

Ключевые механизмы взаимосвязи витамина D и сердечно-сосудистой патологии

Сытая Ю. С.

Предметом изучения в настоящем обзоре стало рассмотрение имеющихся данных о механизмах взаимосвязи витамина D с развитием наиболее актуальных сердечно-сосудистых патологий. Последние исследования показывают, что витамин D, действительно, обладает широким спектром биологических эффектов, выходящих за рамки его классически признанной функции в костном и минеральном гомеостазе. Дефицит витамина D имеет взаимосвязь с ведущими предикторами сердечно-сосудистого риска, такими как ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа. К тому же, он играет роль в прогрессировании течения и ухудшении прогноза у пациентов с гипертрофией левого желудочка, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, хронической болезнью почек. Проведен анализ исследований, направленных на оценку эффективности и безопасности применения терапии витамином D в целях снижения риска развития сердечно-сосудистой патологии, а также улучшения клинического течения и исходов у пациентов с имеющимися метаболическими расстройствами и заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: витамин D, дефицит, сердечно-сосудистые заболевания, терапия витамином D.

Отношения и деятельность: нет.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Сытая Ю. С. — студентка Института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана, ORCID: 0000-0003-2412-5329.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

julia.98.med.university@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОР — отношение рисков, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, ПТГ — паратиреоидный гормон, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая система, СН — сердечная недостаточность, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, 25(OH)D — 25-гидроксивитамин D, 1,25(OH)₂D — 25-дигидроксивитамин D-1α, 1,25(OH)₂D₃ — 1,25-дигидроксивитамин D₃, CYP2R1 — 25-гидроксилаза, CYP27B1 — 1α-гидроксилаза, DBP — витамин D связывающий белок, TNFα — фактор некроза опухоли альфа, FGF23 — фактор роста фибробластов 23, IL — интерлейкин, NF-κB — ядерный фактор каппа B, VDR — рецептор витамина D.

Рукопись получена 19.07.2021

Рецензия получена 31.07.2021

Принята к публикации 03.09.2021



Для цитирования: Сытая Ю. С. Ключевые механизмы взаимосвязи витамина D и сердечно-сосудистой патологии. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(1):4602. doi:10.15829/1560-4071-2022-4602

Key mechanisms of the relationship between vitamin D and cardiovascular disease

Sytaya Yu. S.

Recent research indicates that vitamin D does indeed have a wide range of biological effects beyond its regulating function of bone and mineral homeostasis. Vitamin D deficiency is associated with leading predictors of cardiovascular risk, such as obesity, hypertension, and type 2 diabetes. In addition, it plays a role in the disease progression and worsening of the prognosis in patients with left ventricular hypertrophy, coronary artery disease, heart failure, and chronic kidney disease. An analysis was made of studies aimed at evaluating the efficacy and safety of vitamin D therapy in order to reduce the risk of cardiovascular pathologies, as well as improve the clinical course and outcomes in patients with existing metabolic disorders and cardiovascular diseases.

Keywords: vitamin D, deficiency, cardiovascular disease, vitamin D therapy.

Relationships and Activities: none.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia.

Sytaya Yu. S. ORCID: 0000-0003-2412-5329.

Corresponding author: julia.98.med.university@mail.ru

Received: 19.07.2021 **Revision Received:** 31.07.2021 **Accepted:** 03.09.2021

For citation: Sytaya Yu. S. Key mechanisms of the relationship between vitamin D and cardiovascular disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(1):4602. doi:10.15829/1560-4071-2022-4602

Множество отечественных и зарубежных исследований посвящено изучению витамина D по различным аспектам влияния на организм человека. В то время как скелетные эффекты витамина D широко описаны в литературе, его экстраскелетные эффекты требуют дальнейшего изучения [1]. Актуален вопрос о механизмах взаимодействия витамина D с сердечно-сосудистой системой (ССС), поскольку заболевания сердца и сосудов являются одной из самых при-

оритетных задач общественного здравоохранения во всех странах [2, 3]. В 2016г зарегистрировано 17,9 млн смертей от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Например, в США уровень распространенности ССЗ у взрослых старше 20 лет в 2013–2016гг составил 48,0% (121,5 млн в 2016г) [4, 5]. Доказано, что витамин D снижает риск ССЗ несколькими путями, включая иммуномодуляцию, торможение пролиферации гладкой мускулатуры сосудов, регуляцию ме-

таболизма глюкозы и кровяного давления [6]. В сердце и кровеносных сосудах содержится множество компонентов, связанных с витамином D. Низкий уровень витамина D ассоциирован с высоким риском большинства ССЗ, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ), кардиомиопатии, фиброз и сердечная недостаточность (СН). Кроме того, дефицит витамина D обнаружен при аневризме, заболеваниях периферических артерий, артериальной гипертензии (АГ) и атеросклерозе [7]. Распространенность дефицита витамина D наиболее высока среди пожилых людей, пациентов с ожирением, жителей домов престарелых и госпитализированных пациентов. Распространенность дефицита витамина D на 35% выше среди больных с ожирением, в независимости от возраста. Около 1 млрд человек в мире страдает дефицитом, а 50% населения — недостаточностью витамина D. Метаанализ, проведенный в 2014г, показал, что 69,5% населения США и 86,4% населения Европы имеет недостаточность витамина D (<30 нг/мл). Распространенность тяжелого дефицита витамина D (<12 нг/мл) в США составляет 5,9%, в Канаде — 7,4% в Европе — 13% [5, 8]. В последнее время все более тщательно изучается вопрос о необходимости назначения терапии витамином D в целях профилактики и лечения ССЗ.

