DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.4.011>
УДК 618.177-089.888.11:577.161.2

Жуковская С.В. (мл.)¹, Жуковская С.В.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Центр репродуктивной медицины, Минск, Беларусь

Zhukovskaya S. (Jr.)¹, Zhukovskaya S.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Centre of Reproductive Medicine, Minsk, Belarus

Влияние витамина D на эффективность программ экстракорпорального оплодотворения

Impact of Vitamin D on the Efficacy of In-Vitro Fertilization

Резюме

В статье представлены результаты ретроспективного когортного исследования, проведенного на базе МЧУП «Центр репродуктивной медицины» (Минск, Беларусь), включившего в себя 343 женщины с первичным бесплодием, которые обратились для проведения экстракорпорального оплодотворения. Сформированы 2 исследуемые группы: группа 1 – 178 женщин, которым проводили экстракорпоральное оплодотворение после достижения целевой концентрации витамина D (>30 нг/мл) в сыворотке крови; группа 2 – 165 женщин, которым проводили экстракорпоральное оплодотворение на фоне недостаточной концентрации (20–30 нг/мл) витамина D в сыворотке крови. Установлено, что недостаточная концентрация витамина D не оказывает достоверного влияния на уровень фолликулостимулирующего (6,1 [3,8; 8,4] против 5,98 [3,9; 8,9] мМЕ/мл, $U=13791,0$; $p=0,329$), лютеинизирующего (5,5 [3,7; 7,2] против 5,4 [3,7; 7,4] мМЕ/мл, $U=14547,0$; $p=0,881$) и антимюллерова (7,9 [6,3; 8,4] против 7,5 [5,4; 8,5] нг/мл, $U=13699,0$; $p=0,286$) гормонов; не оказывает значимого влияния на длительность контролируемой овариальной стимуляции и суммарную дозу гонадотропинов, затраченных на ее проведение, а также на такие эмбриологические критерии эффективности КОС, как количество фолликулов на момент аспирации, число полученных зрелых ооцитов и зигот; ассоциирована с получением меньшего количества бластоцист в сравнении с контрольной группой ($U=12772,5$; $p=0,042$); не оказывает достоверного влияния на частоту наступления клинической беременности (49,4% против 47,8%; $\chi^2=0,08$; $p=0,77$); ассоциирована с возрастанием частоты репродуктивных потерь в 1-м триместре: 9,1% против 16,4% ($\chi^2=4,2$; $p=0,04$). Таким образом, целесообразно рекомендовать определение концентрации витамина D в сыворотке крови у женщин в рамках подготовки к программам экстракорпорального оплодотворения и проводить коррекцию при необходимости.

Ключевые слова: бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение, витамин D, репродуктивные потери.

Abstract

This article presents the results of the research performed in “Center of Reproductive Medicine” (Minsk, Belarus), which included 343 women with primary infertility that underwent in-vitro fertilization programs. Two groups were formed: Group 1 ($n=178$) – women that underwent IVF after

obtaining sufficient serum vitamin D concentration (>30 ng/ml); Group 2 ($n=165$) – women that underwent IVF with insufficient serum vitamin D concentration (20–30 ng/ml). We established that insufficient serum vitamin D concentration had no statistically significant impact on FSH level (6,1 [3,8; 8,4] vs 5,98 [3,9; 8,9] mIU/ml, $U=13791,0$; $p=0,329$), LH level (5,5 [3,7; 7,2] vs 5,4 [3,7; 7,4] mIU/ml, $U=14547,0$; $p=0,881$), and AMH level (7,9 [6,3; 8,4] vs 7,5 [5,4; 8,5] ng/ml, $U=13699,0$; $p=0,286$). We also found no significant impact of vitamin D insufficiency on controlled ovarian stimulation duration, total gonadotropin dose, and such embryologic criteria of COS efficiency as number of aspirated follicles, number of mature oocytes and zygotes. However, vitamin D insufficiency was associated with significantly lower number of obtained blastocysts in comparison with control group ($U=12772,5$; $p=0,042$). Analyzing the influence of vitamin D insufficiency on IVF efficacy we established that it has no impact on clinical pregnancy rate (49,4% vs 47,8%; $\chi^2=0,08$; $p=0,77$), but is associated with statistically significant increase in the rate of reproductive loss in 1st trimester: 9,1% versus 16,4% ($\chi^2=4,2$; $p=0,04$). Therefore, we conclude that it might be beneficial to recommend routine screening for vitamin D insufficiency and obtain optimal levels of serum vitamin D before starting infertility treatment programs such as IVF.

