

УДК 618.3+577.161.2-036:618.5

І.В. Поладич, Д.О. Говсеєв

Сучасне уявлення про роль вітаміну D у генезі передчасних пологів (огляд літератури)

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

Ukrainian Journal Health of Woman. 2024. 5(174): 66-72. doi: 10.15574/HW.2024. 5(174).6672

For citation: Poladych IV, Govsieiev DO. (2024). Modern understanding of the role of vitamin D in the genesis of premature birth (literature review). Ukrainian Journal Health of Woman. 5(174): 66-72. doi: 10.15574/HW.2024.5(174).6672

Передчасні пологи залишаються однією з найбільш актуальних проблем сучасного акушерства, адже на них припадає близько 70% випадків перинатальної смертності серед недоношених дітей. Навіть ті, хто виживають, стикаються з підвищеним ризиком хронічних захворювань легень, розладами слуху, зору та когнітивних функцій. Патолофізіологія передчасних пологів є складною та недостатньо вивченою. Серед потенційних факторів впливу розглядається рівень вітаміну D у матері під час вагітності, який, за біологічними припущеннями, може знижувати ризик передчасних пологів завдяки імуномодуючим властивостям. Однак для підтвердження цього необхідні масштабні, добре сплановані рандомізовані дослідження, що дозволять визначити механізми дії вітаміну D.

Мета — оцінити зв'язок між рівнем вітаміну D у матері під час вагітності та ризиком передчасних пологів.

Аналіз проводився шляхом пошуку наукових публікацій у базах даних «PubMed», «Google Scholar», «PMC», «Web of Science» та інших авторитетних джерелах. Розглядалися рандомізовані контрольовані дослідження, когортні спостереження, дослідження типу «випадок-контроль» та оглядові статті. Основні ключові слова: «передчасні пологи», «вітамін D», «імуномодуляція», «вітамін D і імунна система». Дані свідчать, що вітамін D впливає на регуляцію вродженої та адаптивної імунної системи. Як «стерильне», так і «інфекційне» запалення є тригерами передчасних пологів, а низький рівень вітаміну D може посилювати ці процеси. Зокрема, встановлено, що вища доза вітаміну D знижує ризик передчасних пологів.

Висновки. Сучасні дослідження підтверджують роль вітаміну D у регуляції імунної функції репродуктивних тканин та її вплив на перебіг вагітності. Однак наявних доказів недостатньо для визначення оптимального рівня вітаміну D, необхідного для позитивної модуляції імунної системи. Додаткові клінічні дослідження допоможуть встановити причинно-наслідковий зв'язок між дефіцитом вітаміну D, модуляцією імунної системи та покращенням репродуктивних результатів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: концентрація 25(OH)D, дефіцит вітаміну D, вагітність, передчасні пологи.

Modern understanding of the role of vitamin D in the genesis of premature birth (literature review)

I.V. Poladych, D.O. Govsieiev

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Preterm births remain one of the most pressing challenges in modern obstetrics, accounting for approximately 70% of perinatal mortality cases among preterm infants. Even those who survive face an increased risk of chronic lung diseases, hearing and vision impairments, and cognitive dysfunctions. The pathophysiology of preterm births is complex and remains insufficiently understood. One of the potential factors influencing preterm birth is maternal vitamin D levels during pregnancy. According to biological assumptions, adequate levels of vitamin D may reduce the risk of preterm births due to its immunomodulatory properties. However, large-scale, well-designed randomized studies are needed to confirm this and to elucidate the mechanisms of vitamin D action.

Aim — to assess the relationship between maternal vitamin D levels during pregnancy and the risk of preterm birth.

The analysis involved a search of scientific publications in databases such as «PubMed», «Google Scholar», «PMC», «Web of Science», and other reputable sources. The review included randomized controlled trials, cohort studies, case-control studies, and review articles. Key search terms included: «preterm birth», «vitamin D», «immunomodulation», and «vitamin D and immune system». Evidence suggests that vitamin D plays a role in regulating the innate and adaptive immune systems. Both «sterile» and «infectious» inflammation are triggers of preterm births, and low levels of vitamin D may exacerbate these processes. Specifically, studies have shown that higher doses of vitamin D reduce the risk of preterm births.

Conclusions. Current research highlights the role of vitamin D in regulating immune functions in reproductive tissues and its impact on pregnancy outcomes. However, the existing evidence is insufficient to determine the optimal vitamin D levels required for positive immune modulation. Additional well-designed clinical studies are needed to establish a causal relationship between vitamin D deficiency, immune system modulation, and improved reproductive outcomes through vitamin D supplementation.

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: 25(OH)D concentration, vitamin D deficiency, pregnancy, preterm birth.

