

БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Лыцова Н.Л.¹, Петелина Т.И.^{1,2}, Гапон Л.И.¹, Авдеева К.С.¹, Быкова С.Г.¹, Суплотов С.Н.²

РОЛЬ ВИТАМИНА D В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

¹Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, 625026, Тюмень, Россия;

²ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 625013, Тюмень Россия

В последние годы накоплены многочисленные данные о патогенетических звеньях формирования артериальной гипертензии. В ряде исследований показано, что дефицит витамина D, ассоциируясь с возрастом, изменением полового гормонального статуса, повышением тонуса ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, дисфункцией эндотелия, нарушением кальциевого обмена, может являться одним из механизмов развития и прогрессирования артериальной гипертензии. Целью обзора явилось обобщение результатов оригинальных отечественных и зарубежных исследований, проспективных наблюдений и метаанализов по взаимосвязи между дефицитом витамина D и артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; витамин D.

Для цитирования: Лыцова Н.Л., Петелина Т.И., Гапон Л.И., Авдеева К.С., Быкова С.Г., Суплотов С.Н. Роль витамина D в патогенезе развития артериальной гипертензии. Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65 (1): 5-10.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-1-5-10>

Lystsova N.L.¹, Petelina T.I.^{1,2}, Gapon L.I.¹, Avdeeva K.S.¹, Bucova S.G.¹, Suplotov S.N.²

THE ROLE OF VITAMIN D IN THE PATHOGENESIS OF THE ARTERIAL HYPERTENSION

¹Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center RAS, 625026, Tyumen, Russia;

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tyumen State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 625013, Tyumen, Russia

In recent years, accumulated numerous data on the pathogenetic links of the formation of arterial hypertension. A number of studies have shown that vitamin D deficiency, associated with age, changes in sex hormonal status, increased tone of the renin-angiotensin-aldosterone system, endothelial dysfunction, and calcium metabolism, can be one of the mechanisms of development and progression of arterial hypertension. The purpose of the review was to summarize the results of the original domestic and foreign studies, prospective observations and meta-analyzes on the relationship between vitamin D deficiency and arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension; vitamin D.

For citation: Lystsova N.L., Petelina T.I., Gapon L.I., Avdeeva K.S., Bucova S.G., Suplotov S.N. The role of vitamin D in the pathogenesis of arterial hypertension. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2020; 65 (1): 5-10 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-1-5-10>

For correspondence: Petelina Tatiana Ivanovna, MD, Leading Researcher of the Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency; e-mail: petelina@infarkta.net

Information about the authors:

Lystsova N.L., <http://orcid.org/0000-0002-3401-6794>

Petelina T.I., <http://orcid.org/0000-0001-6251-4179>

Gapon L.I., <http://orcid.org/0000-0002-3620-0659>

Avdeeva K.S., <http://orcid.org/0000-0002-2134-4107>

Suplotov S.N., <http://orcid.org/0000-0002-1736-4084>

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 21.10.2019
Accepted 20.11.2019

Артериальная гипертензия (АГ) относится к наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеваниям. Экспертное сообщество регулярно создает

рекомендации по определению, диагностике и лечению АГ [1]. В последние годы в качестве неклассического фактора, способного оказывать влияние на риск развития социально значимых заболеваний, включая АГ, рассматривается дефицит витамина D.

Повышенный интерес к витамину D и оценке D-витаминного статуса обусловлен рядом причин, выходящих за пределы традиционных представлений об

Для корреспонденции: Петелина Татьяна Ивановна, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии; e-mail: petelina@infarkta.net

этом витамине. Уникальность витамина D, по сравнению с другими витаминами, связана с многообразным его влиянием на организм в целом и возможностью профилактики и лечения различных заболеваний, так как множество заболеваний у лиц молодого, среднего и пожилого возраста непосредственно ассоциировано с дефицитом или недостаточным количеством витамина D в крови [2].

Термин «витамин D» объединяет группу сходных по химическому составу форм витамина D, относящихся к производным стероидов. В настоящее время витамин D рассматривается как комплекс близких по биологической активности, но не по происхождению, витаминов D₂ (эргокальциферол) и D₃ (холекальциферол). Оба витамина гормонально инертны, но, поступая в печень, они метаболизируются до 25-гидроксихолекальциферола – 25(OH)D₃ (кальцидиола), который является главным циркулирующим метаболитом витамина D, имеет период полураспада 15 дней и служит в качестве основного биомаркера оценки D-витаминного статуса, а далее с помощью кальциферолтранспортирующих белков он поступает в почки и под воздействием паратгормона превращается в 1,25-дигидроксихолекальциферол – 1,25(OH)₂D₃ (кальцитриол), гормональная активность которого в 10-100 раз выше, чем кальцидиола [2,3].

