

Г. С. МАНАСОВА, А. А. ЗЕЛИНСКИЙ, Н. В. ДИДЕНКУЛ,  
Н. В. КУЗЬМИН, С. В. ДЕРИШОВ

## О ВОЗМОЖНЫХ МЕХАНИЗМАХ ВЛИЯНИЯ КАЛЬЦИТРИОЛА НА РАЗВИТИЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ БЕРЕМЕННЫХ

Кафедра акушерства и гинекологии 2 (зав. – проф. А. А. Зелинский)  
Одесского национального медицинского университета <gulsymmanasova@gmail.com>

*Преэклампсия (ПЭ) беременных остаётся одной из важных актуальных проблем современного акушерства. Несмотря на различные теории о патогенетических механизмах её развития, продолжают появляться новые направления в изучении данной проблемы. Одним из перспективных направлений исследования являются работы, посвящённые изучению роли витамина D (VD) в генезе ПЭ, которые появились благодаря открытию «неклассических», «внескелетных» эффектов кальцитриола. В настоящее время известно, что регуляторная система, которая характеризуется наличием рецепторов витамина D (VDR), функционирует не менее чем в 38 органах и тканях организма и контролирует более 2200 генов. Система VD – VDR способна специфическим образом реагировать на воздействие кальцитриола и его участие в ангиогенезе, в работе иммунной системы и важнейших метаболических процессах в организме. Наличие рецепторов витамина D непосредственно в органах репродуктивной системы и в плаценте позволяет по-новому определить его влияние на течение гестационного процесса, в частности в развитии ПЭ беременных. Данное направление исследований является важным не только с точки зрения понимания некоторых аспектов патогенетических механизмов развития ПЭ, но и возможности разработки новых методов профилактики и лечения этого осложнённого беременности.*

---

**Ключевые слова:** преэклампсия; витамин D; беременность; эндотелиальная дисфункция.

---

Преэклампсию (ПЭ) беременных рассматривают как синдром полиорганной недостаточности, который значительно осложняет течение беременности. Несовременный ангиогенез в эндометрии с последующими нарушениями в процессах nidации и имплантации плодного яйца, формирование перфузионно-диффузионной недостаточности плаценты и несоответствие адаптационных систем матери функциональным потребностям растущего плода проявляются комплексом патологических изменений различной степени тяжести во всех органах и системах, в том числе психоэмоциональной и вегетососудистой дезадаптацией [4, 33].

Несмотря на определённые успехи в вопросах профилактики, частота преэклампсии в последние годы продолжает повышаться за счёт увеличения количества женщин репродуктивного возраста с тяжёлыми экстрагенитальными заболеваниями и новыми терапевтическими подходами к вопросам пролонгирования беременности при этих заболеваниях. В Украине частота ПЭ составляет 10–12 % [6], в России в последние годы увеличилась с 16 до 20,6 %. На фоне атипичного и стёртого течения заболевания более чем у 50 % беременных наблюдается существенное увеличение тяжёлых форм. Часто наиболее тяжёлые формы ПЭ развиваются у женщин, которые могут вообще не находиться в группе риска развития данной патологии [2, 7].

При исследовании патогенетических механизмов развития ряда заболеваний в последние годы внимание исследователей привлекают так называемые неклассические, внескелетные эффекты витамина D (VD).

По данным литературы, местом реализации биологических эффектов VD, кроме органов-мишеней (печень, почки, кишечник, костная ткань), являются кожа, нервная система, селезёнка, лимфатические узлы, скелетные мышцы, лёгкие, клет-

ки крови (моноциты, макрофаги), стволовые клетки и многие другие ткани и клетки организма [37, 40].

Важным этапом развития современных представлений о роли и особенностях механизма функционирования единой эндокринной системы под названием витамин D стало открытие его специфического рецептора – рецептора витамина D (VDR). Установлено, что данная эндокринная система в виде комплекса VD/VDR контролирует более 2200 генов и может специфическим образом реагировать на воздействие  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в 38 органах и тканях организма [23].

Реализация эффектов VDR в тканях-мишенях осуществляется через клеточные ядра как фактора, влияющего на транскрипцию около 3% всего человеческого генома. Благодаря наличию VDR в различных органах и тканях организма, гормонально активная форма витамина D – кальцитриол ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) может вызывать много биологических эффектов, которые в своей совокупности направлены на обеспечение различных физиологических процессов [23].

Известно также о негеномном, мембранно-опосредованном, механизме действия витамина D, который связан с VDR в кавеолах цитоплазматической мембраны. В частности, таким путём осуществляется быстрое увеличение абсорбции кальция в кишечнике, синтез инсулина С-клетками поджелудочной железы, функционирование ионных каналов кальция в остеобластах, перемещение эндотелиальных клеток. Эти реакции характеризуются высокой скоростью и осуществляются через 4–5 мин после введения VD [31].

