

Витамин D₃ (холекальциферол) и тазовая боль, индуцированная эндометриозом яичников

М.Р.Оразов¹, В.Е.Радзинский,
М.Б.Хамошина¹, Е.Н.Носенко², А.О.Духин¹,
Э.С.Токаева¹, Л.К.Барсегян¹, И.Шкрели¹,
Д.И.Марапов³, Е.С.Сименел⁴, Д.А.Белов⁴,
А.Н.Нижник⁴

¹Российский университет дружбы народов,
Москва

²Одесский национальный медицинский
университет МОЗ Украины, Одесса, Украина

³Казанский государственный медицинский
университет МЗ РФ, Казань

⁴Клиника новых медицинских технологий
«АрхиМед», Москва

Статья посвящена изучению взаимосвязи концентрации витамина D с наличием и интенсивностью тазовой боли у женщин, страдающих эндометриозом яичников. *Цель исследования:* установить взаимосвязь уровня витамина D и интенсивности тазовой боли у женщин, страдающих эндометриозом яичников. *Дизайн:* когортное, проспективное, несравнительное исследование. *Материалы и методы:* В исследование были включены 190 женщин репродуктивного возраста с верифицированным диагнозом эндометриоз яичников, в возрасте от 20 до 41 года (средний возраст – 29,1±3,3 года). Для определения интенсивности тазовой боли использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ). Всем пациенткам (n=190) исходно оценку уровня витамина D проводили путем определения уровня общего 25(OH)D в сыворотке крови методом масс-спектрометрии, адаптированным к клинической практике, согласно международным стандартам, на тандемном масс-спектрометре AB SCIEX QTRAP 5500. *Результаты:* Средний уровень витамина D в исследуемой когорте женщин в целом составил 23,98±6,82 нг/мл. Средняя концентрация витамина D в крови у пациенток с тазовой болью слабой интенсивности составила 26,7±5,92 нг/мл, умеренной – 23,06±5,55 нг/мл, при выраженной – 19,26±6,01 нг/мл. В контрольной группе среднее содержание витамина D в крови составило 28,83±6,15 нг/мл, что соответствовало критериям недостаточности. В ходе исследования установлена обратная корреляционная связь между выраженностью болевых ощущений по ВАШ и содержанием витамина D у женщин основной группы с эндометриозом яичников (-0,502; p<0,001). *Заключение:* Для женщин с эндометриозом яичников характерно снижение уровня

витамина D до более низких значений, чем в группе контроля. Обнаружена умеренная обратная корреляционная связь между интенсивностью тазовой боли, обусловленной ЭЯ, и уровнем витамина D в крови (-0,502).

Ключевые слова: эндометриоз, эндометриоз-ассоциированная тазовая боль, витамин D.

Vitamin D₃ (Cholecalciferol) and Pelvic Pain Caused by Ovarian Endometriosis

M.R.Orazov¹, V.E.Radzinskiy¹,
M.B.Khamoshina¹, E.N.Nosenko², A.O.Dukhin¹,
E.S.Tokaeva¹, L.K.Barsegyan¹, I.Shkreli¹,
D.I.Marapov³, E.S.Simenel⁴, D.A.Belov⁴,
A.N.Nizhnik⁴

