

РОЛЬ ВІТАМІНУ D У РЕГУЛЯЦІЇ ФЕРТИЛЬНОСТІ: ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Поладич І.В. <https://orcid.org/0000-0002-8494-2534>

Говсєєв Д.О. <https://orcid.org/0000-0001-9669-0218>

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

iren.poladich@gmail.com

Ціль: оцінка впливу дефіциту вітаміну D на фертильність самиць щурів, а також визначення ефективності його корекції шляхом введення вітаміну D3.

Матеріали та методи. Дослідження проводилося на 41 самці білого щура лінії Wistar. Тварин розподілили на три групи: I група (дефіцит вітаміну D, n=16), II група (самки з дефіцитом, які отримували вітамін D3, n=15) та контрольна група (n=10). Умови утримання відповідали стандартам біологічних досліджень. Для спричинення дефіциту тварини отримували спеціальну D-гіповітамінозну дієту. Визначення рівня 25(OH)D проводили у відділі вітамінів та коензимів Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна. Запліднення підтверджували шляхом мікроскопічного аналізу вагінальних мазків.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програм MedStat v.5.2 та EZR v.3.4.1, використовуючи критерій Шапіро-Вілка для перевірки нормальності розподілу та t-критерій Стьюдента для порівняння груп. Значущість результатів визначали при $p < 0,05$.

Результати. Частота настання вагітності була найнижчою у I групі (56,3%), в II групі після введення вітаміну D3 цей показник зріс до 66,7%, тоді як у контрольній групі склав 90% ($p < 0,05$). Найвищий рівень зачаття у контрольній групі підтверджує важливість нормального рівня вітаміну D для підтримки репродуктивної функції. Корекція дефіциту підвищила показники фертильності, але не досягла рівня контрольної групи.

Висновок. Дефіцит вітаміну D значно знижує фертильність самиць щурів (56,3%), що може бути пов'язано з порушенням гормонального балансу та овуляції. Введення вітаміну D3 підвищує рівень зачаття до 66,7%, що свідчить про позитивний ефект корекції дефіциту. Рівень фертильності у групі з корекцією не досяг контрольних значень (90%), що вказує на необхідність комплексного підходу до нормалізації рівня вітаміну D.

Ключові слова: дефіцит вітаміну D, вітамін D3, вагітність, фертильність щурів, експериментальне дослідження.

Актуальність. Дефіцит вітаміну D є глобальною проблемою, що вражає населення всього світу, зокрема вагітних жінок, які є особливо вразливим контингентом [1]. Дослідження показують, що рівень його дефіциту серед вагітних коливається від 26% до 98%, а понад 66% жінок у різних країнах мають недостатній рівень цього вітаміну [2]. Незважаючи на регіональні відмінності у показниках, нестача вітаміну D у вагітних негативно впливає як на ймовірність настання вагітності, так і на її перебіг, підвищуючи ризик ускладнень і перинатальних втрат [3, 4].

Вітамін D належить до групи стероїдних гормонів і представлений двома основними формами – ергокальциферолом (VD2) і холекальциферолом (VD3) [5]. Однак у своєму первісному вигляді вони не мають біологічної активності в людському організмі. Для їх активації необхідні два етапи гідроксилювання: спочатку під дією VD-25-гідроксилази утворюється 25-гідроксивітамін D (кальцидіол, 25OHD), а потім 25OHD-1- α -гідроксилаза каталізує перетворення в активну форму — 1,25(OH)₂D (кальцитріол). Саме кальцитріол є ключовою сполукою, що забезпечує фізіоло-

гічний ефект вітаміну D, зокрема підвищення абсорбції кальцію в кишечнику, стимуляцію кісткової резорбції та зниження втрат кальцію і фосфатів через нирки.