Наличие витамина D и его рецепторов непосредственно в органах репродуктивной системы – яичниках, матке, трофобласте и плаценте, его способность модулировать иммунные, воспалительные и эндотелийзависимые реакции предполагают его участие в патогенетических механизмах развития различных осложнений беременности, в том числе с учётом мультифакториальной природы, ПЭ беременных [14, 36, 49].

По данным некоторых авторов, при оптимальном содержании витамина D в крови (30–50 нг/мл) течение беременности гораздо реже осложняется развитием ПЭ и средние показатели артериального давления в течение гестационного процесса сохраняются на более низких величинах. При уровне VD в крови менее 20 нг/мл риск развития тяжёлой ПЭ увеличивается в 4 раза, а ниже 15 нг/мл – в 5 раз [13, 21, 24, 29, 52].

В одной из работ показано, что у 78 % пациенток с ПЭ и эклампсией уровень  $25(\text{OH})\text{D}$  в крови ниже 30 нг/мл. Авторы полагают, что вероятность развития позднего гестоза у женщин с дефицитом VD в 5 раз выше, чем при нормальном содержании VD в крови [15]. При содержании  $25\text{-гидроксивитамина D}$  в крови беременных со сроком 16 нед ниже 20 нг/мл риск развития ПЭ увеличивается в 2 раза. В целом VD-дефицитное состояние повышает риск различных неблагоприятных исходов беременности [16, 56].

А. М. Вагер и соавт. (2010) установили, что концентрация  $25(\text{OH})\text{D}$  в сыворотке крови у пациенток с ПЭ на 23 % ниже, чем у женщин с физиологическим течением беременности [14].

Несмотря на наличие ряда различных теорий о патогенетических механизмах развития ПЭ, единой точки зрения по данному вопросу нет. Исходя из современных данных о «неклассических» эффектах  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  и его влиянии на ткани и органы человека, в каждой из теоретических предпосылок о механизмах формирования ПЭ можно предполагать участие кальцитриола в этих процессах [47, 49, 51].

Так, по данным ряда авторов, нарушение инвазии цитотрофобласта и васкуляризации хориона, несвоевременная и неполноценная вторая волна сосудистой инвазии цитотрофобласта в сроки 16–18 нед гестации приводят к ишемии плаценты и формируют условия для развития ПЭ, дисфункции плаценты, за-

держки внутриутробного развития плода и других осложнений беременности [18, 28, 48].

При наиболее тяжёлом течении гестоза (эклампсия) наблюдается снижение темпов гестационных преобразований в сосудах ещё на этапе децидуальных изменений и признаки недостаточности сосудистой инвазии синцитиотрофобласта возникают уже в сроке 6–8 нед беременности. По мере прогрессирования беременности недостаточные морфологические преобразования спиральных сосудов матки приводят к снижению общей площади межворсинчатого пространства, формированию и развитию гипоксически-ишемических патологических изменений в плаценте [11].

Согласно ряду исследований, определённую роль в процессах инвазии трофобласта и формировании микроциркуляторного русла системы мать–плацента–плод играет эндокринная система VD/VDR.

Так, образцы хориальной ткани, взятые при плановом хирургическом прерывании неосложнённой беременности в сроке от 8 до 11 полных недель, были обработаны кальцитриолом в различных концентрациях с последующим определением степени инвазии клеток хориона. Установлено, что количество инвазий клеток в образцах хориона после обработки их кальцитриолом достоверно увеличилось по сравнению с необработанными контрольными образцами ( $P < 0,01$ ). Наблюдалось также статистически достоверное увеличение инвазий (в 1,7 раза,  $P < 0,05$ ) при применении и более низких доз  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Авторы пришли к выводу, что кальцитриол обладает дозозависимым влиянием на инвазию трофобласта [22].

В исследованиях К. N. Evans и соавт. (2004) показано, что  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  взаимодействует с VDR рецепторами в зоне его локального синтеза и регулирует основные гены-мишени, ответственные за процессы имплантации, в частности, ген семейства *HOXA10* (*Homeobox protein – HOXA10*). Этот ген экспрессируется в ядрах эпителия желёз и стромы эндометрия и кодирует транскрипционный фактор, играющий существенную роль в рецептивности эндометрия и имплантации эмбриона.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  регулирует экспрессию *HOXA10* в стромальных клетках эндометрия именно в период «окна имплантации». При плацентарной дисфункции и ПЭ экспрессия  $1\alpha$ -гидроксилазы и, соответственно, VD в трофобласте и децидуальной ткани ниже, чем при физиологическом течении беременности. Возможно, недостаточность или дефицит VD могут приводить к нарушению рецептивности эндометрия и формированию первичной дисфункции хориона и плаценты [27].

Патологическая имплантация и нарушение перфузионных свойств плаценты при витамин-D-дефицитном статусе являются первоначальным этапом в формировании плацентарной дисфункции. В дальнейшем плацентарная ишемия и системная эндотелиальная дисфункция приводят к мультисистемным нарушениям с развитием комплекса полиорганных изменений, характерных для ПЭ [17, 34, 42, 53, 55, 56].