Формы витамина D

Витамин D — жирорастворимый витамин, известный в двух распространенных формах: витамин D3 (холекальциферол) и витамин D2 (эргокальциферол). Последний имеет в своей структуре дополнительную двойную связь C-22–C-23 и метильную группу C-24 [9]. Витамин D3 синтезируется в коже под воздействием УФ-излучения. Обе формы можно получить с пищей. Эргокальциферол вырабатывается в некоторых грибах и дрожжах. Холекальциферол содержится преимущественно в жирных сортах рыбы, яичных желтках и субпродуктах. После приема пищи, содержащей витамин D, холекальциферол в результате гидроксилирования в печени превращается в 25-гидроксивитамин D (25(OH)D). Это соединение включает в себя как 25-гидроксивитамин D2 (25(OH)D2), так и 25-гидроксивитамин D3 (25(OH)D3) [6]. Известно, что 25(OH)D3 синтезируется в печени и связывается с витамин-D-связывающим белком (DBP) и действует как прогормон. DBP — белок (гликозилированный альфа-глобулин), который у человека синтезируется паренхиматозными клетками печени и выделяется в кровоток. Он кодируется геном *CG* (кодирующий белок). Около 99% липофильных метаболитов витамина D транспортируются белками плазмы. DBP служит для буферизации высоких уровней свободного и биологически активного витамина D. Период полувыведения DBP в плазме

крови составляет примерно 1,7 дня. Это значительно короче периода полураспада 25(OH)D (примерно 15 дней). Суточная выработка DBP у взрослых составляет 700–900 мг/сут. [10]. Почки преобразуют циркулирующий 25(OH)D3 в гормональную форму — 1,25-дигидроксивитамин D3 (1,25(OH)₂D3) или кальцитриол. Это происходит с помощью фермента 25-гидроксивитамин D-1α-гидроксилазы (CYP27B1) [11]. 1,25(OH)₂D3 является биологически активной формой витамина D. Основным путем генерации 1,25(OH)₂D3 — в эпидермисе, в результате поглощения УФ-излучения.

Дефицит витамина D определяется по уровню сывороточного 25(OH)D, ключевая роль которого заключается в поддержании гомеостаза кальция и фосфора [12]. Однако рецепторы витамина D (VDRs) находятся в большинстве клеток организма, что указывает на внеклеточные эффекты витамина D, особенно, в сердечно-сосудистой и иммунной системе. VDR является частью семейства ядерных рецепторов, суперсемейства транскрипционных факторов [10]. Обнаружено, что дефицит витамина D может быть обусловлен приобретенными и наследственными нарушениями обмена веществ. На биодоступность витамина D влияет ожирение и синдром мальабсорбции, характерный для муковисцидоза, целиакии и болезни Крона. Некоторые лекарственные препараты могут усиливать катаболизм витамина D (противоэпилептические, антиретровирусные препараты, глюкокортикоиды). Скрининг на дефицит витамина D актуален для пациентов с рахитом, остеомалацией или остеопорозом. Хроническая болезнь почек (ХБП), печеночная недостаточность, гранулематозные нарушения, гиперпаратиреоз и некоторые лимфомы сопровождаются нарушением метаболизма данного витамина. Оценка уровня витамина D важна и для больных с хроническими аутоиммунными и аллергическими заболеваниями. Для пациентов рекомендации по витамину D должны учитывать конкретные аспекты заболевания. К активным метаболитам витамина D относят кальцифедиол (25-гидроксихолекальциферол), кальцитриол (1α-25-дигидроксихолекальциферол) и синтетический аналог кальцитриола — альфакальцидол (1α-гидроксихолекальциферол). Селективные активаторы VDR, такие как парикальцитол или максакальцитол, могут использоваться для лечения дефицита витамина D. В последнее время возрастает частота применения перорального кальцифедиола, поскольку он активно всасывается в кишечнике, повышая уровень 25(OH)D. Эта форма в добавок применяется для пациентов с мальабсорбцией, ожирением и дисфункцией печени. Однако повышается риск развития гиперкальциемии и гиперкальциурии, поэтому они не используются для рутинного лечения дефицита витамина D [5].

Метаболизм витамина D

Витамин D синтезируется *de novo* в коже под воздействием ультрафиолета в результате преобразования 7-дегидрохолестерина в витамин D₃ путем фотоизомеризации. В меньших количествах его можно получить из пищи [13]. Холекальциферол связывается с DBP и транспортируется в печень. Печеночный фермент 25-гидроксилаза (CYP2R1) превращает витамин D в 25(OH)D, имеющий длительный период полувыведения. Вторая стадия гидроксилирования происходит в почках. В проксимальном канальце почки 1 α -гидроксилаза (CYP27B1) превращает 25(OH)D в 1,25(OH)₂D. Активный 1,25(OH)₂D высвобождается в кровоток и связывается с DBP. Будучи липофильным гормоном, 1,25(OH)₂D может пересекать клеточную мембрану и связываться с VDR, присутствующим в цитоплазме и/или ядре клеток-мишеней. VDR является активируемым лигандом, а также регулирует экспрессию генов. VDRs экспрессируются в большинстве клеток организма, включая миоциты, эндотелий, миокард, сосудистые гладкомышечные клетки, нейроны, остеобласты и жировую ткань. Почти все биологические действия витамина D опосредуются его активной формой 1,25(OH)₂D, сигнализирующей через внутриклеточный VDR [5, 14].

Метаболизм витамина D регулируется кальцием, фосфатами, фактором роста фибробластов 23 (FGF23) и паратиреоидным гормоном (ПТГ). Известно, что рецепторы к ПТГ экспрессируются в кардиомиоцитах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов. ПТГ активирует экспрессию эндотелиальными клетками атеросклеротических и провоспалительных медиаторов. FGF23 представляет собой гормон, секретирующийся остеобластами и остеоцитами в ответ на повышение уровня кальцитриола и фосфатов в крови. Он играет ключевую роль в регуляции минерального обмена и усиливает реабсорбцию кальция и натрия почками. FGF23 активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) и приводит к гипертрофии ЛЖ, посредством действия кальциневрина и ядерного фактора активированных Т-клеток [15]. FGF23 подавляет экспрессию CYP27B1, стимулируя экспрессию CYP27A1 и снижая уровень витамина D₃. Исследования показывают, что FGF23 подавляет секрецию ПТГ, однако способен к поддержанию оптимальной концентрации фосфатов. FGF23 также связан с развитием кальцификации сосудов. К тому же активная циркуляция FGF23 ассоциирована с эндотелиальной дисфункцией и повышением уровня маркеров воспаления, таких как фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) и трансформирующий фактор роста бета (TGF-бета), что повышает риск развития атеросклероза и гипертрофии ЛЖ [16]. Дефицит витамина D приводит к повышению уровня ПТГ и гипокальци-

емии, что напрямую связано с развитием ССЗ [11]. FGF23 ингибирует CYP27B1, снижая продукцию 1,25(OH)₂D. С другой стороны, ПТГ регулирует экспрессию CYP27B1 в почках, оказывая противоположный эффект. Повышение уровня ионизированного кальция в крови ингибирует секрецию ПТГ в паращитовидных железах, приводя к снижению продукции 1,25(OH)₂D. Гиперфосфатемия оказывает ингибирующее действие на активность CYP27B1 в почках. 1,25(OH)₂D инициирует механизмы отрицательной обратной связи, понижая экспрессию гена CYP27B1 в почках и экспрессию гена, кодирующего ПТГ в паращитовидных железах. При этом повышается секреция FGF23 в скелетных мышцах. Циркулирующие уровни 1,25(OH)₂D остаются в физиологических пределах даже при наличии очень низких уровней 25(OH)D, связанных с тяжелым дефицитом. Высокий уровень ПТГ приводит к последующей мобилизации кальция из скелетных мышц, а также потенциальным неблагоприятным сердечно-сосудистым эффектам [14]. Было показано, что для пациентов с первичным гиперпаратиреозом характерно повышение активности симпатической нервной системы, нарушение ритма, высокая распространенность гипертонической болезни, кальцификация миокарда и клапанов сердца, а также гипертрофия ЛЖ [16].