Хоча саме $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ виконує основні біологічні функції, рівень 25OH D вважається найкращим маркером статусу вітаміну D в організмі, оскільки він більш стабільний і має довший період напіврозпаду. Основним джерелом цього вітаміну для людини є синтез у шкірі під впливом ультрафіолетового випромінювання B, тоді як надходження з їжею відіграє другорядну роль. Близько 85–90% вітаміну D у крові транспортується у зв'язаній формі з VD-зв'язуючим білком (DBP), ще 10–15% приєднується до альбуміну, а лише 1% залишається у вільному стані [6].

Вітамін D традиційно відомий своєю роллю у підтримці гомеостазу кальцію та фосфору, а також у забезпеченні здоров'я кісткової системи. Проте останні десятиліття свідчать про значне розширення уявлень щодо його біологічної функції. Все більше даних підтверджують, що вітамін D виконує важливу роль у регуляції імунної, серцево-судинної та репродуктивної систем [7].

Зокрема, рецептори до вітаміну D (VDR) знайдені у тканинах яєчників, матки, плаценти та сперматозоїдів, що вказує на його потенційний вплив на фертильність. Вітамін D бере участь у регуляції експресії генів, пов'язаних із синтезом статевих гормонів, розвитком фолікулів та процесом імплантації ембріона. Його дефіцит може спричинити серйозні порушення репродуктивної функції, знижуючи шанси на успішне зачаття та вагітність.

Епідеміологічні дослідження показують, що низький рівень вітаміну D у жінок корелює зі зниженими показниками фертильності. Дефіцит цього вітаміну пов'язують із:

- Порушеннями менструального циклу, зокрема із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) [8].
- Зниженим рівнем прогестерону, що є ключовим гормоном у підготовці ендометрію до імплантації ембріона [9].
- Порушеннями овуляції, що ускладнює можливість зачаття.

- Підвищеним ризиком ускладнень вагітності, включаючи преєклампсію, гестаційний діабет та передчасні пологи [10, 11].

Попри значний прогрес у вивченні ролі вітаміну D у людському організмі, дослідження його впливу на репродуктивну систему тварин залишаються недостатніми [12]. Самки щурів є зручною біологічною моделлю для вивчення механізмів фертильності, оскільки їхня репродуктивна система має певні подібності до жіночої.

Ціль: оцінка впливу дефіциту вітаміну D на фертильність самок щурів, а також визначення ефективності корекції цього стану шляхом введення вітаміну D3 для покращення показників зачаття.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для проведення дослідження використовували самок білих щурів лінії Wistar, вирощених у віварії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. Умови утримання відповідали стандартам біологічних досліджень: температура $+24^\circ\text{C}$, вологість $55\pm 10\%$, світловий режим 12-годинний (день-ніч). Тварини мали необмежений доступ до корму та води.

У віці трьох тижнів щурів перевезли до віварії Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, де вони проходили семиденну акліматизацію за відповідних умов. Усі особини утримувалися в пластикових клітках із вільним доступом до води та корму. Дослідження відповідало міжнародним та національним етичним стандартам, зокрема «Європейській конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в наукових цілях» (Страсбург, 1986), етичним принципам експериментів на тваринах (Україна, 2001) та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006). Етика всіх експериментальних процедур із тваринами була затверджена Комісією з біологічної безпеки та біоетики Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України (протокол № 5 від 25 вересня 2024).

Усього в дослідженні взяли участь 41 самка щурів, яких розподілили на три групи: I група з дефіцитом вітаміну D ($n = 16$) – тварини,

що мали знижений рівень вітаміну D. II група з корекцією дефіциту вітаміну D ($n = 15$) – самки з дефіцитом, які отримували вітамін D3. Контрольна група ($n = 10$) – тварини з оптимальним рівнем вітаміну D.

Щоб спричинити дефіцит вітаміну D, тварини першої та другої груп отримували спеціальну D-гіповітамінозну дієту згідно з ГОСТом 11222-65 протягом 60 діб. Визначення рівня 25(OH)D проводили у відділі вітамінів та коензимів Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна, а значення нижче 20 нмоль/л вважали показником дефіциту, рівень 20-30 нмоль/л – недостатність вітаміну D, а показник вище 30 нмоль/л – оптимальний рівень.