Процессы nidации и имплантации плодного яйца, формирование плаценты, наряду с другими факторами регуляции, контролируются иммунной системой. Иммунологический дисбаланс между цитокинами с про- и противовоспалительными свойствами, который сопровождается патологическим ангиогенезом и генерализацией системного воспалительного ответа с последующей реализацией в клиническую картину гипертензивных состояний, лежит в основе «цитокиновой регуляции» гестационного процесса [9, 11].

Снижение экспрессии плацентарного антигена гистосовместимости (*human leukocyte antigen G-HLA-G*) сопровождается увеличением продукции интерлейкина-2 (IL-2), который способствует снижению способности трофобласта к инвазии у пациенток с ПЭ. В условиях недостаточной выработки цитокина с противовоспалитель-

тельным влиянием, которым является IL-10, фактором некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) и интерфероном- $\gamma$  (ИФ- $\gamma$ ) индуцируется воспалительный ответ против клеток трофобласта. В альтерации сосудов плаценты принимает участие и IL-12, который продуцируется макрофагами и дендритными клетками. Авторы данной работы полагают, что указанные особенности синтеза цитокинов могут быть доминирующим фактором в генезе ПЭ [9].

Установлено, что активность воспалительного ответа является VDR-зависимым процессом и кальцитриол способен угнетать воспалительный процесс в трофобласте, активированный провоспалительными цитокинами. В одном из исследований с целью имитации воспалительного процесса клетки трофобласта подвергались обработке ФНО- $\alpha$ , ИФ- $\gamma$  и IL-6. При использовании кальцитриола отмечалось дозозависимое угнетение экспрессии этих цитокинов. Применение специфического антагониста рецепторов VD, TEI-9647 – ((23S)-25-Dehydro-1 $\alpha$ -hydroxuvitamin D<sub>3</sub>-26,23-lactone) сопровождалось угнетением действия кальцитриола и прогрессированием клиники воспалительного процесса [15, 25].

ПЭ беременных является неспецифическим генерализованным системным воспалительным ответом и участие эндокринной системы VD/VDR в регуляции активности про- и противовоспалительных цитокинов позволяет предположить её участие в патогенезе развития ПЭ.

Гипертензивное состояние рассматривают как иммунозависимый процесс последовательных повреждений в микроциркуляторном русле маточно-плацентарной системы с последующим развитием клинической картины полиорганной патологии в организме матери. Время возникновения гипертензивного состояния у беременных совпадает со стадией интенсивного роста и морфологического обособления высших нервных структур головного мозга плода. Из недифференцированного нейробласта формируется зрелая нервная ткань, что сопровождается интенсификацией синтеза нейроспецифических гликопротеидов, белков и гликолипидов. Органо- и стадийспецифические антигены плода обуславливают синтез антител, взаимодействуют с системой комплемента и формируют циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), которые характеризуются длительной циркуляцией в микроциркуляторном русле и постепенно накапливаются в тканях и клетках органов-мишеней. Это приводит к выраженной реакции эндотелия в виде каскадной активации протеаз, лизосомальных ферментов, прокоагулянтных белков и к увеличению тромбогенного потенциала крови [10, 40].

Наличие VDR на иммунокомпетентных клетках организма, в том числе на моноцитах, макрофагах, дендритных клетках и лимфоцитах, свидетельствует об участии VD в реакциях врождённого и приобретённого иммунитета. На повышение синтеза активных форм VD децидуальной ткани в I триместре беременности указано в исследованиях, авторы которых считают, что VD ауто- и паракринным путём модулирует иммунные взаимосвязи между организмом матери и эмбрионом [26, 35].

Мембранные микроструктуры эндотелия и межклеточные соединения, участвующие в транспортных процессах непосредственно в сосудистом русле, впервые были обнаружены С. М. Flory (1945). В дальнейшем появились многочисленные работы, посвящённые изучению роли эндотелия в развитии атеросклеротических изменений сосудов, сердечно-сосудистых и других заболеваний. В настоящее время эндотелий рассматривают как самостоятельную функциональную единицу эндокринной системы организма с множеством функций [45].

Гипертензивное состояние (ПЭ, эклампсия) у беременных также является результатом эндотелиальной дисфункции мелких артериальных сосудов с сопутствующими нарушениями реологических и коагуляционных свойств крови [50].

Важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции играет биорегуляторная система L-аргинин – оксид азота (NO). NO известен как универсальный мессенджер межклеточного взаимодействия, который принимает участие в формировании тонуса сосудистой стенки, в регуляции её проницаемости, обеспечении реологических свойств крови и многих других физиологических процессах. NO также является одним из ключевых эндотелиальных факторов, регулирующих маточно-плацентарную перфузию [5, 12, 38].

У беременных с ПЭ содержание оксида азота в крови достоверно ниже, чем у женщин с физиологическим течением гестационного процесса [38].

