

# Особенности метаболизма витамина D при гестационном сахарном диабете

И. А. Кацобашвили<sup>1</sup> ✉

Е. А. Пигарова<sup>2</sup>

С. Ю. Воротникова<sup>3</sup>

Е. Е. Бибик<sup>4</sup>

Л. К. Дзеранова<sup>5</sup>

В. А. Иоутси<sup>6</sup>

Л. В. Никанкина<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И. И. Дедова, Москва, Россия, [kacobashvili.ilana@mail.ru](mailto:kacobashvili.ilana@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-4388-6097>, SPIN 7274-3990

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И. И. Дедова, Москва, Россия, [ekaterina.pigarova@endocrincentr.ru](mailto:ekaterina.pigarova@endocrincentr.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; SPIN 6912-6331; Scopus Author ID 55655098500; Researcher ID T-9424-2018

<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И. И. Дедова, Москва, Россия, [bra\\_svetix@list.ru](mailto:bra_svetix@list.ru), <https://orcid.org/0000-0001-7470-1676>, SPIN 6571-1206

<sup>4</sup> Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И. И. Дедова, Москва, Россия, [bibikaterina@mail.ru](mailto:bibikaterina@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-5952-5846>, SPIN 8522-9466, Scopus Author ID 57195679482, Researcher ID AAY-3052-2020

<sup>5</sup> Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И. И. Дедова, Москва, Россия, [dzeranovalk@yandex.ru](mailto:dzeranovalk@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>, SPIN 2958-5555

<sup>6</sup> Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И. И. Дедова, Москва, Россия, [vitalik\\_org@mail.ru](mailto:vitalik_org@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-9002-1662>, SPIN: 9734-0997

<sup>7</sup> Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И. И. Дедова, Москва, Россия, [larisa.nikankina@yandex.ru](mailto:larisa.nikankina@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-1120-8240>, SPIN 2794-0008

## Резюме

**Введение.** Витамин D, секостероидный гормон, традиционно известный своей ролью в гомеостазе кальция и фосфора и состоянии скелета, привлекает все больше внимания благодаря своему потенциальному участию в метаболизме глюкозы и регуляции инсулина. Гестационный сахарный диабет — распространенное метаболическое осложнение, характеризующееся нарушением толерантности к глюкозе, которое впервые выявляется во время беременности. Гестационный сахарный диабет обнаруживается у значительной части беременных во всем мире, повышая риск неблагоприятных исходов для матери и новорожденного. Несмотря на растущие доказательства связи между уровнем витамина D и гестационным сахарным диабетом, результаты исследований остаются противоречивыми, особенно в отношении клинической значимости метаболитов витамина D, помимо общего 25(OH)D и динамических изменений метаболизма витамина D на протяжении всей беременности. Это подчеркивает необходимость комплексного метаболического профилирования для лучшего понимания того, как изменения в метаболизме витамина D во время беременности связаны с балансом кальция и фосфора и развитием гестационного сахарного диабета.

**Цель работы.** Изучение особенностей метаболизма витамина D, кальций-фосфорного обмена у беременных и их связи с гестационным сахарным диабетом.

**Материалы и методы.** Проведено одноцентровое обсервационное проспективное сравнительное исследование, в рамках которого женщины с гестационным сахарным диабетом (n = 35) были обследованы в динамике во II и III триместрах для оценки ряда показателей метаболизма витамина D методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией. Для сравнения сформирована контрольная группа условно здоровых беременных (n = 37), сопоставимых по возрасту (p = 0,501).

**Результаты.** Во II и III триместрах беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом по сравнению с контрольной группой уровни основных биохимических показателей кальций-фосфорного обмена оставались в пределах нормы. Показатели 25(OH)D<sub>3</sub> и других метаболитов витамина D у женщин с гестационным сахарным диабетом незначительно отличались от пока-

зателей контрольной группы, при этом статистически значимое снижение отмечено только для 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> во II триместре. Не продемонстрированы различия в соотношениях метаболитов витамина D, отражающих активность основных ферментов. В динамике беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом наблюдались снижение альбумина при стабильном альбумин-скорректированном кальции и тенденция к увеличению 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub> и 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> к III триместру.

**Заключение.** Беременные с гестационным сахарным диабетом имеют более низкий уровень 25(OH)D<sub>3</sub> во II триместре и сниженные концентрации метаболитов 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> и 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> в III триместре по сравнению с контрольной группой. Соотношения между метаболитами, отражающие активность ферментов метаболизма витамина D, остаются стабильными, что указывает на сохранность ферментативной регуляции. Выявленные различия скорее всего обусловлены исходной обеспеченностью витамином D, а не нарушением ферментативного метаболизма. Таким образом, результаты настоящего исследования и анализ действующих клинических рекомендаций подтверждают целесообразность постоянного приема витамина D, начиная с I триместра беременности и до родов. Эти данные свидетельствуют о значимости ранней (прегравидарной) оценки статуса 25(OH)D<sub>3</sub>, коррекции его уровня для оптимизации метаболического профиля и снижения риска гестационного сахарного диабета при наступлении беременности.

**Ключевые слова:** витамин D, беременность, гестационный сахарный диабет, метаболиты витамина D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub>, 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>

**Для цитирования:** Кацобашвили И. А., Пигарова Е. А., Воротникова С. Ю., Бибик Е. Е., Дзеранова Л. К., Иоутси В. А., Никанкина Л. В. Особенности метаболизма витамина D при гестационном сахарном диабете. Лечащий Врач. 2026; 2 (29): 21-30. <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.2.003>

**Конфликт интересов.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## Features of vitamin D metabolism and regulation of calcium-phosphate homeostasis during pregnancy

Iana A. Katsobashvili<sup>1</sup> ✉

Ekaterina A. Pigarova<sup>2</sup>

Svetlana Yu. Vorotnikova<sup>3</sup>

Ekaterina E. Bibik<sup>4</sup>

Larisa K. Dzeranova<sup>5</sup>

Vitaliy A. Ioutsi<sup>6</sup>

Larisa V. Nikankina<sup>7</sup>

1 I. I. Dedov Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia, [kacobashvili.ilana@mail.ru](mailto:kacobashvili.ilana@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-4388-6097>, SPIN 7274-3990

2 I. I. Dedov Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia, [ekaterina.pigarova@endocrincentr.ru](mailto:ekaterina.pigarova@endocrincentr.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; SPIN 6912-6331; Scopus Author ID 55655098500; Researcher Id T-9424-2018

3 I. I. Dedov Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia, [bra\\_svetix@list.ru](mailto:bra_svetix@list.ru), <https://orcid.org/0000-0001-7470-1676>, SPIN 6571-1206

4 I. I. Dedov Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia, [bibikaterina@mail.ru](mailto:bibikaterina@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-5952-5846>, SPIN 8522-9466, Scopus Author ID 57195679482, Researcher ID AAY-3052-2020

5 I. I. Dedov Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia, [dzeranovalk@yandex.ru](mailto:dzeranovalk@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>, SPIN 2958-5555

6 I. I. Dedov Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia, [vitalik\\_org@mail.ru](mailto:vitalik_org@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-9002-1662>, SPIN: 9734-0997

7 I. I. Dedov Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia, [larisa.nikankina@yandex.ru](mailto:larisa.nikankina@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-1120-8240>, SPIN 2794-0008

### Abstract

**Background.** Gestational diabetes mellitus is a common metabolic complication of pregnancy characterized by impaired glucose tolerance first detected during gestation. Gestational diabetes mellitus affects a substantial proportion of pregnant women worldwide and is associated with an increased risk of adverse maternal and neonatal outcomes. Vitamin D, a secosteroid hormone traditionally known for its role in calcium and phosphorus homeostasis and skeletal health, has attracted growing attention due to its potential involvement in glucose metabolism and insulin regulation. Despite accumulating evidence linking vitamin D status with gestational diabetes mellitus, study results remain inconsistent, particularly regarding the clinical relevance of vitamin D metabolites beyond total 25(OH)D and the dynamic changes in vitamin D metabolism throughout pregnancy. This highlights the need for comprehensive metabolic profiling to better understand how alterations in the vitamin D metabolome during pregnancy are related to calcium-phosphorus balance and the development of gestational diabetes mellitus.