Эффекты воздействия витамина D на ССС

Низкие уровни 25(OH)D отрицательно воздействуют на ССС [1]. Витамин D играет протективную роль, поскольку VDRs связываются с 1,25(OH)₂D₃, стимулируя присоединение VDR к ретиноидному X-рецептору (RXR), транслокацию в ядро и дальнейший синтез белков. Витамин D пересекает клеточную мембрану и цитоплазму, чтобы достичь ядра и связаться с VDR. Когда этот комплекс присоединяется к рецептору ретиноевой кислоты, он изменяет функцию гена, индуцируя синтез белка [5]. Витамин D оказывает плеiotропное действие на клетки ССС, активируя ядерный VDR в кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках, а также регулирует деятельность РААС. VDRs экспрессированы практически во всех клетках организма. Они идентифицированы в гладких мышцах сосудов, эндотелиальных клетках, кардиомиоцитах, а также в тромбоцитах, макрофагах и даже дендритных клетках. Это подтверждает влияние VDRs на систему кровообращения. Пожилой возраст связан со снижением экспрессии VDRs, в независимости от уровня 25(OH)D в сыворотке крови.

Регуляция РААС, модуляция воспалительного ответа, а также кальцификация тканей лежат в основе патогенеза ССЗ. Дефицит витамина D ассоциирован с повышением уровня ПТГ, что приводит к развитию АГ, дисфункции эндотелия и кальцификации аортального клапана. Кальцитриол, снижая уровень

свободных радикалов, оказывает противовоспалительное действие, тем самым влияя на стабилизацию атеросклеротических бляшек [17]. Krishna SM (2019) сообщает, что дефицит витамина D вносит вклад в развитие и прогрессирование многих ССЗ, что также связано с гиподинамией и ограничением воздействия солнечного света. Возраст больного играет значимую роль, поскольку распространенность ССЗ значительно выше среди пожилых лиц. Терапия витамином D для таких пациентов может снизить риск развития патологий, а также улучшить исходы лечения [18].

Ожирение и сахарный диабет 2 типа

Повышение концентрации 25(OH)D на 10 нмоль/л снижает риск развития сахарного диабета (СД) на 4%, а оптимальная обеспеченность организма витамином D приводит к двукратному снижению риска развития СД и метаболического синдрома в целом. При этом риск возникновения ССЗ уменьшается на 33% [19]. СД является значимым фактором риска (ФР) развития гипертрофии ЛЖ. Дефицит витамина D усиливает экспрессию TNF- α , путем ингибирования сигнала ядерного фактора каппа В (NF- κ B) в гипертрофированных сердцах крыс. Результаты исследования подтверждают патогенетическую роль дефицита витамина D в развитии гипертрофии ЛЖ [7].

Известно, что СД характеризуется развитием микрососудистых осложнений. При этом пусковым патогенетическим механизмом выступает гипергликемия. Диабетическая нейропатия — наиболее частое микрососудистое осложнение СД. Степанова А. П. и др. (2018) сообщают, что дефицит витамина D способствует формированию и прогрессированию диабетической нейропатии. При этом наибольшие изменения выявлены у пациентов с уровнем 25(OH)D <16 нг/мл [20]. Дефицит витамина D при СД 2 типа сопровождается активацией окислительного стресса и провоспалительных реакций в клетках, а также ферментативным гликированием белков [21].

Низкий уровень витамина D, связанный с ожирением, может быть обусловлен увеличением общего клиренса витамина D в организме и увеличением потребления витамина D в борьбе с воспалением. Хроническое воспаление при ожирении является ФР развития СД и ССЗ, таких как кардиомиопатии, ИБС, инфаркт миокарда (ИМ), фиброз, аритмии и СН. Периваскулярная жировая ткань при ожирении продуцирует факторы, влияющие на атерогенез и пролиферацию гладкомышечных клеток, тем самым влияя на сократительную функцию клеток. Дефицит витамина D также связан с повышенной экспрессией TNF- α и гипоксией индуцированного фактора (HIF-альфа) [7].

Эндотелиальная дисфункция при активации РААС тесно взаимосвязана с патогенезом СД. В попереч-

ном исследовании подтверждено, что пациенты с СД 2 типа и дефицитом витамина D демонстрируют наибольшую частоту развития многососудистых поражений, чем больные без СД 2 типа в анамнезе. Бета-клетки поджелудочной железы имеют VDRs и экспрессируют CYP27B1. Кроме того, витамин D играет значимую роль в регуляторных реакциях Т-клеток и может защищать бета-клетки поджелудочной железы от иммунной атаки. Marino R, et al. (2019) сообщают, что больные СД 2 типа имеют более низкие уровни 25(OH)D, по сравнению с контрольной группой, сопоставимой по возрасту. Ученые связывают генетические детерминанты циркулирующего 25(OH)D и сигнализацию витамина D в Т-клетках с риском развития СД. Более низкие уровни DBP в третьем триместре беременности связаны с риском развития СД 2 типа у ребенка. Дальнейшее изучение роли CYP27B1 в иммунных клетках, таких как моноциты, макрофаги и Т-клетки, необходимо для лучшего понимания роли витамина D в патогенезе и профилактике СД 2 типа [1].

АГ

Низкие уровни витамина D ассоциированы с повышенной распространенностью АГ. Также сообщалось о взаимосвязи между полиморфизмом VDRs и риском развития гипертонической болезни. Солнечный свет может снижать показатели артериального давления (АД) за счет увеличения циркулирующего витамина D, что объясняет географически-расовое разнообразие АГ [10].