В последние годы появились работы, посвящённые исследованию взаимодействия кальцитриола и NO. Выявлена зависимость между уровнем циркулирующего в крови 25(OH)D и экспрессией NO-синтазы, которая непосредственно инициирует синтез NO [39].

При наличии VD в культурах эндотелиальных клеток пупочной вены человека отмечена дозозависимая активация NO, которая сопровождается значительным увеличением уровня фосфорилирования семейства внутриклеточных протеинкиназ, таких как протеинкиназа-38 (p-38) и протеинкиназа-B. Указанные биоактивные ферменты играют важную роль в регуляции клеточного цикла, апоптоза, метаболизма глюкозы, а также ангиогенеза и иммунных воспалительных реакций [32, 46]. Недостаточность или дефицит VD сопровождается дисфункцией биорегуляторной системы L-аргинин – оксид азота с последующими иммунологическими нарушениями и эндотелиальной дисфункцией, что является важным патогенетическим фактором артериальной гипертензии, в том числе ПЭ беременных.

Одной из функций мультимерного энзимного комплекса NADPH-оксидазы (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) считают его участие в регуляции экспрессии генов, в процессах пролиферации и дифференцировки клеток в эндотелии, глиальных клетках, нейронах, остеокластах и др. Это семейство трансмембранных белков способно генерировать супероксид в сосудистую систему, что важно в условиях оксидативного стресса, в том числе при иммунологических нарушениях. Установлено, что аналог VD (22-оxy-calcitriol) в значительной степени увеличивает активность эндотелиальной NO-синтазы и угнетает экспрессию одной из субъединиц NADPH-оксидазы. При наличии VD отмечается увеличение синтеза оксида азота с соответствующим снижением количества активных форм кислорода, что может играть определённую роль в условиях оксидативного стресса при гипертензивных нарушениях [54].

Эти данные свидетельствуют о значимости оптимального уровня VD для функционирования эндотелия как целостной системы, способной обеспечить потребности организма беременной в условиях возрастающей нагрузки на сердечно-сосудистую, дыхательную, мочевыделительную и другие системы.

Исследованиями А. Cardus и соавт. [20] показано, что при повышении уровня провоспалительных цитокинов наблюдается снижение уровня фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF) и данный процесс модулируется кальцитриолом. При VD-дефицитном статусе отмечено угнетение VEGF, что способствует развитию ПЭ.

Общеизвестна роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в поддержании физиологических параметров гемодинамики и обеспечении адекватного уровня кровотока в жизненно важных органах, таких как головной мозг, сердце, почки и печень, в том числе при беременности [1, 51, 57].

Выявлена прямая связь между уровнем циркулирующего в крови VD и активностью ренина плазмы. Оказалось, что  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в значительной степени угнетает транскрипцию ренина в клеточных культурах через VDR-опосредованный механизм и эта экспрессия ренина не зависит от метаболизма кальция. Авторы этих исследований полагают, что роль VD в поддержании электролитного состава

крови, в обеспечении адекватного объёма циркулирующей крови и оптимального уровня артериального давления очевидна и витамин D или его аналоги способны предотвратить или смягчить течение артериальной гипертензии [8, 35].

При патологических процессах в клубочковом аппарате почек наблюдается увеличение размера или количества резидентных клеток – мезангиоцитов, что сопровождается сдавливанием капиллярных петель клубочков и деформацией всех слоёв фильтрационного барьера гломерулы с развитием протеинурии и компенсаторной гипертензией в первичной микрокапиллярной сети почек. Установлено, что VD способен снижать увеличение количества и процессы гипертрофии мезангиоцитов. Деформация, изменение структуры или гипертрофия подоцитов, которые образуют слой фильтрационного барьера, способствуют развитию или усугублению протеинурии и интрагломерулярной гипертензии. Дотация VD у лабораторных животных с хронической болезнью почек позволила снизить гипертрофию и повреждение подоцитов [14, 43].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что заболевания почек с нарушением конечного этапа синтеза активного метаболита VD могут быть самостоятельным фактором риска развития ПЭ. В свою очередь, недостаточный уровень кальцитриола может приводить к усугублению течения заболевания почек.

При сравнительном исследовании презентативности VDR в клетках миометрия у пациенток с физиологическим течением беременности и у женщин с ПЭ установлено, что при ПЭ экспрессия VDR в миоцитах миометрия снижена. Во время выполнения плановой операции кесарева сечения при доношенной беременности получена ткань миометрия для исследования. Идентификацию VDR осуществляли специфическим окрашиванием клеток миометрия. Выявлено, что у пациенток с ПЭ ядра клеток миометрия с сильной и средней степенью окрашивания, характерной для оптимального уровня кальцитриола в крови, встречаются реже, чем у женщин с физиологическим течением беременности. Сравнение результатов основной и контрольной групп показало высокую степень достоверности отличий (критерий  $\chi^2 = 70,12$ ;  $P < 0,001$ ) [3].