¹RUDN University, Moscow

²Odessa National Medical University, Ukraine,
Odessa

³Kazan State Medical University, Kazan

⁴Clinic of new medical technologies
«Archimedes», Moscow

The article studies the relation between vitamin D concentration and the presence and intensity of pelvic pain in women suffering from ovarian endometriosis. *The aim* of the study is to examine the relation between vitamin D levels and intensity of pelvic pain in women with ovarian endometriosis. *Study design:* cohort, prospective, non-comparative study. *Materials and Methods:* The study included 190 women of reproductive age suffering from ovarian endometriosis (OE), aged 20 to 41 years (mean age 29.1±3.3 years). Visual analogue scale (VAS) was used to determine the intensity of pelvic pain. The evaluation of vitamin D level in all patients (n=190) was initially performed by determining the level of total 25 (OH) D in blood serum by the method of mass spectrometry. *Study Results:* The average vitamin D level in the study was 23.98±6.82 ng/ml. The average concentration of vitamin D in the blood of the patients with low-intensity pelvic pain was 26.7±5.92 ng/ml, with moderate-intensity – 23.06±5.55 ng/ml, with high pain intensity – 19.26±6.01 ng/ml. The content of vitamin D in the blood of the patients in the control group was 28.83±6.15 ng/ml, which met the criteria of insufficiency. An inverse correlation between the severity of pain based on VAS and vitamin D in women with endometriosis of the main group was established in the study, it amounted to 0.502 (p<0.001). *Conclusion:* Women with endometriosis of the ovaries are characterized by a decrease in the level of vitamin D to lower values than those in the control group, which meets the criteria of insufficiency of 23.98±6.82 ng/ml, including severe pelvic pain up to 19.26±6.01 ng/ml, corresponding to the state of deficiency. A moderate inverse correlation was found between the intensity of pelvic pain caused by endometriosis of the ovaries and the level of vitamin D in the blood (-0,502).

Keywords: endometriosis, endometriosis-associated pelvic pain, vitamin D.

Эндометриоз сих пор остается нерешенной медицинской проблемой, несмотря на более чем вековую историю изучения. Заболеваемость эндометриозом растет с каждым годом, и в настоящее время в структуре гинекологических заболеваний занимает третье место, уступая лишь воспалительным заболеваниям и миоме матки [1,3]. Следует отметить, что ключевыми клиническими фенотипами вышеизложенной болезни являются тазовые боли. По последним данным международного общества по изучению тазовой боли, распространенность тазовых болей ассоциированных с эндометриозом, составляет от 26 до 90%. Вместе с ним, следует отметить не менее важный аспект, обусловленный дефицитом витамина D.

В настоящее время дефицит витамина D принял характер пандемии [1–3]. Публикации последних лет свидетельствуют о том, что данный вопрос является одним из актуальных вопросов современной гинекологии [1, 3]. Существует мнение, что дефицит витамина D обуславливает тяжесть течения эндометриоза [2–4]. В повседневном восприятии, когда речь идет о витамине D, прежде всего его ключевая роль воспринимается как участие в кальциево-фосфорном обмене и влиянии на минеральную плотность костной ткани [1]. Эти «традиционные» функции витамина D обуславливают его широкое применение в профилактике рахита у детей, а также профилактики и лечении остеопороза у взрослых. Однако в ходе широкомасштабных исследований установлено, что витамин D является необходимым компонентом для широкого спектра физиологических процессов и оптимального состояния здоровья человека [1, 2]. По результатам последних работ установлено, что витамин D является стероидным гормоном, необходимым для «правильной» или полноценной работы гормонального гомеостаза. Новые представления о витамине D как о мощном стероидном гормоне привели к существенной переоценке его физиологической роли в организме человека в разные периоды его жизни [2, 3].

Впервые итальянские ученые предположили, что количество витамина D может влиять на развитие эндометриоза, модулируя пролиферативные механизмы эндометриальных клеток в брюшной полости [5]. В результате обследования 87 пациенток с эндометриозом и 53 здоровых женщин было установлено, что средние уровни 25-гидроксивитамина-D₃ значительно выше у женщин с эндометриозом, чем у женщин без данного заболевания: соответственно 24,9 нг/мл против 20,4 нг/мл. У пациенток с уровнями витамина D, превышающими 28,2 нг/мл, отмечалось существенное увеличение риска эндометриоза. Была также отмечена тенденция к повышению риска эндометриоза при более высоких уровнях 1,25-дигидроксивитамина-D₃ и кальция, однако она не достигала статистической значимости.

Несмотря на полученные данные, исследователи подвергают сомнению ценность использования 25-гидроксивитамина-D₃ в качестве маркера эндометриоза, отмечая, что значение 28,2 нг/мл имело недостаточную диагностическую чувствительность и специфичность [5, 6].

