные результаты [22,24], что можно объяснить различиями в расе, стране проживания исследуемой выборки, диетой и сезоном года, в который производился анализ крови на 25(OH)D.

Известно, что с возрастом активность синтеза витамина D в организме уменьшается [5], однако корреляционный анализ уровня 25(OH)D с возрастом женщин основной группы не выявил связи между этими показателями. Такой результат можно объяснить небольшой разницей в возрасте между исследуемыми в данной выборке.

Результаты исследования показывают, что на любой стадии распространения НГЭ отмечалось снижение уровня витамина D. Однако в нескольких исследованиях были выявлены различия концентрации 25(OH)D в зависимости от степени тяжести заболевания. Можно предположить, что это связано с небольшим объемом выборки в данном исследовании, в связи с чем этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Учитывая наличие противовоспалительного эффекта витамина D за счет подавления активности провоспалительных цитокинов и

блокирования образования простагландинов [7], возможно предположить, что болевой синдром в клинической картине эндометриоза может иметь связь с низким уровнем витамина D. В данном исследовании у больных, имеющих болевой синдром, наблюдался более низкий уровень 25(OH)D, но различия не были статистически достоверными. При этом данные в научной литературе об эффективности применения витамина D при болевом синдроме противоречивые [59,61]. Полученный результат можно объяснить тем, что в данном исследовании оценивался уровень 25(OH)D в крови больных НГЭ, а не локальное влияние активной формы витамина D на активность провоспалительных агентов и иммунокомпетентных клеток.

Показанные различия концентрации 25(OH)D в крови женщин с бесплодием и нормальной фертильностью также не были статистически достоверными. Хотя в различных исследованиях была показана ассоциация низкого уровня витамина D в крови и фолликулярной жидкости с отсутствием беременности в циклах ЭКО [57,58].

В данном исследовании также были определены различия концентрации 25(OH)D в крови у женщин с рецидивом НГЭ и без него, но проведенный анализ не подтвердил их достоверность. В литературных источниках мы не обнаружили похожих исследований. Рецидивирующее течение эндометриоза объясняется наличием генетических факторов в патогенезе заболевания, а также невозможностью выполнения радикального хирургического лечения [41]. Возможно предположить отсутствие связи между уровнем витамина D в крови больных НГЭ и риском рецидива заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндометриоз занимает третье место в структуре гинекологической заболеваемости и остается одной из центральных проблем в гинекологии и репродуктологии [41,42].

Следует признать, что ни одна из теорий происхождения эндометриоза не может полностью объяснить патогенез заболевания, кроме того, полное излечение на данном этапе развития медицинских знаний об эндометриозе остается недоступным. В связи с этим актуальными направлениями в изучении эндометриоза является поиск новых элементов патогенеза заболевания и разработка таргетной терапии.

В различных исследованиях описаны иммуномодулирующий, антипролиферативный, антиангиогенный и противовоспалительный эффекты витамина D, что позволяет предположить о его влиянии на развитие и клиническое течение эндометриоза. Однако на сегодняшний день данных о роли дефицита витамина D в патогенезе эндометриоза недостаточно.

Выявленное снижение 25(OH)D в плазме крови у женщин основной группы по сравнению со здоровыми показывает связь дефицита витамина D и генитального эндометриоза. Низкую обеспеченность витамином D потенциально можно рассматривать в качестве одного из предрасполагающих факторов риска эндометриоза.

В научной литературе имеются данные об эффективности применения витамина D в лечении болевого синдрома и бесплодия [57-59], что с учетом широкого распространения дефицита витамина D, позволяет предложить его в качестве дополнительной симптоматической терапии генитального эндометриоза.

ВЫВОДЫ

1. В клинической картине у пациенток с НГЭ наиболее частыми жалобами являются болевой синдром и бесплодие. Более чем у половины пациенток наблюдался рецидив заболевания после комбинированного лечения. Среди больных НГЭ 20% пациенток предъявляли жалобы на нарушения менструального цикла.

2. У женщин с НГЭ определяется достоверное снижение витамина D в плазме крови по сравнению со здоровыми.