Вступ

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, передчасні пологи — ПП (до 37 тижнів вагітності) є глобальною проблемою через підвищений рівень захворюваності матерів і новонароджених. Вони є одним з основних чинників ризику неонатальної

смертності (віком до 5 років) і пов'язані з короткостроковими й довгостроковими наслідками, такими як порушення здоров'я та розвитку, інтелектуальні та когнітивні вади, а також ранній розвиток хронічних захворювань [33]. В Україні серед чинників, що впливають на рівень перинатальної та неонатальної смертності, перше місце посідають занадто ранні

ПП. Чим нижча маса немовляти при народженні, тим менша його життєздатність і тим вищий рівень смертності. Найбільш уразливою є категорія глибоко недоношених новонароджених із масою тіла 500–1499 г, які через морфофункціональну незрілість і труднощі адаптації до позаутробного життя потребують особливого медичного догляду, спрямованого на збереження їхнього здоров'я та якості життя. Ці показники продовжують впливати на рівень дитячої смертності, при цьому найбільше значення мають маса тіла при народженні та захворюваність дітей першого року життя [5,6,33,34,54].

Мета дослідження — вивчити та оцінити зв'язок між рівнем вітаміну D у матері під час вагітності та ризиком ПП.

Українські науковці підкреслюють, що особливо тяжкими є випадки передчасного розриву плодових оболонок (ПРПО) при екстремально недоношеній вагітності, оскільки продовження вагітності для плода з критично низькою масою тіла асоціюється з підвищеним ризиком інфікування та зниженням шансів на виживання [9,36].

Вважається, що ПП і ПРПО є наслідком різноманітних причин, що поєднуються в синдром, який визначається наявністю в матері та плода ознак місцевого і системного запалення, окислювального стресу і вікових змін у фетально-плацентарному інтерфейсі [6,34,39].

Стерильне запалення після дії індуктора окисного стресу спричинене пошкодженням клітинних елементів, яке викликає клітинне старіння, індукване р38 мітоген-активованою протеїнкіназою. Інфекційне запалення виникає через активацію транскрипційного фактора NF-κB і не залежить від пошкоджень, пов'язаних з окислювальним стресом і старінням, індукваним р38 мітоген-активованою протеїнкіназою [15,23,27–29]. Стерильне запалення за відсутності інфекції все частіше виявляється при ПП і ПРПО, але важко визначається, оскільки шляхи запалення та біомаркери перекриваються незалежно від етіології. Під час вагітності як інфекційні, так і неінфекційні фактори ризику можуть спричинити окислювальний стрес і обумовлене ним пошкодження клітин та клітинних органел, що, своєю чергою, може призводити до запалення [35].

Посилення запалення, незалежно від терміну вагітності, асоціюється з активацією децидуальної оболонки, переходом спокійного міометрія в скоротливий стан і дозріванням шийки матки

[56]. Проте механізми, що генерують стерильні медіатори запалення і можуть впливати на нормальні пологи, ще не з'ясовані.

Отже, етіологія ПП і ПРПО є складною, а механізм їхнього виникнення до кінця не відомий.

Багато дослідницьких робіт свідчать, що низький рівень вітаміну D є фактором ризику ПП [1,2,12,17,25,31,32,45,53].

Вітамін D відіграє роль у регуляції імунної відповіді, тому деякі автори припускають, що вітамін D може бути пов'язаний із ПП і передчасним відходженням навколоплідних вод [13,41].

За літературними даними, вплив вітаміну D на розвиток ПП пов'язаний із порушенням сигналізації рецептора вітаміну D (VDR), роллю поліморфізму VDR і дослідженнями на нокаутних моделях VDR.

Порушення сигналізації VDR при передчасних пологах

Х. Alifu та співавт. (2023) встановлено зв'язок між рівнем вітаміну D під час вагітності, експресією РНК-факторів запалення, ПП і ПРПО. Спершу методом кількісної полімеразної ланцюгової реакції проаналізовано експресію мРНК-факторів запалення, зумовлених піроптозом, у мононуклеарних клітинах периферичної крові, плаценті та плодових оболонках. Для аналізу асоціацій використано мультиноміальну логістичну регресію і критерій Вілкоксона [2].

Вітамін D виконує важливу роль у регуляції як вродженої, так і адаптивної імунної системи. Дефіцит вітаміну D пов'язаний із підвищеними рівнями аутоімунної відповіді та вищою сприйнятливістю до інфекцій. Ген *CYP27B1* кодує фермент, який відіграє роль у перетворенні циркулюючої форми вітаміну D (кальцифедіолу) на активну форму (кальцитріол), необхідну для експресії макрофагами антимикробного пептиду кателіцидину, антибактеріального компонента імунної відповіді [10].

