

ЗНАЧЕНИЕ ВИТАМИНА D В ПАТОГЕНЕЗЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

¹Поворознюк В.В., ²Снежицкий В.А., ²Янковская Л.В., ³Майлян Э.А.,
³Резниченко Н.А., ³Майлян Д.Э.

¹Институт геронтологии им. Д.Ф.Чеботарева НАМН Украины,

²Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь,

³Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк

В статье представлен обзор новейших литературных данных эпидемиологических, клинических, экспериментальных исследований, приведены результаты метаанализов, подтверждающих связь витамина D с повышенным риском развития артериальной гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета, метаболического синдрома, а также их более тяжелым течением и развитием осложнений на фоне дефицита витамина D в организме. Освещены результаты отдельных исследований, посвященных оценке эффективности приема препаратов витамина D для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Данный обзор предназначен для повышения осведомленности врачей о возможных негативных последствиях дефицита витамина D и указывает на более широкое использование методов контроля статуса витамина D и его коррекции.

Ключевые слова: витамин D, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, атеросклероз.

Результаты многочисленных исследований, проведенных с момента открытия витамина D (VD), подчеркивают его ключевую роль в регуляции обмена кальция и фосфора, обеспечении здорового метаболизма костной ткани. Однако биологическая роль VD не ограничивается только регуляцией костного метаболизма. Научные исследования последних двух десятилетий существенно расширили наши представления о роли данного витамина в организме человека [3]. Установлено, что активная форма VD – 1,25(OH)₂D – участвует в регуляции клеточной дифференцировки, пролиферации, апоптоза и ангиогенеза, подавляет опухолевую рост. Результаты многочисленных исследований указывают на важную роль VD и в обеспечении функции иммунной системы, вследствие чего его дефицит является одним из факторов развития иммуноопосредованных заболеваний – иммунодефицитных состояний, аллергической и аутоиммунной патологии. Доказано протективное значение VD в отношении развития метаболического синдрома, эндокринных нарушений, в том числе сахарного диабета I и II типов. В последние годы появляется все больше доказательств участия VD и в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

ССЗ включают широкий спектр болезней сердца и кровеносных сосудов, представляя собой ведущую причину смертности и инвалидизации во всем мире. Основные факторы риска ССЗ – неправильное питание, физическая инертность, употребление табака и алкоголя, психоэмоциональные нагрузки, а по последним данным одним из факторов риска является дефицит VD.

Ассоциации дефицита витамина D с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Еще в 20-е годы прошлого столетия при анализе показателей смертности от ССЗ в Великобритании Wolff L. и White P.D. обратили внимание на то, что летальность от «артериосклеротических заболеваний сердца» в середине зимы на 50% выше, чем в летние месяцы. В последующем аналогичные ассоциации были установлены и в других исследованиях. Так, Geoffrey Rose [30], проанализировав сезонные колебания смертности от инфаркта миокарда в течение 1950-1962 гг., показал, что данные показатели в июне стабильно на 20-70% ниже, чем в декабре. На основании анализа собственных данных и результатов, по-

лученных другими исследователями, ученый сделал вывод о возможном влиянии температурного фактора на тяжесть течения инфаркта миокарда в зимнее время, общего и местного переохлаждения, изменений в рационе питания, снижения физической активности и повышения употребления алкоголя. По его мнению, это способствует нарушениям липидного обмена, повышению артериального давления (АД) и в конечном итоге приводит к ухудшению прогноза при ССЗ.

Несколько позже появились работы, свидетельствующие о наличии линейной зависимости между показателями сердечно-сосудистой заболеваемости, летальности от инфаркта миокарда и географической широтой. А проведенные эпидемиологические и клинические наблюдения позволили сделать предположение, что именно низкий витамин-D-статус может быть одним из факторов, определяющих географические и сезонные колебания заболеваний сердца и сосудов. Кроме того, появились работы, свидетельствующие о том, что дефицит VD ассоциирован с развитием изменений в состоянии здоровья, которые способствуют формированию сердечно-сосудистой патологии. Так, Martins D. и соавт. [25] изучили связь между сывороточными уровнями 25(OH)D и наличием факторов риска ССЗ среди взрослого населения США. Были отобраны 7186 мужчин и 7902 женщины в возрасте 20 лет и старше. Проведенные исследования показали, что низкие уровни 25(OH)D сочетались с существенным ($P < 0,001$) увеличением показателей отношения шансов (ОШ) развития артериальной гипертензии (АГ) (ОШ относительный риск (OR)=1,30), сахарного диабета (OR=1,98), ожирения (OR=2,29) и повышения уровня триглицеридов в сыворотке крови (OR=1,47). Таким образом, авторы сделали заключение, что снижение концентраций 25(OH)D в сыворотке крови ассоциировано с важными факторами риска сердечно-сосудистой патологии у взрослого населения США.

В дальнейшем одна за другой стали появляться публикации, подтверждающие наличие непосредственных ассоциаций между значениями витамина D и частотой ССЗ. Kendrick J. и соавт. [19] изучили связь между концентрациями сывороточного 25(OH)D и распространенностью стенокардии, инфаркта миокарда и инсульта среди 16603 мужчин и женщин в возрасте 18 лет и старше. Из общей группы обследованных была выделена подгруппа из 1308 пациентов

(7,9%), которая имела вышеуказанную патологию. Как оказалось, среди данных лиц значения 25(OH)D в пределах до 20 нг/мл регистрировались значительно чаще, чем среди остальных (29,3% по сравнению с 21,4%, $P < 0,0001$). Причем выявленный повышенный риск развития ССЗ (OR=1,20) при низких значениях 25(OH)D не зависел от ряда других факторов: возраста, пола, национальности, сезона обследования, физической активности, индекса массы тела, курения, АГ, диабета, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, хронических заболеваний почек. На основании этого Kendrick J. и соавт. сделали вывод о наличии сильной и независимой связи между дефицитом 25(OH)D и распространенностью ССЗ в большой репрезентативной выборке взрослого населения США.

Sun Q. и соавт. [32] провели собственное исследование и выполнили мета-анализ имеющихся данных об ассоциациях сывороточных уровней 25-гидрокситамина D (25(OH)D) с риском развития инсульта. Собственное исследование включало обследование 464 женщин, перенесших ишемический инсульт, и такое же количество здоровых лиц. Многофакторный статистический анализ полученных данных, выполненный с поправкой на особенности образа жизни и рациона питания, позволил установить влияние показателей 25(OH)D на частоту развития ишемического инсульта у женщин: низкие уровни 25(OH)D были связаны с повышенным риском развития заболевания (OR=1,49; $P=0,04$). Выявив данную закономерность, авторы совместно со своими результатами обобщили также данные шести других когортных исследований. Число случаев инсульта в данных работах колебалось от 42 до 293. Всего с учетом собственных пациентов для анализа были доступны результаты изучения 1214 случаев инсульта, которые и включили в мета-анализ. Проведение статистической обработки объединенных данных позволило подтвердить свои собственные результаты – уровни в сыворотке крови 25(OH)D ≤ 31 нмоль/л определяли повышенный риск развития ишемического инсульта (OR=1,52; $P < 0,05$).

