

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 618.36-008-06:616.61-036.12:616.391:577.161.2

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-4-493-499>

Поступила в редакцию 03.09.2019

Received 03.09.2019

Г. С. Манасова, Н. В. Диденкул, Л. В. Мних, З. В. Чумак, Н. В. Кузьмин

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

РОЛЬ КАЛЬЦИТРИОЛА В МОДУЛЯЦИИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК

Аннотация. Плейотропные эффекты витамина D (VD), активная форма которого синтезируется в почках, играют определенную роль в формировании и функционировании фетоплацентарной системы, в том числе при различных осложнениях беременности.

Цель работы – оценка уровня витамина D у беременных с плацентарной дисфункцией (ПД) и хроническими воспалительными заболеваниями почек (ХВЗП).

В течение 24–34 недель беременности обследовано 56 женщин с ПД (группа I – основная), 24 (42,85 %) из которых страдали хроническим пиелонефритом (группа IA). Контрольную группу (группа II) составила 31 условно здоровая беременная женщина. Уровень общего VD в крови определяли методом ИФА; в дополнение к общему стандартному клиническому исследованию было выполнено также бактериологическое исследование мочи.

Установлено, что средний уровень VD у беременных с ПД и хронической болезнью почек был значительно ниже, чем в контрольной группе ($31,08 \pm 7,2$ и $45,42 \pm 9,67$ нг/мл ($p < 0,01$)). Оптимум VD выявлен только у 33,33 % беременных женщин в группе IA, в контрольной группе – у 93,55 % ($p < 0,01$), у 17,86 % обследованных в группе I и у 8,33 % беременных в группе IA был дефицит VD (OR = 2,09; ДИ 95 % – 1,8–2,42). Женщин с VD-дефицитным статусом в контрольной группе не было. У 58,33 % женщин в группе IA был субоптимальный уровень VD, в контрольной группе – у 6,45 % (OR = 3,57; ДИ 95 % – 1,62–7,88). Бактериурия диагностирована у всех беременных с VD-дефицитным или субоптимальным уровнем. При оптимальном уровне VD бактериурия определялась в 2 раза реже ($\chi^2 = 66,67$; $p < 0,01$). У пациентов с неадекватным уровнем VD ХВЗП диагностировали в 3,8 раза чаще (OR = 3,57; ДИ 95 % – 1,62–7,88).

Значительное снижение уровня кальцитриола у беременных с дисфункцией плаценты позволяет предположить, что дефицит или недостаточный уровень VD и воспалительные заболевания почек являются взаимозависимыми процессами, которые играют важную роль в формировании плацентарной дисфункции.

Ключевые слова: витамин D, плацентарная дисфункция, заболевания почек

Для цитирования: Роль кальцитриола в модуляции плацентарной дисфункции у беременных с хроническими заболеваниями почек / Г. С. Манасова [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 493–499. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-4-493-499>

Gulsym S. Manasova, Natalia V. Didenkul, Ljudmila V. Mnich, Zinaida V. Chumak, Natalia V. Kuzmin

Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

ROLE OF CALCITRIOL IN MODULATING OF PLACENTAL DYSFUNCTION IN PREGNANT WOMEN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Abstract. The pleiotropic effects of vitamin D (VD), whose active form is synthesized in the kidneys, play a certain role both in forming and functioning the feto-placental system, including various pregnancy complications.

The aim of the study was to evaluate the vitamin D status in pregnant women with placental dysfunction (PD) and chronic inflammatory kidney disease (CIKD).

During 24–34 pregnancy weeks, 56 pregnant women with PD were examined (main group – I); 24 patients (42.85 %) had chronic pyelonephritis (group IA). The control group (group II) had 31 conditionally healthy pregnant women. The total VD level in the blood was determined by ELISA; in addition to the general clinical standard examination, the urine also underwent bacteriological examination.

The VD mean level in pregnant women with PD and CIKD was significantly lower than that in the control group (31.08 ± 7.2 and 45.42 ± 9.67 ng/ml ($p < 0.01$)). Only 33.33 % of pregnant women in group IA had a VD optimum, as well as 93.55 % ($p < 0.01$) in the control group and 17.86 % in group I. 8.33 % of pregnant women had a VD deficiency in group IA (RR = 2.09; CI 95 % – 1.8–2.42). The patients with a VD-deficiency were absent in the control group. 58.33 % of women in group IA had a suboptimal VD level and 6.45% in the control group (RR = 3.57; CI 95 % – 1.62–7.88). Bacteriuria was observed in all pregnant women with a VD-deficient or suboptimal level. At the optimum VD level, bacteriuria was diagnosed twice less ($\chi^2 = 66.67$; $p < 0.01$). In patients with an inadequate VD level, CIKD was diagnosed 3.8 times more (RR = 3.57; CI 95 % – 1.62–7.88).