В другом исследовании были получены обратные результаты, свидетельствующие об увеличении риска эндометриоза у женщин с низким уровнем витамина D [7, 8].

Интересный факт обнаружения связи возникновения остеопороза и изменений обмена костной ткани у женщин с тазовой болью, ассоциированной с эндометриозом [8]. В связи с этим обоснованно вы-

зывают интерес исследования, посвященные роли витамина D в патогенезе эндометриоза. Данное заболевание, безусловно связано с нарушением функции эндокринной и иммунной систем и выраженной воспалительной реакцией [4, 15, 17, 18]. Последние данные показали, что женщины, страдающие эндометриозом, имеют более высокое сывороточное содержание 25-гидроксивитамина-D₃ и экспрессию VDR в эндометрии по сравнению с контрольной группой, при этом установлено повышение продукции витамин D-связывающего белка в сыворотке и тканях брюшины. Именно этот белок имеет прямое отношение к стимуляции макрофагальной активности. Это открытие может объяснить влияние витамина D на локальную активность иммунных клеток и цитокинов, поддерживающих эндометриоз, и недостаточную стимуляцию макрофагов. [8, 9].

Обобщая данные литературы, можно предположить, что существует взаимосвязь между уровнем витамина D и степенью выраженности тазовой боли, что и определило выбор цели настоящего исследования.

Цель исследования: установить взаимосвязь уровня витамина D и интенсивности тазовой боли у женщин, страдающих эндометриозом яичников.

Материал и методы

Настоящее когортное, проспективное исследование проведено в период 01.09.2016–01.07.2017 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии (НУЗ ЦКБ №6 ОАО «РЖД») медицинского факультета Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» в рамках основной научно-исследовательской деятельности – «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» (номер гос. регистрации 01.9.70 007346, шифр темы 317712).

В исследование были включены 190 женщин, страдающих наружным генитальным эндометриозом (НГЭ), в возрасте от 20 до 41 года (29,1±3,3 года). Основную группу составили 160 женщин с тазовой болью, обусловленной НГЭ, в возрасте от 20 до 41 года. Контрольную группу составили 30 женщин с верифицированным диагнозом НГЭ без болевого синдрома в возрасте от 22 до 39 лет. Средний возраст женщин в основной группе составил 29,3±3,5 года, в контрольной – 28,8±4,9 года ($p=0,241$). Контрольная группа была сформирована из числа женщин с бесплодием на фоне НГЭ без болевого синдрома, обратившихся для оперативного лечения и давших информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз эндометриоза яичников в обеих группах был верифицирован лапароскопически и морфологическим исследованием. Для определения интенсивности тазовой боли использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) [10, 11].

Критерии включения: наличие эндометриозных кист яичников (N80.1-эндометриоз яичников, синдром тазовой боли N94.8 другие уточненные состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом, согласно классификации МКБ-10), лапароскопически и морфологически подтвержденный диагноз, репродуктивный возраст.

Критерии исключения: наличие сопутствующих гинекологических заболеваний воспалительной и невоспалительной этиологии, сопровождающихся синдромом тазовой боли: варикозная болезнь; си-

Распределение пациенток по уровню содержания витамина D в зависимости от выраженности тазовой боли								
Степень выраженности тазовой боли при эндометриозе	Содержание витамина D						Всего	
	норма		недостаточность		дефицит			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Отсутствие боли	13	43,3	17	56,7	0	0,0	30	100
Слабая	14	25,0	37	66,1	5	8,9	56	100
Умеренная	6	11,8	34	66,7	11	21,6	51	100
Выраженная	3	5,7	22	41,5	28	52,8	53	100

стемные заболевания; спаечная болезнь; интерстициальный цистит; миофасциальный болевой синдром; синдром раздраженного кишечника; наличие тазовой боли, обусловленной неврологическими расстройствами; психогенная боль.