Ключевым механизмом, посредством которого витамин D влияет на развитие АГ, является его воздействие на активность РААС и функцию эндотелия. В результате активации VDR подавляется секреция ренина и активируется эндотелиальная NO-синтаза. Ренин выступает в качестве антагониста оксида азота. Активация РААС — наиболее значимый фактор в развитии эндотелиальной дисфункции [22]. Известно, что ген *VDR* кодирует внутриклеточный рецептор, который связывает активные формы витамина D, что приводит к опосредованному влиянию как на систолическое, так и диастолическое АД [23].

Устойчивая активация РААС приводит к повышению уровня ангиотензина II и возникновению эндотелиальной дисфункции. АГ относят к изолированным сердечно-сосудистым ФР, однако она ассоциирована с ИБС, инсультом и почечной недостаточностью и имеет многофакторную этиологию [24]. РААС играет значимую роль в патофизиологии АГ, влияя на реабсорбцию натрия в почках, а также на реактивность сосудов. Доказано, что FGF23 стимулирует РААС, подавляя экспрессию ангиотензинпревращающего фермента 2 в почках, что может приводить к повышению активации рецепторов к ангиотензину I, а также к развитию гипер-

трофии ЛЖ, ишемии миокарда и СН [16]. У пациентов с низким уровнем 25(ОН)D₃ в сыворотке крови повышается риск развития АГ (отношение шансов =1,37; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,19-1,59). Кальцитриол связывается с промоторной областью гена *REN-1C*, который подавляет экспрессию ренина, снижая риск развития АГ. Кроме того, почечные артерии у лиц с дефицитом витамина D имеют более низкую экспрессию рецепторов ангиотензина I [24]. Каронова Т.Л. и др. (2017) сообщают, что кальцитриол подавляет экспрессию гена ренина, регулируя пролиферацию кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток, а также тормозит высвобождение провоспалительных цитокинов [25]. Развитие АГ также связывают с метаболизмом ПТГ и кальция. Гиповитаминоз D вызывает увеличение секреции ПТГ, приводя к расслаблению сосудистой стенки и в конечном итоге ее сужению, вызывая гипертонию. Это происходит вследствие повышения внутриклеточного уровня кальция, что приводит к дисфункции эндотелия. Лечение кальцитриолом показало, что у гипертензивных крыс снижается количество активных форм кислорода и экспрессия циклооксигеназы-1 в клетках, что позволяет предположить, что витамин D препятствует эндотелиальной дисфункции [24].

ИБС

Пациенты с дефицитом витамина D подвержены риску развития ИБС. Ученые выявили, что распространенность дефицита витамина D среди пациентов, страдающих ИМ, составляет 75% [5]. Ведущими механизмами взаимосвязи между уровнем витамина D и атеросклерозом являются активация РААС, гипертензия и воспаление. Витамин D модулирует патогенез атеросклероза. При этом антиатерогенный эффект витамина D обусловлен регуляцией иммунологических воспалительных реакций [26]. Дефицит витамина D индуцирует воспаление сосудистой стенки путем прямого взаимодействия с NF-κB, который усиливает воспалительную реакцию и способствует развитию атероматоза. Legarth C, et al. (2019) сообщают, что витамин D подавляет NF-κB, ослабляя прогрессирование ИБС. NF-κB действует как транскрипционный фактор в ядре, способствуя транскрипции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (IL)-6, IL-8 и TNF-α. Эти цитокины участвуют в прогрессировании атерогенеза в коронарных артериях [27]. Активация сигнального каскада витамином D может влиять на формирование атеросклероза через модуляцию воспалительного ответа путем снижения экспрессии TNF-α, IL-6, IL-1 и IL-8. Подавление IL-6 приводит к снижению синтеза С-реактивного белка (СРБ). Повышение СРБ в сыворотке крови ассоциировано с атеросклерозом и служит предиктором сердечно-сосудистых

осложнений. Выработка цитокинов подавляется кальцитриолом. Кроме того, витамин D защищает от эндотелиальной дисфункции, способствуя развитию антиатерогенного фенотипа макрофагов. Витамин D снижает накопление холестерина в макрофагах и поглощение липопротеинов низкой плотности (ЛНП) при атероматозе. Кроме того, он модулирует экспрессию тромбомодулина и тканевого фактора в моноцитах, влияя на агрегацию тромбоцитов и тромбогенную активность. Экспрессию матриксной металлопротеиназы-2 и металлопротеиназы-9 в культуре клеток 1,25(ОН)₂D снижает, тем самым предотвращая дестабилизацию атеросклеротической бляшки и тромбоз. Одним из основных последствий атеросклероза является разрушение бляшек, приводящее к обструкции коронарной артерии. Гиперлипидемия является ФР развития ССЗ, а сывороточный витамин D имеет обратную связь с уровнями общего холестерина, ЛНП, гомоцистеина, триглицеридов и положительную связь с липопротеидами высокой плотности (ЛВП). Воспаление играет важную роль в патогенезе этих ФР. Кардиопротективный эффект активации VDR связан с ингибированием эндоплазматического ретикулума, ослаблением митохондриальных нарушений, снижением дисфункции аутофагии и снижением апоптоза кардиомиоцитов [7]. Aljefree NM, et al. (2017) провели исследование случай-контроль, которое показало, что пациенты с ИБС имеют более высокую распространенность дефицита витамина D (46%) по сравнению с контрольной группой [28]. Исследование, проведенное Богачевым Р.С. и др. (2019), среди пациентов с острым коронарным синдромом показало, что у 98% больных (n=50) обнаружен дефицит витамина D. Критический уровень витамина D <5 нг/мл выявлен у 6%. Среди лиц с дефицитом витамина D чаще регистрировалась АГ и отмечалась тенденция к гипертрофии ЛЖ [26].

Гипертрофия ЛЖ и СН

Дефицит витамина D также связан с гипертрофией ЛЖ. Недостаток витамина D приводит к повышению уровня предсердного натрийуретического пептида, наряду с дисбалансом гомеостаза, сердечных металлопротеаз и фибробластов. Это способствует образованию фиброзного внеклеточного матрикса и дилатации ЛЖ [27]. Дефицит 25(ОН)D является независимым предиктором смертности у пациентов с хронической СН [29]. Гипертрофия ЛЖ обычно развивается у пациентов с АГ или стенозом аортального клапана. Пациенты с умеренным или тяжелым дефицитом витамина D имеют значительно более высокую толщину и диаметр стенки ЛЖ. При гипертрофии ЛЖ увеличение размера кардиомиоцитов сопровождается интерстициальным фиброзом и дисфункцией, что приводит к развитию СН. Фиброз имеет много-

факторное происхождение. Он может быть как репаративным, так и реактивным. Репаративный фиброз возникает при ишемии, вследствие повреждения тканей и гибели клеток. Рубец, который преимущественно содержит коллагеновые волокна I типа, замещает клетки. Реактивный фиброз возникает в интерстиции и вокруг кровеносных сосудов без значительной потери кардиомиоцитов. Увеличение содержания компонентов внеклеточного матрикса в сердце приводит к жесткости его стенок и функциональным нарушениям, приводящим к СН. Установлена антифибротическая и антигипертрофическая роль витамина D. Лечение $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ *in vitro* приводит к снижению экспрессии профибротических генов и отложению коллагена в мультипотентных мезенхимальных стволовых клетках. Кроме того, витамин D улучшает сокращение и расслабление кардиомиоцитов [14].