Несколько позднее Chaudhuri J.R. и соавт. [10] исследовали связь дефицита 25(OH)D с риском развития не только ишемического инсульта, но и отдельных его типов. В течение 2011-2012 гг. в клинике Yashoda индийского штата Andhra Pradesh были отобраны 250 пациентов с ишемическим инсультом в возрасте 26-89 лет. Контрольную группу составили 250 здоровых добровольцев аналогичного возраста, пола и проживающих в той же местности. Комплексное обследование участников эксперимента включало определение хемилуминесцентным методом уровня 25(OH)D в сыворотке крови. При сравнительной оценке его уровней в группах было исключено влияние сезонного фактора. Полученные результаты исследования показали, что среди пациентов, перенесших инсульт, гипертония регистрировалась значительно чаще, чем в контрольной группе (57,6% против 26,6%; $P < 0,0001$). Частота обнаружения дефицита 25(OH)D ($< 20,0$ нг/мл) среди пациентов также была выше (48,8% против 31,6% в контрольной группе, $P=0,0001$). Причем пациенты отличались и более частой выявляемостью концентраций 25(OH)D в пределах до 10 нг/мл (22,8% против 12,0%, $P=0,02$). Анализ концентраций витамина D в зависимости от патогенетического типа инсульта показал, что чаще всего значения 25(OH)D $< 20,0$ нг/мл выявлялись при атеротромботическом инсульте (в 54,9% случаев), причиной которого является атеросклероз крупных церебральных артерий, и кардиоэмболическом ин-

сульте (54,0% случаев), который развивается при полной или частичной закупорке эмболом артерии мозга. Таким образом, индийские ученые обнаружили, что дефицит 25(OH)D имеет независимую ассоциацию с повышенным риском развития ишемического инсульта (OR=1,6; 95% CI 1,2-2,8). Причем в наибольшей степени данная ассоциация проявляет себя при атеротромботическом (OR=2,4; 95% CI 1,6-3,5) и кардиоэмболическом его типах (OR=2,0; 95% CI 1,0-3,2).

Витамин D и артериальная гипертензия

Большое количество работ было выполнено с целью выяснения роли витамин-D-статуса в развитии АГ. Carbone F. и соавт. [9] провели мета-анализ 32 наиболее обстоятельных исследований, опубликованных с 2007 по 2013 гг. и посвященных изучению ассоциаций между уровнями 25(OH)D и риском развития АГ. Объектом исследования методом случай-контроль в подавляющем большинстве работ были взрослые лица разного возраста, которые делились на 2 группы – здоровые и пациенты с АГ. Общее количество обследованных составило 145486 (от 219 до 34874 в одном исследовании). 13 исследований было проведено в США, 3 – в Китае, 2 – в Нидерландах и по одному в Германии, Великобритании, Франции, Финляндии, Испании, Италии, Швеции, Дании, Норвегии, Южной Корее, Израиле, Австралии, Пуэрто-Рико. В качестве примера можно привести результаты одной из работ, включенных в мета-анализ. Исследование выполнялось в США [7]. Были обследованы 2722 лица в возрасте 18 лет и старше, из которых 24% имели АГ. Все участники эксперимента были разделены на 4 группы со значениями 25(OH)D ≥ 40 нг/мл (1 группа), 30-39 нг/мл (2 группа), 15-29 нг/мл (3 группа) и < 15 нг/мл (4 группа). Оказалось, что со снижением уровня 25(OH)D у обследованных повышались ($P < 0,001$) частота выявления и риск развития АГ. В 1-ой группе заболевание регистрировалось всего лишь у 20% лиц, а во 2-ой, 3-й и 4-й – соответственно в 27% (OR=1,3), 41% (OR=2,0) и 52% (OR=2,7) случаев, при статистическом анализе было исключено влияние на полученные результаты возраста, половых различий, расовой принадлежности и почечной недостаточности.

Следует отметить, что в подавляющем большинстве исследований, включенных в мета-анализ, а именно в 25 из 32, была установлена четкая взаимосвязь – низкие значения 25(OH)D ассоциировались с повышенным риском развития АГ. Однако в остальных 7 исследованиях все-таки данной закономерности не установлено. Не удалось выявить влияния концентраций 25(OH)D на показатели заболеваемости авторам двух работ, выполненных в Китае, и по одной – в США, Нидерландах, Дании, Франции, Пуэрто-Рико.

Определенный интерес вызывают исследования, целью которых явилось изучение эффективности приема препаратов витамина D для профилактики и лечения АГ. Важные данные получили американские ученые во главе с John Forman [14]. Они провели проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование 283 здоровых чернокожих жителей США, средний возраст которых составил 51 год. Все участники эксперимента были распределены в 4 группы. Контрольная первая группа получала плацебо. В остальных трех группах назначали холекальциферол: 2-й, 3-й и 4-й – соответственно, в дозе 1000, 2000 и 4000 МЕ/сутки. В начале исследования, а также через 3 и 6 месяцев им производилось измерение систолического и диастолического давления. Изменений в показателях диастолическо-

го давления не установлено. Однако систолическое давление в динамике наблюдения достоверно менялось ($P=0,04$). На 3-й месяц наблюдения в 1-й группе был отмечен прирост систолического давления на 1,7 мм рт.ст., тогда как во 2-й группе у обследуемых давление снизилось на 0,66 мм рт.ст., в 3-й и 4-й – на 3,4 и 4,0 мм рт.ст., соответственно. Таким образом, была выявлена закономерность – чем выше доза приема препарата витамина D, тем ниже показатели систолического давления. Кроме того, показатели АД имели обратную линейную корреляцию и с уровнями сывороточного 25(OH)D ($P<0,05$).

Аналогичные исследования проводились не только на здоровых лицах, но и в группах пациентов с АГ. Так, в Пекине (Китай) провели двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование пациентов с АГ I-II степени тяжести [11]. Всем пациентам была назначена терапия препаратом нифедипин в дозе 30 мг/сут. Кроме того, половина из них получали препарат VD ($n=63$, 2000 МЕ/сутки), остальные ($n=63$) – плацебо. Амбулаторный мониторинг АД проводили трехкратно – в начале исследования, а также на 3-й и 6-й месяц наблюдения. По показателям безопасности и переносимости препаратов различий между двумя группами не установлено. Вместе с тем, в группе пациентов, принимающих VD, произошло значительное увеличение средних уровней в сыворотке крови 25(OH)D: от значений 19,4±11,6 нг/мл в начале наблюдения до 34,1±12,2 нг/мл на 6 месяц ($P<0,001$). Кроме того, в группе, где обследуемые получали нифедипин, по сравнению с группой плацебо через 6 месяцев мониторинга отмечено существенное ($P<0,001$) снижение показателей АД: систолического на 6,2 мм рт. ст. и диастолического – на 4,2 мм рт.ст. Исходя из полученных данных, китайские ученые сделали вывод о том, что назначение препаратов витамина D приводит к снижению АД и может быть использовано в качестве адъювантной терапии для пациентов, страдающих АГ I-II степени.

Данные проспективного когортного одноцентрового исследования по снижению как систолического, так и диастолического АД, улучшению суточного профиля АД были получены при добавлении холекальциферола в дозе 2000 МЕ/сутки в течение 3 месяцев к гипотензивной терапии у женщин, находящихся в раннем постменопаузальном периоде. При этом уровень 25(OH)D плазмы крови был корреляционно взаимосвязан с рядом значимых показателей суточного мониторинга АД [3].