3. Снижение витамина D в крови у пациенток с НГЭ не зависит от возраста, стадии распространения НГЭ и клинического течения заболевания.

4. На основании полученных данных можно рекомендовать выполнение анализа крови на витамин D всем женщинам с диагнозом НГЭ с дальнейшей коррекцией препаратами витамина D и его аналогов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Клинические рекомендации // Российская ассоциация эндокринологов. 2015. – 75 с.
2. Holick M F, Binkley N C, Bischoff-Ferrari H A et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2011. – Vol. 96, N 7. – P. 1911–1930.
3. Каронова Т.Л., Михеева Е.П., Никитина И.Л. и др. Уровень обеспеченности витамином D у жителей Северо-Западного региона РФ и значение дефицита витамина D для здоровья // Остеопороз и остеопатии. 2016. №2. 45-46 с.
4. Захарова И. Н., Яблочкова С. В., Дмитриева Ю. А. Известные и неизвестные эффекты витамина D// ВСП. 2013. №2. – с. 20-25
5. Gupta V. Vitamin D: Extra-skeletal effects // Journal of Medical Nutrition and Nutraceuticals. – 2012.- Vol.1 – p. 17-26
6. Spina C S, Tangpricha V, Uskokovic M et al. Vitamin D and cancer // Anticancer research. – 2006. – Vol. 26, 4A. – P.2515-2524.
7. Vanoirbeek E, Krishnan A, Eelen G et al. The anti-cancer and anti-inflammatory actions of 1,25(OH)₂ D₃ // Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2011. – Vol. 25, N 4. – P. 593–604.
8. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. Current obstetrics and gynecology reports. 2017;6(1):34-41
9. Lerchbaum E, Rabe T. Vitamin D and female fertility // Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. -2014. - 26(3). – P. 145–150
10. Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T et al. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads // Endocrinology. – 2000. – Vol.141, N 4. – P.1317-1324.

11. Shand A W, Nassar N, Von Dadelszen P et al. Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for pre- eclampsia // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 2010. – Vol.117, N13. – P.1593-1598.
12. Skowronska P, Pastuszek E, Kuczynski W et al. The role of vitamin D in reproductive dysfunction in women – a systematic review // *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. – 2016. – Vol. 23, N 4. – P. 671–676.
13. Zhang C, Qiu C, Hu F B et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus // *PLOS one*. – 2008. – Vol. 3, N 11. – P.3753.
14. Sayegh L, Fuleihan Gel-H, Nassar A H. Vitamin D in endometriosis: A causative or confounding factor? // *Metabolism: clinical and experimental*. – 2014. – Vol. 63, N 1. – P. 32–41
15. Agic A, Xu H, Finas D et al. Relative expression of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ receptor, vitamin D 1 α -hydroxylase, vitamin D 24-hydroxylase, and vitamin D 25-hydroxylase in endometriosis and gynecologic cancers // *Reproductive Sciences*. – 2007. – Vol. 14, N 5. – P.486-497.
16. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice // *Endocrine reviews*. – 2008. – Vol. 29, N 6. – P.726-776.
17. Abbas M A, Taha M O, Disi A M, Shomaf M. Regression of endometrial implants treated with vitamin D₃ in a rat model of endometriosis // *European Journal of Pharmacology*. – 2013. - Vol. 715, N. 1–3. – P. 72-75.
18. 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 // *Human Reproduction*. – 2012. – Vol. 27, N 7. – P.2010–2019.
19. Yildirim B, Guler T, Akbulut M et al. 1-alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ regresses endometriotic implants in rats by inhibiting neovascularization and

altering regulation of matrix metalloproteinase // *Postgraduate Medicine*. – 2014. – Vol. 126, N 1. – P. 104-110

20. Harris H R, Chavarro J E, Malspeis S et al. Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis: a prospective cohort study // *American Journal of Epidemiology*. – 2013. – Vol. 177, N 5. – P. 420–430

21. Ciavattini A, Serri M, Delli Carpini G et al. Ovarian endometriosis and vitamin D serum levels // *Gynecological Endocrinology*. – 2017. – Vol. 33, N 2. – P.164-167.