ХБП

ХБП — ФР прогрессирования и тяжелого течения ССЗ. Резник Е. В. и др. (2018) сообщают, что 50–90% пациентов с хронической СН имеет сопутствующую ХБП [16]. По мнению Banerjee D, et al. (2019), ХБП стала частой причиной смерти и инвалидности во всем мире как в развивающихся, так и в развитых странах [30]. Lim K, et al. (2018) сообщают, что пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности, находящиеся на диализе, имеют в 10–30 раз более высокий риск сердечно-сосудистой смертности по сравнению с общей популяцией. Большинство случаев связаны с развитием аритмии, застойной СН и ИБС [31]. ССЗ являются ведущей причиной смерти у пациентов с ХБП [32].

Доказано, что у пациентов с ХБП развиваются нарушения минерального и костного обмена, которые характеризуются появлением отклонений в показателях обмена витамина D, кальция, фосфатов, ПТГ, FGF23, а также развитием кальцификации сосудов и отклонениями в скорости костного обмена [16]. На почечном уровне $25(\text{OH})\text{D}$ фильтруется клубочком, затем активно реабсорбируется в почечные канальцы, трансформируясь в $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ посредством CYP27B1. Активность CYP27B1 в почках стимулируется ПТГ и подавляется FGF23 и $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Более того, гиперфосфатемия также может подавлять активность CYP27B1 на почечном уровне. Дефицит витамина D часто встречается у пациентов с ХБП, независимо от стадии заболевания. Прогрессирующая потеря функции почек приводит к снижению их способности синтезировать активный витамин D и выводить фосфор. Другими причинами дефицита витамина D у пациентов с уремией являются снижение потребления питательных веществ, желудочно-кишечные расстройства, а также недостаточное пребывание на солнце. У больных ХБП нарушение минерального гомеостаза оказывает влияние не только на костную систему, но и на

кальцификацию сосудов. Витамин D совместно с ПТГ, FGF23 и кальцитонином участвует в регуляции кальциевого и фосфатного обмена в различных органах-мишенях, таких как кости, почки, печень и желудочно-кишечный тракт. Поэтому его дефицит приводит к нарушениям минерального состава костной ткани и развитию вторичного гиперпаратиреоза, вследствие снижения уровня в паращитовидной железе VDR и кальцийчувствительных рецепторов с последующим снижением ингибирующих стимулов секреции ПТГ и чувствительности паращитовидной железы к ионизированному кальцию. Однако другие внепочечные клетки, такие как остеобласты, остеокласты и паращитовидные клетки, также могут синтезировать кальцитриол благодаря своей способности экспрессировать мегалин, кубилин и CYP27B [33].

Применение витамина D в терапии ССЗ

Эффективность терапии витамином D изучена в небольшом количестве исследований, результаты которых все же противоречивы. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (РКИ) (n=5108), проведенное Scragg R, et al. (2017), не выявило достоверной разницы в проценте сердечно-сосудистых событий между группой, принимавшей витамин D (11,8%), и группой плацебо (11,5%) (отношение рисков (ОР) =1,02; 95% ДИ 0,87–1,20). Аналогичные результаты наблюдались среди больных с изначальным дефицитом витамина D (ОР =1,00; 95% ДИ 0,74–1,35). Не обнаружено различий между группами, получавшими витамин D и плацебо, ни во времени до первого события ССЗ, ни в частоте специфичных для заболевания вторичных исходов. Добавление витамина D не предотвращало развития ССЗ. Возможно, что ежемесячные дозы витамина D менее эффективны в профилактике заболеваний, чем ежедневные или еженедельные [34].

В РКИ VITAL, проведенном Manson JE, et al. (2019), пациенты (n=25871) ежедневно принимали витамин D (2000 МЕ) и Омакор® (1 г/сут.). Исследовалась эффективность приема витамина D в целях снижения риска ССЗ и рака. Участники не имели в анамнезе ССЗ и ограничивали ежедневное потребление витамина D из других источников, включая поливитамины. К исследованию не допускались лица с почечной недостаточностью, диализом, гиперкальциемией и заболеваниями паращитовидных желез. Средний период вмешательства составил 5,3 года. Среди примерно 15,5 тыс. участников с анализируемыми исходными образцами крови средний уровень ($\pm\text{SD}$) $25(\text{OH})\text{D}$ на момент начала исследования составил $30,9 \pm 10,0$ нг/мл (77 ± 25 нмоль/л) в группе активного витамина D и $30,8 \pm 10,0$ нг/мл (77 ± 25 нмоль/л) в группе плацебо. В исследовании не обнаружено статистически значимой ассоциации между приемом витамина D и первичной конечной