Нове дослідження свідчить, що збудник, асоційований із хворобою Крона, *Mycobacterium avium paratuberculosis* (MAP), пригнічує активацію вітаміну D в макрофагах, перешкоджаючи виробленню кателіцидину та виведенню MAP-інфекції [46].

Для розуміння імуномодуючих ефектів вітаміну D на взаємодію між плодом і матір'ю *in vivo* Schröder–Heurich В. (2020) досліджено експресію *CYP27B1* та цитокінів TNF-α, IL-2, IFN-γ, IL-10 у першому триместрі вагітності.

Виявлено, що CYP27B1 і вказані цитокіни спільно експресуються в трофобластах ворсинки за нормальної вагітності, але CYP27B1 та IL-10 помітно знижуються, а TNF- α , IL-2 та IFN- γ підвищуються в трофобластах ворсинки під час вагітності з ризиком невиношування [41].

Рівні експресії VDR та CYP27B1 знижені у ворсинках хоріона і децидуальній оболонці в жінок із репродуктивними втратами порівняно з жінками відповідного гестаційного віку, які добровільно перервали вагітність [49]. Знижені рівні протизапального цитокіну IL-10 і підвищені рівні запальних цитокінів (TNF- α , IL-2, IFN- γ) у ворсинках хоріона та децидуальній оболонці також корелюють зі зниженою експресією VDR та гіршими результатами вагітності [20].

Кателіцидин, як і дефензини, має сильну бактерицидну і протизапальну дію, руйнуючи мікробні мембрани та передаючи протизапальні сигнали імунним клітинам. Кателіцидин демонструє значний сприятливий вплив на стійкі інфекції, зокрема, туберкульоз і запальні захворювання кишечника [3,4,44,46,48,55].

Активність імунних реакцій через Toll-подібні рецептори (TLR) пов'язана з високою антимікробною дією проти внутрішньоклітинних бактерій. Активація TLR у макрофагах посилює експресію рецепторів вітаміну D і гена вітаміну D-1-гідроксилази, що призводить до індукції антимікробного пептиду кателіцидину та зменшення внутрішньоклітинного кліренсу [35,38].

Зміни мікробіоти кишечника під впливом гіповітамінозу D також можуть впливати на розвиток ПП і передчасного відходження навколоплідних вод. Деякі дослідники показують вплив гіповітамінозу D на мікробіоту кишечника вагітних [7] і мікробіоту кишечника немовлят [42].

Дослідження підтверджують зворотний зв'язок між вітаміном D і бактеріальним вагінозом під час вагітності [16,24]. D. Chan та ін. (2022) зазначають, що при гіповітамінозі D змінена цервікальна мікробіота підвищує ризик ПП [11]. A.L. Dunlop та співавт. (2019) доводять, що при гіповітамінозі D ПП, викликані мікроорганізмами, включають взаємодію між вродженою та адаптивною імунною відповіддю [14].

Роль поліморфізму VDR у передчасних пологах

Вітамін D має дві біохімічні форми — кальциферол D2 (ергокальциферол) і D3 (холекальциферол). Основна біологічна функція каль-

циферолів полягає в участі в обміні кальцію та його накопиченні в кістках. На метаболічне засвоєння вітаміну D впливає генетична спадковість, зокрема, носійство поліморфізму гена рецептора вітаміну D (VDR) може бути однією з причин його дефіциту.

Інформації про зв'язок між ПП і поліморфізмом VDR небагато. S. Wang та співавт. (2021) зазначають, що одонуклеотидні поліморфізми в генах, які контролюють метаболічний шлях вітаміну D, таких як білок, що зв'язує вітамін D і ліпопротеїни низької щільності 2, можуть бути пов'язані з ПП, особливо в генах, що кодують білок, який зв'язує вітамін D і білок, пов'язаний із ліпопротеїнами низької щільності 2 [50].

T. Rosenfeld та співавт. (2017) серед ізраїльських вагітних вказують на поліморфізм VDR ApaI, який відрізняє тривалість вагітності (доношена або недоношена вагітність). Жінки з гомозиготним генотипом VDR ApaI мають вищий ризик ПП порівняно з гетерозиготами. Дослідниками не встановлено зв'язку між варіантами VDR BsmI, TaqI або FokI і ПП [40].

L. Manzon та співавт. досліджено SNP FokI, ApaI, TaqI і BsmI щодо ризику спонтанних ПП серед ізраїльського населення. Варіант FokI пов'язаний із підвищеним ризиком ПП, тоді як дані для TaqI, BsmI та ApaI не достовірні [26].

Польське дослідження свідчить, що поліморфізми TaqI, BsmI та ApaI самостійно не впливають на ПП, однак деякі їхні комбінації значно знижують ризик ПП [8].

J. Knabl та співавт. (2017) зазначають, що поліморфізми FokI та ApaI впливають на ПП, тоді як TaqI не впливає на тривалість вагітності (табл.) [18].