**Objective.** To investigate the features of vitamin D metabolism and calcium-phosphorus homeostasis in pregnant women and their association with gestational diabetes mellitus.

**Materials and methods.** A single-center, observational, prospective, comparative study was conducted. Women with gestational diabetes mellitus (n = 35) underwent longitudinal assessment in the second and third trimesters, including evaluation of multiple components

of the vitamin D metabolome using high-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. For comparison, a control group of conditionally healthy pregnant women ( $n = 37$ ), matched for age, was formed ( $p = 0.501$ ).

**Results.** In the second and third trimesters of pregnancy, women with gestational diabetes mellitus showed biochemical parameters of calcium-phosphorus metabolism that remained within the reference range and did not differ significantly from the control group. Concentrations of  $25(\text{OH})\text{D}_3$  and other vitamin D metabolites in women with gestational diabetes mellitus were largely comparable to controls, with a statistically significant reduction observed only for  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  in the second trimester. No differences were found in the ratios of vitamin D metabolites reflecting the activity of key metabolic enzymes. During pregnancy, women with gestational diabetes mellitus demonstrated a decrease in albumin levels with stable albumin-corrected calcium, as well as a trend toward increased concentrations of 3-epi- $25(\text{OH})\text{D}_3$  and  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  by the third trimester.

**Conclusion.** Pregnant women with gestational diabetes mellitus exhibit lower serum  $25(\text{OH})\text{D}_3$  concentrations in the second trimester and reduced levels of the metabolites  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  and  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  in the third trimester compared with the control group. Ratios between vitamin D metabolites reflecting the activity of key enzymes involved in vitamin D metabolism remain stable, indicating preserved enzymatic regulation. The observed differences are most likely attributable to baseline vitamin D status rather than to disturbances in enzymatic metabolism. Thus, the results of the present study, together with an analysis of current clinical guidelines, support the rationale for continuous vitamin D supplementation from the first trimester of pregnancy until delivery. These findings highlight the importance of early (preconception) assessment of  $25(\text{OH})\text{D}_3$  status and timely correction of its levels to optimize the metabolic profile and reduce the risk of gestational diabetes mellitus during pregnancy.

**Keywords:** vitamin D, pregnancy, vitamin D metabolites,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , 3-epi- $25(\text{OH})\text{D}_3$ ,  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

**For citation:** Katsobashvili I. A., Pigarova E. A., Vorotnikova S. Yu., Bibik E. E., Dzeranova L. K., Ioutsi V. A., Nikankina L. V. Features of vitamin D metabolism and regulation of calcium-phosphate homeostasis during pregnancy. *Lechaschi Vrach*. 2026; 2 (29): 21-30. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.2.003>

**Conflict of interests.** Not declared.

**В** настоящее время известно более пятидесяти метаболитов витамина D, однако наибольшее значение для регуляции кальций-фосфорного обмена имеют  $25(\text{OH})\text{D}_3$  и  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Несмотря на то, что  $25(\text{OH})\text{D}_3$  считается основным маркером обеспеченности витамином D, этот подход может не учитывать важность других метаболитов [1]. Данные о метаболизме витамина D во время беременности ограничены. Установлено, что уровни  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  и его белка-переносчика увеличиваются уже в ранние сроки, достигают трехкратного повышения в III триместре и нормализуются после родов; также возрастает концентрация 3-epi- $25(\text{OH})\text{D}_3$  [2-4]. Механизмы активации почечной  $1\alpha$ -гидроксилазы остаются недостаточно ясными, поскольку уровни традиционных регуляторов, включая паратгормон (ПТГ), в этот период обычно не изменяются [5]. Предполагается участие ПТГ-подобного пептида, эстрадиола, пролактина и плацентарного лактогена [6]. Не полностью объяснены причины роста концентрации  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  [6], его связь с уровнем  $25(\text{OH})\text{D}_3$  [7], а также отсутствие гиперкальциемии при высоких концентрациях кальцитриола [8].

Витамин D играет важную роль в системе «мать – плацента – плод», влияя на рост и развитие плода и снижая риск неонатальных осложнений [9]. Витамин D – секостероидный гормон, традиционно известный своей ролью в гомеостазе кальция и фосфора и поддержании здоровья костной ткани, – в последние годы привлекает все больше внимания благодаря потенциальному участию в регуляции углеводного обмена и чувствительности к инсулину [5, 7].

В условиях беременности изменяется взаимодействие  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , ПТГ и кальцитонина: влияние ПТГ на регуляцию кальциевого обмена снижается [10], тогда как роль  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  и кальцитонина возрастает. Концентрация  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  увеличивается в 2-3 раза по сравнению с таковой у небеременных и может достигать 700 пмоль/л [4]. Вне бере-

менности такие уровни кальцитриола могли бы приводить к гиперкальциемии и токсическим эффектам, однако при беременности этого не наблюдается. Отсутствие токсических эффектов связывают с протективным действием кальцитонина, концентрация которого повышается синхронно с ростом  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , предотвращая избыточную резорбцию костной ткани и снижая чувствительность рецепторов к кальцию [11].

Кроме того, кальцитонин способствует продукции  $1\alpha$ -гидроксилазы независимо от уровня кальция в крови [12], что приводит к усиленному синтезу  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Вопрос о биологическом смысле повышения уровня кальцитриола при беременности до конца не изучен, поскольку его рост начинается уже с I триместра, когда потребность плода в кальции минимальна, и снижается к началу лактации, несмотря на активную потерю кальция с грудным молоком. Предполагается, что  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  может выполнять иные, не связанные напрямую с кальциевым обменом функции, включая иммунорегуляторные эффекты и стабилизацию эндотелия микрососудов [13].

Установлено, что плацента обладает автономной способностью синтезировать  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , экспрессируя VDR, RXR, CYP27B1 и CYP24A1 [14]. Однако только плацентарной активностью невозможно объяснить высокий уровень кальцитриола, поскольку при нарушении функции почечной  $1\alpha$ -гидроксилазы соответствующего повышения  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  не наблюдается [15]. Следовательно, ведущая роль в усилении синтеза кальцитриола при беременности принадлежит почкам [16] и может быть связана со снижением активности 24-гидроксилазы, инактивирующей  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  [17].