Сделанные в двух вышеуказанных работах выводы подтверждаются результатами и других исследователей. Вместе с тем, следует отметить, что в отдельных работах аналогичного регулирующего действия витамина D на АД не обнаружено. Так, в 40 клинических центрах США в течение 1993-1998 гг. были обследованы 36282 женщины в постменопаузальном возрасте – от 50 до 79 лет [24]. Целью большого проспективного 7-летнего рандомизированного плацебо-контролируемого исследования было изучение влияния препаратов кальция и витамина D на АД. Проведенное исследование показало, что пероральный прием элементарного кальция в дозе 1000 мг/сутки совместно с витамином D3 по 400 МЕ ежедневно не снижает АД и не уменьшает риск развития АГ в течение 7 лет наблюдения.

Однако полученный результат можно объяснить влиянием целого ряда факторов. К ним можно отнести различия в дизайне исследований, географическую широту проживания отобранных в эксперименты

лиц, возраст, особенности питания, физическую активность, национальную и расовую принадлежность. Большое значение может иметь то, каким образом организм человека поступает витамин D – с пищевыми продуктами или в виде препаратов, насколько интенсивно происходит образование витамина в кожных покровах под воздействием солнечных лучей.

Несмотря на ряд крупномасштабных исследований, ни в одной работе не был проведен анализ возможного влияния на конечный результат особенностей образования гормональной формы витамина D – 1,25(OH)2D и степени абсорбции кальция. А ведь эти процессы зависят не только от возраста, пола, национальности, но и от наличия хронических заболеваний печени, почек, кишечника и т.д. Большое значение могут иметь гормональные особенности пациентов, изменения уровней таких гормонов, как паратгормон, тироксин, трийодтиронин, эстрогены, гормон роста, тестостерон, пролактин. Кроме того, интенсивность синтеза гормональной формы витамина D и реализация ее эффектов зависят от функциональных показателей транспортных белков (DBP, альбумин), ферментов (25-гидроксилаза, 24-гидроксилаза, 1- α -гидроксилаза), рецептора витамина D (VDR), FGF23 и т.д., нарушения которых могут сопровождаться проявлениями дефицита VD даже при достаточном его поступлении в организм и/или при нормальных концентрациях 25(OH)D в сыворотке крови. Наряду с вышеизложенным, возможно, основным объяснением причины противоречивости результатов в проведенных исследованиях является то, что к настоящему времени мы не имеем четкого и полноценного понимания механизмов, посредством которых VD обеспечивает регулируемую роль на артериальное давление в частности и на сердечно-сосудистую систему (ССС) в целом. Эти же пробелы в наших знаниях до сих пор не дают возможности уверенно использовать препараты витамина D для профилактики и лечения ССЗ.



Рисунок 1. – Механизмы развития сердечно-сосудистой патологии при дефиците витамина D (адаптировано по Ку У.С. et al. [22])

Известные к настоящему времени основные механизмы влияния витамина D на функционирование ССС представлены на рисунке 1. Причем пути воздействия витамина на ССС могут быть как прямыми, так и опосредованными. Предположение о непосредственном участии витамина D в регуляции ССС было сделано, исходя из открытия того факта, что VDR

экспрессируется в клетках всей сосудистой системы. Кроме того, многие типы клеток, в том числе гладкомышечные клетки сосудов, эндотелиальные клетки и кардиомиоциты, способны производить фермент 1- α -гидроксилазу. Благодаря этому ферменту происходит внутриклеточное преобразование 25(OH)D в 1,25(OH) $_2$ D – природный лиганд VDR. Таким образом, клетки ССС способны обеспечивать метаболизм витамина D, производить активную форму витамина D для собственных регуляторных механизмов. Благодаря своим прямым эффектам, 1,25(OH) $_2$ D, как было показано во многих исследованиях, регулирует ренин-ангиотензиновую систему, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, уменьшает интенсивность процессов коагуляции. Кроме того, эффекты витамина D могут быть опосредованы его участием в регуляции кальциевого и фосфорного гомеостаза, иммунного/воспалительного ответа, углеводного баланса, нарушения в которых, без сомнения, играют важную роль в патогенезе широкого перечня кардиоваскулярных расстройств.

Наиболее важной функцией витамина D считается его роль в регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая обеспечивает контроль АД, электролитного и водного баланса. Первым важным компонентом этой системы является ренин – протеолитический фермент, который вырабатывается юкстагломерулярными клетками в стенках артериол почечных клубочков, откуда поступает в кровь и лимфу. Ренин действует на ангиотензиноген и способствует образованию ангиотензина I, который в свою очередь под воздействием ферментативных процессов превращается в активный гормон ангиотензин II. Именно ангиотензин II через соответствующие рецепторы реализует свои свойства как вазоконстриктор. Он является мощным прессорным фактором, сужая артериолы и увеличивая общее периферическое сопротивление. Вазоконстрикция, которая развивается во всех тканях, включая почки, сопровождается увеличением частоты и силы сердечных сокращений. Кроме того, ангиотензин II стимулирует секрецию альдостерона клубочковой зоной надпочечника, который является наиболее важным регулятором K $^+$ и Na $^+$ баланса, посредством чего играет важную роль в контроле объема жидкости.

Огромное значение в расширении наших знаний об участии витамина D в регуляции ССС явилось открытие его способности подавлять секрецию ренина юкстагломерулярными клетками в стенках артериол почечных клубочков. Решающая роль в установлении и изучении данного свойства витамина D принадлежит американскому ученому Yan Chun Li [23]. В 1998 г. он был принят на работу на кафедру медицины Университета г. Чикаго, где продолжил ряд своих экспериментов с использованием чистой линии мутантных мышей, нокаутных по VDR. Наряду с изучением классической роли VDR в обеспечении кальциевого гомеостаза, развития вторичного гиперпаратиреоза и рахита было обращено внимание и на другие последствия отсутствия VDR для организма мышей. Летом 1999 г. Li Y.C. случайно обнаружил, что подстилка у VDR $^{-/-}$ мышей была очень мокрой. Это означало, что они мочились намного больше, чем обычные мыши, содержащиеся в тех же условиях. Озадаченный этим наблюдением, он сделал несколько предположений и решил исследовать экспрессию ренина у мышей мутантной линии. Проведенные исследования позволили выявить удивительный факт: все нокаутные по VDR мыши показывали повышенную экспрессию

ренина в тканях, причем его уровень был в несколько раз выше, чем у мышей контрольной группы.

Дальнейшие эксперименты на мышах и в культурах тканей позволили Yan Chun Li получить более детальную информацию. Так, он выяснил, что увеличение экспрессии ренина у VDR $^{-/-}$ мышей вызывало повышение более чем в 2,5 раза сыровоточных уровней ангиотензина II. Это сопровождалось значительным ростом как систолического, так и диастолического давления (более чем на 20 мм рт. ст.) и развитием гипертрофии сердца. Кроме того, VDR $^{-/-}$ мыши поглощали в два раза больше воды и, следовательно, выделяли примерно в два раза больше мочи. Причем уровень глюкозы в сыворотке крови оставался в пределах референтных значений, что свидетельствовало о реализации эффектов ангиотензина II при отсутствии нарушений углеводного обмена. Аналогично потреблению и выведению воды увеличивалась как абсорбция, так и экскреция Na и K, при этом их концентрации в крови оставались на нормальных уровнях. Это тоже было обусловлено ростом синтеза ангиотензина II.