Для оцінки фертильності всіх самок спарювали з самцями відповідної маси тіла. У кожен клітку підсаджували одного самця разом із 2–3 самками. Факт запліднення підтверджували шляхом мікроскопічного аналізу вагінальних мазків для виявлення сперматозоїдів, що свідчило про початок вагітності (1-й гестаційний день, GD 1). Аналіз проводили щоранку з 9:00 до 10:00 за допомогою мікроскопа «Біолам».

Корекцію вітаміну D проводили за 30 діб до запліднення шляхом перорального введення олійного розчину вітаміну D3 (cholecalciferol; «Sigma», США) у дозі 400 МО/кг маси тіла тварини.

Статистичний аналіз даних проводили з використанням програмного забезпечення

MedStat v.5.2 та EZR v.3.4.1. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою критерію Шапіро-Вілка. Порівняння клінічних характеристик між групами здійснювали за допомогою t-критерію Стьюдента для змінних із нормальним розподілом та критерію Фішера для категоріальних змінних. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В результаті проведеного дослідження було отримано наступні результати, представлені у таблиці.

Загальна кількість запліднених самок за кожен групу на кінець дослідження була наступною: у I групі з дефіцитом вітаміну D зафіксовано 56,3% зачаттів (9 з 16 самок). У II групі з дефіцитом та корекцією вітаміном D3 зафіксовано 66,7% зачаттів (10 з 15 самок). У контрольній групі зафіксовано 90% зачаттів (9 з 10 самок).

Спостерігається значуща різниця між групами: Контрольна група (90%) та група з дефіцитом (56,3%): $p < 0,05$. Група з дефіцитом (56,3%) та група з корекцією D3 (66,7%): $p < 0,05$. У контрольній групі 50% зачаттів відбулося на 3-й день, що вказує на нормальний цикл та репродуктивну активність. У групі з дефіцитом більшість запліднень відбулися на 3-й день (31,3%), але загальна частка вагітних була

Таблиця 1

Частота настання вагітності у досліджуваних групах, (абс., %)

День спостереження	I група (дефіцит вітаміну D) $n=16$	II група (дефіцит + D3) $n=15$	Контрольна група $n=10$
1-й день	3 (18,8%)	1 (6,7%)*	2 (20%)
2-й день	1 (6,3%)*	3 (20%)	2 (20%)
3-й день	5 (31,3%)	4 (26,7%)	5 (50%)*
4-й день	–	2 (13,3%)*	–
Загалом	9 (56,3%)	10 (66,7%)	9 (90%)*

Примітки: * – $p < 0,05$ при порівнянні з II групою та контрольною групою; ** – $p < 0,05$ при порівнянні з I та II групою, *** – $p < 0,05$ при порівнянні з I та контрольною групою.

нижчою. У групі з корекцією вітаміном D3 спостерігався рівномірніший розподіл зачаття

Ці дані свідчать про те, що дефіцит вітаміну D знижує шанси на зачаття у щурів, а корекція цього дефіциту через введення вітаміну D3 покращує результати, хоча й не досягає рівня контролю.

Результати дослідження підтверджують важливу роль вітаміну D у репродуктивному здоров'ї самок щурів. У самок із дефіцитом вітаміну D спостерігалось значне зниження рівня зачаття (56,3%), що може бути пов'язано з порушенням фізіологічних процесів в організмі, таких як регуляція гормонів, які безпосередньо впливають на овуляцію та здатність до запліднення. Дефіцит вітаміну D може призводити до порушень в структурі та функціонуванні репродуктивних органів, знижуючи ефективність процесу запліднення [13].