точкой — сочетанием ИМ, инсульта и смертности от ССЗ (ОР = 0,97; 95% ДИ 0,85-1,12). Более того, прием витамина D не повлиял на вторичные конечные точки исследования, включая расширенный набор основных событий ССЗ и коронарную реваскуляризацию (ОР = 0,96; 95% ДИ 0,86-1,08), ИМ (ОР = 0,96; 95% ДИ 0,78-1,19), а также инсульт (ОР = 0,95; 95% ДИ 0,76-1,20) и смертность от ССЗ (ОР = 1,11; 95% ДИ 0,88-1,40). Витамин D также не оказал влияния на смертность от всех причин (ОР = 0,99; 95% ДИ 0,87-1,12) и на изменения липидов и маркеров воспаления в крови. Связь между витамином D и риском развития конечных точек ССЗ или смертности от всех причин существенно не различалась в зависимости от расы и этнической принадлежности, факторов сердечно-сосудистого риска, уровня 25(ОН)D в сыворотке крови и других характеристик, заранее определенных в качестве потенциальных модификаторов эффекта. Витамин D достоверно не снижал конечные точки ни в одной подгруппе. Подобные результаты согласуются с результатами более ранних РКИ [35]. Проспективное исследование по оценке влияния приема холекальциферола и диуретиков на активность ренина плазмы и функцию эндотелия у больных АГ, проведенное Янковской Л. В. и др. (2017), показало, что при приеме диуретиков уровень 25(ОН)D в крови и его динамика достоверно ниже, чем без их приема. Терапия холекальциферолом привела к снижению активности ренина плазмы ($p=0,0005$). Было показано, что динамика активности ренина плазмы находится в отрицательной зависимости от возраста и индекса массы тела. Авторы подчеркивают, что наибольшее снижение как систолического, так и диастолического АД регистрировалось при совместном приеме холекальциферола и диуретиков [22]. Прием витамина D снижает кровяное давление в результате снижения активности ренин-ангиотензина II у больных гиперпаратиреозом. Ортостатическая гипотензия, особенно, у пожилых пациентов, также связана с хроническим дефицитом витамина D. Было проведено исследование D-CarDia-study ($n=140000$), в котором участники были разделены на группы в зависимости от типа гена, кодирующего DBP. Исследование показало, что при каждом повышении уровня витамина D на 10% происходит снижение АД, при этом риск развития АГ уменьшается на 8,1% [10]. Метаанализ, проведенный Zhang D, et al. (2020), показал, что прием витамина D не оказывал влияния на снижение систолического АД. Достоверного снижения диастолического АД после вмешательства также не наблюдалось [36]. РКИ под руководством Angelotti E, et al. (2019) показало, что ежедневный прием добавок витамина D не оказывает влияния на кардиометаболические исходы у пациентов со стабильным СД 2 типа. Несмотря на значительное увеличение концентрации 25(ОН)D

в плазме крови, статистически значимого влияния на уровень липидного профиля, СРБ или риск ССЗ после 48 нед. приема добавок витамина D по сравнению с плацебо не обнаружено. Однако среди небольшой подгруппы пациентов, не принимавших статины ($n=32$), наблюдалось статистически значимое снижение концентрации триглицеридов и тенденция в изменении соотношения триглицеридов/ЛВП в группе витамина D по сравнению с группой плацебо. Влияние добавок витамина D на липидный профиль было незначительное и заметно среди пациентов, не принимавших статины. По сравнению с плацебо витамин D в дозе 4000 МЕ/сут. не изменял липидный профиль у пациентов с контролируемым стабильным СД 2 типа [37]. Метаанализ, проведенный Rodriguez AJ, et al. (2018), показал, что прием витамина D в комплексной терапии СН сопровождается снижением концентрации TNF- α . Однако между участниками, принимавшими витамин D и плацебо, не было различий по уровню СРБ, IL-10 и IL-6. Таким образом, витамин D может оказывать специфическое, но умеренное влияние на воспаление у больных с СН [38]. Исследование типа случай-контроль, проведенное Nao Y, et al. (2019), выявило, что у пациентов с СН наблюдался значительно более низкий уровень витамина D по сравнению с контрольной группой ($p<0,0001$) [39]. Риск сердечно-сосудистой смертности у пациентов с низким уровнем 25(ОН)D3 повышен на 83%. Buleu FN, et al. (2019) в результате исследования случай-контроль выявили, что средние сывороточные значения 25(ОН)D3 были достоверно ниже у больных с СН, по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$). Дефицит витамина D способствует повышению артериальной жесткости сосудов, увеличению диаметра и объема сердца, а также снижению фракции выброса при СН. При этом взаимосвязь между витамином D и маркерами воспаления остается спорной, поскольку высокий уровень витамина D связан с более высоким уровнем СРБ у бессимптомных лиц [40].

Большинство пациентов с ранней ХБП умирает от ССЗ до развития прогрессирующей почечной недостаточности, следовательно, снижение риска ССЗ является значимой стратегией лечения ХБП. Показано, что лечение ХБП аналогами витамина D снижает сердечно-сосудистую смертность и может приводить к регрессу гипертрофии ЛЖ [14]. Обнаружена существенная взаимосвязь между терапией витамином D и выживаемостью пациентов, находящихся на гемодиализе. Дефицит витамина D присутствует даже на ранних стадиях ХБП. Многочисленные наблюдательные исследования подтвердили низкий уровень как общего 25(ОН)D, так и 1,25(ОН) $_2$ D у больных с ХБП и терминальной стадией почечной недостаточности. Пациенты с длительным поражением почек часто страдают от

дефицита $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, поскольку отсутствует его предшественник — $25(\text{OH})\text{D}_3$, а также из-за снижения активности $\text{CYP}27\text{B}1$, превращающего предшественник в активный гормон. Низкий уровень $25(\text{OH})\text{D}$ у лиц с заболеваниями почек может быть обусловлен потерей DVR с мочой, нарушением его синтеза в коже после воздействия ультрафиолетового излучения и снижением потребления питательных веществ. Парикальцитол и доксеркальциферол (аналоги витамина D_2), а кальцитриол (аналог витамина D_3) изучались в качестве терапии ХБП. Доксеркальциферол — неактивный прогормон, который в печени трансформируется в активную форму $1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$. Кальцитриол и его родственные аналоги, включая парикальцитол, снижают диастолическое АД, экспрессию сердечной микроРНК и уровень натрийуретических пептидов в крови, а также частоту эпизодов застойной СН. Показано, что терапия витамином D и его синтетическими аналогами снижает риск смертности от сердечно-сосудистых причин и обратно коррелирует со степенью кальцификации сосудов, независимо от других ФР развития ИБС. Проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование показало, что прием парикальцитола улучшает систолическую и диастолическую дисфункцию ЛЖ при сопутствующей ХБП. Однако лечение парикальцитолом сопровождалось развитием гиперкальциемии (43,3%). Метаанализ преддиализных пациентов с ХБП показал, что терапия кальцитриолом ассоциирована со снижением частоты сердечно-сосудистых событий и снижением протеинурии (относительный риск = 1,9; 95% ДИ 1,34–2,71), по сравнению с плацебо или без лечения. Однако прием парикальцитола также сопровождался гиперкальциемией. Обнаружено, что гиперкальциемический риск при применении активного витамина D является одной из основных проблем, что вызывает опасения по поводу возможности внедрения подобной терапии в практику. Лечение тяжелой и прогрессирующей ХБП следует начинать с низких доз кальцитриола, независимо от начальной концентрации ПТГ и далее титровать его на основе реакции ПТГ, чтобы избежать гиперкальциемии. Парикальцитол повышает уровень креатинина в сыворотке крови и снижает показатели скорости клубочковой фильтрации почек. Терапия витамином D также может ингибировать некоторые аспекты воспалительной реакции на сердечно-сосудистые повреждения, замедляя прогрессирование развития атеросклероза. Витамин D препятствует воспалению