Дефицит витамина D в период беременности ассоциирован с развитием тяжелых осложнений как у матери, так и у плода, включая преждевременные роды [18], преэклампсию [19], гестационный сахарный диабет (ГСД) и бактериальные инфекции [20]. У первородящих женщин низкий

уровень 25(OH)D<sub>3</sub> коррелирует с более высокой частотой родоразрешения путем кесарева сечения [21].

Современные данные свидетельствуют о ценности одно-временного анализа нескольких метаболитов витамина D, что позволяет более точно оценить активность его метаболических путей и их связь с неблагоприятными исходами беременности [22, 23]. Изучение метаболизма витамина D во время беременности остается важным направлением для понимания его роли в здоровье матери и ребенка.

Клинические рекомендации (КР) также указывают на необходимость профилактического приема витамина D беременными. В КР Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) «Дефицит витамина D у взрослых» беременным рекомендованы дозировки 1000-2000 МЕ/сут [24], тогда как в КР Российского общества акушеров-гинекологов «Нормальная беременность» указан диапазон 500-1000 МЕ/сут [25]. Несмотря на различия в цифрах, обе профессиональные ассоциации сходятся в принципиальной позиции о необходимости регулярного приема витамина D во время беременности. Доза 1000 МЕ/сут представляется компромиссным вариантом, отраженным в КР обеих ассоциаций и обеспечивающим базовую профилактику дефицита витамина D у большинства беременных.

ГСД — распространенное метаболическое осложнение гестации, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям манифестного сахарного диабета (СД) [26]. По данным Атласа Международной диабетической федерации, в 2025 году распространенность гипергликемии у беременных составила около 19,7%, при этом 79,2% случаев приходилось на ГСД [27]. Таким образом, ГСД является одним из наиболее распространенных метаболических осложнений беременности во всем мире, повышающим риск неблагоприятных исходов для матери и новорожденного.

Женщины с ГСД имеют повышенный риск неблагоприятных исходов беременности, включая самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, гестоз, преэклампсию и инфекции мочеполовой системы. Негативное влияние ГСД распространяется и на плод: в ранние сроки беременности повышается риск формирования врожденных пороков развития, тогда как во II-III триместрах возрастает вероятность макросомии, гиперинсулинемии и формирования диабетической фетопатии [28].

Несмотря на накопление данных о связи дефицита витамина D с риском развития ГСД, точные механизмы данного взаимодействия остаются недостаточно изученными. Показано участие кальцидиола в регуляции углеводного обмена, а также его значение для гомеостаза кальция, потребность в котором во время беременности возрастает примерно в два раза. Около 80% потребности плода в кальции приходится на III триместр беременности, когда происходит активная минерализация скелета. При недостаточном поступлении кальция с пищей необходимый для развития плода кальций мобилизуется из костной ткани матери [5].

Целью данного исследования было изучить особенности метаболизма витамина D, кальций-фосфорного обмена и их связи с ГСД.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И. И. Дедова» Минздрава России. Набор групп и обследование выполнены в период с сентября 2023 по май 2025 г.

*В исследовании приняли участие две группы:*

- 1) исследуемая (n = 35) — пациентки с ГСД;
- 2) контрольная (n = 37) — условно здоровые беременные, которые обследовались во II и III триместрах, сопоставимые по возрасту и индексу массы тела (ИМТ) (табл. 1).

Таблица 1. Параметры кальций-фосфорного обмена и уровни метаболитов витамина D в основной и контрольной группах (II триместр), Me [Q1; Q3] [таблица составлена авторами] / Calcium and phosphorus metabolism parameters and vitamin D metabolite levels in the control and index groups (second trimester), Me [Q1; Q3] [table compiled by the authors]

Признак	Условно здоровые беременные (II триместр)		ГСД (II триместр)		p, U-test
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
Возраст	37	31 [27; 34]	35	0,501	0,501
Прегестационный/исходный ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	37	22,1 [20,7; 25,6]	35	0,043	0,043
Кальций общий, ммоль/л	37	2,22 [2,15; 2,30]	35	2,18 [2,15; 2,25]	0,189
Альбумин, г/л	37	38,2 [36,3; 39,4]	35	37,9 [35,9; 39,2]	0,809
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	37	2,25 [2,21; 2,34]	35	2,25 [2,21; 2,27]	0,175
Фосфор, ммоль/л	37	1,18 [1,08; 1,24]	35	1,13 [1,03; 1,22]	0,182
ПТГ, пг/мл	37	22,30 [18,27; 28,71]	35	27,58 [18,90; 35,30]	0,081
25(OH)D <sub>3</sub> , нг/мл	37	37,7 [31,7; 48,8]	35	31,1 [14,5; 42,5]	0,007
3-epi-25(OH)D <sub>3</sub> , нг/мл	37	3,9 [2,7; 4,9]	35	2,6 [1,5; 3,9]	0,004
24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> , нг/мл	37	2,1 [1,7; 2,8]	35	1,5 [0,5; 2,4]	<b>0,002</b>
25(OH)D <sub>3</sub> /24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	37	18,1 [16,1; 20,9]	35	20,0 [14,8; 27,0]	0,178
1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> , пг/мл	37	53,30 [42,70; 67,70]	35	32,84 [21,70; 66,40]	0,008
1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> /25(OH)D <sub>3</sub>	37	1420 [1190; 1670]	35	1640 [970; 2320]	0,714
3-epi-25(OH)D <sub>3</sub> /25(OH)D <sub>3</sub>	37	0,10 [0,08; 0,11]	35	0,10 [0,08; 0,13]	0,791

Примечание. Поправка Бонферрони —  $p_0 = 0,05/14 \approx 0,004$ . Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия, курсивом — статистически значимая тенденция к различиям.

*Критерии включения в группу ГСД:*

- женский пол;
- ГСД, подтвержденный в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями [26] в ходе перорального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы на 24–28 неделе беременности: глюкоза натощак равна или выше 5,1, но не превышает 7,0 или через один час  $\geq 10,0$  либо через 2 часа равна или выше 8,5, но не превышает 11,1 ммоль/л;
- возраст — от 18 лет до 45 лет;
- беременность;
- подписанное информированное согласие.

*Критерии включения в группу условно здоровых беременных:*

- женский пол;
- возраст — от 18 лет до 45 лет;
- беременность;
- подписанное информированное согласие.

*Критерии исключения (из обеих групп):*

- наличие тяжелых соматических заболеваний;
- прием препаратов, оказывающих влияние на всасывание/метаболизм витамина D на протяжении 3 мес, предшествующих исследованию (альфакальцидол, парикальцитол, кальцитриол, колекальциферол в дозах выше профилактических, глюкокортикостероиды, тиазидные диуретики, спиронолактон, антиретровирусные препараты, противогрибковые препараты, холестирамин, орлистат, противоэпилептические препараты, антидепрессанты, противомикробные средства, химиотерапия, иммуносупрессанты, антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов);
- синдром мальабсорбции.

Формирование групп осуществлялось выборочным методом согласно критериям включения и исключения. Отбор участниц осуществлялся при наличии их добровольного информированного согласия на участие и возможности двукратного последующего наблюдения в рамках одного медицинского учреждения.