A significantly calcitriol reduction in pregnant women with placental dysfunction suggests that the deficiency or the suboptimal level of vitamin D and inflammatory kidney diseases may be the interdependent processes that play a decisive role in the formation of placental dysfunction.

Keywords: vitamin D, placental dysfunction, kidney disease

For citation: Manasova G. S., Didenkul N. V., Mnich L. V., Chumak Z. V., Kuzmin N. V. Role of calcitriol in modulating of placental dysfunction in pregnant women with chronic kidney disease. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2020, vol. 17, no. 4, pp. 493–499 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-4-493-499>

Введение. Хронические воспалительные заболевания почек (ХВЗП) занимают второе место среди экстрагенитальной патологии у беременных [1]. Частота хронического пиелонефрита у беременных, по данным разных авторов, составляет от 12 до 15 %. Гестационный пиелонефрит – одна из основных причин, приводящих к развитию тяжелых гестозов [2], а в 15–20 % случаев он является причиной невынашивания беременности [3]. У 12–15 % детей, рожденных от матерей с заболеваниями почек, наблюдается синдром задержки развития плода [4].

Несмотря на известную роль ХВЗП в формировании патологии беременности, патогенетические механизмы развития этих осложнений остаются неуточненными и выбор эффективных методов профилактики осложнений беременности на фоне ХВЗП ограничен.

Влияние ХВЗП на развитие осложнений гестационного процесса может быть объяснено физиологической ролью почек в активации гормональной системы витамин D (VD)/рецепторы VD: именно в почках завершается синтез активной формы VD – кальцитриола ($1\alpha,25(\text{OH})\text{D}_3$). По данным литературы, в настоящее время VD-гормону отводится определенная роль в обеспечении имплантационного окна и последующих первой и второй волн инвазии трофобласта [5, 6]. Кальцитриол участвует также в регуляции синтеза и секреции половых гормонов, синтезируемых как яичниками, так и плацентой [7]. Установлена определенная связь между уровнем VD в крови беременных женщин и частотой, а также степенью тяжести преэклампсии [8].

Непосредственно в почках под действием 1α -гидроксилазы неактивный $25(\text{OH})\text{D}$ превращается в D-гормон – кальцитриол [9]. В почках также вырабатывается фермент 24-гидроксилаза, который обладает противоположным действием и деактивирует кальцитриол в его неактивную форму – $24,25(\text{OH})\text{D}_3$ [10].

В ряде исследований показано, что у пациентов с заболеваниями почек средние уровни VD достоверно ниже, чем у здоровых людей, а его недостаточный уровень (≤ 25 нмоль/л) ассоциируется с инфекцией мочевыводящих путей [11, 12]. К наиболее часто персистирующим в мочевыводящих путях микроорганизмам относится *Escherichia coli*, которой отводится ведущая роль в обострении хронических воспалительных заболеваний почек во время беременности [13]. При тестировании способности сыворотки крови беременных женщин с различным уровнем VD ингибировать рост *E. coli* установлено, что сыворотки с уровнем VD выше 80 нмоль/л достоверно чаще ингибировали рост *E. coli*, чем при уровне 50 нмоль/л и ниже ($p < 0,05$) [14].

Цель работы – определение витамин D-статуса у беременных с плацентарной дисфункцией и хроническими заболеваниями почек.

Материалы и методы исследования. После получения информированного согласия пациентов обследовано 87 беременных в сроке 24–34 недели беременности. В основную группу (группа I) вошли 56 беременных с ПД на фоне верифицированного перинатального инфицирования, 24 (42,85 %) из которых страдали хроническим пиелонефритом (группа IA). Группу контроля (группа II) составила 31 условно здоровая женщина с физиологическим течением беременности.

Общеклинические и специальные обследования по оценке состояния фетоплацентарного кровообращения у внутриутробного плода проводили в соответствии с требованиями нормативных документов.

Для верификации перинатального инфицирования использовали методы бактериоскопического, бактериологического и иммуноферментного (ИФА) анализа.