Всем исследуемым женщинам исходно определяли уровень общего 25(OH)D в сыворотке крови методом масс-спектрометрии, адаптированным к клинической практике, согласно международным стандартам (DEQAS, NIST) [12] по аттестованной в соответствии с ГОСТ Р 8.563-2009 методике [16].

Дефицит витамина D диагностировали при концентрации 25-гидроксивитамина-D₃ <20 нг/мл (50 нмоль/л), недостаточность – от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л), а нормальный уровень – 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л) [12]. Исследование выполняли в лаборатории ООО «Клиника новых медицинских технологий «АрхиМед».

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке в соответствии с результатами проверки сравниваемых совокупностей на нормальность распределения с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов выполнены в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2010. Статистический анализ проведен с использованием программы IBM SPSS Statistics 23.

Для представления нормально распределенных количественных показателей использовали средние значения и стандартные отклонения. Оценку различий между ними выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа с апостериорным критерием Тьюки. Корреляционный анализ производили по методу Спирмена, так как одна из сопоставляемых переменных (выраженность боли по ВАШ) являлась порядковой. Для оценки различий номинальных показателей (долей) применялся кри-

терий χ^2 Пирсона. Достоверными считали различия при $p < 0,05$ [13].

Результаты и обсуждение

В зависимости от выраженности болевого синдрома по ВАШ пациентки основной группы были стратифицированы на три подгруппы: 1-я подгруппа включала 56 женщин (35,0%) с тазовой болью слабой интенсивности (1–3 балла); 2-я подгруппа – 51 женщину (31,9%) с тазовой болью умеренной интенсивности (4–6 баллов); 3-я подгруппа – 53 женщины (33,1%) с тазовой болью выраженной интенсивности (7–9 баллов).

Средний уровень витамина D в исследуемой совокупности женщин с эндометриозом составил $23,98 \pm 6,82$ нг/мл, в основной группе – $23,08 \pm 6,56$ нг/мл, что соответствовало критериям недостаточности [12]. Среднее содержание витамина D в крови у пациенток с тазовой болью слабой интенсивности составило $26,7 \pm 5,92$ нг/мл, при умеренной интенсивности болевого синдрома – $23,06 \pm 5,55$ нг/мл, при выраженной интенсивности боли – $19,26 \pm 6,01$ нг/мл. В последнем случае средний уровень витамина D соответствовал уже критериям дефицита. В контрольной группе содержание витамина D в крови составило $28,83 \pm 6,15$ нг/мл, что соответствовало критериям недостаточности.

При сравнении содержания витамина D в крови обследованных женщин основной группы в зависимости от степени интенсивности тазовой боли с помощью однофакторного дисперсионного анализа были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Применение апостериорного критерия Тьюки позволило выявить существенное снижение уровня витамина D в подгруппе пациенток с умеренной интенсивностью боли по сравнению со слабой ($p = 0,004$), а также в подгруппе с выраженным болевым синдромом по сравнению с умеренным ($p = 0,003$).

Информация о препарате

ДЕТРИМАКС витамин D₃ (Юнифарм, Инк.)
Таблетки, покрытые оболочкой, с риской

Одна таблетка Детримакс витамин D₃ содержит 25 мкг (1000 МЕ) холекальциферола.

ДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ

Витамин D₃ – жизненно важный жирорастворимый витамин, необходимый для обеспечения деятельности практически всех органов и систем человеческого организма.

Детримакс витамин D₃ способствует поддержанию нормальной иммунной функции; укреплению костно-мышечной системы; повышению энергетического потенциала организма; поддержанию нормальной деятельности нервной системы; поддержанию нормальной репродуктивной функции как у женщин, так и у мужчин.

Эпидемиологические исследования, проведенные в России, установили, что сниженная концентрация витамина D в крови наблюдается у 50–92% взрослого населения трудоспособного возраста и детей, вне зависимости от сезона года. Причинами дефицита витамина D у большей части российского населения являются как недостаточное его потребление с пи-

щей, так и низкий уровень его синтеза в коже вследствие географического расположения территории РФ (низкая инсоляция).