Keywords: infertility, in-vitro fertilization, vitamin D, reproductive loss.

■ ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последнего десятилетия неуклонно возрастает интерес к изучению роли витамина D в регулировании широкого спектра процессов в организме человека. Результаты крупного исследования, проведенного K.D. Cashman et al. (2016) и включившего 55 844 жителя европейских стран, свидетельствуют о том, что у 40,4% населения отмечается дефицит (<20 нг/мл) витамина D – 25(OH)D – в сыворотке крови, при этом 13% исследуемых сталкиваются с выраженным дефицитом (<12 нг/мл), обладающим высоким риском клинических проявлений [1].

Согласно Клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых, целесообразно использовать в практике следующую интерпретацию концентраций 25(OH)D в сыворотке крови:

- выраженный дефицит витамина D (<10 нг/мл; <25 нмоль/л): повышенный риск рахита, остеомалации, вторичного гиперпаратиреоза, миопатии, падений и переломов;
- дефицит витамина D (<20 нг/мл; <50 нмоль/л): повышенный риск потери костной ткани, вторичного гиперпаратиреоза, падений и переломов;
- недостаточность витамина D (≥ 20 и <30 нг/мл; ≥ 50 и <75 нмоль/л): низкий риск потери костной ткани и вторичного гиперпаратиреоза, нейтральный эффект на падения и переломы;
- адекватные уровни витамина D (≥ 30 нг/мл; ≥ 75 нмоль/л): оптимальное подавление паратиреоидного гормона и потери костной ткани, снижение падений и переломов на 20%;
- уровни с возможным проявлением токсичности витамина D (>150 нг/мл; >375 нмоль/л): гиперкальциемия, гиперкальциурия, нефрокальциноз, кальцифилаксия [2].

Безусловно, влияние витамина D на процессы, происходящие в организме человека, не ограничивается кальций-фосфорным и костным

обменом [3]. Установлено, что биологически активные метаболиты витамина D обладают широким спектром внекостных (некальциемических) эффектов: оказывают влияние на состояние эпидермиса, принимают непосредственное участие в регуляции иммунной системы, задействованы в регуляции пролиферации эпителиальных клеток, вовлечены в регуляцию активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и др. [3–8].

Наибольший интерес для акушеров-гинекологов представляет вопрос о влиянии витамина D на репродуктивное здоровье женщины и течение беременности. Так, доказана экспрессия рецепторов к витамину D (VDR) в яичниках, матке, плаценте, гипофизе и гипоталамусе [9]. В статье G. Muscogiuri et al. (2017) описаны следующие эффекты $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$:

- в эндометрии: способствует успешной имплантации эмбриона за счет активации экспрессии гена HOXA10;
- в гранулезных клетках яичников: стимулирует стероидогенез (увеличивается синтез прогестерона, эстрадиола и эстрогена), способствует фолликулогенезу за счет снижения экспрессии гена AMHR-II (рецептор антимюллерова гормона типа 2), FSHR (рецептор фолликулостимулирующего гормона);
- в плаценте: стимулирует синтез плацентарного лактогена, поддерживает функциональное состояние фетоплацентарной системы за счет регуляции транспорта кальция между трофобластом и децидуальной тканью, в трофобласте повышает синтез прогестерона и эстрадиола [9].

В крупном систематическом обзоре и метаанализе, опубликованном Y. Qiu et al. (2020), отмечается, что гиповитаминоз D следует рассматривать в качестве потенциального фактора риска развития эндометриоза [10]. Механизм влияния витамина D на развитие и усугубление эндометриоза объясняется в исследовании M. Miyashita et al. (2016), где описано, что витамин D статистически достоверно снижает экспрессию интерлейкина-1b и фактора некроза опухоли-а, подавляя развитие воспалительного ответа [11].