Диагноз плацентарной дисфункции устанавливали на основании совокупности данных ультразвукового обследования с проведением фето- и плацентометрии, Doppler-оценки кровотока, кардиотокографии, оценки биофизического профиля плода, исследования гормональной функции

плаценты (хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) и эстриол). Уровень ХГЧ и эстриола определяли методом иммуноферментного анализа на аппарате Cobas Integra 400 Plus (Roche Diagnostics, Швейцария). УЗИ проводили на аппарате Samsung Medison UGEOWS80A (Samsung Medison CO, LTD, 2014г., Корея), кардиотокографическое исследование плода – с помощью фетальных кардиомониторов *Sonicade* с соблюдением критериев Доуза–Редмана.

Уровень сывороточного 25(ОН)D, который является основным циркулирующим метаболитом VD, определяли при постановке диагноза «плацентарная дисфункция» методом твердофазного ИФА, основанного на принципе конкурентного связывания, на анализаторе Cobas Integra 400 Plus (Roche Diagnostics, Швейцария).

У всех пациенток проводили бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности выделенной флоры к антибиотикам.

Статистический анализ осуществляли с помощью программного обеспечения Biostat, Statistica 6.0 фирмы Install Shield Software Corporation (США). Для расчета достоверности полученных результатов использовали непараметрический критерий Манна–Уитни.

Результаты и их обсуждение. Пациенты всех групп были сопоставимы по возрасту и антропометрическим данным. Так, индекс массы тела в группе контроля составил $22,8 \pm 1,93$ условные единицы (у. е.) ($p > 0,05$), у пациенток основной группы – $22,2 \pm 1,7$ у. е. Средний возраст в группе контроля составил $30,35 \pm 3,12$ года, в основной группе – $29,21 \pm 4,3$ года ($p > 0,05$).

Первородящими в основной группе были 71,43 % пациентов, в контрольной – 55,00 % ($p < 0,05$), повторнородящими (2-е и 3-и роды) – 28,57 и 45,00 % соответственно ($p < 0,05$).

Оценка состояния гемодинамики в маточно-плодово-плацентарном кровотоке с применением ультразвукового/доплерометрического исследования показала, что у 62,50 % беременных имелось нарушение плодово-плацентарного кровотока IB степени, что свидетельствовало о нарушениях гемодинамики непосредственно в пупочной артерии; у 23,21 % – IA степени (нарушение кровообращения в маточных артериях). У 14,29 % нарушений гемодинамики ни в артериях пуповины, ни в артериях матки не обнаружено (рис. 1). Случаев нарушения конечного диастолического кровотока не выявлено.

Известно, что основным эстрогенным гормоном, по уровню которого можно оценить состояние фетоплацентарной системы, является свободная фракция эстриола. По результатам исследований, у 35,71 % беременных с ПД уровень эстриола был менее 1 нг/мл (при норме 1,0–3,5 нг/мл), а у 7,14 % – более 3,5 нг/мл. У 57,14 % беременных с ПД и нарушениями гемодинамики уровень эстриола определялся в пределах нормативных значений.

Функциональное состояние маточно-плодово-плацентарного комплекса определяется прежде всего гемодинамическими изменениями, выявляемыми при доплерометрии. Так, по данным доплерометрии, нарушения кровообращения были выявлены у 85,71 % беременных с дисфункцией плаценты, тогда как нарушение гормональной функции плаценты – только у 42,85 % женщин с ПД.

При исследовании уровня VD в крови беременных установлено, что среднее содержание общего метаболита кальцитриола у пациенток с ПД и хроническим пиелонефритом ($31,08 \pm 7,2$ нг/мл) достоверно ниже, чем у здоровых беременных с физиологическим течением гестационного процесса ($45,42 \pm 9,67$ нг/мл) ($p < 0,01$) (рис. 2).