Особливості нокаутних моделей VDR

Для вивчення етіології та можливих терапевтичних підходів розроблено ряд тваринних моделей, зокрема, нокаутних щурів і мишей. Миші з нокаутом VDR (Vdr $-/-$) мали меншу вагу плода порівняно з гетерозиготними (Vdr $+/-$) тваринами [19]. Дослідження на мишах із нокаутом VDR і Cyp27b1 показують, що вітамін D контролює запалення плаценти [21]. Самки мишей, які отримували дієту з дефіцитом вітаміну D, мали зменшений розмір плаценти [21]. Індивідуальне поєднання гіповітамінозу D у вагітних самок мишей пов'язане з материнською гіпертензією, а також із порушенням розвитку плаценти та плода [22].

Встановлено, що деякі гени, які беруть участь в окислювальному стресі та рості плода, відріз-

Таблиця
**Поліморфізм рецептора вітаміну D (VDR)
 при ускладненнях вагітності [18]**

Поліморфізм	Ускладнення вагітності
Фок I	Передчасні пологи Гестаційний діабет Вплив на масу тіла при народженні
Ара I	Передчасні пологи Гестаційний діабет Вплив на масу тіла при народженні
Таг I	Гестаційний діабет

няються між плацентами Vdr -/- та Vdr +/- мишей. Абляція гена рецепторів вітаміну D у зачатку може вплинути на морфологію, функцію і результат плаценти [51]. Зниження рівня кальцію та вітаміну D у харчуванні призводить до ПП і зміненого морфогенезу плаценти в мишей під час вагітності [52].

T. Sussan та співавт. (2017) використано модель мишей із ПП, спричиненими внутрішньоутробним запаленням, для вивчення, чи є Nrf2 модифікатором чутливості до ПП, захворюваності та смертності потомства, пов'язаної з недоношеністю. Встановлено, що миші з дефіцитом Nrf2 (Nrf2 -/-) мають підвищену чутливість до внутрішньоутробного запалення, що проявляється в скороченні часу до пологів, зниженні маси тіла при народженні і 100% смертності. Плаценти недоношених мишей Nrf2 -/- показують підвищені рівні маркерів запалення, окислювального стресу та загибелі клітин. Транскриптомний аналіз показує численні ключові сигнальні шляхи, які по-різному експресуються між контрольними мишами та мишами Nrf2 -/- у передчасно народжених і контрольних тварин. Nrf2 може бути важливим фактором у генно-середовищній взаємодії, яка впливає на схильність до ПП. Потрібні подальші дослідження, щоб визначити, чи може Nrf2 стати перспективною терапевтичною мішенню для жінок із ризиком розвитку ПП та ускладнень у потомства [43].

D.J. Turner та співавт. (2022) проведено функціональний скринінг РНК-зв'язуючих білків, щоб ідентифікувати гени, які сприяють або обмежують накопичення CD138+ плазматичних клітин. Для визначення ролі РНК-зв'язуючих білків у диференціюванні або виживанні плазматичних клітин, що секретують антитіла, проведено нокаутний скринінг CRISPR/Cas9 для 1213 РНК-зв'язуючих білків мишей на їхню здатність впливати на проліферацію і/або виживання CD138+ клітин *in vitro*. Дослідниками перевірено зв'язкові партнери CSDE1

та STRAP, а також білок YTHDF2 як фактори, що сприяють накопиченню CD138+ клітин *in vitro*. Також протестовано субодиниці EIF3 (EIF3K і EIF3L) і компоненти комплексу CCR4-NOT як інгібітори накопичення CD138+ клітин *in vitro*. У моделях химерних мишей не досягнуто накопичення плазматичних клітин із дефіцитом YTHDF2 [47].

R. Molani-Gol та співавт. (2023) проаналізовано літературу до грудня 2022 року в базах даних «Web of Science», «Scopus», «PubMed», «ScienceDirect» і «Google Scholar» та виявлено дві статті з дослідженнями на мишах, де показано, що застосування вітаміну D матерями перед пологам суттєво впливає на склад мікробіома кишечника нащадків, сприяючи збільшенню бактероїдів у товстій кишці [30].

B. Zhang та співавт. (2023) зроблено висновок, що взаємодія генів і кооптивація Toll-подібних рецепторів сприяють біологічній імунологічній адаптації організму морських коників [57].