Известно, что плазменная концентрация биологически активного метаболита витамина D ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) контролируется посредством положительной обратной связи с  $1\alpha$ -гидроксилазой почек и отрицательной – с 24-гидроксилазой. Во время беременности это регулирование не имеет такого выраженного характера и содержание  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  значительно повышается. Достоверно увеличивается синтез VD в почках: его уровень в крови женщин в III триместре беременности в 2 раза выше, чем у небеременных. По мнению авторов данного исследования, активация синтеза VD указывает на его важную роль в прогрессировании беременности [41].

М. Науген и соавт. [30] установили, что риск развития ПЭ у женщин, получавших по 400–600 МЕ VD в сутки как пищевую добавку, на 27 % ниже, чем у женщин, не получавших его.

Об уменьшении различных осложнений гестационного процесса и благополучном исходе беременности для беременной и плода при дополнительном назначении витамина D в виде пищевых добавок или препаратов сообщается также в ряде других исследований [19, 24, 44].

Следовательно, в настоящее время безусловное подтверждение получили сведения о полифункциональности витамина D и его способности участвовать в регуляции процессов ангиогенеза, клеточного апоптоза, иммунологических реакциях, в формировании синдрома системного воспалительного ответа и других физиологических и патологических процессов в организме человека.

Полифункциональность витамина D свидетельствует о его участии в патогенетических механизмах формирования и развития различных осложнений гестационного процесса. Мультифакториальная природа ПЭ беременных с формирова-

нием клинической картины синдрома полиорганной недостаточности может быть одним из проявлений витамин D-дефицитного состояния организма беременной.

Возможность воздействия на механизмы развития ПЭ путём коррекции витамин D-дефицитного статуса на догравидарном этапе и оптимизация уровня кальцитриола в соответствии с потребностями организма беременной является перспективным направлением исследований.

#### С п и с о к л и т е р а т у р ы

1. Акуленко Л. В. Роль полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в этиологии и патогенезе преэклампсии // Пробл. репродукции. – 2015. – Т. 21, № 1. – С. 8–11.
2. Васильева Э. Н., Денисова Т. Г., Шамитова Е. Н., Ассанский В. Г. Обеспеченность витамином D пациенток с преэклампсией // Соврем. пробл. науки и образования. – 2015. – № 3. – <http://www.science-education.ru/ru/article/view.id=17323>
3. Васильева Э. Н., Гунин А. Г., Денисова Т. Г. и др. Особенности содержания рецепторов к витамину D у пациенток с преэклампсией // Там же. – 2015. – № 5. – <http://www.science-education.ru/ru/article/view.id=21803>
4. Иванов И. И., Черипко М. В., Косолапова Н. В., Прохан Е. Н. Преэклампсия беременных: особенности патогенеза, тактики ведения // Таврич. мед.-биол. вестн. – 2012. – Т. 15, № 2, Ч. 2 (58). – С. 273–286.
5. Манасова Г. С. Патогенетические основы формирования, развития и лечения фетоплацентарной недостаточности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Винница, 1999. – 20 с.
6. Медведь В. И., Дуда Е. М. Преэклампсия в клинике экстрагенитальной патологии // Журнал «Почки». – 2013. – 3 (05). – [http://www.mif-ua.com/archive/article\\_print/36619](http://www.mif-ua.com/archive/article_print/36619)
7. Радзинский В. Е. Современный взгляд на патогенез и прогнозирование гестоза и плацентарной недостаточности // Вестн. РУДН. Сер. Медицина. Акушерство и гинекология. – 2009. – № 5. – С. 162–168.
8. Резник В. А. Вазоактивные факторы в патогенезе преэклампсии // Артериальная гипертензия. – 2006. – № 1. – С. 22–31.
9. Сухих Г. Т., Ванько Л. В. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. – С. 128–136.
10. Трифонова Е. А., Спиридонова М. Г., Степанов В. А., Пузырёв В. П. Роль полиморфных вариантов некоторых генов, участвующих в развитии эндотелиальной дисфункции, в формировании гестоза: обзор // Молекулярная медицина. – 2009. – № 1. – С. 3–9.
1. Akulenko L. V. Rol' polimorfizma genov renin-angiotenzinovoj sistemy v etiologii i patogeneze preeklampsii // Probl. reprodukcii. – 2015. – Т. 21, № 1. – P. 8–11.
2. Vasil'eva E. N., Denisova T. G., Shamitova E. N., Assanskij V. G. Obespechennost' vitaminom D pacientok s preeklampsiej // Sovrem. probl. nauki i obrazovaniya. – 2015. – № 3. – <http://www.science-education.ru/ru/article/view.id=17323>
3. Vasil'eva E. N., Gunin A. G., Denisova T. G. i dr. Osobennosti sodержaniya receptorov k vitaminu D u pacientok s preeklampsiej // Tam zhe. – 2015. – № 5. – <http://www.science-education.ru/ru/article/view.id=21803>
4. Ivanov I. I., Cheripko M. V., Kosolapova N. V., Prochan E. N. Preeklampsiya beremennyh: osobennosti patogeneza, taktiki vedeniya // Tavrich. med.-biol. vestn. – 2012. – Т. 15, № 2, Ch. 2 (58). – P. 273–286.
5. Manasova G. S. Patogeneticheskie osnovy formirovaniya, razvitiya i lecheniya fetoplacentalnoj nedostatochnosti: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – Vinnica, 1999. – 20 p.
6. Medved' V. I., Duda E. M. Preeklampsiya v klinike ekstragenital'noj patologii // Zhurnal «Pochki». – 2013. – 3 (05). – [http://www.mif-ua.com/archive/article\\_print/36619](http://www.mif-ua.com/archive/article_print/36619)
7. Radzinskij V. E. Sovremennyy vzglyad na patogenez i prognozirovanie gestoza i placentalnoj nedostatochnosti // Vestn. RUDN. Ser. Medicina. Akusherstvo i ginekologiya. – 2009. – № 5. – P. 162–168.
8. Reznik V. A. Vazoaktivnye faktory v patogeneze preeklampsii // Arterial'naya gipertenziya. – 2006. – № 1. – P. 22–31.
9. Cuhih G. T., Van'ko L. V. Immunnye faktory v etiologii i patogeneze oslozhnenij beremennosti // Akusherstvo i ginekologiya. – 2012. – № 1. – P. 128–136.
10. Trifonova E. A., Spiridonova M. G., Stepanov V. A., Puzyryov V. P. Rol' polimorfnyh variantov nekotoryh genov, uchastvuyushchih v razvitii endotelial'noj disfunkcii, v formirovanii gestoza: obzor // Molekulyarnaya medicina. – 2009. – № 1. – P. 3–9.