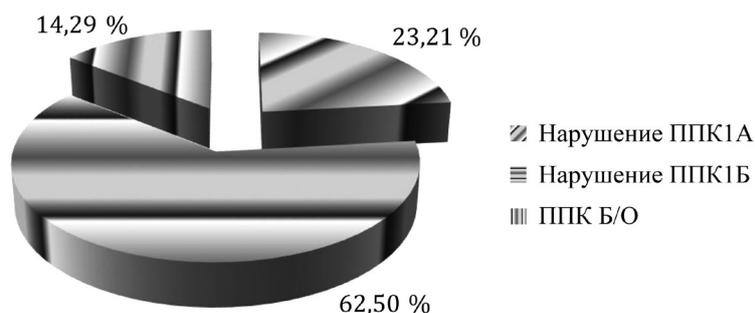


Рис. 1. Частота гемодинамических нарушений в системе маточно-плодово-плацентарного кровообращения

Fig. 1. Frequency of hemodynamic disorders in the utero-fetal-placental circulation system

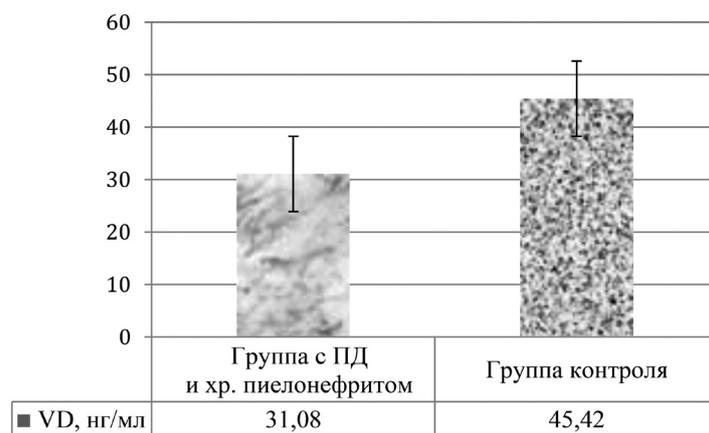


Рис. 2. Содержание общего метаболита кальцитриола у пациенток с плацентарной дисфункцией (ПД) и хроническим пиелонефритом

Fig. 2. Indicator of total calcitriol metabolite in the patients with placental dysfunction and chronic pyelonephritis

Анализ VD статуса в группе беременных с ПД показал, что у 17,86 % из них имеется дефицит VD (<20 нг/мл), при наличии хронических воспалительных заболеваний дефицит VD выявлен у 8,33 % женщин этой группы (RR = 2,09; CI 95 % – 1,8–2,42). Пациенток с VD-дефицитным статусом в контрольной группе не выявлено.

У 58,33 % беременных с ПД и хроническим пиелонефритом диагностирован субоптимальный уровень VD (<30 нг/мл). В группе контроля субоптимальный уровень VD был лишь у 6,45 % беременных (RR = 3,57; CI 95 % – 1,62–7,88) (рис. 3).

Согласно «Методическим рекомендациям по лечению и профилактике дефицита VD у населения стран Центральной Европы» (2013), в дополнительном назначении препаратов VD нуждаются пациенты и с субоптимальным, и с VD-дефицитным статусом.

Оптимальный уровень VD выявлен только у 33,33 % беременных с хроническим пиелонефритом; в группе контроля – у 93,55 % ($p < 0,01$).

Полученные данные позволяют предположить, что клиническое значение, по-видимому, имеет снижение VD в крови до субоптимальных показателей. Достоверно большее количество женщин с субоптимальным уровнем VD на фоне хронического пиелонефрита и ПД (58,33 %) по сравнению с

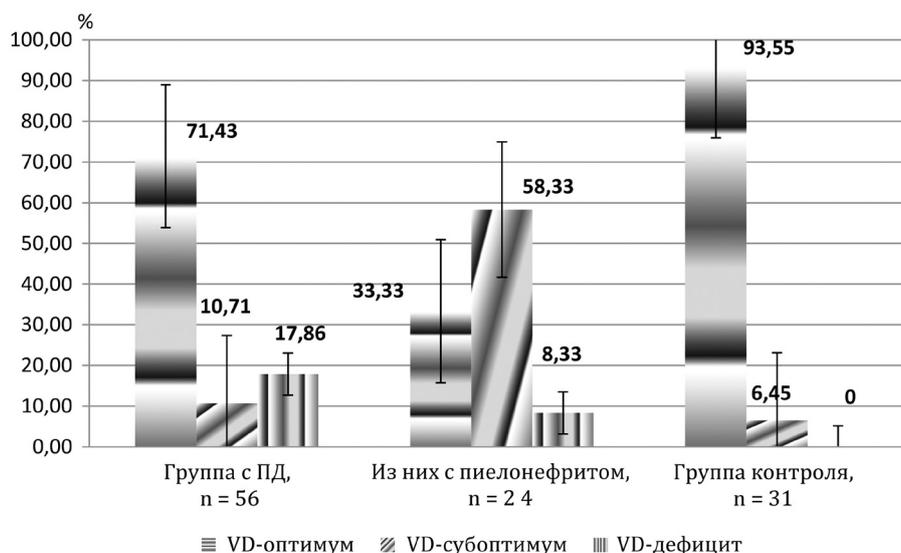


Рис. 3. Характеристика беременных с плацентарной дисфункцией (ПД), хроническим пиелонефритом и здоровых беременных по VD-статусу