Висновки

Узагальнено сучасні знання про роль вітаміну D у регуляції імунної функції репродуктивних тканин та його вплив на результати вагітності, зокрема, розвиток ПП. Дані експериментальних та обсерваційних досліджень підтверджують зв'язок між вітаміном D і регуляцією вродженої та адаптивної імунної системи. Однак наявних доказів недостатньо для висновків щодо конкретного рівня вітаміну D, що забезпечив би оптимальну модуляцію імунної системи та сприятливі репродуктивні результати щодо фертильності, імплантації та перебігу вагітності. У подальшому слід провести добре сплановані клінічні дослідження для підтвердження причинно-наслідкового зв'язку між дефіцитом вітаміну D і небажаною модуляцією імунної системи, а також впливу добавок вітаміну D на поліпшення репродуктивних результатів у вагітних.

Перспективи подальших досліджень. Наявні дані вказують на необхідність проведення подальших досліджень, зокрема, більш масштабних, рандомізованих контрольованих випробувань, для поглибленого аналізу впливу добавок вітаміну D під час вагітності. Це особливо важливо для оцінювання потенційних ризиків розвитку ПП.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Aguilar-Cordero MJ, Lasserrot-Cuadrado A, Mur-Villar N, León-Ríos XA, Rivero-Blanco T, Pérez-Castillo IM. (2020, Aug). Vitamin D, preeclampsia and prematurity: A systematic review and meta-analysis of observational and interventional studies. *Midwifery*. 87: 102707. doi: 10.1016/j.midw.2020.102707.
2. Alifu X, Si S, Qiu Y, Cheng H, Huang Y, Chi P et al. (2023, Aug 2). The Association of Vitamin D during Pregnancy and mRNA Expression Levels of Inflammatory Factors with Preterm Birth and Prelabor Rupture of Membranes. *Nutrients*. 15(15): 3423. doi: 10.3390/nu15153423.
3. AlQasrawi D, Naser E, Naser SA. (2021, May 18). Nicotine Increases Macrophage Survival through $\alpha 7nAChR/NF-\kappa B$ Pathway in Mycobacterium avium paratuberculosis Infection. *Microorganisms*. 9(5): 1086. doi: 10.3390/microorganisms9051086.
4. AlQasrawi D, Qasem A, Naser SA. (2020, Aug 13). Divergent Effect of Cigarette Smoke on Innate Immunity in Inflammatory Bowel Disease: A Nicotine-Infection Interaction. *Int J Mol Sci*. 21(16): 5801. doi: 10.3390/ijms21165801.
5. Antypkyn YuH, Moyseenko RA, Marushko RV, Dudyna EA, Marushko TL, Bodnaruk NN. (2022). Sytuacyjny analiz sostoianya okhrany zdorovia detei v Ukrainy. *Pediatrics*. Eastern Europe. 10; 1: 118–135. <https://doi.org/10.34883/PI.2022.10.1.017>.
6. Amegah AK. (2023, Oct 7). New estimates of preterm birth: data gaps and quality issues linger. *Lancet*. 402(10409): 1215–1217. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01359-4.
7. Aparicio A, Gold DR, Weiss ST, Litonjua AA, Lee-Sarwar K, Liu YY. (2023, Apr 25). Association of vitamin D level and maternal gut microbiome during pregnancy: Findings from a randomized controlled trial of antenatal vitamin D supplementation. *medRxiv*. *Nutrients*. 15(9): 2059. doi: 10.3390/nu15092059.
8. Waczyńska-Strzecha M, Kalinka J. (2016). Effect of *apa1* (rs7975232), *taq1* (rs731236) and *bsm1* (rs154410) vitamin D receptor polymorphisms on the risk of preterm birth in a Polish population. *Gynecologist*. 87: 763–768. doi: 10.5603/GP.2016.0084.