Основным проявлением дефицита витамина D в детском возрасте является рахит, у взрослых – остеопороз.

У пожилых людей дефицит витамина D в первую очередь ассоциирован с мышечной слабостью, плохой физической функцией и нарушением баланса, повышенной хрупкостью костей. Комиссией по диетическим продуктам, питанию и аллергии Комитета по продовольствию Европейского ведомства по безопасности пищевых продуктов установлена связь между потреблением витамина D с пищей и его вкладом в нормальное функционирование иммунной системы и физиологической воспалительной реакции.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

В качестве БАДа к пище – дополнительного источника витамина D.

Полная информация представлена в инструкции по применению.

DETRIMAX®

VITAMIN D₃

1000 ME

в 1 таблетке Детримакс Витамин D₃



ВИТАМИН D СПОСОБСТВУЕТ¹:

1. Поддержанию здоровой иммунной функции.
2. Укреплению костно-мышечной системы.
3. Повышению энергетического потенциала организма.
4. Поддержанию нормальной деятельности нервной системы.
5. Поддержанию нормальной репродуктивной функции, как у женщин, так и у мужчин.

Для поддержания уровня 25(OH)D более 30 нг/мл может потребоваться потребление не менее **1500-2000 ME** витамина D в сутки.
(Уровень доказательности A II)²

1. Приложение 3 к Сертификату соответствия № AA01.01.US.Ф.000001.01.18 от 09 января 2018 г.

2. Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов, Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика, 2015г.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

В результате корреляционного анализа по Спирмену была выявлена обратная умеренная корреляционная связь между выраженностью болевых ощущений по ВАШ и содержанием витамина D у женщин с эндометриозом основной группы ($p < 0,001$). Значение коэффициента корреляции составило $-0,502$, что соответствовала заметной тесноте связи по шкале Чеддока.

Также было проведено сравнение распределения пациентов по уровню содержания витамина D в зависимости от выраженности тазовой боли (см. таблицу).

Согласно представленной таблице, усиление болевого синдрома сопровождается увеличением доли пациенток с дефицитом витамина D от 0 (при отсутствии тазовой боли) и 8,9% (при ее слабой выраженности) до 52,8% (при выраженном болевом синдроме). Доля пациенток с нормальным уровнем витамина D снижалась от 43,3% в контрольной группе до 5,7% – в подгруппе женщин с выраженным эндометриоз-ассоциированным болевым синдромом. Различия сравниваемых подгрупп были статистически значимы ($p < 0,001$).

Наблюдаемое нами снижение уровня витамина D у пациенток с эндометриозом яичников соответствует результатам других, более ранних исследований [8]. Так, согласно данным Z.Merhi и соавт. (2014), в ходе крупного проспективного когортного исследования, проведенного в США (Nurses' HealthStudy II), включавшего 70 566 женщин, плазменный уровень витамина D обратно коррелировал с частотой встречаемости этого заболевания [7]. Женщины, у которых уровень 25(OH)D находился в верхнем квартале, имели на 24% меньшую частоту эндометриоза, чем те, у которых уровень 25(OH)D находился в пределах нижнего квартала (OR=0,76; 95% ДИ: 0,60–0,97; $p=0,004$).

Согласно современным представлениям о патогенезе эндометриоза, это заболевание отвечает всем критериям аутоиммунных болезней. Важным в патогенезе любого аутоиммунного заболевания является воспаление на фоне нарушенной иммунной регуляции в T- и B-лимфоцитах. [6] Как показали результаты исследования другой степени доказательности, изложенные в материалах С.А.Gyseman и соавт. (2014), витамин D обладает доказанным антипролиферативным противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом [8]. Витамин D оказывает существенное влияние на синтез некоторых воспалительных цитокинов, препятствуя транскрипции ряда генов цитокинов. Таким образом, витамин D оказывает мощное модулирующее действие на иммунную систему, а дефицит витамина D может вызывать системный воспалительный ответ, который является основным фактором развития эндометриоза [2, 7, 14, 15].