Fig. 3. VD status characterization of pregnant women with placental dysfunction and chronic pyelonephritis and of healthy pregnant women

количеством таких беременных из группы условно здоровых пациенток (6,45 %) свидетельствует, скорее всего, о длительном персистирующем влиянии синдрома системного воспалительного процесса на функцию почек и об участии последних в синтезе активной формы VD. Представляется вполне закономерным его снижение в крови беременных.

Вероятно, нарушение синтеза фермента 1 α -гидроксилазы в почечной ткани вследствие воспалительного процесса может играть ключевую роль в снижении количества кальцитриола в крови. С другой стороны, учитывая обсуждаемую в последние годы информацию об иммунологической роли VD и его участии в обеспечении иммунного ответа организма [15, 16], можно предположить, что его недостаток, в свою очередь, играет определенную роль в персистенции синдрома воспалительного ответа в мочевыделительной системе.

Результаты бактериологического исследования посевов мочи у беременных обследуемых групп оценивали в соответствии с Рекомендациями Европейского общества урологов [17]. Микробиологическим критерием бактериурии было ее выявление ($\geq 10^5$ КОЕ уропатогенов одного вида) в двух последовательно собранных пробах средней порции мочи или в одной пробе, собранной путем катетеризации. Кроме того, учитывали, что бессимптомная бактериурия имеет место при нормальном анализе мочи и может отсутствовать при наличии клинических проявлений и лейкоцитурии.

Бактериурия выявлена как у условно здоровых беременных (18,70 %), так и у беременных с ПД (66,07 %) ($\chi^2 = 45,06$; $p < 0,001$). При наличии хронического пиелонефрита рост бактериальной микрофлоры получен в 75 % случаев, у четверти пациенток с заболеваниями почек посевы мочи были стерильными (рис. 4).

У условно здоровых беременных с бессимптомной бактериурией какие-либо клинические проявления воспалительного процесса отсутствовали.

Основными возбудителями инфекций мочевых путей у беременных были представители кишечной группы микроорганизмов (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*), что согласуется с данными литературы. Кроме того, видовой состав микрофлоры характеризовался выделением *Corynebacterium spp.* и *Enterobacter amnigeus* у беременных с пиелонефритом ($\chi^2 = 9,42$; $p < 0,05$ и $\chi^2 = 5,13$; $p < 0,05$). Известно, что данная группа микроорганизмов отличается выраженной патогенностью и агрессивностью. У беременных основной группы *E. coli* высевалась в 2 раза чаще, чем в группе контроля (22,73 % против 11,11 %; $\chi^2 = 4,39$, $p < 0,05$). У здоровых беременных частота носительства *Staphylococcus epidermidis* составила 22,22 % против 9,09 % у беременных с ХВЗП ($\chi^2 = 6,45$; $p < 0,05$).

При определении возможной взаимосвязи VD статуса беременных с частотой бактериурии установлено, что у всех женщин с уровнем VD в крови менее 30 нг/мл имелась бактериурия.