Контрольная группа была сформирована сплошным методом из числа условно здоровых беременных в репродуктивном периоде, сопоставимых по возрасту и ИМТ с участницами основной группы.

*Дизайн исследования* — одноцентровое обсервационное динамическое проспективное двухвыборочное сравнительное нерандомизированное немаскированное исследование.

*График обследований:* каждая беременная обследовалась дважды за период гестации — во II (24–28-я неделя) и III (30–38-я неделя) триместрах. Все лабораторные исследования образцов сыворотки крови проводились в клинико-диагностической лаборатории ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И. И. Дедова» Минздрава России.

Биохимические параметры сыворотки крови: кальций общий (референсный интервал, РИ: 2,15–2,55 ммоль/л), альбумин (35–50 г/л), фосфор (0,74–1,52 ммоль/л) исследованы на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT s8000 (Abbott, США). Исследование интактного ПТГ крови (иПТГ; РИ: 15–65 пг/мл) проводилось иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах Cobas 6000 Module e601 (Roche, Швейцария). Уровень альбумин-скорректированного кальция (РИ: 2,15–2,55 ммоль/л) рассчитывался по формуле: общий кальций (ммоль/л) = измеренный уровень кальция сыворотки (ммоль/л) + 0,02 × (40 – измеренный

уровень альбумина, г/л). ИМТ рассчитывался по формуле (до беременности/исходный): ИМТ = масса тела (кг) : рост (м<sup>2</sup>).

*Оценка метаболитов витамина D.* Исследование метаболитов витамина D выполнено в лаборатории метаболомных и протеомных исследований. Уровни метаболитов витамина D — 25(OH)D<sub>3</sub>, общий 25(OH)D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (РИ: 18–78 нг/мл), 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub> (РИ: 1–10 нг/мл) и 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (РИ: 0,5–5,6 нг/мл) в сыворотке крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) с использованием собственного разработанного метода, успешно прошедшего схему внешнего контроля DEQAS и ранее опубликованного [29]. Отдельные РИ для 25(OH)D<sub>3</sub> не разработаны, РИ для суммы показателей (25(OH)D)  $\geq 30$  нг/мл определен на основе КР РАЭ. Для оценки активности ферментов, осуществляющих метаболизм витамина D, рассчитаны соответствующие соотношения: 25(OH)D<sub>3</sub>/24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (РИ: 7–25), косвенно отражающее активность 24-гидроксилирования; 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>/25(OH)D<sub>3</sub> (РИ не разработан) — 1 $\alpha$ -гидроксилирования; 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub>/25(OH)D<sub>3</sub> (РИ не разработан) — 3-эпимеризации.

Образцы сыворотки для измерения метаболитов витамина D хранили при температуре –80 °С, избегая повторных циклов замораживания-оттаивания. Работа выполнена с использованием материалов Уникальной научной установки «Коллекция биологического материала пациентов с эндокринными патологиями» ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И. И. Дедова» Минздрава России.

*Статистический анализ* проведен в программных пакетах Statistica v.13 (StatSoft, США). Описательная статистика количественных показателей представлена медианами, первым и третьим квартилями — в виде Me [Q1; Q3], качественных — абсолютными и относительными частотами. Сравнение двух независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Манна — Уитни (U-тест), двух зависимых групп — с помощью критерия Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05, при выполнении множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. Значения *p* в диапазоне от скорректированного поправкой порогового уровня значимости до 0,05 рассматривались как статистическая тенденция.

**РЕЗУЛЬТАТЫ***Сравнительный анализ беременных с ГСД и контрольной группы*

Основные параметры кальций-фосфорного обмена, подробная характеристика метаболитов витамина D во II триместре и их сравнительный анализ между группами представлены в табл. 1.

Результаты лабораторных показателей у пациенток с ГСД и в группе контроля во II триместре представлены в табл. 1. При сопоставлении групп по биохимическим параметрам — уровню общего кальция, альбумин-скорректированного кальция, фосфора и ПТГ — различий выявлено не было; все значения находились в пределах референсных диапазонов.

Во всех исследуемых группах уровни 25(OH)D<sub>2</sub> были ниже 1 нг/мл на протяжении всего исследования. При анализе метаболитов витамина D у условно здоровых беременных наблюдалась тенденция к более высоким уровням 25(OH)D<sub>3</sub>,

Таблица 2. Параметры кальций-фосфорного обмена и уровни метаболитов витамина D в группе ГСД и в контрольной группе (III триместр), Me [Q1; Q3] [таблица составлена авторами] / Calcium and phosphorus metabolism parameters and vitamin D metabolite levels in the control and index groups (third trimester), Me [Q1; Q3] [table compiled by the authors]

Признак	Условно здоровые беременные (III триместр)		ГСД (III триместр)		p, U-test
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
Кальций общий, ммоль/л	30	2,19 [2,14; 2,27]	35	2,19 [2,15; 2,22]	0,984
Альбумин, г/л	30	36,8 [34,8; 38,1]	35	36,4 [35,6; 37,9]	0,844
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	30	2,26 [2,22; 2,32]	35	2,26 [2,23; 2,29]	0,990
Фосфор, ммоль/л	30	1,15 [1,03; 1,22]	35	1,14 [1,08; 1,24]	0,523
ПТГ, пг/мл	30	24,45 [20,8; 30,63]	35	27,58 [22,62; 40,06]	0,080
25(OH)D <sub>3</sub> , нг/мл	30	39,65 [31,5; 46,4]	35	34,3 [24,6; 43,0]	0,078
3-epi-25(OH)D <sub>3</sub> , нг/мл	30	4,0 [2,9; 5,7]	35	3,5 [2,6; 4,9]	0,261
24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> , нг/мл	30	2,15 [1,6; 2,7]	35	1,5 [1,0; 3,0]	0,044
25(OH)D <sub>3</sub> /24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	30	16,85 [15,7; 20,6]	35	19,0 [14,5; 24,2]	0,481
1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> , пг/мл	30	67,165 [53,00; 83,50]	35	43,90 [34,46; 66,79]	0,005
1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> /25(OH)D <sub>3</sub>	30	1870 [1470; 2110]	35	1480 [1030; 1970]	0,119
3-epi-25(OH)D <sub>3</sub> /25(OH)D <sub>3</sub>	30	0,10 [0,09; 0,13]	35	0,12 [0,08; 0,14]	0,340

Примечание. Поправка Бонферрони:  $p_0 = 0,05/12 \approx 0,004$ . Курсивом выделена статистически значимая тенденция к различиям.