Для подтверждения роли витамина D в регуляции ренина экспериментальным мышам был назначен 1,25(OH) $_2$ D $_3$ по 30 нмоль ежедневно. В результате этого уже спустя 2 дня после двух доз 1,25(OH) $_2$ D $_3$ экспрессия в почках мРНК ренина снизилась на 35%, а после пяти доз – на 50%. Это явилось дополнительным доказательством того, что именно витамин D осуществляет отрицательное регулирующее воздействие на продукцию ренина в естественных условиях. Кроме того, в экспериментах в культурах тканей Yan Chun Li выявил, что действие витамина D на продукцию ренина опосредовано VDR и не зависит от изменений концентраций кальция, фосфора или паратиреоидного гормона. Более того, оказалось, что ген ренина в промоторной области имеет витамин-D-чувствительный элемент, посредством которого витамин D оказывает непосредственное регулирующее воздействие на его транскрипцию и производство ренина.

После публикации Yan Chun Li результатов собственных исследований роль витамина D в ингибции продукции ренина была в последующем подтверждена рядом других экспериментальных работ, эпидемиологическими и клиническими наблюдениями. Это открытие послужило молекулярной основой нашего понимания того, каким образом дефицит VD способствует увеличению риска кардиоваскулярных заболеваний человека.

Кроме важного значения витамина D как непосредственного регулятора ренина, в последнее время обсуждаются и другие возможные механизмы участия витамина в формировании сердечно-сосудистой патологии. Известно, что VDR экспрессируются практически во всех тканях организма человека. Как отмечалось выше, не являются исключением и клетки эндотелия, гладкомышечные клетки сосудов и кардиомиоциты. Благодаря этому VD оказывает непосредственное регулирующее воздействие на происходящие в них ферментативные процессы, что в конечном итоге направлено на поддержание нормальных физиологических функций клеток и тканей ССС. В экспериментах *in vitro* установлено, что активация VDR индуцирует продукцию оксида азота в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов и повышает их функциональные свойства. Кроме того, витамин D участвует в регуляции пролиферации, миграции и минерализации гладкомышечных клеток сосудов [9]. Наряду с этим, хорошо известным фактом является то, что дефицит VD сопровождается разви-

тием вторичного гиперпаратиреоза. В связи с вышеизложенным, недостаточность витамина D может вызывать нарушения функциональных свойств сосудов, сердца и способствовать развитию кальцификатов.

Следует отметить, что связь между дефицитом VD и ССЗ установлена и для женщин в постменопаузальный период [28]. Причем одним из механизмов влияния витамина на функцию ССС у женщин является его участие в синтезе эстрадиола, роль которого в регуляции миокардиоцитов и эндотелиальных клеток осуществляется через присутствующие в них эстрогеновые рецепторы [15].

Другой механизм влияния витамина D на риск сердечно-сосудистых заболеваний может быть опосредован его способностью регулировать липидный обмен, нарушение которого приводит к развитию атеросклероза.

Витамин D и атеросклероз

Атеросклероз наряду с АГ считается основной и независимой причиной патологии ССС. Дислипидемия сопровождается отложением холестерина, триглицеридов в интиму сосудов, вследствие чего формируются атероматозные бляшки. Атерогенными свойствами обладают липопротеиды низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), а также аполипопротеид В (apoB). Протективные же свойства характерны для липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), которые обеспечивают удаление холестерина из пораженной интимы. Основным компонентом ЛПВП является аполипопротеид А1 (apoA1). Соотношение уровней атерогенных и антиатерогенных липопротеидов ApoB/apoA1 (или ЛПНП/ЛПВП) используют как показатель нарушений липидного обмена и риска развития атеросклероза. В частности высокий индекс ApoB/apoA1 является хорошим предиктором ССЗ и используется в качестве маркера риска инфаркта миокарда.

В места отложения холестерина привлекаются моноциты и лимфоциты, усиливается местная продукция ряда цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина-1 (ИЛ-1) и др. Все это сопровождается последующим разрастанием в интиму соединительной ткани и развитием кальциноза, что приводит к деформации и сужению просвета сосудов, вплоть до их полной облитерации. Особо опасен атеросклероз сосудов миокарда, который ведет к развитию ишемической болезни сердца.

Ряд проведенных исследований демонстрирует связь уровней витамина D с неблагоприятными изменениями липидного профиля. Установлена прямая корреляция значений 25(OH)D с показателями ЛПВП и apoA1, а также отрицательная – с уровнями ЛПНП и триглицеридов. Так, в Финляндии было проведено комплексное обследование 2822 представителей местного населения в возрасте от 45 до 74 лет [27]. Из них женщин было 1474 (52,2%), мужчин – 1348 (47,8%). Изучение показателей липидограммы показало, что повышенные уровни триглицеридов ($>1,7$ ммоль/л), а также высокие показатели соотношений ApoB/apoA1 сочетались со сниженными концентрациями в сыворотке крови 25(OH)D как у мужчин ($P<0,001$), так и у женщин ($P<0,001$). Причем выявленные ассоциации оставались статистически значимыми даже после проведения многомерного анализа, выполненного с поправкой на возраст, пол, индекс массы тела, месяц отбора проб, физическую активность, курение, окружность талии.

Monica Verdoia и соавт. [33] обследовали боль-

шую группу пациентов, которым производилась коронарная ангиография. Из них 70,4% ($n=1484$) имели гиповитаминоз D. Авторы исследования установили, что значения 25(OH)D имели обратную взаимосвязь с уровнями общего холестерина ($P=0,002$), ЛПНП ($P<0,001$) и триглицеридов ($P=0,01$). При этом они показали, что наличие у пациента дефицита VD опосредованно через нарушения липидного обмена определяло повышенный риск ишемической болезни сердца ($OR=1,32$, $P=0,004$), в том числе тяжело течения данного заболевания ($OR=1,18$; $P=0,05$).

Благоприятное влияние витамина D на липидный профиль отмечено и в работе, выполненной в университете Tromsø, северная Норвегия [18]. Проведенный норвежскими учеными анализ результатов обследования более 13 тыс. лиц показал, что высокие уровни 25(OH)D обуславливают значительное ($P<0,05$) снижение уровней триглицеридов и индекса ЛПНП/ЛПВП. При статистической обработке данных было исключено влияние пола, возраста, индекса массы тела и месяца забора биоматериала на полученные результаты.