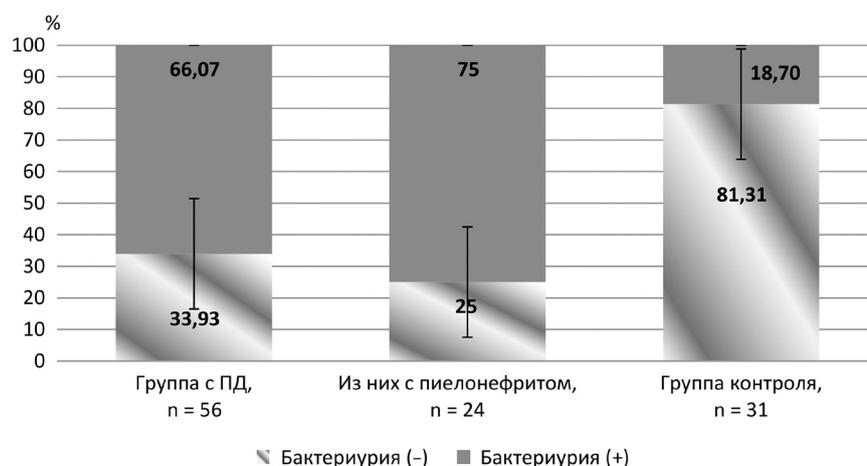


Рис. 4. Частота бактериурии у беременных с плацентарной дисфункцией (ПД), хроническим пиелонефритом (из них) и у условно здоровых беременных

Fig. 4. Bacteriuria frequency in pregnant women with placental dysfunction and chronic pyelonephritis and in conditionally healthy pregnant women

При оптимальной концентрации кальцитриола бактериурия диагностировалась в 2 раза реже ($\chi^2 = 66,67; p < 0,01$). Данный результат можно объяснить иммунологическими эффектами кальцитриола, в частности его участием в регуляции адаптивного и врожденного иммунитета, иммуномодуляции и иммуногенезе [18]. По-видимому, недостаточный уровень VD в крови может приводить первоначально к обсеменению условно-патогенной и патогенной микрофлорой с последующей реализацией патогенных возможностей этой микрофлоры.

Заключение. Результаты исследования VD-статуса у беременных с ПД и хроническими заболеваниями почек показали следующее:

1) средний уровень VD у беременных с ПД и хроническим пиелонефритом достоверно ниже, чем у условно здоровых беременных ($31,08 \pm 7,2$ и $45,42 \pm 9,67$ нг/мл соответственно ($p < 0,01$)).

2) у всех беременных с VD-дефицитным или субоптимальным его уровнем в крови (<30 нг/мл) наблюдалась бактериурия. При оптимальной концентрации кальцитриола бактериурия диагностировалась в 2 раза реже ($\chi^2 = 66,67; p < 0,01$).

3) у пациенток с недостаточным уровнем кальцитриола в крови в 3,8 раза чаще отмечалась заболеваемость хроническим пиелонефритом (RR = 3,57; CI 95 % – 1,62–7,88).

Учитывая физиологические механизмы синтеза и метаболизма кальцитриола с непосредственным участием в этих процессах почек, а также иммуотропные эффекты VD, можно предположить, что недостаток VD и воспалительные заболевания почек могут быть взаимосвязанными процессами, которые являются фактором риска развития плацентарной дисфункции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Urinary tract infection as a preventable cause of pregnancy complications: opportunities, challenges, and a global call to action / N. M. Gilbert [et al.] // *Glob. Adv. Health. Med.* – 2013. – Vol. 2, N 5. – P. 59–69. <https://doi.org/10.7453/gahmj.2013.061>
2. Капильный, В. А. Инфекция мочевыводящих путей во время беременности / В. А. Капильный // *Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева.* – 2015. – № 4. – С. 10–19.
3. Пересада, О. А. Инфекции мочевыводящих путей у беременных: современные подходы к диагностике и лечению / О. А. Пересада // *Мед. новости.* – 2012. – № 8. – С. 13–20.
4. Егорова, Я. А. Задержка внутриутробного развития плода в перинатальной медицине (обзор) / Я. А. Егорова, В. А. Заболотнов, А. Н. Рыбалка // *Здоровье женщины.* – 2015. – № 4 (100). – С. 48–51.