эндотелиальных клеток-предшественников, ассоциированных с развитием застойной СН. Введение $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ингибирует клеточную пролиферацию первичных миоцитов желудочков. Данные наблюдения были подтверждены у пациентов, находящихся на гемодиализе, у которых терапия кальцитриолом ассоциировалась со снижением гипертрофии ЛЖ, сопровождавшейся значительным снижением активности ренина плазмы и уровня ангиотензина II плазмы [41]. РКИ, проведенное Borgi L, et al. (2017), статистически значимых изменений функции эндотелия при сравнении эргокальциферола с плацебо не выявило ($p=0,35$). Не обнаружено существенных изменений ни после терапии витамином D , ни после приема плацебо. Эндотелий-зависимая вазодилатация в группе эргокальциферола составила 6,1% ($\text{SD}=4,6\%$) и 6,8% ($\text{SD}=4,7\%$) в группе плацебо. Исследование, проведенное среди пациентов с избыточным весом и ожирением, страдающих дефицитом витамина D , показало, что терапия витамином D не оказывает влияния на функцию эндотелия [42].

Заключение

Установлено, что витамин D играет значимую роль в развитии и прогрессировании наиболее актуальных ССЗ и возникновении их ключевых ФР, таких как АГ, ожирение и СД 2 типа. Уровень метаболитов витамина D ассоциирован с возникновением рисков развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Дефицит витамина D достоверно повышает риск смертности от ССЗ, в частности, от СН. Уровень витамина D также определяет дальнейший прогноз для пациентов с ХБП и должен учитываться, поскольку у больных повышается риск развития ИБС, аритмии и застойной СН. В настоящее время проведено небольшое количество исследований по оценке эффективности применения терапии витамином D в целях снижения риска развития, а также лечения уже существующих сердечно-сосудистых патологий. Существует необходимость в проведении дополнительных РКИ с жесткими сердечно-сосудистыми конечными точками, что позволит подтвердить протективную роль терапии витамином D и решить вопрос о возможности его назначения пациентам с различными ССЗ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Marino R, Misra M. Extra-Skeletal Effects of Vitamin D. *Nutrients*. 2019;11(7):1460. doi:10.3390/nu11071460.
- Guo J, Cockcroft JR, Elwood PC, et al. Vitamin D intake and risk of CVD and all-cause mortality: evidence from the Caerphilly Prospective Cohort Study. *Public Health Nutr*. 20(15):2744-53. doi:10.1017/S1368980017001732.
- Gouni-Berthold I, Berthold HK. Vitamin D and Vascular Disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2021;19(3):250-68. doi:10.2174/1570161118666200317151955.
- Wang Y, Zhang Y, Wei J, et al. Vitamin D for inflammation biomarkers in coronary artery disease: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(31):e21407. doi:10.1097/MD.00000000000021407.