В настоящее время в Российских клинических рекомендациях по определению и коррекции витамина D указаны следующие градации. Итак, дефицит витамина D определяется как концентрация 25(OH)D < 20 нг/мл (50 нмоль/л), недостаточность – концентрация 25(OH)D от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л), адекватные уровни – 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л). Рекомендуются целевые значения 25(OH)D при коррекции дефицита витамина D – 30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л). (Уровень доказательности A I) [12].

Следует отметить, что адекватные уровни витамина D жизненно важны для правильной работы не только в костной ткани, но во всем организме. В течение длительного времени не было консенсуса

относительно оптимальных уровней 25(OH)D в популяции, и только сейчас к этой проблеме растет интерес [12]. Чрезвычайно важно подчеркнуть, что клинические международные рекомендации, имеющиеся к настоящему времени, а также результаты ряда исследований свидетельствуют, что для поддержания оптимальных уровней витамина D в крови более 30 нг/мл может потребоваться ежедневный прием более 1500–2000 МЕ/сут [12, 13].

Абсолютно обоснованным с точки зрения терапевтических возможностей для коррекции недостаточности и дефицита вышеизложенного состояния является терапия Детримакс® Витамин D₃, который содержит витамин D₃ (холекальциферол) – жизненно важный жирорастворимый витамин, необходимый для обеспечения деятельности практически всех органов и систем человеческого организма. Важным отличием Детримакс® Витамин D₃ является хорошая усваиваемость в желудочно-кишечном тракте за счет образования в среде тонкого кишечника мицеллярных соединений, обладающих высокой биодоступностью. Одна таблетка Детримакс® Витамин D₃ содержит 25 мкг (1000 МЕ) холекальциферола, позволяющий в терапевтической дозе 1000–2000 МЕ корректировать вышеизложенную симптоматику. Комиссией по диетическим продуктам, питанию и аллергии Комитета по продовольствию Европейского ведомства по безопасности пищевых продуктов была установлена связь между потреблением витамина D и его вкладом в нормальное функционирование иммунной системы и здоровой воспалительной реакции.

Таким образом, терапия препаратами витамина D, например, Детримакс® Витамин D₃ у пациенток с эндометриозом может оказаться перспективной в снижении доз НПВС или позволит совсем отказаться от этой группы препаратов, что было бы неоспоримым преимуществом при лечении женщин, страдающих болевым синдромом.

Заключение

Для женщин с эндометриозом яичников характерно снижение концентрации витамина D до значений, соответствующих критериям недостаточности (23,98±6,82 нг/мл), в том числе при выраженной тазовой боли до 19,26±6,01 нг/мл, что соответствует критериям дефицита.

Обнаружена достоверно умеренная обратная корреляция между интенсивностью тазовой боли, обусловленной эндометриозом яичников, и уровнем витамина D в крови ($-0,502$).

Таким образом, полученные данные диктуют необходимость дальнейшего изучения роли витамина D в патогенезе эндометриоза, в частности в механизмах возникновения болевого синдрома, а также его терапевтических возможностей.

Конфликт интересов: «Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов».

Литература

1. Schwarz G.Y. Vitamin D I D-gormon [Vitamin D and hormone D. Moscow, Anakharsis Publ., 2005; 152.
2. Kalinitchenko S.Y. Vitamin D and women's reproductive health. Problemi reprodukcii. 2016; 4: 28–36.
3. Mal'ceva L.I., Vasil'eva E.N. New approaches to assessment of vitamin's D role in women's reproductive health. Prakticheskaya medicina. 2013; 7: i.76: 42–47.
4. Orazov M.R. To the question of some serologic marker sin pelvic pain caused by adenomyosis // Moskovskij khirurgicheskij journal. 2015; 2: 31–33.