5. Витамин D и репродуктивное здоровье женщин / С. Ю. Калиниченко [и др.] // *Проблемы репродукции.* – 2016. – Т. 22, № 4. – С. 28–36.
6. Vitamin D receptor (VDR) polymorphisms are associated to spontaneous preterm birth and maternal aspects / I. N. Javorski [et al.] // *Gene.* – 2018. – Vol. 642. – P. 58–63. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.10.087>
7. Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells / Z. Merhi [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 99, N 6. – P. 1137–1145. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4161>
8. Мальцева, Л. И. Витамин D и преэклампсия / Л. И. Мальцева, Э. Н. Васильева, Т. Г. Денисова // *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* – 2016. – Т. 16, № 1. – С. 79–83.
9. Мальцев, С. В. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций / С. В. Мальцев, Г. Ш. Мансурова // *Практ. медицина.* – 2014. – № 9 (85). – С. 12–18.
10. Михайлова, Н. А. Селективный активатор витамин-D-рецепторов парикальцитол и его место в лечении хронической болезни почек. Обзор литературы / Н. А. Михайлова // *Лечащий врач.* – 2011. – № 2. – С. 82.
11. Shalaby, S. A. Vitamin D deficiency is associated with urinary tract infection in children / S. A. Shalaby, N. M. Handoka, R. E. Amin // *Arch. Med. Sci.* – 2018. – Vol. 14, N 1. – P. 115–121. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.63262>
12. The association between serum levels of vitamin D and recurrent urinary tract infections in premenopausal women / W. Nseir [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 17, N 12. – P. e1121–e1124. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.06.007>
13. Гордовская, Н. Б. Бессимптомная бактериурия у беременных: диагностика и лечение / Н. Б. Гордовская, Ю. В. Коротчаева // *Альманах клин. медицины.* – 2014. – № 30. – С. 57–60.
14. The impact of vitamin D on the innate immune response to uropathogenic *Escherichia coli* during pregnancy / N. L. Ramos [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2015. – Vol. 21, N 5. – P. 482.e1–482.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.12.010>
15. Vitamin D and inflammatory cytokines in healthy and preeclamptic pregnancies / D. Barrera [et al.] // *Nutrients.* – 2015. – Vol. 7, N 8. – P. 6465–6490.
16. Vitamin D and 1,25(OH)₂D regulation of T cells / M. T. Cantorna [et al.] // *Nutrients.* – 2015. – Vol. 7, N 4. – P. 3011–3021. <https://doi.org/10.3390/nu7043011>
17. Локшин, К. Л. Актуальные вопросы диагностики и лечения бессимптомной бактериурии и острых циститов у беременных / К. Л. Локшин // *Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология.* – 2014. – № 3 (32). – С. 22–26.
18. Kikuta, J. Current topics on vitamin D. The effects of vitamin D on the immune system / J. Kikuta, M. Ishii // *Clin. Calcium.* – 2015. – Vol. 25, N 3. – P. 359–365.