9. Benyuk VO, Korniets NG, Oleshko VF. (2019). Premature rupture of membranes in preterm pregnancy – a modern view on etiology and pathogenesis. *Health of woman*. 2(138): 8–13. [Бенюк ВО, Корнієць НГ, Олешко ВФ. (2019). Передчасний розрив плодових оболонок при недоношеній вагітності – сучасний погляд на етіологію та патогенез. *Здоров'я жінки*. 2(138): 8–13]. doi: 10.15574/HW.2019.138.8.
10. Carlberg C. (2019, Sep 13). Vitamin D Signaling in the Context of Innate Immunity: Focus on Human Monocytes. *Front Immunol*. 10: 2211. doi: 10.3389/fimmu.2019.02211.
11. Chan D, Bennett PR, Lee YS, Kundu S, Teoh TG, Adan M et al. (2022, Feb 21). Microbial-driven preterm labour involves crosstalk between the innate and adaptive immune response. *Nat Commun*. 13(1): 975. doi: 10.1038/s41467-022-28620-1.
12. Cheng H, Chi P, Zhuang Y, Alifu X, Zhou H, Qiu Y et al. (2023, Aug 16). Association of 25-Hydroxyvitamin D with Preterm Birth and Premature Rupture of Membranes: A Mendelian Randomization Study. *Nutrients*. 15(16): 3593. doi: 10.3390/nu15163593.
13. Cyprian F, Lefkou E, Varoudi K, Girardi G. (2019, Nov 22). Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Pregnancy and Beyond. *Front Immunol*. 10: 2739. doi: 10.3389/fimmu.2019.02739.
14. Dunlop AL, Jordan SL, Ferranti EP, Hill CC, Patel S, Hao L et al. (2019, Jan 1). Total and Free 25-Hydroxy-Vitamin D and Bacterial Vaginosis in Pregnant African American Women. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2019: 9426795. doi: 10.1155/2019/9426795.
15. Gurkan N. (2022, Aug). Vitamin D supplementation during pregnancy inhibits the activation of fetal membrane NF- κB pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 26(16): 5926–5931. doi: 10.26355/eurev_202208_29532. Retraction in: *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022 Nov; 26(22): 8205. doi: 10.26355/eurev_202211_30349.
16. Jefferson KK, Parikh HI, Garcia EM, Edwards DJ, Serrano MG, Hewison M et al. (2019, Jun). Relationship between vitamin D status and the vaginal microbiome during pregnancy. *J Perinatol*. 39(6): 824–836. doi: 10.1038/s41372-019-0343-8.
17. Kiely ME, Wagner CL, Roth DE. (2020, Jul). Vitamin D in pregnancy: Where we are and where we should go. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 201: 105669. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105669.
18. Knabl J, Vattai A, Ye Y, Jueckstock J, Hutter S, Kainer F et al. (2017, Nov 6). Role of Placental VDR Expression and Function in et al Common Late Pregnancy Disorders. *Int J Mol Sci*. 18(11): 2340. doi: 10.3390/ijms18112340.
19. Kovacs CS, Woodland ML, Fudge NJ, Friel JK. (2005, Jul). The vitamin D receptor is not required for fetal mineral homeostasis or for the regulation of placental calcium transfer in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 289(1): E133–44. doi: 10.1152/ajpendo.00354.2004.
20. Li N, Wu HM, Hang F, Zhang YS, Li MJ. (2017). Women with recurrent spontaneous abortions have decreased 25(OH) vitamin D and VDR at the fetal-maternal interface. *Braz J. Med. Biol. res*. 50: e6527. doi: 10.1590/1414-431x20176527
21. Liu NQ, Kaplan AT, Lagishetty V, Ouyang YB, Ouyang Y, Simmons CF et al. (2011, May 15). Vitamin D and the regulation of placental inflammation. *J Immunol*. 186(10): 5968–74. doi: 10.4049/jimmunol.1003332.
22. Liu NQ, Ouyang Y, Bulut Y, Lagishetty V, Chan SY, Hollis BW et al. (2013, Jul). Dietary vitamin D