Отдельный интерес у исследователей вызывает изучение влияния витамина D на эффективность вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), применяемых с целью преодоления бесплодия. Так, в работе J. Chu et al. (2019) представлены результаты обширного проспективного когортного исследования, включившего в себя 464 женщины, которым проводили программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), ЭКО + интрацитоплазматическую инъекцию сперматозоидов (ICSI), а также перенос криоконсервированных эмбрионов. В ходе исследования установлено, что среди когорты женщин с бесплодием лишь у 16,0% отмечался достаточный уровень витамина D, в то время как недостаточность витамина D выявлена у 30,8%, а дефицит – у 53,2% пациентов. Также ученые установили связь концентрации витамина D с исходами ВРТ: недостаточность и/или дефицит витамина D были ассоциированы со снижением вероятности рождения живого ребенка (live birth rate) [12]. В систематическом обзоре и метаанализе под авторством J. Zhao et al. (2018) также отмечено, что дефицит витамина D оказывает негативное влияние на вероятность рождения живого ребенка (live birth rate), однако не влияет на частоту наступления биохимической и клинической беременности [13]. В исследовании З. Наими и др. (2016) говорится о том,

что «в циклах ЭКО без стимуляции суперовуляции с переносом криоконсервированных/размороженных эмбрионов нормальный уровень витамина D в крови ассоциирован с успешной имплантацией и повышением частоты наступления клинической беременности» [14]. В работе N. Polyzos et al. (2014) представлены результаты исследования, подтверждающие, что дефицит витамина D при проведении программы ЭКО+ICSI ассоциирован со снижением частоты наступления клинической беременности в сравнении с контрольной группой [15]. В то же время в исследовании A. Aflatoonian et al. (2014), включившем в себя 128 женщин, которым выполняли перенос криоконсервированных эмбрионов после программы ЭКО+ICSI, отмечено, что статистически достоверного влияния дефицита витамина D на частоту наступления биохимической и клинической беременности нет [16].

Практическое значение также представляет изучение влияния витамина D на репродуктивные потери после ЭКО: так, в работе A.K. Masbou et al. (2018) установлено, что при переносе криоконсервированных эмбрионов дефицит витамина D не оказывает влияния на частоту наступления беременности, однако ассоциирован с возрастанием вероятности самопроизвольного прерывания беременности в 1-м триместре [17]. В исследовании L.B. Andersen et al. (2015) также выявлено, что дефицит витамина D связан с возрастанием риска прерывания беременности в 1-м триместре в 2,5 раза (ОР 2,5; 95% ДИ 1,10–5,69) [18].

Однозначного мнения о том, оказывает ли концентрация витамина D влияние на исходы экстракорпорального оплодотворения, на данный момент нет. Следует также отметить, что многие исследования сфокусированы именно на дефиците витамина D (<20 нг/мл), в то время как его недостаточность (≥ 20 и <30 нг/мл) остается в своеобразной неисследованной «серой зоне». На территории Республики Беларусь крупные исследования, направленные на изучение влияния витамина D на эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий, ранее не проводились, в связи с чем мы полагаем целесообразным более глубоко исследовать роль витамина D в программах экстракорпорального оплодотворения.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние концентрации витамина D в сыворотке крови на вероятность наступления беременности и риск репродуктивных потерь в 1-м триместре у женщин после проведения экстракорпорального оплодотворения.

■ ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Провести сравнительный анализ концентрации фолликулостимулирующего, лютеинизирующего и антимюллерова гормонов у женщин с недостаточным и нормальным содержанием витамина D.
2. Оценить влияние недостаточного содержания витамина D на параметры и эффективность контролируемой овариальной стимуляции в программах экстракорпорального оплодотворения.
3. Проанализировать влияние концентрации витамина D на эффективность программ экстракорпорального оплодотворения в стимулированных циклах.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное когортное исследование на базе МЧУП «Центр репродуктивной медицины» (Минск, Беларусь), включившее в себя 343 женщины, которые обратились для проведения экстракорпорального оплодотворения в связи с бесплодием, ассоциированным с трубно-перитонеальным фактором.

Исследуемая когорта разделена на две группы:

- группа 1 (n=178): женщины, которым проводили экстракорпоральное оплодотворение после достижения целевой концентрации витамина D (>30 нг/мл) в сыворотке крови;
- группа 2 (n=165): женщины, которым проводили экстракорпоральное оплодотворение на фоне недостаточной концентрации (20–30 нг/мл) витамина D в сыворотке крови.

Критериями включения в исследование являлись:

- первичное бесплодие, вызванное трубно-перитонеальным фактором;
- возраст женщины до 35 лет;
- отсутствие программ экстракорпорального оплодотворения в анамнезе;
- наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

В качестве критериев исключения выступали следующие:

- наличие аномалий кариотипа у супругов;
- маточный фактор бесплодия: врожденные аномалии развития мочеполовой системы, патология эндометрия, миома матки с субмукозным либо интрамурально-субмукозным расположением узла (типы 0–3 по классификации FIGO);
- эндометриоз-ассоциированное бесплодие;
- эндокринная патология и нейроэндокринные заболевания (синдром поликистозных яичников, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы);
- наличие антифосфолипидного синдрома и антител к аннексину-V, наличие антиспермальных и антиовариальных антител;
- наследственные тромбофилии высокого тромбогенного риска – гомозиготные варианты мутации Лейдена и мутации в гене протромбина, гетерозиготное сочетание двух вышеперечисленных мутаций;
- мужской фактор бесплодия с выраженной патоспермией.