References

1. Gilbert N. M., O'Brien V. P., Hultgren S., Macones G., Lewis W. G., Lewis A. L. Urinary tract infection as a preventable cause of pregnancy complications: opportunities, challenges, and a global call to action. *Global Advances in Health and Medicine*, 2013, vol. 2, no. 5, pp. 59–69. <https://doi.org/10.7453/gahmj.2013.061>
2. Kaptil'nyi V. A. Infection of the urinary tract during pregnancy. *Arkhiv akusherstva i ginekologii imeni V. F. Snegireva* [Archive of obstetrics and gynecology named after V. F. Snegireva], 2015, no. 4, pp. 10–19 (in Russian).
3. Peresada O. A. Infections of the urinary tract in pregnant women: modern approaches to the diagnosis and treatment. *Meditsinskie novosti* [Medical news], 2012, no. 8, pp. 13–20 (in Russian).
4. Egorova Ya. A., Zabolotnov V. A., Rybalka A. N. Delay in fetal development in perinatal medicine (review). *Zdorov'e zhenshchiny* [Women's health], 2015, no. 4 (100), pp. 48–51 (in Russian).
5. Kalinchenko S. Yu., Zhilenko M. I., Gusakova D. A., Tyuzikov R., Mskhalaya G. Zh., Sablin K. S., Dymova A. V. Vitamin D and women's reproductive health. *Problemy reproduktivnoy* [Problems of reproduction], 2016, vol. 22, no. 4, pp. 28–36 (in Russian).
6. Javorski N., Lima C. A. D., Silva L. V. C., Crovella S., de Silva J. A. Vitamin D receptor (VDR) polymorphisms are associated to spontaneous preterm birth and maternal aspects. *Gene*, 2018, vol. 642, pp. 58–63. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.10.087>
7. Merhi Z., Doswell A., Krebs K., Cipolla M. Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2014, vol. 99, no. 6, pp. 1137–1145. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4161>
8. Mal'tseva L. I., Vasil'eva E. N., Denisova T. G. Vitamin D and preeclampsia. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa* [Russian bulletin of the obstetrician-gynecologist], 2016, vol. 16, no. 1, pp. 79–83 (in Russian).
9. Mal'tsev S. V., Mansurova G. Sh. Vitamin D metabolism and ways to implement its main functions. *Prakticheskaya meditsina* [Practical medicine], 2014, no. 9 (85), pp. 12–18 (in Russian).
10. Mikhailova N. A. Selective activator of vitamin D receptors paricalcitol and its place in the treatment of chronic kidney disease. Literature review. *Lechashchii vrach* [Attending doctor], 2011, no. 2, p. 82 (in Russian).
11. Shalaby S. A., Handoka N. M., Amin R. E. Vitamin D deficiency is associated with urinary tract infection in children. *Archives of Medical Sciences*, 2018, vol. 14, no. 1, pp. 115–121. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.63262>
12. Nseir W., Taha M., Nemarny H., Mograbi J. The association between serum levels of vitamin D and recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *International Journal of Infectious Diseases*, 2013, vol. 17, no. 12, pp. e1121–e1124. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.06.007>
13. Gordovskaya N. B., Korotchaeva Yu. V. Asymptomatic bacteriuria in pregnant women: diagnosis and treatment. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny* [Clinical medicine almanac], 2014, no. 30, pp. 57–60 (in Russian).
14. Ramos N. L., Sekikubo M., Kironde F., Mirembe F., Säaf M., Brauner A. The impact of vitamin D on the innate immune response to uropathogenic *Escherichia coli* during pregnancy. *Clinical Microbiology and Infection*, 2015, vol. 21, no. 5, pp. 482.e1–482.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.12.010>
15. Barrera D., Díaz L., Noyola-Martínez N., Halhali A. Vitamin D and inflammatory cytokines in healthy and preeclamptic pregnancies. *Nutrients*, 2015, vol. 7, no. 8, pp. 6465–6490. <https://doi.org/10.3390/nu7085293>
16. Cantorna M. T., Snyder L., Lin Y. D., Yang L. Vitamin D and 1.25 (OH) 2D regulation of T cells. *Nutrients*, 2015, vol. 7, no. 4, pp. 3011–3021. <https://doi.org/10.3390/nu7043011>
17. Lokshin K. L. Actual issues of diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria and acute cystitis in pregnant women. *Effektivnaya farmakoterapiya. Urologiya i nefrologiya* [Effective pharmacotherapy. Urology and nephrology], 2014, no. 3 (32), pp. 22–26 (in Russian).
18. Kikuta J., Ishii M. Current topics on vitamin D. The effects of vitamin D on the immune system. *Clinical Calcium*, 2015, vol. 25, no. 3, pp. 359–365 (in Japanese).

Информация об авторах

Манасова Гульсым Серикбаевна – д-р мед. наук, профессор. Одесский национальный медицинский университет (ул. Маршала Говорова, 28, 65009, г. Одесса, Украина). E-mail: gulsymmanasova@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0002-1600-5215>

Диденкул Наталья Васильевна – аспирант. Одесский национальный медицинский университет (ул. Маршала Говорова, 28, 65009, г. Одесса, Украина). E-mail: didenkunatalya@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0002-2766-2894>

Мних Людмила Владимировна – канд. мед. наук, доцент. Одесский национальный медицинский университет (ул. Маршала Говорова, 28, 65009, г. Одесса, Украина).

Чумак Зинаида Васильевна – канд. мед. наук. Одесский национальный медицинский университет (ул. Маршала Говорова, 28, 65009, г. Одесса, Украина).

Кузьмин Наталья Васильевна – аспирант. Одесский национальный медицинский университет (ул. Маршала Говорова, 28, 65009, г. Одесса, Украина). E-mail: tata_od_us@ukr.net

Information about the authors

Gulsym S. Manasova – D. Sc. (Med.), Professor. Odessa National Medical University (28, Marshal Govorov Str., 65009, Odessa, Ukraine). E-mail: gulsymmanasova@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0002-1600-5215>

Natalia V. Didenkul – Postgraduate student. Odessa National Medical University (28, Marshal Govorov Str., 65009, Odessa, Ukraine). E-mail: didenkunatalya@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0002-2766-2894>

Ljudmila V. Mnich – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Odessa National Medical University (28, Marshal Govorov Str., 65009, Odessa, Ukraine).

Zinaida V. Chumak – Ph. D. (Med.). Odessa National Medical University (28, Marshal Govorov Str., 65009, Odessa, Ukraine).

Natalia V. Kuzmin – Postgraduate student. Odessa National Medical University (28, Marshal Govorov Str., 65009, Odessa, Ukraine). E-mail: tata_od_us@ukr.net