Целью работы Qin X.F. и соавт. [29] явилось изучение целесообразности назначения препаратов витамина D в терапии гиперхолестеринемии. Всего в двойном слепом плацебо контролируемом эксперименте участвовали 56 жителей Пекина, имеющих нарушения липидного обмена. Пациенты были рандомизированы в 2 группы по 28 человек. Представителям первой группы дополнительно к статинам был назначен витамин D в дозе 2000 МЕ/сут. Остальные вместо витамина получали плацебо. Показатели липидограммы оценивали в начале исследования, а также через 1, 3 и 6 месяцев лечения. Анализ полученных результатов показал, что прием витамина D привел к увеличению концентрации сывороточных уровней 25(OH)D на $16,3\pm 11,4$ нг/мл ($P<0,001$). Через 6 месяцев наблюдения в группе лиц, получавших препараты витамина D, по сравнению с группой контроля установлено значительное снижение концентраций холестерина и триглицеридов. Разница вышеуказанных показателей между группами составила, соответственно, 22,1 мг/дл ($P<0,001$) и 28,2 мг/дл ($P<0,001$). Своими результатами авторы подтвердили благоприятное действие витамина D на липидный обмен и предположили возможность использования витамина в качестве адьювантной терапии для пациентов с гиперхолестеринемией.

Следует отметить, что, согласно современным представлениям, важным компонентом патогенеза атеросклероза является воспалительный процесс, в обеспечении которого серьезное значение отводится провоспалительным цитокинам. Главным образом макрофаги и Т-лимфоциты, мигрирующие в зоны атеросклеротических поражений, производят широкий спектр провоспалительных цитокинов, которые выполняют ключевую роль в прогрессировании атеросклероза. Кроме того, на данный момент есть весомые доказательства участия в атерогенезе С реактивного белка (СРБ). Считается, что СРБ специфически связывается с молекулами холестерина в интиму сосудов, вследствие чего происходит активация комплемента и инициация воспалительного процесса. СРБ обнаруживается в атеросклеротических бляшках, отражает вялотекущее воспаление в интиму сосуда и его концентрация проспективно определяет риск развития сосудистых осложнений, в том числе инфаркта миокарда и инсульта.

Регулирование иммунной/воспалительной реак-

ции в интимах сосудов является одним из наиболее достоверных из изученных механизмов антиатерогенного действия витамина D [35]. Противовоспалительный эффект витамина D реализуется разными путями. Витамин D оказывает стимулирующее действие на производство оксида азота и ингибирует продукцию активных форм кислорода, оксидативный стресс. Отмечено, что витамин D подавляет экспрессию циклооксигеназы-1 и -2, ферментов, которые участвуют в синтезе простагландинов (простагландины, простаглицлины, тромбоксаны). Как известно, снижение активности циклооксигеназы ослабляет выраженность воспалительного процесса за счет уменьшения уровня простагландинов и экспрессии провоспалительных цитокинов. Кроме того, участвуя в регуляции функциональной активности макрофагов, 1,25(OH)₂D способствует также снижению их воспалительного потенциала. Витамин D ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, вследствие чего предупреждает их морфологические изменения и секрецию ими воспалительных молекул. Воздействие витамина D на иммунокомпетентные и гладкомышечные клетки сопровождается подавлением экспрессии ИЛ-6, ФНО- α и повышением синтеза противовоспалительного ИЛ-10.

Наряду с вышеизложенным, протективная роль витамина D в отношении развития атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии опосредована и его способностью снижать продукцию СРБ. Для определения значимости назначения препаратов витамина D в изменении уровня циркулирующего СРБ проведен мета-анализ, в который были включены результаты исследований, опубликованных до февраля 2014 г. и представленные в PubMed, Web of Science и Cochrane library [11]. Для статистической обработки данных было отобрано 10 исследований, объединивших 924 участника. Проведенный мета-анализ показал, что прием препаратов витамина D значительно снижает уровень СРБ в сыворотке крови (на 1,08 мг/л). Причем более выраженное уменьшение значений данного показателя (на 2,21 мг/л) обнаружено в подгруппе у лиц, имеющих исходные концентрации СРБ в пределах ≥ 5 мг/л.

Следует отметить, что для показателей витамина D обнаружены ассоциации и с другими маркерами воспаления. Так, Mellenthin L. с соавт. [26] провели комплексное обследование взрослого населения Померании. Были изучены уровни 25(OH)D и ряд показателей воспалительного процесса у 2723 мужчин и женщин в возрасте 25-88 лет. Авторы работы установили достоверные обратные связи уровня витамина D с концентрациями фибриногена в общей группе обследованных ($P < 0,01$) и количеством лейкоцитов в крови у курильщиков ($P = 0,02$). Помимо того, была установлена U-образная зависимость от концентраций 25(OH)D значений СРБ ($P < 0,01$).

Кроме вышеизложенного, дефицит VD может опосредованно повышать риск развития сердечно-сосудистых осложнений через нарушения углеводного обмена и участие в патогенезе сахарного диабета.

Витамин D и сахарный диабет

Сахарный диабет (СД) развивается вследствие абсолютной или относительной недостаточности инсулина, что приводит к стойкому увеличению содержания глюкозы в крови – гипергликемии. Патология характеризуется хроническим течением и нарушением всех видов обмена веществ: углеводного, жирового, белкового, минерального и

водно-солевого. Неблагоприятные последствия заболевания в первую очередь сводятся к развитию осложнений, среди которых ведущее место занимают микро- и макрососудистые нарушения. Именно они являются основной причиной инвалидизации и смертности среди диабетиков. Лечение осложненного СД и ранний выход пациентов на инвалидность требуют больших затрат как для общества в целом, так и для каждого отдельно взятого пациента.

Имеющиеся к настоящему времени многочисленные исследования демонстрируют неопровержимые доказательства снижения уровня витамина D при СД 1 и 2 типов [4, 6, 8, 17]. Кроме того, низкие значения 25(OH)D ассоциируются с увеличением таких маркеров диабета, как HbA_{1c}, HOMA-IR, снижением чувствительности к инсулину QUICKI [13, 21, 34]. Причем ряд из этих корреляций установлен не только для пациентов с СД, но и у здоровых лиц и преддиабетиков [5, 20].

Это свидетельствует о том, что дефицит или недостаточность витамина D могут играть определенную роль в развитии нарушений в энергетическом и углеводном балансе, способствовать формированию инсулинорезистентности и в конечном итоге – СД с характерными для него сосудистыми осложнениями. О наличии обратных корреляционных связей уровней 25(OH)D в сыворотке крови со степенью сосудистых нарушений при СД2 свидетельствуют результаты исследования, проведенного в Украине [1]. Установлено, что дефицит VD характеризуется увеличением частоты макрососудистых поражений нижних конечностей по данным реовазографии ($P < 0,05$). Дефицит VD также способствует ухудшению течения сосудистых поражений сетчатки. Наличие пролиферативной формы диабетической ретинопатии по сравнению с пациентами, у которых данных изменений выявлено не было, ассоциировалось с более низкими уровнями 25(OH)D ($15,475 \pm 0,045$ против $21,675 \pm 2,192$ нмоль/л; $P < 0,02$).

Исходя из современных представлений, можно говорить о наличии нескольких биологических механизмов, посредством которых дефицит VD способствует развитию СД2 [16]. Прямой эффект витамина D на β -клетки обусловлен тем, что данные клетки обладают способностью к экспрессии фермента 1- α -гидроксилазы (CYP27B1). Благодаря данному ферменту осуществляется автономная внутриклеточная продукция 1,25(OH)₂D, который, в свою очередь, активирует VDR. Вследствие этого формируются комплексы VDR-RXR, которые связываются с витамин-D-чувствительными элементами, расположенными в промоторной области гена инсулина. Активация данного гена сопровождается усилением синтеза инсулина. Таким образом, VD оказывает непосредственное воздействие на функциональную активность гена инсулина.