11. *Хамидуллина З. Г.* Современный взгляд на патогенез преэклампсии // Наука и здравоохранение. – 2010. – № 5. – С. 4–19.
11. *Hamidullina Z. G.* Sovremennyj vzglyad na patogenez preeklampsii // Nauka i zdravooхранenie. – 2010. – № 5. – P. 4–19.
12. *Adu-Bonsaffoh K., Antwi D. A., Obed S. A., Gyan B.* Nitric oxide dysregulation in the pathogenesis of preeclampsia among Ghanaian women // Integr. Blood Press. Control. – 2015. – N 8. – P. 1–6.
13. *Bakacak M., Serin S., Ercan O.* et al. Comparison of Vitamin D levels in cases with preeclampsia, eclampsia and healthy pregnant women // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2015. – Vol. 9, N 8. – P. 16280–16286.
14. *Baker A. M., Haeri S., Camargo C. A. Jr.* et al. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95, N 11. – P. 5105–5109.
15. *Barrera D., Díaz L., Noyola-Martínez N., Halhali A.* Vitamin D and Inflammatory Cytokines in Healthy and Preeclamptic Pregnancies // Nutrients. – 2015. – Vol. 7, N 8. – P. 6465–6490.
16. *Bodnar L. M., Catov J. M., Simhan H. N.* Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia // J. of Clin. Endocrinol. and Metabolism. – 2007. – Vol. 92, N 9. – P. 3517–3522.
17. *Brennan L. J., Morton J. S., Davidge S. T.* Vascular dysfunction in preeclampsia // Microcirculation. – 2014. – Vol. 21, N 1. – P. 4–14.
18. *Brosens I. A., Robertson W. B., Dixon H. G.* The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia // Obstetrics & Gynecology Annual. – 1972. – N 1. – P. 177–191.
19. *Browne J. L., Klipstein-Grobusch K., Franx A., Grobbee D. E.* Prevention of Hypertensive Disorders of Pregnancy: a Novel Application of the Polypill Concept // Curr. Cardiol. Rep. – 2016. – Vol. 18, N 6. – P. 59–70.
20. *Cardus A., Panizo S., Encinas M.* et al. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> regulates VEGF production through a vitamin D response element in the VEGF promoter // Atherosclerosis. – 2004. – Vol. 1. – P. 85–89.
21. *Chakhtoura M., Nassar A., Arabi A.* et al. Effect of vitamin D replacement on maternal and neonatal outcomes: a randomised controlled trial in pregnant women with hypovitaminosis D. A protocol // BMJ Open. – 2016. – Vol. 6, N 3. – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4785305/>
22. *Chan S. Y., Susarla S. Y.* Vitamin D promotes human extravillous trophoblast invasion in vitro // Placenta. – 2015. – Vol. 36, N 4. – P. 403–409.
23. *De Luca H. F.* Overview of general physiologic features and functions of vitamin D // Am. J. Clin. Nutr. December. – 2004. – Vol. 80, N 6. – P. 1689–1696.
24. *De-Regil L.M., Palacios C., Lombardo L.K., Peña-Rosas J. P.* Vitamin D supplementation for women during pregnancy // Cochrane Database Syst Rev. – 2016. – Vol. 1. – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3747784/>
25. *Diaz L., Noyola-Martínez N., Barrera D.* et al. Calcitriol inhibits TNF-induced inflammatory cytokines in human trophoblasts // J. Reprod. Immunol. – 2009. – Vol. 81. – P. 17–24.
26. *Evans K. N., Nguyen L., Chan J.* et al. Effects of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on cytokine production by human deciduas cells // Biol. Reprod. – 2006. – Vol. 75, N 6. – P. 816–822.
27. *Evans K. N., Bulmer J. N., Kilby M. D., Hewison M.* Vitamin D and placental decidual function // J. Soc. Gynecol. Investig. – 2004. – Vol. 11. – P. 263–271.
28. *Friedman A. M., Cleary K. L.* Prediction and prevention of ischemic placental disease // Semin Perinatol. – 2014. – Vol. 38. – P. 177–182.
29. *Gupta T., Wahi S., Gupta N., Arora S.* et al. Correlation of vitamin D levels in term normotensive and preeclamptic patients in labor // J. Obstet. Gynaecol. India. – 2016. – Vol. 66. – P. 154–159.
30. *Haugen M., Brantsaeter A. L., Trogstad L.* et al. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women // Epidemiology. – 2009. – Vol. 20, N 5. – P. 720–726.
31. *Haussler M. R., Jurutka P. W., Mizwicki M., Norman A. W.* Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>vitamin D<sub>3</sub>: genomic and non-genomic mechanisms // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 25. – P. 543–559.
32. *Hirata M., Serizawa K., Aizawa K., Yogo K.* et al. 22-Oxycalcitriol prevents progression of endothelial dysfunction through antioxidative effects in rats with type 2 diabetes and early-stage nephropathy // Nephrol. Dial. Transplant. – 2013. – Vol. 28. – P. 1166–1174.
33. *Hypertension in pregnancy.* Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on hypertension in pregnancy // Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 122. – P. 1122–1131.
34. *La Marca B., Amaral L. M., Harmon A. C.* et al. Placental Ischemia and Resultant Phenotype in Animal Models of Preeclampsia // Jr. Curr. Hypertens. Rep. – 2016. – Vol. 18. – P. 38.