Таблица 3. Параметры кальций-фосфорного обмена и уровни метаболитов витамина D в динамике у беременных с ГСД, Me [Q1; Q3] [таблица составлена авторами] / Dynamic changes in the calcium and phosphorus metabolism parameters and vitamin D metabolite levels in pregnancy with GDM, Me [Q1; Q3] [table compiled by the authors]

Признак	ГСД (II триместр)		ГСД (III триместр)		p, Wilcoxon
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
Кальций общий, ммоль/л	35	2,18 [2,15; 2,25]	35	2,19 [2,15; 2,22]	0,632
Альбумин, г/л	35	37,9 [35,9; 39,2]	35	36,4 [35,6; 37,9]	<b>0,001</b>
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	35	2,25 [2,21; 2,27]	35	2,26 [2,23; 2,29]	0,056
Фосфор, ммоль/л	35	1,13 [1,03; 1,22]	35	1,14 [1,08; 1,24]	0,308
ПТГ, пг/мл	35	27,58 [18,90; 35,30]	35	27,58 [22,62; 40,06]	0,164
25(OH)D <sub>3</sub> , нг/мл	35	31,1 [14,5; 42,5]	35	34,3 [24,6; 43,0]	0,145
3-epi-25(OH)D <sub>3</sub> , нг/мл	35	2,6 [1,5; 3,9]	35	3,5 [2,6; 4,9]	0,004
24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> , нг/мл	35	1,5 [0,5; 2,4]	35	1,5 [1,0; 3,0]	0,007
25(OH)D <sub>3</sub> /24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	35	20,0 [14,8; 27,0]	35	19,0 [14,5; 24,2]	0,076
1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> , пг/мл	35	32,84 [21,70; 66,40]	35	43,90 [34,46; 66,79]	0,276
1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> /25(OH)D <sub>3</sub>	35	1640 [970; 2320]	35	1480 [1030; 1970]	0,762
3-epi-25(OH)D <sub>3</sub> /25(OH)D <sub>3</sub>	35	0,10 [0,08; 0,13]	35	0,12 [0,08; 0,14]	0,249

Примечание. Поправка Бонферрони:  $p_0 = 0,05/12 \approx 0,004$ . Полу жирным шрифтом выделены статистически значимые различия, курсивом – статистически значимая тенденция к различиям.

3-epi-25(OH)D<sub>3</sub> и 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. При этом статистически значимые различия выявлены только по уровню 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, который был ниже в группе ГСД ( $p = 0,002$ ). При анализе соотношений метаболитов витамина D (25(OH)D<sub>3</sub>/24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>/25(OH)D<sub>3</sub>, 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub>/25(OH)D<sub>3</sub>) различий обнаружено не было ( $p > 0,004$ ).

Как и ранее при сопоставлении групп по биохимическим параметрам в III триместре — уровню общего кальция, альбумин-скорректированного кальция, фосфора и ПТГ, статистически значимых различий выявлено не было (табл. 2).

У пациенток с ГСД отмечалась тенденция к снижению уровней 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> и 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ( $p > 0,004$ ), по остальным метаболитам 25(OH)D<sub>3</sub>, 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub> различий не выявлено. Соотношения 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub>/25(OH)D<sub>3</sub>,

25(OH)D<sub>3</sub>/24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>/25(OH)D<sub>3</sub> между группами не отличались ( $p > 0,05$ ).

### Динамика параметров кальций-фосфорного обмена и метаболитов витамина D у беременных с ГСД

В ходе анализа динамики параметров кальций-фосфорного обмена и метаболизма витамина D у женщин с ГСД в разные триместры беременности обнаружены следующие изменения (табл. 3). Гипокальциемия по уровню общего кальция выявлялась у 8 из 35 женщин (22,8%) во II триместре и у 7 из 35 (20%) — в III триместре. По мере увеличения срока беременности отмечалось статистически значимое снижение концентрации альбумина, при этом уровень альбумин-скорректированного кальция оставался стабильным на протяжении всей беременности. Метаболизм витамина D

характеризовался тенденцией к увеличению 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub> и 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> к III триместру гестации.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### *Репрезентативность выборок*

Несмотря на то, что размер выборки был ограничен из-за специфики исследуемой популяции (беременные) и одноцентрового дизайна исследования, ее репрезентативность можно считать достаточной благодаря применению частично сплошного метода отбора участников и проспективной структуре исследования.

### *Сопоставление с другими публикациями*

Полученные в настоящем исследовании результаты подтверждают, что ГСД сопровождается менее выраженными изменениями обмена кальция и витамина D по сравнению с физиологической беременностью, и, судя по всему, ключевыми патогенетическими факторами развития ГСД являются иные метаболические нарушения, чем дефицит или недостаточность 25(OH)D<sub>3</sub>.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у беременных с ГСД уже во II триместре наблюдается более низкая обеспеченность витамином D, что подтверждается снижением уровня основного метаболита 25(OH)D<sub>3</sub> (31,1 против 37,7 нг/мл). Поскольку именно 25(OH)D<sub>3</sub> отражает суммарные запасы витамина D, выявленное снижение может быть связано с недостаточной прегравидарной подготовкой, что согласуется с данными литературы о значении исходного статуса витамина D для дальнейшей динамики его метаболитов [1]. Более низкий уровень 25(OH)D<sub>3</sub> мог способствовать снижению концентраций других метаболитов — 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub>, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> и 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, поскольку их синтез зависит от доступности субстрата.

В III триместре различия сохранялись: концентрации 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> и 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> у пациенток с ГСД оставались ниже значений в контрольной группе. При нормальной беременности повышение уровня 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> является характерной адаптационной реакцией [2-4], тогда как при ГСД этот процесс может быть не столь выражен. Увеличение уровня 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub> и 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> к III триместру у пациенток с ГСД, вероятно, связано с умеренным ростом концентрации 25(OH)D<sub>3</sub> вследствие приема колекальциферола, начиная со II триместра (24-26 недели), что соответствует известной зависимости продукции эписимера от концентрации субстрата [4, 22].

Включенные в исследование условно здоровые беременные получали колекальциферол перорально в форме водного раствора (Аквдетрим®) в составе стандартной профилактики его дефицита в рекомендованной дозе 2000 МЕ/сут.

В период беременности под влиянием гормональных изменений, в частности повышенного уровня прогестерона, имеются физиологические особенности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и метаболизма, потенциально влияющие на всасывание жирорастворимых витаминов: моторика ЖКТ замедляется, включая снижение скорости прохождения пищи по тонкому кишечнику и замедленное опорожнение желчного пузыря [30]. Эти физиологические изменения способствуют развитию таких симптомов, как вздутие живота, запоры и диспепсия, и обратимы после родов. Водные формы (капли, а также растворимые таблетки в различных дозировках — 500, 1000, 2000 МЕ, которые не требуют запивания, при отсут-

ствии воды их можно растворить во рту) колекальциферола характеризуются меньшей зависимостью от процессов жировой абсорбции и желчеотделения, что обеспечивает более стабильную биодоступность [31].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что у беременных с ГСД, получавших колекальциферол (Аквдетрим®) в дозе 2000 МЕ/сут, даже при исходно более низкой обеспеченности витамином D по сравнению с условно здоровыми беременными, к III триместру отмечалась тенденция к улучшению показателей статуса 25(OH)D<sub>3</sub>. Так, медиана концентрации 25(OH)D<sub>3</sub> увеличилась с 31,1 [14,5; 42,5] нг/мл во II триместре до 34,3 [24,6; 43,0] нг/мл в III триместре, хотя достигнутые изменения не имели статистической значимости. Следует отметить, что исходный уровень обеспеченности витамином D у пациенток с ГСД нельзя расценивать как выражено неблагоприятный, однако он был ниже, чем в контрольной группе. Полученные данные косвенно указывают на адекватную эффективность и хорошую переносимость водной формы колекальциферола в данной дозировке у беременных с ГСД, что позволяет рассматривать ее как приемлемый вариант для коррекции и поддержания статуса витамина D в данной когорте (беременные).