Помимо того, VD действует в качестве модулятора деполаризации – стимулирует высвобождение инсулина β -клетками посредством регуляции внутриклеточного кальция. Кроме того, VD увеличивает продукцию инсулина, реализуя свое антиапоптотическое действие, повышая жизнеспособность и физиологический потенциал β -клеток. Следует отметить, что VD также увеличивает чувствительность клеток организма человека к инсулину как за счет стимуляции экспрессии рецепторов инсулина, в том числе в скелетных мышцах и жировой ткани, так и путем активации PPAR- δ – рецепторов- δ , запускаемых пролифераторами пероксисом, которые участвуют в метаболизме

жиров и глюкозы. Эффект увеличения чувствительности клеток к инсулину может быть обусловлен и свойством VD регулировать поток кальция через мембраны клеток и обеспечивать его внутриклеточный баланс. Изменения внутриклеточного кальция в тканях-мишенях инсулина вследствие дефицита VD может способствовать периферической резистентности к инсулину в результате снижения активности транспортера глюкозы. Одним из косвенных путей влияния VD на резистентность к инсулину является и его участие в регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Как было указано выше, VD подавляет образование ренина и ангиотензина II. Чрезмерный же синтез ангиотензина II при дефиците VD подавляет действие инсулина в мышечной ткани, что приводит к нарушению усвоения глюкозы [16].

Помимо инсулинорезистентности и дисфункции β -клеток, важной составной частью патогенеза СД 2 типа является и системное воспаление. Более того, в соответствии с современными взглядами воспалительный компонент играет значительную роль в развитии резистентности к инсулину и опосредует усиление апоптоза β -клеток. Витамин D модулирует воспалительную реакцию через участие в регуляции цитокинового баланса и защищает β -клетки от цитокин-индуцированного апоптоза [16].

Вышеуказанный противовоспалительный эффект VD играет основную протективную роль и в отношении СД 1 типа, который является аутоиммунным заболеванием, где ключевой механизм патогенеза заболевания – формирование аутоиммунной атаки на β -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы. В ткани развивается хронический воспалительный процесс – инсулит, сопровождающийся инфильтрацией тканей CD8+ и CD4+ Т-клетками, В-лимфоцитами, макрофагами и приводящий к количественному и качественному снижению функции клеток, продуцирующих инсулин. На моделях животных и в экспериментах *in vitro* доказано, что витамин D ингибирует продукцию интерферона- γ и ИЛ-2, которые участвуют в активации как макрофагов, так и цитотоксических Т-лимфоцитов, обеспечивающих аутоиммунную агрессию на панкреатические клетки. Эти эффекты VD сопровождаются уменьшением количества и активности эффекторных Т-лимфоцитов, а также снижением интенсивности их миграции в ткань островков Лангерганса [16].

Вместе с этим VD индуцирует Т-регуляторные клетки, поддерживающие иммунологическую то-

лерантность антигенпредставляющих дендритных клеток и выполняющие протективную функцию в отношении СД 1 типа. Через повышение активности Т регуляторных лимфоцитов VD играет важную роль в обеспечении баланса между Т-хелперами 1 и 2 типов и влияет на высвобождение цитокинов. Следствием действия витамина является снижение экспрессии моноцитами провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, а также повышение секреции противовоспалительного ИЛ-10. Кроме того, 1,25(OH) $_2$ D защищает β -клетки от гибели за счет подавления экспрессии ими молекул главного комплекса гистосовместимости I класса и индукции антиапоптотического белка A20 [16].

Нарушение всех вышеуказанных эффектов при дефиците VD приводит к снижению функции β -клеток поджелудочной железы, увеличению риска появления аутоантител и аутореактивных патогенных CD4+ и CD8+ лимфоцитов, которые проникают в островки Лангерганса и вызывают патологический процесс.

Заключение

Таким образом, к настоящему времени мы располагаем неопровержимыми доказательствами того, что дефицит VD играет определенную роль в патогенезе ССЗ. Многочисленные исследования демонстрируют тесную связь между низкими значениями VD и повышенным риском развития АГ, атеросклероза, СД, метаболического синдрома, а также их более тяжелым течением. Дефицит VD по праву называют фактором риска сердечно-сосудистых расстройств. И это приобретает особую актуальность в связи с широким повсеместным распространением гиповитаминоза D.

Несомненно, имеющаяся противоречивость полученных результатов в отдельных работах, посвященных оценке эффективности приема препаратов VD для профилактики и лечения ССЗ, требует выполнения крупномасштабных рандомизированных плацебоконтролируемых испытаний. Основой целью данных исследований, по всей видимости, должна быть разработка конкретных лечебно-профилактических схем (доза, кратность, длительность и т.д.) назначения препаратов VD при той или иной сердечно-сосудистой патологии.

Однако несмотря на отдельные не до конца решенные вопросы, медицинские работники, в том числе врачи-кардиологи, должны быть осведомлены о возможных негативных последствиях дефицита VD, и уже сейчас более широко использовать методы контроля VD-статуса и его коррекции.

Литература

1. Єфімов, А. С. Дефіцит вітаміну D та судинні ураження при цукровому діабеті типу 2 / А. С. Єфімов, Л. М. Михальчук // *Международный эндокринологический журнал*. – 2013. – № 5 (53). – С. 10-16.
2. Кежун, Л. В. Суточный профиль артериального давления при восполнении дефицита/недостаточности витамина D у женщин с артериальной гипертензией в раннем постменопаузальном периоде / Л. В. Кежун // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2014. – №3. – С. 112-116.
3. Поворознюк, В. В. Внескелетные эффекты витамина D / В. В. Поворознюк, Н. А. Резниченко, Э. А. Майлян // *Боль. Суставы. Позвоночник*. – 2014. – № 1(2). – С.19-25.
4. Abd-Allah, S. H. Vitamin D status and vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes in Egyptian children / S. H. Abd-Allah, H. F. Pasha,

Literatura

1. Єфімов, А.С. Deficit vitaminu D ta sudinni urazhennja pri cukrovomu diabeti tipu 2 / A.S. Єфімов, L.M. Mihal'chuk // *Mezhdunarodnyj jendokrinologicheskij zhurnal*. – 2013. – № 5 (53). – S. 10-16.
2. Kezhun, L.V. Sutochnyj profil' arterial'noho davlenija pri vospolnenii deficita/nedostatochnosti vitamina D u zhenshhin s arterial'noj gipertenziej v rannem postmenopauzal'nom periode / L.V. Kezhun // *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. – 2014. – №3. – S. 112-116.
3. Povoroznjuk, V.V., Vneskeletnye jeffekty vitamina D / V.V. Povoroznjuk, N.A. Reznichenko, Je.A. Majljan // *Bol'. Sustavy. Pozvonochnik*. – 2014. – №1-2. – S.19-25.
4. Abd-Allah, S.H. Vitamin D status and vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes in Egyptian children / S.H. Abd-Allah, H.F. Pasha, H.A. Hagrass, A.A. Alghobashy // *Gene*. – 2014. – Vol.536, №2. – P.430-434.