22. Hartwell D, Rodbro P, Jensen S B et al. Vitamin D metabolites--relation to age, menopause and endometriosis // *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*. – 1990. – Vol. 50, N 2. – p.115-121.

23. Miyashita M, Koga K, Izumi G et al. Effects of 1, 25-dihydroxy vitamin D3 on endometriosis // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2016. – Vol. 101, N 6. – P. 2371-2379.

24. Somigliana E, Panina-Bordignon P, Murone S et al. Vitamin D reserve is higher in women with endometriosis // *Human reproduction*. – 2007. – Vol. 22, N 8. – P.2273-2278.

25. Шабалов Н. П. Детские болезни: Учебник для вузов. 6-е изд. В двух томах. Т. 1. — СПб.: Питер, 2011. — 928 с.: ил. — 249-250 с.

26. wikipedia.org/wiki/Vitamin_D

27. Биохимия [Электронный ресурс]: учебник / под ред. Е. С. Северина. - 5-е изд., испр. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.

28. Kumar, R. Vitamin D: basic and clinical aspects. – Springer Science & Business Media, 2012.

29. Мальцев С. В., Мансурова Г. Ш. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций// *Практическая медицина*. 2014. №9 (85). с.12-18

30. Christakos S, Ajibade D V, Dhawan P. Vitamin D: metabolism // *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. – 2010. – Vol. 39, N 2. – P.243.

31. Громова О.А., Торшин И.Ю., Пронин А.В. Особенности фармакологии водорастворимой формы витамина d на основе мицелл // Фарматека. - 2015. - N 1.- с.28-35
32. Holick M.F. Vitamin D deficiency // N Engl J Med. 2007; 357 (3): 266-81.
33. Christakos S, Barletta F, Huening M et al. Vitamin D target proteins: function and regulation // Journal of cellular biochemistry. – 2003. – Vol.88, N2. – P.238-244.
34. Haussler M R, Haussler C A, Bartik L et al. Vitamin D receptor: molecular signaling and actions of nutritional ligands in disease prevention // Nutrition reviews. – 2008. – Vol. 66, N 2. – P.98-112.
35. Мелентьева А. А., Барышева О. Ю., Везикова Н. Н., Хейфец Л. М. Роль фактора роста фибробластов 23 и фактора Klotho в развитии минерально-костных нарушений при хронической болезни почек // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2014. №3. С.102-109
36. Deeb K K, Trump C S, Johnson D L. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics // Nature reviews. Cancer. – 2007. – Vol. 7, N 9. – P.684.
37. Norman A.W. Vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor // Endocrinology. – 2006. – Vol. 147, N 12. – P.5542-5548.
38. Racz A, Barsony J. Hormone-dependent translocation of vitamin D receptors is linked to transactivation // Journal of Biological Chemistry. – 1999. – Vol. 274, N 27. – P.19352-19360.
39. Mizwicki M T, Norman A W. The vitamin D sterol–vitamin D receptor ensemble model offers unique insights into both genomic and rapid-response signaling // Science signaling. – 2009. – Vol.2, N 75. – P. re4.
40. Ryan J W, Anderson P H, Morris H A. Pleiotropic activities of vitamin D receptors–adequate activation for multiple health outcomes // The Clinical Biochemist Reviews. – 2015. – Vol. 36, N 2. – P.53.

41. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз: современные аспекты. – М.: Медицинское информационное агентство. – 2008. – 176 с.: ил.
42. Ярмолинская М. И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. – СПб.: Эко-Вектор. – 2017. – 615 с.: ил.
43. Sampson J.A. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity / J.A. Sampson // American journal of obstetrics and gynecology. – 1927. – Vol. 14. – P. 422-425
44. Vilarino F L, Bianco B, Lerner T G et al. Analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in women with and without endometriosis // Human Immunology. – 2011. – Vol. 72, N 4. – P. 359-363.
45. Borkowski J, Gmyrek G B, Madej J P et al. Serum and peritoneal evaluation of vitamin D-binding protein in women with endometriosis // Postepy Hig Med Dosw (online). – 2008. – Vol. 62.- p. 103-109.
46. Faserl K, Golderer G, Kremser L et al. Polymorphism in vitamin D-binding protein as a genetic risk factor in the pathogenesis of endometriosis // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. - 2011. – Vol. 96, N 1. – p.233–241.
47. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme // Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. – 2010. – Vol.39, N 2. – P. 365-379
48. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system // Current Opinion in Pharmacology. – 2010.- Vol. 10, N 4 – P. 482-496
49. Almerighi C, Sinistro A, Cavazza A et al. $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D3 inhibits CD40L-induced pro-inflammatory and immunomodulatory activity in Human Monocytes // Cytokine. – 2009. -Vol. 45, N 3. – P. 190-197.
50. Parikh G, Varadinova M, Suwandhi P et al. Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1)

production in human ovarian cells // *Hormone and Metabolic Research*. – 2010. – Vol. 42, N 10. – p.754-757.

51. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion // *Fertility and Sterility*. – 2012. – Vol. 98, N 3. – P. 591-598.

52. Wei Q, St Clair J B, Fu T et al. Reduced expression of biomarkers associated with the implantation window in women with endometriosis // *Fertility and Sterility*. – 2009. – Vol. 91, N 5. – P. 1686–1691.

53. Du H, Daftary G S, Lalwani S I et al. Direct regulation of HOXA10 by 1,25-(OH)₂D₃ in human myelomonocytic cells and human endometrial stromal cells // *Molecular Endocrinology*. – 2005. – Vol.19, N 9. – P.2222-2233.

54. Громова О.А., Торшин И.Ю., Джиджихия Л.К., Гоголева И.В. Роли витамина D в профилактике и лечении женского бесплодия// *Гинекология*. – 2016. – 18(3). – с. 4-8.

55. Malloy P J, Peng L, Wang J, Feldman D. Interaction of the vitamin D receptor with a vitamin D response element in the Mullerian-inhibiting substance (MIS) promoter: regulation of MIS expression by calcitriol in prostate cancer cells // *Endocrinology*. – 2009. - 150(4). – p.1580-1587.

56. Merhi Z, Doswell A, Krebs K, Cipolla M. Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2014. – Vol. 99, N 6. – p.1137-1145.

57. Ozkan S, Jindal S, Greenseid K et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization // *Fertility and Sterility*. – 2010. – Vol. 94, N 4. – p.1314–1319.

58. Rudick B J, Ingles S A, Chung K et al. Influence of vitamin D levels on in vitro fertilization outcomes in donor-recipient cycles // *Fertility and Sterility*. – 2014. – Vol. 101, N 2. – p.447–452.

59. 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 // Archives of Internal Medicine. - 2012. – Vol.172, N 4. – p. 366-367.

60. Delbandi A A, Mahmoudi M, Shervin A, Zarnani A H. 1,25-Dihydroxy Vitamin D3 Modulates Endometriosis-Related Features of Human Endometriotic Stromal Cells // American journal of reproductive immunology. - 2016. - Vol. 75, N 4. - P. 461-473

61. Almassinokiani F, Khodaverdi S, Solaymani-dodaran M et al. Effects of vitamin D on endometriosis-related pain: a double-blind clinical trial // Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. – 2016. – Vol.22. – P.4960.

Приложение

Приложение 1. Анкета для отбора группы сравнения в Google Forms.

Ф. И. О. *

Мой ответ _____

Возраст *

Мой ответ _____

Рост

Мой ответ _____

Вес

Мой ответ _____

Отмечаете ли Вы постоянно наличие следующих симптомов: *

- Болезненные ощущения во время менструации
- Тянувшая боль внизу живота и/или в области поясницы в течение месяца, усиливающаяся накануне менструации
- Обильные и/или продолжительные менструации
- Боль при половом акте
- Ничего из перечисленного
- Другое: _____

Были ли Вы беременны за последние 12 месяцев?