- restriction in pregnant female mice is associated with maternal hypertension and altered placental and fetal development. *Endocrinology*. 154(7): 2270–2280. doi: 10.1210/en.2012-2270.
23. Ma Y, Yang Y, Lv M, Zhang Y, He Q, Zhang Y et al. (2022, Dec). 1,25(OH)2D3 alleviates LPS-induced preeclampsia-like rats impairment in the protective effect by TLR4/NF- κ B pathway. *Placenta*. 130: 34–41. doi: 10.1016/j.placenta.2022.10.012.
24. Ma L, Zhang Z, Li L, Zhang L, Lin Z, Qin H. (2022, Nov 22). Vitamin D deficiency increases the risk of bacterial vaginosis during pregnancy: Evidence from a meta-analysis based on observational studies. *Front Nutr*. 9: 1016592. doi: 10.3389/fnut.2022.1016592.
25. Mansur JL, Oliveri B, Giacoia E, Fusaro D, Costanzo PR. (2022, May 1). Vitamin D: Before, during and after Pregnancy: Effect on Neonates and Children. *Nutrients*. 14(9): 1900. doi: 10.3390/nu14091900.
26. Manzon L, Altarescu G, Tevet A, Schimmel MS, Elstein D et al. (2014). Vitamin D receptor polymorphism foki is associated with spontaneous idiopathic preterm birth in an Israeli population. *Euro. J. Obstet. Gynecologist Reproduction Biol*. 177: 84–88. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.03.008.
27. Matias ML, Romao-Veiga M, Ribeiro VR, Nunes PR, Gomes VJ, Devides AC et al. (2021, Apr). Progesterone and vitamin D downregulate the activation of the NLRP1/NLRP3 inflammasomes and TLR4-MyD88-NF- κ B pathway in monocytes from pregnant women with preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 144: 103286. doi: 10.1016/j.jri.2021.103286.
28. Menon R. (2019, Jul). Initiation of human parturition: signaling from senescent fetal tissues via extracellular vesicle mediated paracrine mechanism. *Obstet Gynecol Sci*. 62(4): 199–211. doi: 10.5468/ogs.2019.62.4.199.
29. Menon R, Debnath C, Lai A, Guanzon D, Bhatnagar S, Kshetrapal P et al. (2020, Apr 1). Protein Profile Changes in Circulating Placental Extracellular Vesicles in Term and Preterm Births: A Longitudinal Study. *Endocrinology*. 161(4): bqaa009. doi: 10.1210/endocr/bqaa009.
30. Molani-Gol R, Rafrat M. (2023, Oct 16). Maternal vitamin D in pregnancy and infant's gut microbiota: a systematic review. *Front Pediatr*. 11: 1248517. doi: 10.3389/fped.2023.1248517.
31. Morales-Suárez-Varela M, Uçar N, Soriano JM, Llopis-Morales A, Sanford BS, Grant WB. (2022, Oct 4). Vitamin D-Related Risk Factors for Maternal Morbidity and Mortality during Pregnancy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 14(19): 4124. doi: 10.3390/nu14194124.
32. Oh C, Keats EC, Bhutta ZA. (2020, Feb 14). Vitamin and Mineral Supplementation During Pregnancy on Maternal, Birth, Child Health and Development Outcomes in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 12(2): 491. doi: 10.3390/nu12020491.
33. Ohuma EO, Moller AB, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhateeb L, Lewin A et al. (2023, Oct 7). National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 402(10409): 1261–1271. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00878-4.
34. Okwaraji YB, Bradley E, Ohuma EO, Yargawa J, Suarez-Idueta L, Requejo J et al. (2024, Jun). National routine data for low birthweight and preterm births: Systematic data quality assessment for United Nations member states (2000–2020). *BJOG*. 131(7): 917–928. doi: 10.1111/1471-0528.17699.
35. Padhi A, Pattnaik K, Biswas M, Jagadeb M, Behera A, Sonawane A. (2019, Nov 15). Mycobacterium tuberculosis LprE Suppresses TLR2-Dependent Cathelicidin and Autophagy Expression to Enhance Bacterial Survival in Macrophages. *J Immunol*. 203(10): 2665–2678. doi: 10.4049/jimmunol.1801301.
36. Poladich IV, Kostenko OYu. (2023). Role of vitamin D in the genesis of recurrent reproductive loss. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 5(168): 34–41. [Поладич ІВ, Костенко ОЮ. (2023). Роль вітаміну D в генезі звичних репродуктивних втрат. Український журнал Здоров'я жінки. 5(168): 34–41]. <https://doi.org/10.15574/HW.2023.168.34>
37. Polettini J, Richardson LS, Menon R. (2018, Mar). Oxidative stress induces senescence and sterile inflammation in murine amniotic cavity. *Placenta*. 63: 26–31. doi: 10.1016/j.placenta.2018.01.009.
38. Rathnaiah G, Zinniel DK, Bannantine JP, Stabel JR, Gröhn YT et al. (2017, Nov 6). Pathogenesis, Molecular Genetics, and Genomics of Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis, the Etiologic Agent of Johne's Disease. *Front Vet Sci*. 4: 187. doi: 10.3389/fvets.2017.00187.
39. Ronzoni S, Boucoiran I, Yudin MH, Coolen J, Pylypjuk C, Melamed N et al. (2022, Nov). Guideline No. 430: Diagnosis and management of preterm prelabour rupture of membranes. *J Obstet Gynaecol Can*. 44(11): 1193–1208.e1. doi: 10.1016/j.jogc.2022.08.014.
40. Rosenfeld T, Salem H, Altarescu G, Grisarú-Granovsky S, Tevet A, Birk R. (2017). Maternal and fetal vitamin D receptor polymorphisms are significantly associated with preterm birth. *Ark. Gynecologist Obstet*. 296: 215–222. doi: 10.1007/s00404-017-4412-y.
41. Schröder-Heurich B, Springer CJP, von Versen-Höynck F. (2020, May 15). Vitamin D Effects on the Immune System from Periconception through Pregnancy. *Nutrients*. 12(5): 1432. doi: 10.3390/nu12051432.
42. Song Q, Li Y, Zhou T, Xiao M, Xiao B, Wang M, Zhu Y. (2024, Jul 29). Maternal vitamin D status during pregnancy and infant's gut microbiota: a prospective cohort study. *Front Nutr*. 11: 1428356. doi: 10.3389/fnut.2024.1428356.