5. de la Guía-Galipienso F, Martínez-Ferran M, Vallecillo N, et al. Vitamin D and cardiovascular health. *Clin Nutr.* 2021;40(5):2946-57. doi:10.1016/j.clnu.2020.12.025.
6. Orkaby AR, Djousse L, Manson JE. Vitamin D supplements and prevention of cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol.* 2019;34(6):700-5. doi:10.1097/HCO.0000000000000675.
7. Rai V, Agrawal DK. Role of Vitamin D in Cardiovascular Diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(4):1039-59. doi:10.1016/j.ecl.2017.07.009.
8. Sizar O, Khare S, Goyal A, et al. Vitamin D Deficiency. 2021. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
9. Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An Update on Vitamin D Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6573. doi:10.3390/ijms21186573.
10. Izzo M, Carrizzo A, Izzo C, et al. Vitamin D: Not Just Bone Metabolism but a Key Player in Cardiovascular Diseases. *Life (Basel).* 2021;11(5):452. doi:10.3390/life11050452.
11. Jamali N, Sorenson CM, Sheibani N. Vitamin D and regulation of vascular cell function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;314(4):H753-H765. doi:10.1152/ajpheart.00319.2017.
12. Matsui MS. Vitamin D Update [published online ahead of print, 2020 Oct 14]. *Curr Dermatol Rep.* 2020;1-8. doi:10.1007/s13671-020-00315-0.
13. Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, et al. Vitamin D and Cardiovascular Disease: An Updated Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6):2896. doi:10.3390/ijms22062896.
14. Latic N, Erben RG. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6483. doi:10.3390/ijms21186483.
15. Zittermann A, Berthold HK, Pilz S. The effect of vitamin D on fibroblast growth factor 23: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr.* 2021;75(6):980-7. doi:10.1038/s41430-020-00725-0.
16. Reznik EV, Nikitin IG. Mineral and bone disorders in chronic heart failure. *Kardiologiya.* 2018;58(S2):42-62. (In Russ.) Резник Е. В., Никитин И. Г. Минеральные и костные нарушения при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология.* 2018;58(S2):42-62. doi:10.18087/cardio.2429.
17. Kowalówka M, Główna AK, Karaźniewicz-Łada M, et al. Clinical Significance of Analysis of Vitamin D Status in Various Diseases. *Nutrients.* 2020;12(9):2788. doi:10.3390/nu12092788.
18. Krishna SM. Vitamin D as a Protector of Arterial Health: Potential Role in Peripheral Arterial Disease Formation. *Int J Mol Sci.* 2019;20(19):4907. doi:10.3390/ijms20194907.
19. Beketova NA, Kosheleva OV, Vrzhesinskaya OA, et al. Supply of vitamins for patients with type 2 diabetes and obesity in the autumn. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(1):95-101. (In Russ.) Бекетова Н. А., Кошелева О. В., Вржесинская О. А. и др. Обеспеченность витаминами пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением в осенний период. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019;18(1):95-101. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-95-101.
20. Stepanova AP, Karonova TL, Bystrova AA, et al. Role of vitamin D deficiency in type 2 diabetes mellitus and diabetic neuropathy development. *Diabetes Mellitus.* 2018;21(4):301-6. (In Russ.) Степанова А. П., Каронова Т. Л., Быстрова А. А. и др. Роль дефицита витамина D в развитии сахарного диабета 2 типа и диабетической нейропатии. *Сахарный диабет.* 2018;21(4):301-6. doi:10.14341/DM9583.
21. Stepanova AP, Karonova TL. The effect of vitamin D therapy on inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic peripheral polyneuropathy. *Diabetes Mellitus.* 2019;22(5):417-27. (In Russ.) Степанова А. П., Каронова Т. Л. Эффект терапии витамином D на маркеры воспаления у больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической периферической нейропатией. *Сахарный диабет.* 2019;22(5):417-27. doi:10.14341/DM10316.
22. Yankouvskaia LV, Snezhitskiy VA, Mamedov MN. Effect of Cholecalciferol and Diuretics as Components of Combination Antihypertensive Therapy on Plasma Renin Activity and Endothelial Function in Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologiya.* 2017;57(8):34-9. (In Russ.) Янковская Л. В., Снежицкий В. А., Мамедов М. Н. Влияние приема холекальциферола и диуретиков в составе комбинированной антигипертензивной терапии на активность ренина плазмы и функцию эндотелия у лиц с артериальной гипертензией. *Кардиология.* 2017;57(8):34-9. doi:10.18087/cardio.2017.8.10015.
23. Sentsova TB, Vorozhko IV, Chernyak OO, et al. Characteristics of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Carriers of Polymorphic Variants of the VDR Gene With Arterial Hypertension and Obesity. *Kardiologiya.* 2018;58(8):45-9. (In Russ.) Сенцова Т. Б., Ворожко И. В., Черняк О. О. и др. Характеристика ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при полиморфных вариантах гена VDR у больных артериальной гипертензией и ожирением. *Кардиология.* 2018;58(8):45-9. doi:10.18087/cardio.2018.8.10142.
24. Pérez-Hernández N, Aptilon-Duque G, Nostroza-Hernández MC, et al. Vitamin D and its effects on cardiovascular diseases: a comprehensive review. *Korean J Intern Med.* 2016;31(6):1018-29. doi:10.3904/kjim.2015.224.
25. Karonova TL, Andreeva AT, Zlotnikova EK, et al. Vitamin D deficiency and hypertension: what is in common? *Arterial'naya Gipertenziya.* 2017;23(4):275-81. (In Russ.) Каронова Т. Л., Андреева А. Т., Злотникова Е. К. и др. Дефицит витамина D и артериальная гипертензия: что общего? *Артериальная гипертензия.* 2017;23(4):275-81. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-4-275-281.
26. Bogachev RS, Mikhailova LV, Shytova ES, et al. Vitamin D deficiency in patients with acute coronary syndrome. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2019;8(2):12-20. (In Russ.) Богачев Р. С., Михайлова Л. В., Шитова Е. С. и др. Дефицит витамина D у пациентов с острым коронарным синдромом. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2019;8(2):12-20. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-2-12-20.
27. Legarth C, Grimm D, Krüger M, et al. Potential Beneficial Effects of Vitamin D in Coronary Artery Disease. *Nutrients.* 2019;12(1):99. doi:10.3390/nu12010099.
28. Aljefree NM, Lee P, Ahmed F. Knowledge and attitudes about vitamin D, and behaviors related to vitamin D in adults with and without coronary heart disease in Saudi Arabia. *BMC Public Health.* 2017;17(1):266. doi:10.1186/s12889-017-4183-1.
29. Cubbon RM, Lowry JE, Drozd M, et al. Vitamin D deficiency is an independent predictor of mortality in patients with chronic heart failure. *Eur J Nutr.* 2019;58(6):2535-43. doi:10.1007/s00394-018-1806-y.
30. Banerjee D, Jha V. Vitamin D and Cardiovascular Complications of CKD: What's Next? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(6):932-4. doi:10.2215/CJN.12581018.
31. Lim K, Hamano T, Thadhani R. Vitamin D and Calcimimetics in Cardiovascular Disease. *Semin Nephrol.* 2018;38(3):251-66. doi:10.1016/j.semnephrol.2018.02.005.
32. Song JY, Shen TC, Hou YC, et al. Influence of Resveratrol on the Cardiovascular Health Effects of Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6294. doi:10.3390/ijms21176294.
33. Cianciolo G, Cappuccilli M, Tondolo F, et al. Vitamin D Effects on Bone Homeostasis and Cardiovascular System in Patients with Chronic Kidney Disease and Renal Transplant Recipients. *Nutrients.* 2021;13(5):1453. doi:10.3390/nu13051453.
34. Scragg R, Stewart AW, Waayer D, et al. Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease in the Vitamin D Assessment Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2(6):608-16. doi:10.1001/jamacardio.2017.0175.
35. Manson JE, Bassuk SS, Buring JE, et al. Principal results of the Vitamin D and Omega-3 Trial (VITAL) and updated meta-analyses of relevant vitamin D trials. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;198:105522.
36. Zhang D, Cheng C, Wang Y, et al. Effect of Vitamin D on Blood Pressure and Hypertension in the General Population: An Update Meta-Analysis of Cohort Studies and Randomized Controlled Trials. *Prev Chronic Dis.* 2020;17:E03. doi:10.5888/pcd17.190307.
37. Angellotti E, D'Alessio D, Dawson-Hughes B, et al. Effect of vitamin D supplementation on cardiovascular risk in type 2 diabetes. *Clin Nutr.* 2019;38(5):2449-53. doi:10.1016/j.clnu.2018.10.003.
38. Rodriguez AJ, Mousa A, Ebeling PR, et al. Effects of vitamin D supplementation on inflammatory markers in heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep.* 2018;8(1):1169. doi:10.1038/s41598-018-19708-0.
39. Hao Y, Chen Y. Vitamin D levels and vitamin D receptor variants are associated with chronic heart failure in Chinese patients. *J Clin Lab Anal.* 2019;33(4):e22847. doi:10.1002/jcla.22847.
40. Buleu FN, Luca CT, Tudor A, et al. Correlations between Vascular Stiffness Indicators, OPG, and 25-OH Vitamin D3 Status in Heart Failure Patients. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(6):309. doi:10.3390/medicina55060309.
41. Gluba-Brzózka A, Franczyk B, Ciałkowska-Rysz A, et al. Impact of Vitamin D on the Cardiovascular System in Advanced Chronic Kidney Disease (CKD) and Dialysis Patients. *Nutrients.* 2018;10(6):709. doi:10.3390/nu10060709.
42. Borgi L, McMullan C, Wohlhueter A, et al. Effect of Vitamin D on Endothelial Function: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Am J Hypertens.* 2017;30(2):124-9. doi:10.1093/ajh/hpw135.