Программа ЭКО включала в себя следующие этапы:

- обследование пациентов и коррекция выявленных при обследовании отклонений;
- проведение контролируемой овариальной стимуляции с использованием протокола с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона; в качестве триггера финального дозревания ооцитов – хорионический гонадотропин человека в дозе 5000 МЕ однократно за 34–36 часов до аспирации фолликулов;
- трансвагинальная аспирация фолликулярной жидкости под ультразвуковым контролем в условиях внутривенной анестезии с сохраненным спонтанным дыханием;
- оплодотворение *in vitro*;
- культивация эмбрионов до стадии бластоцисты;
- перенос эмбрионов в полость матки под ультразвуковым контролем.

Клинико-лабораторное и инструментальное обследования пациентов проведены в соответствии с Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 54 от 01.06.2012 г. «О некоторых вопросах применения вспомогательных репродуктивных технологий» и Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 124 от 24.12.2019 г. «О вопросах применения вспомогательных репродуктивных технологий».

Статистическая обработка данных проведена с использованием персонального компьютера, MS Office Excel 2013 и лицензионного пакета статистических программ MedCalc, DATAtab Statistics Software. Проводилась проверка на нормальность распределения с использованием критериев Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка, глазомерного метода. При распределении, отличном от нормального, использовались непараметрические методы описательной статистики (медиана, верхний и нижний квартили); сравнительный анализ количественных показателей проводили с использованием теста Манна – Уитни. При анализе двух качественных дихотомических признаков и установлении факта наличия уровня значимости использовали четырехпольные таблицы и критерий хи-квадрат. За статистически значимые различия принимались значения при величине $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту: так, медиана возраста женщин в первой исследуемой группе составила 31 [28; 32] год, во второй – 30 [27; 32] лет (рис. 1).

Согласно тесту Манна – Уитни ($U=13613,5$; $p=0,246$) исследуемые группы сопоставимы по возрасту и могут подлежать дальнейшему сравнению.

Медиана индекса массы тела женщин в первой исследуемой группе составила 22,5 [19,4; 25,8] кг/м², во второй – 21,8 [18,7; 24,9] кг/м² (рис. 2).

Согласно тесту Манна – Уитни ($U=13114,5$; $p=0,089$) исследуемые группы сопоставимы по индексу массы тела и могут подлежать дальнейшему сравнению, так как данный показатель не будет являться системным конфаундером.

Рис. 1. Возраст пациентов в исследуемых группах

Fig. 1. Age of patients in researched groups

Рис. 2. Индекс массы тела (кг/м²) пациентов в исследуемых группах

Fig. 2. Body mass index (kg/m²) of patients in researched groups

Медиана концентрации витамина D в сыворотке крови в первой группе составила 34,7 [32; 40] нг/мл, во второй – 19,7 [15; 21] нг/мл, что свидетельствует о недостаточной концентрации витамина D у женщин 2-й исследуемой группы (рис. 3).

Согласно тесту Манна – Уитни ($U=73,0$, $p<0,001$) концентрация витамина D имеет статистически достоверные межгрупповые различия.

При сравнительном анализе концентрации ФСГ, ЛГ и АМГ в сыворотке крови до начала проведения контролируемой овариальной стимуляции установлено, что статистически достоверные межгрупповые различия отсутствовали (табл. 1).

Представленные выше данные опровергают гипотезу о том, что недостаточная концентрация витамина D ассоциирована с изменением интенсивности синтеза фолликулостимулирующего, лютеинизирующего и антимюллерова гормонов.

Затем нами были проанализированы основные параметры контролируемой овариальной стимуляции и эмбриологические критерии ее эффективности (табл. 2).