43. Sussan TE, Sudini K, Talbot CC Jr, Wang X, Wills-Karp M et al. (2017, Jan 10). Nrf2 regulates gene-environment interactions in an animal model of intrauterine inflammation: Implications for preterm birth and prematurity. *Sci Rep*. 7: 40194. doi: 10.1038/srep40194.
44. Tabatabaeizadeh SA, Tafazoli N, Ferns GA, Avan A, Ghayour-Mobarhan M. (2018, Aug 23). Vitamin D, the gut microbiome and inflammatory bowel disease. *J Res Med Sci*. 23: 75. doi: 10.4103/jrms.JRMS_606_17.
45. Tahsin T, Khanam R, Chowdhury NH, Hasan ASMT, Hosen MB, Rahman S et al. (2023, May 6). Vitamin D deficiency in pregnancy and the risk of preterm birth: a nested case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 23(1): 322. doi: 10.1186/s12884-023-05636-z.
46. Talafha MM, Qasem A, Naser SA. (2024, Apr 30). Mycobacterium avium paratuberculosis Infection Suppresses Vitamin D Activation and Cathelicidin Production in Macrophages through Modulation of the TLR2-Dependent p38/MAPK-CYP27B1-VDR-CAMP Axis. *Nutrients*. 16(9): 1358. doi: 10.3390/nu16091358.
47. Turner DJ, Saveliev A, Salerno F, Matheson LS, Screen M, Lawson H et al. (2022, Apr 22). A functional screen of RNA binding proteins identifies genes that promote or limit the accumulation of CD138+ plasma cells. *Elife*. 11: e72313. doi: 10.7554/eLife.72313.
48. Vaccaro JA, Qasem A, Naser SA. (2022, Apr 4). Cathelicidin Mediates an Anti-Inflammatory Role of Active Vitamin D (Calcitriol) During M. paratuberculosis Infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 12: 875772. doi: 10.3389/fcimb.2022.875772.
49. Wang LQ, Yan XT, Yan CF, Zhang XW, Hui LY, Xue M, Yu XW. (2016). Women with recurrent miscarriage have reduced expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase due to fetal-maternal interactions. *PLoS ONE*. 11: e0165589. doi: 10.1371/journal.pone.0165589.
50. Wang S, Xin X, Luo W et al. (2021). Association of vitamin D and gene variants in the vitamin D metabolic pathway with preterm birth. *Nutrition*. 89: 111349. doi: 10.1016/j.nut.2021.111349.
51. Wilson RL, Buckberry S, Spronk F, Laurence JA, Leemaqz S, O'Leary S et al. (2015, Jun 29). Vitamin D Receptor Gene Ablation in the Conceptus Has Limited Effects on Placental Morphology, Function and Pregnancy Outcome. *PLoS One*. 10(6): e0131287. doi: 10.1371/journal.pone.0131287.
52. Wilson RL, Phillips JA, Bianco-Miotto T, McAninch D, Goh Z et al. (2020, Jun). Reduced Dietary Calcium and Vitamin D Results in Preterm Birth and Altered Placental Morphogenesis in Mice During Pregnancy. *Reprod Sci*. 27(6): 1330–1339. doi: 10.1007/s43032-019-00116-2.
53. Woo J, Guffey T, Dailey R, Misra D, Giurgescu C. (2023, Nov 1). Vitamin D Status as an Important Predictor of Preterm Birth in a Cohort of Black Women. *Nutrients*. 15(21): 4637. doi: 10.3390/nu15214637.
54. Xu L, Yang T, Wen M, Wen D, Jin C, An M et al. (2024, Apr). Frontiers in the Etiology and Treatment of Preterm Premature Rupture of Membrane: From Molecular Mechanisms to Innovative Therapeutic Strategies. *Reprod Sci*. 31(4): 917–931. doi: 10.1007/s43032-023-01411-9.
55. Yan X, Wang L, Yan C, Zhang X, Hui L, Sheng Q et al. (2016). Decreased expression of vitamin D receptor in women with recurrent pregnancy loss. *Ark. biochem*. 606: 128–133. doi: 10.1016/j.abb.2016.07.021.
56. Yellon SM. (2017, Jan 1). Contributions to the dynamics of cervix remodeling prior to term and preterm birth. *Biol Reprod*. 96(1): 13–23. doi: 10.1095/biolreprod.116.142844.
57. Zhang B, Xiao W, Qin G, Chen Z, Qiu L, Wang X, Lin Q. (2023, Jul 31). Gene loss and co-option of toll-like receptors facilitate paternal immunological adaptation in the brood pouch of pregnant male seahorses. *Front Immunol*. 14: 1224698. doi: 10.3389/fimmu.2023.1224698.

Відомості про авторів:

Поладич Ірина Володимирівна — к.мед.н., доц. каф. акушерства і гінекології №1 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-8494-2534>.

Говсеєв Дмитро Олександрович — д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства і гінекології №1 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0001-9669-0218>.

Стаття надійшла до редакції 14.08.2024 р.; прийнята до друку 29.10.2024 р.