Таким образом, водная форма витамина D (Аквдетрим®) имеет лучшую биодоступность, поскольку она не зависит от пищеварительных жиров и желчных кислот, что особенно важно при возможных изменениях ЖКТ у беременных, поскольку жирорастворимые формы витамина D требуют жиров и желчных кислот для всасывания, тогда как водные растворы в этом не нуждаются. В инструкциях указывается, что водные растворы витамина D обеспечивают более стабильное всасывание витамина D вне зависимости от состава диеты и функции ЖКТ.

Несмотря на различия в абсолютных концентрациях метаболитов, соотношения между ними — косвенные маркеры активности ключевых ферментов (3-эписимеразы, 24-гидроксилазы, 1α-гидроксилазы) — существенно не различались между группами во II и III триместрах. Это согласуется с данными о том, что активность ферментов метаболизма витамина D во время беременности регулируется множеством факторов и не всегда напрямую отражает уровень 25(OH)D<sub>3</sub> [3, 5]. Таким образом, вероятнее всего, выявленные отличия в концентрациях метаболитов отражают различную обеспеченность субстратом, а не нарушения ферментативной активности.

Снижение концентрации альбумина у пациенток с ГСД к III триместру соответствует физиологической гемодилюции (увеличение объема циркулирующей крови на 40-50%), характерной для беременности, что описано в ряде работ [8]. При этом уровень альбумин-скорректированного кальция оставался в пределах референсных значений, что указывает на сохранность механизма регуляции кальций-фосфорного обмена.

В совокупности результаты демонстрируют, что у беременных с ГСД отмечается более низкая обеспеченность витамином D и, как следствие, уменьшение уровня нескольких ключевых метаболитов. При этом ферментативная регуляция метаболизма витамина D остается сохранной. Эти данные свидетельствуют о важности оценки статуса 25(OH)D<sub>3</sub> еще на этапе планирования беременности и необходимости дальнейших исследований, направленных на определение оптимальных уровней

обеспеченности витамином D у женщин с повышенным риском развития ГСД.

В российской популяции витамин D<sub>2</sub> (эргокальциферол) практически не вносит значимого вклада в общий уровень витамина D, поскольку его поступление с пищей крайне ограничено, а применение в составе препаратов и добавок встречается редко. Эндогенный синтез обеспечивает только витамин D<sub>3</sub> (холекальциферол), что стало основанием для исключения анализа метаболических путей D<sub>2</sub> в данном исследовании. Кроме того, эргокальциферол обладает сниженной биологической активностью: он демонстрирует менее эффективное связывание с транспортным белком витамина D, ускоренный метаболизм и более быстрое выведение из организма. Таким образом, витамин D<sub>3</sub> является основной формой, определяющей концентрацию 25(OH)D в крови и обеспечивающей физиологические эффекты, включая поддержание здоровья беременных в российской популяции [32].

В подавляющем большинстве ранее опубликованных работ оценивался только статус витамина D (чаще 25(OH)D), а не полный метаболизм, исследования, в которых измеряли концентрации разных активных метаболитов витамина D (например 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> и др.), малочисленны. Также метаболиты витамина D в иных работах определялись с помощью иммунохемилюминесцентного или иммуноферментного анализов [25]. Однако традиционные иммунологические методы могут давать существенные погрешности, поскольку неспособны надежно различать эпимеры, что приводит к завышению концентраций основного метаболита — 25(OH)D. В отличие от них, ВЭЖХ-МС/МС обеспечивает точную идентификацию и количественное определение различных форм витамина D, включая 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub>, что значительно повышает точность и воспроизводимость результатов. Применение ВЭЖХ-МС/МС в нашем исследовании позволило минимизировать влияние 3-эпимера и получить более корректное представление о метаболизме витамина D у беременных [33].

### *Клиническая значимость результатов*

Продемонстрированное снижение 25(OH)D<sub>3</sub> во II триместре у беременных с ГСД отражает более низкую обеспеченность витамином D этой группы женщин и может служить маркером повышенного риска неблагоприятных перинатальных исходов. Поскольку соотношения метаболитов, указывающие на ферментативную активность, не отличались между группами, различия в уровнях метаболитов, вероятнее всего, обусловлены уменьшенной доступностью субстрата, а не первичным дефектом метаболических ферментов. Эти наблюдения свидетельствуют о необходимости ранней оценки статуса 25(OH)D<sub>3</sub> у женщин с факторами риска и дальнейших рандомизированных исследований для ответа на вопросы, снижает ли целенаправленная коррекция 25(OH)D<sub>3</sub> риск развития ГСД и/или улучшает ли перинатальные исходы.

### *Ограничения исследования*

Полученные результаты следует интерпретировать с учетом особенностей дизайна исследования и сроков начала приема витамина D. Включенные в исследование условно здоровые беременные женщины получали холекальциферол перорально в форме водного раствора (Аквадетрим®) в составе стандартной профилактики его дефицита в рекомендованной дозе 2000 МЕ/сут, начиная с I триместра беременности,

тогда как у пациенток с ГСД прием витамина D начинался со II триместра, что было обусловлено сроками установления диагноза (24–28 недель гестации) и, соответственно, моментом включения в исследование. Отсутствие преградивидарных или ранних пренатальных измерений 25(OH)D<sub>3</sub> затрудняет установление временной последовательности между обеспеченностью витамином D и развитием ГСД. Несмотря на использование ВЭЖХ-МС/МС, другие факторы (ИМТ, сезон, прием добавок и инсоляция) могли влиять на результаты, что требует проверки в больших проспективных рандомизированных исследованиях. С учетом неоднородности обследуемой когорты по исходной обеспеченности витамином D, включая пациенток с нормальным уровнем и с дефицитом, в качестве базовой профилактической дозы была выбрана единая доза холекальциферола (2000 МЕ/сут) для всех участниц исследования.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Беременные с ГСД имеют более низкий уровень 25(OH)D<sub>3</sub> во II триместре и сниженные концентрации метаболитов 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> и 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> в III триместре по сравнению с контрольной группой. Соотношения между метаболитами, отражающие активность ферментов метаболизма витамина D, остаются стабильными, что указывает на сохранность ферментативной регуляции. Выявленные различия, скорее всего, обусловлены исходной обеспеченностью витамином D, а не нарушением ферментативного метаболизма. Таким образом, результаты настоящего исследования и анализ действующих КР подтверждают целесообразность постоянного приема витамина D с I триместра беременности и до родов. Эти данные подчеркивают значимость ранней (прегравидарной) оценки статуса 25(OH)D<sub>3</sub>, коррекции его уровня для оптимизации метаболического профиля и снижения риска ГСД при наступлении беременности. **ЛВ**

**Соответствие принципам этики.** Проект научного исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ГНЦ РФ ФГБУ «НИИЦ эндокринологии им. академика И. И. Дедова» Минздрава России (протокол № 13 от 12.07.2023).

**Ethics approval.** The research project was reviewed and approved by the Local Ethics Committee of the Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia (Protocol № 13 dated 12.07.2023).