Рис. 3. Концентрация витамина D (нг/мл) в сыворотке крови у пациентов исследуемых групп

Fig. 3. Serum vitamin D level (ng/ml) in patients of the researched groups

Таблица 1**Концентрация ФСГ, ЛГ и АМГ у женщин в исследуемых группах, Ме [25% – 75%]****Table 1****Serum levels of FSH, LH, and AMH in the researched groups, Me [25% – 75%]**

Показатели / Parameters	Группа 1 / Group 1 (n=178)	Группа 2 / Group 2 (n=165)	Статистическая значимость различий / Statistical significance	
ФСГ, мМЕ/мл / FSH, mIU/ml	6,1 [3,8; 8,4]	5,98 [3,9; 8,9]	U=13791,0	p=0,329
ЛГ, мМЕ/мл / LH, mIU/ml	5,5 [3,7; 7,2]	5,4 [3,7; 7,4]	U=14547,0	p=0,881
АМГ, нг/мл / AMH, ng/ml	7,9 [6,3; 8,4]	7,5 [5,4; 8,5]	U=13699,0	p=0,286

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии статистически значимых межгрупповых различий по длительности контролируемой овариальной стимуляции и суммарной дозе гонадотропинов, затраченных на ее проведение. При анализе эмбриологических критериев эффективности КОС отмечено, что количество фолликулов, зрелых ооцитов и зигот также было сопоставимо в обеих исследуемых группах. В то же время установлены статистически достоверные различия по числу эмбрионов, развившихся до стадии бластоцисты: так, в 1-й группе медиана составила 5,0 [4; 6], во 2-й группе – 4,0 [3; 6] ($p=0,042$).

С целью анализа влияния концентрации витамина D в сыворотке крови на эффективность программ экстракорпорального оплодотворения в стимулированных циклах нами оценивались такие конечные точки, как наступление клинической беременности и репродуктивные потери в 1-м триместре.

Таблица 2**Основные параметры и эффективность контролируемой овариальной стимуляции в исследуемых группах, Ме [25% – 75%]****Table 2****Main parameters and efficacy of controlled ovarian stimulation efficacy in the researched groups, Me [25% – 75%]**

Показатели / Parameters	Группа 1 / Group 1 (n=178)	Группа 2 / Group 2 (n=165)	Статистическая значимость различий / Statistical significance	
Длительность стимуляции, дни / Stimulation duration, days	9 [8; 9]	9 [8; 10]	U=13016,5	p=0,056
Суммарная доза гонадотропинов, МЕ / Total gonadotropin dose, IU	975 [975; 1050]	975 [900; 1050]	U=13296,0	p=0,124
Количество фолликулов на момент ТВП / Number of follicles at transvaginal follicle fluid aspiration	12,0 [11; 15]	12,0 [11; 14]	U=14045,0	p=0,480
Количество полученных зрелых ооцитов / Number of obtained mature oocytes	11,0 [10; 13]	11,0 [10; 13]	U=14334,5	p=0,699
Количество зигот / Number of zygotes	10,0 [9; 11]	10,0 [8; 11]	U=12975,5	p=0,059
Количество бластоцист / Number of blastocysts	5,0 [4; 6]	4,0 [3; 6]	U=12772,5	p=0,042

С целью статистического анализа бинарных признаков использован метод четырехпольных таблиц (критерий хи-квадрат). В 1-й исследуемой группе наступило 88 беременностей (49,4%), во 2-й группе – 79 (47,8%), что не имеет статистической значимости различий ($\chi^2=0,08$; $p=0,77$).

Неразвивающаяся беременность в 1-м триместре в 1-й группе отмечена в 8 (9,1%) случаях, в то время как во 2-й группе – в 13 (16,4%) случаях, что имеет статистическую значимость различий ($\chi^2=4,2$; $p=0,04$).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования нами установлено, что недостаточная концентрация витамина D (20–30 нг/мл) в сыворотке крови женщин перед началом проведения программ экстракорпорального оплодотворения в стимулированных циклах:

- не оказывает достоверного влияния на уровень фолликулостимулирующего (6,1 [3,8; 8,4] против 5,98 [3,9; 8,9] мМЕ/мл, $U=13791,0$; $p=0,329$), лютеинизирующего (5,5 [3,7; 7,2] против 5,4 [3,7; 7,4] мМЕ/мл, $U=14547,0$; $p=0,881$) и антимюллера (7,9 [6,3; 8,4] против 7,5 [5,4; 8,5] нг/мл, $U=13699,0$; $p=0,286$) гормонов;
- не оказывает значимого влияния на длительность контролируемой овариальной стимуляции и суммарную дозу гонадотропинов, затраченных на ее проведение, а также на такие эмбриологические критерии эффективности КОС, как количество фолликулов на момент аспирации, число полученных зрелых ооцитов и зигот;
- ассоциирована с получением меньшего количества blastocyst в сравнении с контрольной группой ($U=12772,5$; $p=0,042$);
- не оказывает достоверного влияния на частоту наступления клинической беременности (49,4% против 47,8%; $\chi^2=0,08$; $p=0,77$);
- ассоциирована с возрастанием частоты репродуктивных потерь в 1-м триместре: 9,1% против 16,4% ($\chi^2=4,2$; $p=0,04$).