- H. A. Hagrass, A. A. Alghobashy // *Gene.*- 2014.- Vol.536, №2.- P.430-434.
5. Badawi, A. Relationship between insulin resistance and plasma vitamin D in adults / A. Badawi [et al.] // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*- 2014.- №7.- P.297-303.
6. Bayani, M. A., Status of Vitamin-D in diabetic patients / M. A. Bayani [et al.] // *Caspian. J. Intern. Med.*- 2014.- Vol.5, №1.-40-42.
7. Bhandari, S. K. 25-hydroxyvitamin D levels and hypertension rates / Bhandari S. K. [et al.] // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).*- 2011.- Vol.13, №3.- P.170-177.
8. Borkar, V. V. Low levels of vitamin D in North Indian children with newly diagnosed type 1 diabetes / V. V. Borkar [et al.] // *Pediatr. Diabetes.*- 2010.- Vol.11, №5.- P.345-350.
9. Carbone, F. Potential pathophysiological role for the vitamin D deficiency in essential hypertension / F. Carbone [et al.] // *World J. Cardiol.*- 2014.- Vol.6, №5.- P.260-276.
10. Chaudhuri, J. R. Serum 25-hydroxyvitamin D deficiency in ischemic stroke and subtypes in Indian patients / J. R. Chaudhuri [et al.] // *J. Stroke.*- 2014.- Vol.16, №1.- P.44-50.
11. Chen, N. Effect of vitamin D supplementation on the level of circulating high-sensitivity C-reactive protein: a meta-analysis of randomized controlled trials / N. Chen [et al.] // *Nutrients.*- 2014.- Vol.6, №6.- P.2206-2216.
12. Chen, W. R. Vitamin D and nifedipine in the treatment of Chinese patients with grades I-II essential hypertension: A randomized placebo-controlled trial / W. R. Chen [et al.] // *Atherosclerosis.*- 2014.- Vol.235, №1.- P.102-109.
13. Dutta, D. Serum vitamin-D predicts insulin resistance in individuals with prediabetes / D. Dutta [et al.] // *Indian. J. Med. Res.*- 2013.- Vol.138, №6.- P.853-860.
14. Forman, J. P. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure in blacks / J. P. Forman [et al.] // *Hypertension.*- 2013.- Vol.61, №4.- P.779-785.
15. Gangula, P. R. Protective cardiovascular and renal actions of vitamin D and estrogen / P. R. Gangula [et al.] // *Front. Biosci. (Schol Ed).*- 2013.- Vol.1, №5.-P.134-148.
16. Harinarayan, C. V. Vitamin D and diabetes mellitus / C. V. Harinarayan // *Hormones (Athens).*- 2014.- Vol.13, №2.- P.163-181.
17. Janner, M. High prevalence of vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes / M. Janner [et al.] // *Swiss. Med. Wkly.*- 2010.- Vol.140.-w13091.
18. Jorde, R. High serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with a favorable serum lipid profile / R. Jorde [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.*- 2010.- Vol.64, №12.- P.1457-1464.
19. Kendrick, J. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey / J. Kendrick [et al.] // *Atherosclerosis.*- 2009.- Vol.205, №1.- P.255-260.
20. Kositsawat, J. Association of A1C levels with vitamin D status in U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey / J. Kositsawat [et al.] // *Diabetes Care.*- 2010.- Vol.33, №6.- P.1236-1238.
21. Kostoglou-Athanassiou, I. Vitamin D and glycemic control in diabetes mellitus type 2 / I. Kostoglou-Athanassiou [et al.] // *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.*- 2013.- Vol.4, №4.- P.122-128.
22. Ku, Y. C. Relationship between vitamin D deficiency and cardiovascular disease / Y. C. Ku [et al.] // *World J. Cardiol.*- 2013.- №9.- P.337-346.
23. Li, Y. C. Discovery of vitamin D hormone as a negative regulator of the renin-angiotensin system / Y. C. Li // *Clin. Chem.*- 2014.- Vol.60, №3.- P.561-562.
24. Margolis, K. L. Effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure: the Women's Health Initiative Randomized Trial / K. L. Margolis [et al.] //
5. Badawi, A. Relationship between insulin resistance and plasma vitamin D in adults / A. Badawi [et al.] // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*- 2014.- №7.- P.297-303.
6. Bayani, M. A., Status of Vitamin-D in diabetic patients / M. A. Bayani [et al.] // *Caspian. J. Intern. Med.*- 2014.- Vol.5, №1.-40-42.
7. Bhandari, S.K. 25-hydroxyvitamin D levels and hypertension rates / Bhandari S.K. [et al.] // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).*- 2011.- Vol.13, №3.- P.170-177.
8. Borkar, V.V. Low levels of vitamin D in North Indian children with newly diagnosed type 1 diabetes / V.V. Borkar [et al.] // *Pediatr. Diabetes.*- 2010.- Vol.11, №5.- P.345-350.
9. Carbone, F. Potential pathophysiological role for the vitamin D deficiency in essential hypertension / F. Carbone [et al.] // *World J. Cardiol.*- 2014.- Vol.6, №5.- P.260-276.
10. Chaudhuri, J.R. Serum 25-hydroxyvitamin D deficiency in ischemic stroke and subtypes in Indian patients / J.R. Chaudhuri [et al.] // *J. Stroke.*- 2014.- Vol.16, №1.- P.44-50.
11. Chen, N. Effect of vitamin D supplementation on the level of circulating high-sensitivity C-reactive protein: a meta-analysis of randomized controlled trials / N. Chen [et al.] // *Nutrients.*- 2014.- Vol.6, №6.- P.2206-2216.
12. Chen, W.R. Vitamin D and nifedipine in the treatment of Chinese patients with grades I-II essential hypertension: A randomized placebo-controlled trial / W.R. Chen [et al.] // *Atherosclerosis.*- 2014.- Vol.235, №1.- P.102-109.
13. Dutta, D. Serum vitamin-D predicts insulin resistance in individuals with prediabetes / D. Dutta [et al.] // *Indian. J. Med. Res.*- 2013.- Vol.138, №6.- P.853-860.
14. Forman, J.P. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure in blacks / J.P. Forman [et al.] // *Hypertension.*- 2013.- Vol.61, №4.- P.779-785.
15. Gangula, P.R. Protective cardiovascular and renal actions of vitamin D and estrogen / P.R. Gangula [et al.] // *Front. Biosci. (Schol Ed).*- 2013.- Vol.1, №5.-P.134-148.
16. Harinarayan, C.V. Vitamin D and diabetes mellitus / C.V. Harinarayan // *Hormones (Athens).*- 2014.- Vol.13, №2.- P.163-181.
17. Janner, M. High prevalence of vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes / M. Janner [et al.] // *Swiss. Med. Wkly.*- 2010.- Vol.140.-w13091.
18. Jorde, R. High serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with a favorable serum lipid profile / R. Jorde [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.*- 2010.- Vol.64, №12.- P.1457-1464.
19. Kendrick, J. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey / J. Kendrick [et al.] // *Atherosclerosis.*- 2009.- Vol.205, №1.- P.255-260.
20. Kositsawat, J. Association of A1C levels with vitamin D status in U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey / J. Kositsawat [et al.] // *Diabetes Care.*- 2010.- Vol.33, №6.- P.1236-1238.
21. Kostoglou-Athanassiou, I. Vitamin D and glycemic control in diabetes mellitus type 2 / I. Kostoglou-Athanassiou [et al.] // *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.*- 2013.- Vol.4, №4.- P.122-128.
22. Ku, Y.C. Relationship between vitamin D deficiency and cardiovascular disease / Y.C. Ku [et al.] // *World J. Cardiol.*- 2013.- №9.- P.337-346.
23. Li, Y.C. Discovery of vitamin D hormone as a negative regulator of the renin-angiotensin system / Y.C. Li // *Clin. Chem.*- 2014.- Vol.60, №3.- P.561-562.
24. Margolis, K.L. Effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure: the Women's Health Initiative Randomized Trial / K.L. Margolis [et al.] // *Hypertension.*- 2008.- Vol.52, №5.- P.847-855.
25. Martins, D. Prevalence of cardiovascular risk factors

Hypertension.- 2008.- Vol.52, №5.- P.847-855.