**Информированное согласие на публикацию.** Все участники подписали добровольную форму информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** All participants signed a voluntary informed consent form for the publication of their medical information.

### **Вклад авторов:**

Концепция статьи — Кацобашвили И. А., Пигарова Е. А.  
Концепция и дизайн исследования — Кацобашвили И. А., Пигарова Е. А.  
Написание текста — Кацобашвили И. А., Пигарова Е. А.  
Сбор и обработка материала — Кацобашвили И. А.  
Анализ материала — Кацобашвили И. А.  
Редактирование — Пигарова Е. А., Воротникова С. Ю., Бирик Е. Е., Дзеранова Л. К., Иоутси В. А., Никанкина Л. В.  
Утверждение окончательного варианта статьи — Кацобашвили И. А., Пигарова Е. А., Воротникова С. Ю., Бирик Е. Е., Дзеранова Л. К., Иоутси В. А., Никанкина Л. В.

**Contribution of authors:**

Concept of the article — Katsobashvili I. A., Pigarova E. A.  
 Study concept and design — Katsobashvili I. A., Pigarova E. A.  
 Text development — Katsobashvili I. A., Pigarova E. A.  
 Collection and processing of material — Katsobashvili I. A.  
 Material analysis — Katsobashvili I. A.  
 Editing — Pigarova E. A., Vorotnikova S. Yu., Bibik E. E., Dzeranova L. K., Ioutsi V. A., Nikankina L. V.  
 Approval of the final version of the article — Katsobashvili I. A., Pigarova E. A., Vorotnikova S. Yu., Bibik E. E., Dzeranova L. K., Ioutsi V. A., Nikankina L. V.

**Литература/References**

- Müller M. J., Stokes C. S., Lammert F., et al. Chemotyping the distribution of vitamin D metabolites in human serum. *Sci Rep.* 2016; 6: 21080. DOI: 10.1038/srep21080.
- Papapetrou P. D. The interrelationship of serum 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and 24,25-dihydroxyvitamin D in pregnancy at term: a meta-analysis. *Hormones (Athens).* 2010; 9 (2): 136-144. DOI: 10.14310/horm.2002.1263.
- Kiely M. E., Wagner C. L., Roth D. E. Vitamin D in pregnancy: where we are and where we should go. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020; 201: 105669. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2020.105669.
- Bennett S. E., Casey C., McPeake J., et al. 3-Epi-25-hydroxyvitamin D in pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2014; 4 (3): 236. DOI: 10.1016/j.preghy.2014.03.021.
- Karras S. N., Wagner C. L., Castracane V. D. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: from physiology to pathophysiology and clinical outcomes. *Metabolism.* 2018; 86: 112-123. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.10.001.
- Платонова Н. М., Рыбакова А. А., Никанкина Л. В. и др. Витамин D и беременность: современное состояние проблемы в центральных регионах Российской Федерации. *Проблемы эндокринологии.* 2020; 66 (6): 81-87. DOI: 10.14341/probl12693.  
Platonova N. M., Rybakova A. A., Nikankina L. V., et al. Vitamin D and pregnancy: current state of the problem in the central regions of the Russian Federation. *Probl. Endocrinol.* 2020; 66 (6): 81-87. (In Russ.)
- Figueiredo A. C. C., Cocate P. G., Adegboye A. R. A., et al. Changes in plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D during pregnancy: a Brazilian cohort. *Eur J Nutr.* 2018; 57: 1059-1072. DOI: 10.1007/s00394-017-1389-z.
- Wagner C. L., Hollis B. W. The extraordinary metabolism of vitamin D. *Elife.* 2022; 11: e77539. DOI: 10.7554/eLife.77539.
- Kiltcaslan A. Ö., Kutlu R., Kilinc I., Ozberk D. I. The effects of vitamin D supplementation during pregnancy and maternal vitamin D levels on neonatal vitamin D levels and birth parameters. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018; 31 (13): 1727-1734. DOI: 10.1080/14767058.2017.1326897.
- Kovacs C. S. Calcium and bone metabolism during pregnancy and lactation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2005; 10 (2): 105-118. DOI: 10.1007/s10911-005-5394-0.
- Zaidi M., Moonga B. S., Abe E. Calcitonin and bone formation: a knockout full of surprises. *J Clin Invest.* 2002; 110: 1769-1771.
- Shinki T., Ueno Y., DeLuca H. F., Suda T. Calcitonin is a major regulator of renal 25-hydroxyvitamin D-1 $\alpha$ -hydroxylase gene expression in normocalcemic rats. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999; 96: 8253-8258.
- Hollis B. W., Wagner C. L. Vitamin D supplementation during pregnancy: improvements in birth outcomes and complications through direct genomic alteration. *Mol Cell Endocrinol.* 2017; 453: 113-130.
- Ma R., Gu Y., Zhao S., et al. Expression of vitamin D metabolic components in placentas from normal and preeclamptic pregnancies. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012; 303: E928-E935.
- Greer F. R., Hollis B. W., Napoli J. L. High concentrations of vitamin D in human milk associated with pharmacologic doses of vitamin D. *Pediatrics.* 1984; 105: 61-64.
- Turner M., Barré P. E., Benjamin A., et al. Does the maternal kidney contribute to increased circulating 1,25-dihydroxyvitamin D during pregnancy? *Miner Electrolyte Metab.* 1988; 14: 246-252.
- Novakovic B., Sibson M., Ng H. K., et al. Placenta-specific methylation of the vitamin D 24-hydroxylase gene. *J Biol Chem.* 2009; 284: 14838-14848.
- Wagner C. L., Baggerly C., McDonnell S., et al. Post-hoc analysis of vitamin D status and reduced risk of preterm birth. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016; 155: 245-251.
- Kiely M. E., Zhang J. Y., Kinsella M., et al. Vitamin D status and uteroplacental dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2016; 104: 354-361.
- Zhang C., Qiu C., Hu F. B., et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One.* 2008; 3: e3753.
- Кацобашивили И. А., Пигарова Е. А., Воротникова С. Ю. и др. Особенности метаболизма витамина D при беременности. Ожирение и метаболизм. 2025; 22 (2): 111-117. DOI: 10.14341/omet13217.  
Katsobashvili I. A., Pigarova E. A., Vorotnikova S. Y., et al. Features of vitamin D metabolism during pregnancy. *Ozhirenie i metabolism.* 2025; 22 (2): 111-117. (In Russ.)
- Tuckey R. C., Cheng C. Y. S., Slominski A. T. The serum vitamin D metabolome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019; 186: 4-21. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2018.09.003.
- Громова О. А., Торшин И. Ю., Гилельс А. В. и др. Метаболиты витамина D. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2016; 25 (4): 9-18.  
Gromova O. A., Torshin I. Y., Gilels A. V., et al. Vitamin D metabolites. *Farmakokinet. i farmakodin.* 2016; 25 (4): 9-18. (In Russ.)
- Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Мокрышева Н. Г. и др. Проект федеральных клинических рекомендаций по дефициту витамина D. Остеопороз и остеопатии. 2021; 24 (4): 4-26. DOI: 10.14341/osteol2937.  
Dedov I. I., Melnichenko G. A., Mokrysheva N. G., et al. Draft federal clinical practice guidelines for vitamin D deficiency. *Osteoporoz i osteopatii.* 2021; 24 (4): 4-26. (In Russ.)
- Нормальная беременность: клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ № 288-2; 2023. М.; 2023.  
Normal pregnancy: clinical practice guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation; Order No. 288-2. Moscow; 2023. (In Russ.)
- Гестационный сахарный диабет: клинические рекомендации. Российская ассоциация эндокринологов, Российское общество акушеров-гинекологов; Министерство здравоохранения Российской Федерации. Москва; 2024. Доступно по: <https://diseases.medelement.com/disease/гестационный-сахарный-диабет-кр-рф-2024/18405> (дата обращения: 11.12.2025).  
Gestational diabetes mellitus: clinical guidelines. Russian Association of Endocrinologists (Rossiyskaya assotsiatsiya endocrinologov), Russian Society of Obstetricians and Gynecologists (Rossiyskoye obshchestvo akusherov-ginekologov); the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow; 2024. Available from: <https://diseases.medelement.com/disease/gestatsionny-sakharny-diabet-kr-rf-2024/18405> (accessed: 11.12.2025). (In Russ.)
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas.* 11th ed. Brussels: IDF; 2025.
- Burris H. H., Camargo C. A Jr. Vitamin D and gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep.* 2014; 14 (1): 451. DOI: 10.1007/s11892-013-0451-3.
- Vricella L. K. Emerging understanding of plasma volume expansion in pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2017; 106 (Suppl 6): 1620S-1625S. DOI: 10.3945/ajcn.117.155903.