Современные представления о биологических эффектах D-гормона разнообразны. Они связаны с открытием рецептора витамина D (Vitamin D Receptors, или VDR) и его идентификацией практически во всех органах и тканях человеческого организма (молочная железа, кишечник, почки, гладкомышечные клетки и эндотелий сосудов, простата, яичник, головной мозг, кожа и других органах), кроме того, раскрыта его регуляторная (сигнальная) роль в процессах клеточного роста и дифференцировки, апоптоза, иммуномодулирования, ангиогенеза, инициирования системного воспаления путем активирования более 60 генов [2,3].

Также эксперты Международного эндокринологического общества провели анализ доказательной базы по внескелетным эффектам витамина D и считают, что его недостаточность и дефицит ассоциируются с увеличением риска развития некоторых форм онкологий, сердечно-сосудистых патологий, нарушений углеводного обмена, болезней нервной системы, отклонений репродуктивной функции, аутоиммунных заболеваний [2, 4, 5].

Такая специфичность эффектов связана с тем, что наиболее активный метаболит витамина D – кальцитриол активируется только при связывании с высокоаффинным ядерным VDR-рецептором. Широко представленный в тканях и клетках рецептор локализован на плазматических мембранах или в цитоллизе клеток. После связывания с любой формой VDR кальцитриол в виде комплекса перемещается в ядро, где взаимодействует с рецептором цис-ретиноевой кислоты с образованием гетеродимера, что приводит к процессу индуцирования экспрессии генов – мишеней. Таким образом, геномные эффекты кальцитриола принимают участие в разнообразных биологических процессах, включая пролиферацию, дифференциацию клеток, апоптоз,

окислительный стресс, метаболизм стероидов, секрецию инсулина, сигналинг факторов роста, воспаление и иммуномодуляцию, преимущественно за счет модуляции ряда внутриклеточных сигнальных каскадов, а также постгеномной модификации белков [2].

Важно, что в последнее время выявляется высокая распространённость недостаточности и дефицита витамина D у населения всего мира, характерная для всех возрастных групп. Так, данная распространённость составляет 50% в Тайланде и Малазии, 75% в США, 74-83,2% в России, 90% в Японии и Южной Корее. Недостаточность витамина D стала представлять собой пандемию, которая затрагивает преобладающую часть общей популяции, включая детей и подростков, взрослых, беременных и кормящих женщин, женщин в менопаузе, пожилых людей. Необходимо отметить, что в последней группе при наличии остеопорозного перелома распространённость дефицита витамина D может достигать 100% [2].

Новые представления о витамине D, как о мощном стероидном гормоне, привели к существенной переоценке его физиологической роли в организме в разные периоды жизни. Доказано, что достаточный уровень D-гормона необходим на протяжении всей жизни, начиная от внутриутробного развития до самой глубокой старости [3]. Последние эпидемиологические и научные данные свидетельствуют о том, что низкий уровень витамина D, а именно уровень промежуточного метаболита 25-гидрокси Витамина D (25-OH(D)), является биологическим маркером различных возраст-ассоциированных заболеваний. Интересно, что при метаанализе 18 рандомизированных клинических исследований было сделано заключение, что дополнительный прием витамина D при лечении основного заболевания снижает общую смертность [5]. В понимании того, как уровень витамина D влияет на патогенез многих заболеваний, важную роль играет тот факт, что большинство типов клеток организма синтезируют этот витамин [6,7]. Многие эксперты, включая мнение Международного эндокринологического общества (2016), считают, что дефицит витамина D определяется как уровень 25-OH(D) менее 20 нг/мл, его недостаточность – от 20 до 30 нг/мл, а оптимальный уровень – более 30 нг/мл.