35. Li Y. C., Qiao G. J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure // *Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2004. – Vol. 89–90. – P. 387–392.
36. Liu N. Q. Vitamin D and regulation of placental inflammation // *J. Immunol.* – 2011. – Vol. 186, N 10. – P. 5968–5974.
37. Manasova G. S., Zelinsky A. A., Kazarenko O. N., Globa S. S. Vitamin D – deficiency states: some aspects of influence on the course and outcome of pregnancy (review) // *J. of Education, Health and Sport. Formerly J. of Health Sciences.* – 2015. – Vol. 5, N 7. – P. 507–520.
38. Meher S., Duley L. Nitric oxide for preventing preeclampsia and its complications // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2007. – Vol. 2. – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443623>
39. Molinari C., Uberti F., Grossini E. et al. 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxycholecalciferol induces nitric oxide production in cultured endothelial cells // *Cell. Physiol. Biochem.* – 2011. – Vol. 27. – P. 661–668.
40. Morris H. A., Anderson P. H. Autocrine and paracrine actions of vitamin D // *Clin. Biochem. Rev.* – 2010. – Vol. 31, N 4. – P. 129–138.
41. Novakovic B., Sibson M., Ng H. K. et al. Placenta-specific methylation of the vitamin D 24-hydroxylase gene: implications for feedback autoregulation of active vitamin D levels at the fetomaternal interface // *J. Biol. Chem.* – 2009. – Vol. 28. – P. 14838–14848.
42. Olmos-Ortiz A., Avila E., Durand-Carbajal M., Díaz L. Regulation of calcitriol biosynthesis and activity: focus on gestational vitamin D deficiency and adverse pregnancy outcomes // *Nutrients.* – 2015. – Vol. 7. – P. 443–480.
43. Palmer S. C., McGregor D. O., Macaskill P. et al. Meta-analysis: vitamin D compounds in chronic kidney disease // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 147. – P. 840–853.
44. Pérez-López F. R., Pasupuleti V., Mezones-Holguin E. et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 103. – P. 1278–1288.
45. Prada L. C., Riaño-Medina C. E., Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress // *Front. Physiol.* – 2014. – Vol. 5. – Art. 372. – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4193194/>
46. Queen L. R., Ji Y., Xu B. et al. Mechanisms underlying beta<sub>2</sub>-adrenoceptor-mediated nitric oxide generation by human umbilical vein endothelial cells // *J. Physiol.* – 2006. – Vol. 576. – P. 585–594.
47. Rimpi S., Padma G., Neelam A. Relationship between preeclampsia and vitamin D deficiency: a case control study // *Gynec. And Obst.* – 2015. – Vol. 291, N 6. – P. 1247–1251.
48. Roberts J. M. Pathophysiology of ischemic placental disease // *Semin. Perinatol.* – 2014. – Vol. 38. – P. 139–145.
49. Robinson C. J. Maternal vitamin D and fetal growth in early-onset severe preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 204, N 6. – P. 551–556.
50. Sánchez-Aranguren L. C., Prada C. E., Riaño-Medina. C. E., Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress // *Front. Physiol.* – 2014. – Vol. 5. – Art. 372. – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4193194/>
51. Shah D.M. Role of the renin-angiotensin system in the pathogenesis of preeclampsia // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2005. – Vol. 288. – P. 614–625.
52. 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 preeclampsia // *BJOG: An International J. of Obstetrics and Gynaecology.* – 2010. – Vol. 117, N 3. – P. 1593–1598.
53. Tannetta D., Sargent I. Placental disease and the maternal syndrome of preeclampsia: missing links? // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2013. – Vol. 15. – P. 590–599.
54. Tian J., Liu Y., Williams L. A., de Zeeuw D. Potential role of active vitamin D in retarding the progression of chronic kidney disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – Vol. 22. – P. 321–328.
55. Ullah M. I., Koch C. A., Tamanna S. et al. Vitamin D Deficiency and the Risk of Preeclampsia and Eclampsia in Bangladesh // *Horm. Metab. Res.* – 2013. – Vol. 45, N 9. – P. 682–687.
56. Wei S. Q. Vitamin D and pregnancy outcomes // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2014. – Vol. 26. – P. 438–447.
57. Zhang L., Zhou Y., Wu Q., Fan W. et al. Effective prediction of preeclampsia by measuring serum angiotensin II, urinary angiotensinogen and urinary transforming growth factor  $\beta$  // *Experimental and Therapeutic Medicine.* – 2017. – Vol. 22, N 14. – P. 391–397.