30. Lawson J., Howle R., Popivanov P., et al. Gastric emptying in pregnancy and its clinical implications. *Br J Anaesth.* 2025; 134 (1): 124–167. DOI: 10.1016/j.bja.2024.09.005.
31. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков РФ: современные подходы к коррекции». М.: ПедиатрЪ; 2021.  
National program "Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction". М.: PEDIATR; 2021. (In Russ.)
32. Chun R. F., Hernandez I., Pereira R., et al. Differential responses to vitamin D<sub>2</sub> and D<sub>3</sub>. *Endocrinology.* 2016; 157 (9): 3420–3430. DOI: 10.1210/en.2016-1139.
33. Хабаров С. В., Вислоцкий Н. А., Денисова О. В., Навасардянец Д. Г. Современные тенденции в аналитическом определении витамина D. *Медицинский алфавит.* 2020; (5): 54–58. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-5-54-58.  
Khabarov S. V., Vislotsky N. A., Denisova O. V., Navasardyanets D. G. Current trends in analytical determination of vitamin D. *Med. alfavit.* 2020; (5): 54–58. (In Russ.)

## Сведения об авторах:

**Кацобашвили Илана Александровна**, аспирант, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И. И. Дедова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; [kacobashvili.ilana@mail.ru](mailto:kacobashvili.ilana@mail.ru)

**Пигарова Екатерина Александровна**, д.м.н., эндокринолог, директор института высшего и дополнительного профессионального образования, ведущий научный сотрудник отделения нейроэндокринологии Государственного научного центра Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И. И. Дедова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; [ekaterina.pigarova@endocrincentr.ru](mailto:ekaterina.pigarova@endocrincentr.ru)

**Воротникова Светлана Юрьевна**, к.м.н., эндокринолог, руководитель центра «Эндокринопатии и беременность», Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И. И. Дедова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; [bra\\_svetix@list.ru](mailto:bra_svetix@list.ru)

**Бибик Екатерина Евгеньевна**, к.м.н., эндокринолог, старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И. И. Дедова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; [bibikaterina@mail.ru](mailto:bibikaterina@mail.ru)

**Дзеранова Лариса Константиновна**, д.м.н., эндокринолог, профессор кафедры эндокринологии Института высшего и дополнительного профессионального образования, главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И. И. Дедова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; [dzeranovalk@yandex.ru](mailto:dzeranovalk@yandex.ru)

**Иоутси Виталий Алексеевич**, к.х.н., доцент, заведующий лабораторией метаболомных и протеомных исследований, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И. И. Дедова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; [vitalik\\_org@mail.ru](mailto:vitalik_org@mail.ru)

**Никанкина Лариса Вячеславовна**, к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики, заведующая клинико-диагностической лабораторией, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И. И. Дедова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; [larisa.nikankina@yandex.ru](mailto:larisa.nikankina@yandex.ru)

## Information about the authors:

**Ilana A. Katsobashvili**, PhD student, Federal State Budgetary Institution I. I. Dedov Endocrinology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11 Dmitriya Ulyanova str., Moscow, 117292, Russia; [kacobashvili.ilana@mail.ru](mailto:kacobashvili.ilana@mail.ru)

**Ekaterina A. Pigarova**, Dr. of Sci. (Med.), endocrinologist, Director of the Institute of Higher and Additional Professional Education, Senior Researcher at the Department of Neuroendocrinology of the State Scientific Center of the Russian Federation, Federal State Budgetary Institution I. I. Dedov Endocrinology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11 Dmitriya Ulyanova str., Moscow, 117292, Russia; [ekaterina.pigarova@endocrincentr.ru](mailto:ekaterina.pigarova@endocrincentr.ru)

**Svetlana Yu. Vorotnikova**, Cand. of Sci. (Med.), endocrinologist, Head of the Endocrinopathies and Pregnancy Center, Federal State Budgetary Institution I. I. Dedov Endocrinology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11 Dmitriya Ulyanova str., Moscow, 117292, Russia; [bra\\_svetix@list.ru](mailto:bra_svetix@list.ru)

**Ekaterina E. Bibik**, Cand. of Sci. (Med.), endocrinologist, Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution I. I. Dedov Endocrinology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11 Dmitriya Ulyanova str., Moscow, 117292, Russia; [bibikaterina@mail.ru](mailto:bibikaterina@mail.ru)

**Larisa K. Dzeranova**, Dr. of Sci. (Med.), endocrinologist, Professor of the Department of Endocrinology at the Institute of Higher and Additional Professional Education, Chief Researcher of the Department of Neuroendocrinology, Federal State Budgetary Institution I. I. Dedov Endocrinology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11 Dmitriya Ulyanova str., Moscow, 117292, Russia; [dzeranovalk@yandex.ru](mailto:dzeranovalk@yandex.ru)

**Vitaliy A. Ioutsy**, Cand. of Sci. (Chem.), Associate Professor, Head of the Laboratory for Metabolomic and Proteomic Research, Federal State Budgetary Institution I. I. Dedov Endocrinology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11 Dmitriya Ulyanova str., Moscow, 117292, Russia; [vitalik\\_org@mail.ru](mailto:vitalik_org@mail.ru)

**Larisa V. Nikankina**, Cand. of Sci. (Med.), Clinical Pathologist, Head of Clinical Diagnostics Laboratory, Federal State Budgetary Institution I. I. Dedov Endocrinology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11 Dmitriya Ulyanova str., Moscow, 117292, Russia; [larisa.nikankina@yandex.ru](mailto:larisa.nikankina@yandex.ru)

Поступила/Received 17.12.2025

Поступила после рецензирования/Revised 19.01.2026

Принята в печать/Accepted 21.01.2026