Так как сердечно-сосудистые заболевания являются одной из ведущих причин смертности населения не только в России, но и во всем мире, и по прогнозам Всемирной организации здравоохранения в 2030 г. от болезни системы кровообращения умрет около 23,6 млн человек, то необходимо усиливать меры по профилактике и лечению этих заболеваний [4]. В последнее время все больше исследований показывают, что витамин D может играть определенную роль в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. По мнению ряда авторов, низкий уровень витамина D может быть независимым фактором риска сердечно-сосудистых катастроф, а фармакологические дозы витамина D могут оказывать значимые влияния на различные факторы кардиоваскулярного риска (снижать интенсивность воспаления, улучшать эндотелиальную функцию, снижать секрецию инсулина и повышать чувствительность тканей к нему).

Однако результаты интервенционных исследований несколько противоречивы и не позволяют с уверенностью судить о положительном влиянии витамина D на риск возникновения и течение сердечно-сосудистых болезней и все-таки, дальнейшие исследования в этой области перспективны [5 – 8].

Среди болезней системы кровообращения артериальная гипертензия – наиболее распространенное сердечно-сосудистое заболевание. Почти треть взрослого населения всего мира страдают от этой болезни. В возникновении АГ большую роль играют нервно-эмоциональные факторы, пол, возраст, наследственность и семейная предрасположенность, а также условия труда, климатогеографические условия, избыточное питание, малоподвижный образ жизни, курение, травмы и другое [1]. Одним из ключевых звеньев патогенеза АГ является синдром системного воспаления, а витамин D является важным физиологическим медиатором, влияющим на синтез провоспалительных цитокинов, которые продуцируются нейтрофилами, активированными лимфоцитами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками. В норме противовоспалительные цитокины не должны находиться в циркулирующем русле, однако, в ряде случаев они могут появляться, указывая на наличие вялотекущих скрытых воспалительных процессов. Для цитокинов характерна способность проявлять множество биологических эффектов по отношению к различным клеткам мишени, при этом они образуют сложную сеть взаимоотношений [8 – 11]. Доказано, что у лиц со сниженным содержанием витамина D в крови была отмечена достоверная, более высокая распространенность АГ увеличенная на 30 % [3].

В настоящее время обсуждается ряд патогенетических механизмов формирования АГ у женщин. Наличие связи между концентрацией 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови и уровнем АД установлено в результате ряда проспективных наблюдений, а именно Health Professional Follow Up Study, продемонстрировал увеличение риска АГ у женщин по сравнению с общей популяцией в 1,42 раза. Данные исследования Nurses Health Study показали, что исходный уровень витамина D ниже 30 нг/мл ассоциирован с повышением АД в 1,47 раза. Однако, по данным ряда исследований, подобных взаимосвязей выявлено не было [12,13].

Особое внимание уделяется женщинам в перименопаузальный период. Патогенетические механизмы, приводящие к повышению артериального давления у женщин в период перименопаузы, достаточно сложны и многофакторны, и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в этот период увеличивается в 2-3 раза [14].

Установлено, что наступление менопаузы характеризуется снижением уровня женских половых гормонов – эстрогенов и прогестерона, которые играют большую роль в регуляции сосудистого тонуса и АГ. Эстрогены воздействуют на имеющиеся в сосудистой стенке специфические рецепторы половых гормонов и оказывают антипролиферативное влияние на гладкомышечные клетки сосудов, тем самым подавляя секрецию коллагена этими клетками. Кроме

того, эстрогенам присущи эндотелий-зависимый и эндотелий-независимый сосудорасширяющие эффекты, улучшение функции эндотелия и подавление тока кальция через потенциал-зависимые кальциевые каналы. Прогестерон также принимает участие в регуляции тонуса артериол, действуя подобно антагонистам кальция. Наряду с этим, он снижает реабсорбцию натрия вследствие антиальдостеронового действия на уровне почечных канальцев, т.е., по существу, обладает антиминералокортикоидным эффектом [13, 15].

Таким образом, наступление менопаузы, для которой характерно резкое снижение уровня эстрогенов и прогестерона, способствует развитию АГ, определяя особенности клинико-лабораторных проявлений и патогенеза заболевания у данной категории пациенток. Считается, что повышение артериального давления у женщин в постменопаузе обусловлено значительным повышением сосудистого сопротивления, о чем свидетельствует, в частности, наличие тесной положительной корреляционной связи между этими показателями. О значимости женских половых гормонов в развитии АГ говорит и такой факт. Установлено, что существует обратная корреляционная связь между уровнем прогестерона и общим периферическим сосудистым сопротивлением: чем ниже уровень прогестерона, тем выше сопротивление [13].