- да
- нет

Имеются ли у Вас гинекологические заболевания? *

- да
- нет

Выезжали ли Вы за последние 6 месяцев в районы с высокой инсоляцией? *

- да
- нет

Посещаете ли Вы регулярно солярий? *

- да
- нет

Принимали ли Вы в последние 6 месяцев какие-либо из перечисленных лекарственных средств? *

- Поливитаминные добавки
- Комбинированные оральные контрацептивы
- Другие гормональные препараты, в т.ч. глюкокортикостероиды
- Другое: _____

Когда (время и дата) Вам было бы удобно подойти на собеседование с врачом и УЗИ?

Мой ответ _____

Контактный телефон для связи Спасибо! *

Мой ответ _____

Приложение 2. По теме выпускной квалификационной работы опубликованы тезисы.

Определение уровня витамина D в крови больных генитальным эндометриозом // *Фундаментальная наука и клиническая медицина — Человек и его здоровье: тезисы XXI Международной медико-биологической конференции молодых исследователей.* — СПб.: Изд-во СПбГУ, 2018. — с. 58-59

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ВИТАМИНА D
В КРОВИ БОЛЬНЫХ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ**

С. И. Биктимирова, студ., А. С. Молотков, с.н.с., А. С. Денисова, врач

*Санкт-Петербургский государственный университет
Санкт-Петербург, Россия*

Актуальность: Дефицит витамина D по данным Общества эндокринологов имеют около 30–50% населения планеты, особенно в Северном полушарии. В настоящее время активно исследуется влияние витамина D и его дефицита на репродуктивное здоровье, в частности на развитие и течение эндометриоза. Определение концентрации витамина D у женщин, больных эндометриозом, в Российской Федерации, в частности в Северо-Западном регионе, не проводилось. Витамин D обладает противовоспалительным, антипролиферативным и иммуномодулирующим влиянием, что, учитывая патогенез эндометриоза, позволяет рассматривать его в качестве потенциальной дополнительной терапии у больных.

Цель: оценить уровень витамина D в крови больных наружным генитальным эндометриозом (НГЭ).

Задачи:

1. Определить уровень витамина D в крови у женщин с НГЭ.
2. Определить связь между уровнем витамина D в крови и клиническим течением НГЭ.

Методы и материалы:

В исследование были включены 35 женщин репродуктивного возраста (18–45 лет) с диагнозом НГЭ, подтвержденным лапароскопически и гистологически. Из них I стадию распространения НГЭ имели 3 (8,6%) пациентки, II стадию — 11 (31,4%), III стадию — 3 (8,6%), IV — 18 (51,4%). 26 женщин (74%) имели болевой синдром, 17 (48,6%) — бесплодие, у 21 (60%) пациентки в анамнезе имел место рецидив заболевания.

Всем обследуемым после сбора анамнестических данных выполняли клинико-лабораторное обследование, УЗИ органов малого таза. Витамин D (25-гидроксивитамин D, 25-OH-D) определялся по стандартной методике в плазме венозной крови, взятой натощак, с помощью иммунохемилюминесцентного анализа.

Все данные были внесены в электронную таблицу Microsoft Excel 2015, анализ и сравнение проводились с использованием методов статистического анализа.

Результаты: Концентрация витамина D в крови женщин с диагнозом НГЭ варьировала в диапазоне от 8,59 до 35,5 нг/мл, среднее значение — $22,01 \pm 1,07$ нг/мл, что по данным Российской ассоциации эндокринологов соответствует недостаточности витамина D (20–30 нг/мл). Корреляции между концентрацией витамина D в крови и возрастом больных ($p = 0,28$), стадией распространения НГЭ ($p = 0,70$), наличием болевого синдрома ($p = 0,52$), бесплодия ($p = 0,35$) и рецидива в анамнезе ($p = 0,59$) не выявлено.

Заключение: Учитывая выявленную недостаточность витамина D у женщин с диагнозом НГЭ, можно сделать вывод, что препараты витамина D могут быть рекомендованы к применению у данной группы больных.