Таким образом, мы считаем целесообразным рекомендовать определение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови у женщин в рамках подготовки к проведению экстракорпорального оплодотворения с последующей нормализацией показателя до целевого уровня >30 нг/мл, что будет способствовать повышению эффективности программ ВРТ за счет снижения риска прерывания беременности в 1-м триместре.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cashman K. (2016) Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 103, iss. 4, pp. 1033–1044. doi:10.3945/ajcn.115.120873
2. Pigarova E.A. (2015) Defitsit vitamina D u vzroslykh: diagnostika, lechenie i profilaktika. *Klinicheskie rekomendatsii*. RAE. Moscow. (in Russian)
3. Pigarova E.A., Petrushkina A.A. (2017) Neklassicheskie jeffekty vitamina D. *Osteoporoz i osteopatii*, vol. 20, iss. 3, pp. 90–101. Available at: <https://doi.org/10.14341/osteo2017390-101>.
4. Giustina A. (2019) Controversies in Vitamin D: Summary Statement From an International Conference. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 104, iss. 2, pp. 234–240. doi:10.1210/je.2018-01414
5. Charoenngam N., Holick M. (2020) Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*, vol. 12, iss. 7, e2097. doi:10.3390/nu12072097
6. Chandler P. (2020) Effect of Vitamin D₃ Supplements on Development of Advanced Cancer: A Secondary Analysis of the VITAL Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*, vol. 3, iss. 11, e2025850. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.25850

7. Pilz S. (2019) Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocrine Connections*. 2019; 8(2):R27-R43. doi:10.1530/EC-18-0432
8. Navarro-Triviño F., Arias-Santiago S., Gilaberte-Calzada Y. (2019) Vitamin D and the Skin: A Review for Dermatologists. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*, vol. 110, iss. 4, pp. 262–272. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2018.08.006.
9. Muscogiuri G. (2017) Shedding new light on female fertility: The role of vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord*, vol. 18, iss. 3, pp. 273–283. doi:10.1007/s11154-017-9407-2
10. Qiu Y., Yuan S., Wang H. (2020) Vitamin D status in endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*, vol. 302, iss. 1, pp. 141–152. doi:10.1007/s00404-020-05576-5
11. Miyashita M. (2016) Effects of 1,25-Dihydroxy Vitamin D3 on Endometriosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 101, iss. 6, pp. 2371–2379. doi:10.1210/jc.2016-1515
12. Chu J. (2019) Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a prospective cohort study. *Reprod Health*, vol. 16, iss. 1, e106. doi:10.1186/s12978-019-0769-7
13. Zhao J. (2018) Whether vitamin D was associated with clinical outcome after IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*, vol. 16, iss. 1, e13. doi:10.1186/s12958-018-0324-3
14. Naimi Z.M.S. (2016) Asociaciija urovnja vitamina D v krvi s ishodami programov vspomogatel'nyh reprodukivnyh tehnologij. *Akusherstvo i ginekologija*, vol. 8, pp. 93–98. Available at: <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.8.93-98>.
15. Polyzos N. (2014) Vitamin D deficiency and pregnancy rates in women undergoing single embryo, blastocyst stage, transfer (SET) for IVF/ICSI. *Human Reproduction*, vol. 29, iss. 9, pp. 2032–2040. doi:10.1093/humrep/deu156
16. Afatoonian A. (2014) Effect of vitamin D insufficiency treatment on fertility outcomes in frozen-thawed embryo transfer cycles: A randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med*, vol. 12, iss. 9, pp. 595–600.
17. Masbou A. (2018) Vitamin D deficiency at time of frozen embryo transfer is associated with increased miscarriage rate but does not impact folliculogenesis. *Fertility and Sterility*, vol. 109, iss. 3, e37–e38. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.02.072
18. Andersen L. (2015) Vitamin D insufficiency is associated with increased risk of first-trimester miscarriage in the Odense Child Cohort. *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 102, iss. 3, pp. 633–638. doi:10.3945/ajcn.114.103655

Подана/Submitted: 27.08.2021

Принята/Accepted: 17.09.2021

Контакты/Contacts: lana_zhukovskaya@yahoo.co.uk