Натомість введення вітаміну D3 у групі з дефіцитом цього вітаміну підвищило показники зачаття до 66,7%, що підтверджує, що корекція дефіциту вітаміну D може мати позитивний вплив на фертильність. Однак навіть при корекції, рівень зачаття не досяг рівня контрольної групи, де самки мали нормальний рівень вітаміну D (90%). Це може свідчити про те, що для досягнення оптимальних результатів необхідно не лише коригувати дефіцит вітаміну D, але й враховувати інші чинники, що можуть впливати на фертильність [14].

Важливо зазначити, що різниця у показниках між групою з дефіцитом та групою з корекцією вітаміном D3 є статистично значущою, і це підтверджує ефективність втручання в порівнянні з природним дефіцитом. Тим не менше, значення 90% зачаття у контрольній групі підкреслює важливість підтримання нормального рівня вітаміну D для забезпечення оптимальної фертильності.

ВИСНОВКИ

1. Дефіцит вітаміну D знижує рівень зачаття у самок щурів до 56,3% (9 з 16 самок), що на 33,7% менше порівняно з контрольною групою (90%). Це свідчить про негативний вплив дефіциту вітаміну D на репродук-

тивну функцію, ймовірно через порушення гормонального балансу та фізіологічних процесів овуляції.

2. Введення вітаміну D3 підвищує рівень зачаття до 66,7% (10 з 15 самок), що на 10,4% вище, ніж у групі з дефіцитом. Корекція дозволяє частково компенсувати наслідки дефіциту, але рівень зачаття залишається на 23,3% нижчим, ніж у контрольній групі (90%).

3. Дефіцит вітаміну D значно знижує фертильність самок щурів, що може бути пов'язано з порушенням репродуктивних процесів в організмі. Корекція цього дефіциту за допомогою вітаміну D3 показала позитивний ефект, але не досягла рівня контрольної групи з нормальним рівнем вітаміну D. Це свідчить про важливість нормалізації рівня вітаміну D для оптимальної фертильності. Проте для досягнення повної ефективності корекції необхідно враховувати додаткові фактори, що можуть впливати на репродуктивну функцію.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження, проведене на тваринній моделі, може мати важливі практичні наслідки для репродуктивної медицини. Отримані дані можуть бути використані для:

- Оцінки потенційної ролі вітаміну D у лікуванні жіночого безпліддя.
- Розробки дієтичних рекомендацій для жінок, які планують вагітність.
- Подальших досліджень у сфері ендокринної репродуктології та впливу нутрієнтів на фертильність.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Minisola S, Colangelo L, Pepe J, et al. Vitamin D screening. *J Endocrinol Invest.* 2020 Aug;43(8):1047-1051. DOI: 10.1007/s40618-