5. Harris H.R., Chavarro S., Malspeis S. Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol.* 2013;177 (5): 420–430.
6. Bouillon R., Carmeliet G., Verlinden L., van Etten E., Verstuyf A., Luderer H.F., Lieben L., Mathieu C., Demay M. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocrine Reviews.* 2008; 29: 720–726.
7. Merhi Z., Doswell A., Krebs K., Cipolla M. Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99 (6): 1137–1145.
8. Gysemans C.A., Caradozo A.K., Callewaert H. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ modulates expression of chemokines and cytokines in pancreatic islets: implications for prevention of diabetes in non-obese diabetic mice. *Endocrinology.* 2014; 146 (4): 1956–1964.
9. Lasco A., Catalano A., Benvenega S. Improvement of primary dysmenorrhea caused by a single oral dose of vitamin D: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Intern Med.* 2012; 172: 4: 366–367.
10. Breivik H., Borchgrevink P.C., Allen S.M. et al. Assessment of pain. *Br J Anaesth.* 2008; 101: 1: 17–24
11. Boureau F., Luu M. Qualitative and quantitative study of a French pain McGill adapted questionnaire in experimental and clinical conditions. *Pain.* 1984; 21: 2: 422.
12. Deficit vitamina D u vzrosikh: diagnostika, lechenie i profilaktika. Klinicheskie rekomendacii [Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention. Clinical recommendations] / Moscow, Rossijskaya asociacija endokrinologov FGBU Endokrinologicheskij nauchnij centr MZ RF Publ. 2015.
13. Campbell M.J., Machin D., Walters S.J. *Medical statistics: a textbook for the health sciences.* 4th ed. John Wiley & Sons, Ltd., 2007; 331.
14. Almassinokiani F, Khodaverdi S, Solaymani-Dodaran M, Akbari P, Pazouki A. Effects of vitamin d on endometriosis-related pain: a double-blind clinical trial. *Med Sci Monit.* 2016 Dec 17; 22: 4960–4966.
15. Ovarian endometriosis and vitamin D serum levels. Ciavattini A, Serri M, DelliCarpini G, Morini S, Clemente N. *Gynecol Endocrinol.* 2017 Feb; 33 (2): 164–167.
16. Metodika (metod) izmerenij massovoj koncentracii steroidnih gormonov v probakh krovi metodom zhidkostnoj khromatografii – tandemnojmass-spektrometrii [Measurement of mass concentration steroid hormones methodology in blood samples by liquid chromatography method – Tandem mass spectrometry] / MU 08–47/376 // Tomsk, FGBOUVPO Tomskij politekhnicheskij universitet. 2015.
17. Radzinskiy V.E., Orazov M.R., Nosenko E.N. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in uterine tissues as one of the mechanisms of algogenesis in adenomyosis, associated with chronic pelvic pain. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya.* 2016; 1: 32–35.
18. Orazov M.R., Radzinskiy V.E., Nosenko E.N. The role of inflammatory and immune reactivity in developing pain in adenomyosis. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya.* 2016; 1: 40–44.

Сведения об авторах:

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва, email: omekan@mail.ru

Радзинский Виктор Евсеевич – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва

Хамошина Марина Борисовна – д.м.н., профессор акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва

Носенко Елена Николаевна – д.м.н., профессор; профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 Одесского национального медицинского университета МОЗ Украины, Одесса, Украина

Духин Армен Олегович – д.м.н., профессор акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва

Токаева Эльвира Сериковна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва

Барсеган Лилит Корюновна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва

Шкрели Ивирт – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета, Медицинского института Российского университета дружбы народов, Москва

Марапов Дамир Ильдарович – к.м.н., ассистент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения Казанского государственного медицинского университета, Казань

Сименел Елена Станиславовна – научный сотрудник отделения масс-спектрометрии научно-исследовательской лаборатории «Клиника новых медицинских технологий «АрхиМед», Москва

Белов Дмитрий Александрович – научный сотрудник отделения масс-спектрометрии научно-исследовательской лаборатории «Клиника новых медицинских технологий «АрхиМед», Москва

Нижник Александр Николаевич – к.х.н., заведующий отделением масс-спектрометрии научно-исследовательской лаборатории «Клиника новых медицинских технологий «АрхиМед», Москва