25. Martins, D. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / D. Martins [et al.] // Arch. Intern. Med.- 2007.- Vol.167, №11.- P.1159-1165.

26. Mellenthin, L. Association between serum vitamin D concentrations and inflammatory markers in the general adult population / L. Mellenthin [et al.] // Metabolism.- 2014.- Vol.63, №8.-1056-1062.

27. Miettinen, M. E. Association of Serum 25-Hydroxyvitamin D with Lifestyle Factors and Metabolic and Cardiovascular Disease Markers: Population-Based Cross-Sectional Study (FIN-D2D) / M. E. Miettinen [et al.] // PLoS One.- 2014.- Vol.9, №7.- e100235.

28. Pérez-López F. R. Vitamin D metabolism and cardiovascular risk factors in postmenopausal women / F. R. Pérez-López // Maturitas.- 2009.- Vol.62, №3.- P.248-262.

29. Qin, X. F., et al. Effects of vitamin D on plasma lipid profiles in statin-treated patients with hypercholesterolemia: A randomized placebo-controlled trial / X. F. Qin [et al.] // Clin. Nutr.- 2014.- May 2. pii: S0261-5614(14)00125-3.

30. Rose, G. Cold weather and ischaemic heart disease / G. Rose // Br. J. Prev. Soc. Med. - 1966.- Vol.20, №2. - P.97-100.

31. Snezhitskiy, V. A. Vitamin D deficiency/insufficiency among residents of the Western Region of Belarus suffering from cardiovascular pathology / V. A. Snezhitskiy, L. V. Yankovskaya, Povorozniuk V.V. // Standardy Medyczne / Pediatria. - 2012. - Vol. 9. - P. 577-582.

32. Sun, Q. 25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of stroke: a prospective study and meta-analysis / Q. Sun [et al.] // Stroke.- 2012.- Vol.43, №6.- P.1470-1477.

33. Verdoia, M. et al. Vitamin D deficiency is independently associated with the extent of coronary artery disease / M. Verdoia [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. - 2014.- Vol.44, №7. - P.634-642.

34. Weiler, H. A. Osteocalcin and vitamin D status are inversely associated with homeostatic model assessment of insulin resistance in Canadian Aboriginal and white women: the First Nations Bone Health Study / H. A. Weiler [et al.] // J. Nutr. Biochem. - 2013. - Vol.24, № 2. - P.412-418.

35. Yin, K. Agrawal D. K. Vitamin D and inflammatory diseases / K. Yin, D. K. Agrawal // J. Inflamm. Res.- 2014.- №7.- P.69-87.

and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / D. Martins [et al.] // Arch. Intern. Med.- 2007.- Vol.167, №11.- P.1159-1165.

26. Mellenthin, L. Association between serum vitamin D concentrations and inflammatory markers in the general adult population / L. Mellenthin [et al.] // Metabolism.- 2014.- Vol.63, №8.-1056-1062.

27. Miettinen, M.E. Association of Serum 25-Hydroxyvitamin D with Lifestyle Factors and Metabolic and Cardiovascular Disease Markers: Population-Based Cross-Sectional Study (FIN-D2D) / M.E. Miettinen [et al.] // PLoS One.- 2014.- Vol.9, №7.- e100235.

28. Pérez-López F.R. Vitamin D metabolism and cardiovascular risk factors in postmenopausal women / F.R. Pérez-López // Maturitas.- 2009.- Vol.62, №3.- P.248-262.

29. Qin, X.F., et al. Effects of vitamin D on plasma lipid profiles in statin-treated patients with hypercholesterolemia: A randomized placebo-controlled trial / X.F. Qin [et al.] // Clin. Nutr.- 2014.- May 2. pii: S0261-5614(14)00125-3.

30. Rose, G. Cold weather and ischaemic heart disease / G. Rose // Br. J. Prev. Soc. Med. - 1966.- Vol.20, №2. - P.97-100.

31. Snezhitskiy, V.A. Vitamin D deficiency/insufficiency among residents of the Western Region of Belarus suffering from cardiovascular pathology / V.A.Snezhitskiy, L.V. Yankovskaya, Povorozniuk V.V. // Standardy Medyczne / Pediatria. - 2012. - Vol. 9. - P. 577-582.

32. Sun, Q. 25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of stroke: a prospective study and meta-analysis / Q. Sun [et al.] // Stroke.- 2012.- Vol.43, №6.- P.1470-1477.

33. Verdoia, M. et al. Vitamin D deficiency is independently associated with the extent of coronary artery disease / M. Verdoia [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. - 2014.- Vol.44, №7. - P.634-642.

34. Weiler, H.A. Osteocalcin and vitamin D status are inversely associated with homeostatic model assessment of insulin resistance in Canadian Aboriginal and white women: the First Nations Bone Health Study / H.A. Weiler [et al.] // J. Nutr. Biochem. - 2013. - Vol.24, № 2. - P.412-418.

35. Yin, K. Agrawal D.K. Vitamin D and inflammatory diseases / K. Yin, D.K. Agrawal // J. Inflamm. Res.- 2014.- №7.- P.69-87.

EXTRASKELETAL EFFECTS OF VITAMIN D: ROLE IN THE PATHOGENESIS OF CARDIOVASCULAR DISEASES

¹Povoroznyuk V.V., ²Snezhitskiy V.A., ²Yankovskaya L.V., ³Maylyan E.A.,
³Reznichenko N.A., ³Maylyan D.E.

¹D.F. Chebotarev State Institute of Gerontology NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Educational Establishment "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

³Educational Establishment "Donetsk National Medical University of Maxim Gorky", Donetsk

The article gives a review of new literature data of epidemiologic, clinical, experimental studies and results of meta-analyses, demonstrating the relationship between vitamin D and increased risk of arterial hypertension, atherosclerosis, diabetes mellitus, metabolic syndrome as well as their more severe course and development of complications secondary to vitamin D deficiency. The results of certain studies aimed at evaluation of the effectiveness of vitamin D supplementation for prevention and treatment of cardiovascular diseases are presented. The given review is intended for raising doctors' awareness of possible negative consequences of vitamin D deficiency and suggests a closer monitoring of vitamin D status and its correction.

Key words: vitamin D, cardiovascular diseases, arterial hypertension, atherosclerosis.

Адрес для корреспонденции: e-mail: Roksolan@zeos.net, professorReznichenko@mail.ru,
mea095@yandex.ru

Поступила 22.03.2015