ПРО МОЖЛИВІ МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ  
КАЛЬЦИТРИОЛУ НА РОЗВИТОК  
ПРЕЕКЛАМПСІЇ ВАГІТНИХ

*Г. С. Манасова, О. О. Зелінський, Н. В. Діденкул,  
Н. В. Кузьмін, С. В. Дерішов (Одесса)*

Преєклампсія (ПЕ) вагітних залишається однією з важливих актуальних проблем сучасного акушерства. Незважаючи на різні теорії щодо патогенетичних механізмів її розвитку, продовжують з'являтися нові напрями у вивченні даної проблеми. Одним з перспективних напрямів дослідження є праці, присвячені вивченню ролі вітаміну D (VD) в генезі ПЕ, які з'явилися завдяки відкриттю «некласичних», «позаскелетних» ефектів кальцитриолу. Нині відомо, що регуляторна система, що характеризується рецепторами вітаміну D (VDR), функціонує не менш ніж у 38 органах і тканинах організму і контролює більше 2200 генів. Система VD–VDR здатна специфічним чином реагувати на вплив кальцитриолу його участю в ангиогенезі, в роботі імунної системи і найважливіших метаболічних процесах в організмі. Наявність рецепторів вітаміну D безпосередньо в органах репродуктивної системи і в плаценті дозволяє по-новому визначити його роль в перебігу гестаційного процесу, зокрема в розвитку ПЕ вагітних. Даний напрям досліджень є важливим не тільки з точки зору розуміння деяких аспектів патогенетичних механізмів розвитку ПЕ, а й можливості розробки нових методів профілактики і лікування цього ускладнення вагітності.

**Ключові слова:** преєклампсія; вітамін D; вагітність; ендотеліальна дисфункція.

ABOUT THE POSSIBLE MECHANISMS  
OF CALCITRIOL INFLUENCE  
ON THE DEVELOPMENT OF PREECLAMPSIA  
IN PREGNANT WOMEN

*G. S. Manasova, A. A. Zelinsky, N. V. Didenkul,  
N. V. Kuzmin, S. V. Derishov (Odessa, Ukraine)*

Odessa National Medical University

Preeclampsia (PE) of pregnant women remains one of the most important current problems of modern obstetrics. Despite various theories about the pathogenetic mechanisms of its development, new directions in the studying of this problem are continued to emerge. One of the promising areas of researches are works that devoted to the studying of the vitamin D (VD) role in the genesis of PE, which were appeared due to the discovery of the “non-classical” and “extra-skeletal” effects of calcitriol. It is known now that the regulatory system, which is characterized by vitamin D receptors (VDR), is functioning in at least 38 organs and tissues of the body and controls more than 2200 genes. The VD-VDR system is able to specifically respond to the effects of calcitriol by its participation in angiogenesis, in the immune system and in the most important metabolic processes of the body. The presence of vitamin D receptors directly in the reproductive system and in the placenta allows to redefining of its role in the gestational process, particularly in the development of PE in pregnant women. This direction of research is important not only for understanding some aspects of the pathogenetic mechanisms of PE development, but it's also the possibility of developing new methods for the prevention and treatment of this complication of pregnancy.

**Key words:** preeclampsia; vitamin D; pregnancy; endothelial dysfunction.