- 020-01220-w.
- Palacios C, Kostiuk LL, Cuthbert A, Weeks J. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024 Jul 30;7(7):CD008873. DOI: 10.1002/14651858.CD008873.
 - Voulgaris N, Papanastasiou L, Piaditis G, et al. Vitamin D and aspects of female fertility. *Hormones (Athens).* 2017 Jan;16(1):5-21. DOI: 10.14310/horm.2002.1715.
 - Wang H, Zhang F, Li B, Fu M, Shan X, Ma Y. Three-stage pattern of rapid increase, plateau, and subsequent decline in vitamin D concentration during pregnancy among Chinese women: a large-scale survey. *Front Nutr.* 2023;10:1238389. DOI: 10.3389/fnut.2023.1238389.
 - Keane KN, Cruzat VF, Calton EK, Hart PH, Soares MJ, Newsholme P, et al. Molecular actions of vitamin D in reproductive cell biology. *Reproduction.* 2017;153(1). DOI: 10.1530/REP-16-0386.
 - Wu J, Shao B, Xin X, Luo W, Mo M, Jiang W, et al. Association of vitamin D pathway gene polymorphisms with vitamin D level during pregnancy was modified by season and vitamin D supplement. *Clin Nutr.* 2021;40(5):3650-60. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.12.029.
 - Cyprian F, Lefkou E, Varoudi K, Girardi G. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Pregnancy and Beyond. *Front Immunol.* 2019;10:2739. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02739.
 - Sziva RE, Kollarics R, Pál É, Bányai B, et al. Increased Oxidative and Nitrate Stress and Decreased Sex Steroid Relaxation in a Vitamin D-Deficient Hyperandrogenic Rodent Model-And a Validation of the Polycystic Ovary Syndrome Model. *Nutrients.* 2025 Jan 7;17(2):201. DOI: 10.3390/nu17020201.
 - Luo R, Wang J, Yang Y, Xu C, Yang M, Zhu D, et al. The role of serum vitamin D in patients with normal ovarian reserve undergoing the first IVF/ICSI cycle. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1249445. DOI: 10.3389/fendo.2023.1249445.
 - Farhangnia P, Noormohammadi M, Delbandi AA. Vitamin D and reproductive disorders: a comprehensive review with a focus on endometriosis. *Reprod Health.* 2024;21(1):61. DOI: 10.1186/s12978-024-01797-y.
 - Symczak-Pajor I, Drzewoski J, Śliwińska A. The Molecular Mechanisms by Which Vitamin D Prevents Insulin Resistance and Associated Disorders. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020; 21(18):6644. DOI: 10.3390/ijms21186644.
 - Merino O, Sánchez R, Gregorio MB, Sampaio F, Risopatrón J. Effect of high-fat and vitamin D deficient diet on rat sperm quality and fertility. *Theriogenology.* 2019 Feb;125:6-11. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2018.09.030.
 - Jiao X, Wang L, Wei Z, Liu B, Liu X, Yu X. Vitamin D deficiency during pregnancy affects the function of Th1/Th2 cells and methylation of IFN- γ gene in offspring rats. *Immunol Lett.* 2019 Aug;212:98-105. DOI: 10.1016/j.imlet.2019.06.012.
 - Kiely ME, Wagner CL, Roth DE. Vitamin D in pregnancy: Where we are and where we should go. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020 Jul;201:105669. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2020.105669.

THE ROLE OF VITAMIN D IN FERTILITY REGULATION: EXPERIMENTAL STUDY

Poladych I.V., Govsieiev D.O.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

iren.poladich@gmail.com

Aim: to assess the impact of vitamin D deficiency on the fertility of female rats and evaluate the effectiveness of its correction through vitamin D3 supplementation.

Materials and methods. The study was conducted on 41 female Wistar albino rats. The animals were divided into three groups: Group I (vitamin D deficiency, n=16), Group II (deficiency + D3, n=15), and the control group (n=10). The housing conditions complied with biological research standards. To induce deficiency, the animals were fed a special D-hypovitaminosis diet. The determination of 25(OH)D levels was carried out at the Department of Vitamins and Coenzymes of the Palladin Institute of Biochemistry. Pregnancy was confirmed by microscopic analysis of vaginal smears. Statistical analysis was performed using MedStat v.5.2 and EZR v.3.4.1 software. The Shapiro-Wilk test was used to check normal distribution, and Student's t-test was applied to compare groups. Results were considered statistically significant at $p < 0,05$.

Results. The pregnancy rate was lowest in Group I (56,3%), while in Group II, after vitamin D3 supplementation, it increased to 66,7%, compared to 90% in the control group ($p < 0,05$). The highest conception rate in the control group confirms the importance of maintaining adequate vitamin D levels for reproductive function. Although correcting the deficiency improved fertility indicators, it did not reach the levels observed in the control group.

Conclusion. Vitamin D deficiency significantly reduces the fertility of female rats (56,3%), which may be associated with hormonal imbalance and ovulatory dysfunction. Vitamin D3 supplementation increases the conception rate to 66,7%, demonstrating a positive effect of deficiency correction. The fertility rate in the corrected group did not reach control values (90%), indicating the need for a comprehensive approach to normalizing vitamin D levels.

Key words: vitamin D deficiency, vitamin D3, pregnancy, rat fertility, experimental study.