Кроме этого, возникающая АГ у женщин данной группы характеризуется тем, что у значительного числа пациенток повышена чувствительность к избыточному употреблению соли. Достаточно часто АГ сочетается с избыточной массой тела. Весьма характерны инсулинорезистентность периферических тканей и гиперинсулинемия, которые являются патогенетической основой метаболического сердечно-сосудистого синдрома. Кроме того, у женщин в постменопаузе, особенно при наличии АГ, более высокая распространенность гипертрофии миокарда левого желудочка по сравнению с мужчинами того же возраста. Поэтому женщины в постменопаузе относятся к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений [15].

Наряду со снижением уровня эстрогенов, важным звеном патогенеза АГ у женщин в данный период является активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), где ключевым регулятором её активности является ренин, который является протеолитическим ферментом и при взаимодействии с ангиотензином приводит к образованию ангиотензина I (АТ I). Последний, под воздействием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), быстро превращается в ангиотензин II (АТ II). Физиологический эффект АТ II заключается в запуске атерогенных процессов в организме, таких, как спазм сосудов, пролиферация гладких мышечных клеток, фиброзирование тканей, всплеск свободнорадикального окисления. Следовательно, активация РААС приводит к неблагоприятным изменениям со стороны сердечно-сосудистой системы, а именно влияет на жесткость артериальной стенки, вызывая ее ригидность [15,16].

Кроме того, современные исследования показывают, что имеются данные о взаимосвязи РААС и витамина D. Установлено, что витамин D вызыва-

ет подавление активности РААС за счет торможения активности ренина, а дефицит витамина D или его недостаточность указывают на наличие влияния на механизмы развития АГ. Интересен тот факт, что подавление секреции ренина витамином D через активацию его рецепторов происходит независимо от кальциевого гомеостаза и нарушений водно-солевого обмена [9].

В отдельных научных работах установлены взаимосвязи между уровнем витамина D и цифрами артериального давления. Так, величина систолического артериального давления у пациентов свыше 140 мм рт. ст. соответствовала низким значениям (менее 17 нг/мл) сывороточной концентрации 25-ОН(D). В свою очередь, существуют данные о том, что повышение концентрации витамина D в крови ведет к снижению артериального давления, так у 18 пациентов с мягкой формой АГ, получавших экспозицию ультрафиолета трёхкратно в неделю в течение 1,5 месяцев, уровень 25-ОН(D) вырос на 162%, а артериальное давление снизилось на 6 мм рт.ст. [9, 12].

Так же высокая активность РААС приводит к повышенной выработке фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), который обладает широким спектром эффектов в отношении патогенеза развития сердечно-сосудистых заболеваний. Так, по данным А.В. Наумова, при обследовании 250 пациентов с коморбидными состояниями наибольшая недостаточность витамина D наблюдалась при сочетании АГ, ишемической болезни сердца и сахарного диабета II типа, у этих же больных отмечались и высокие уровни ФНО- α , причем, при сочетании указанных болезней с заболеваниями костно-мышечной системы дегенеративного генеза отмечалось и усугубление недостаточности витамина D, и увеличение концентрации ФНО- α , что подтверждает факт, что витамин D регулирует экспрессию генов, в том числе и синтез провоспалительных цитокинов. Также сводные данные демонстрируют взаимосвязь ФНО- α и индекса окклюзии по фазам (параметр оценки эндотелиальной дисфункции) – $r=0,4$, $p=0,034$. Следовательно, становится очевидной взаимосвязь нарастания недостаточности витамина D в крови и тяжести эндотелиального повреждения, которое опосредуется высокой продукцией ФНО- α при нарастании недостаточности витамина D [5,15,16].

В то же время ряд исследователей указывают на наличие связи между уровнем витамина D и липидным профилем, так как тактика ведения пациентов с АГ зависит не только от значений артериального давления, но и от общего сердечно-сосудистого риска, а оценка уровня липидов крови является обязательным условием при оценке этого риска у лиц с АГ [15].

В работе R. Jorde и соавт. [17] отмечено, что высокие уровни 25-ОН(D) обуславливают значительное ($p<0,05$) снижение уровней триглицеридов (ТГ) и индекса атерогенности. М.Е. Miettinen и соавт. [18] установили прямую корреляционную взаимосвязь уровня 25-ОН(D) с показателями липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и его апобелка (АпоА1) и отрицательную взаимосвязь с уровнями липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и ТГ. Результаты других исследований с проведением коронароангиографии

показали, что уровень 25-ОН(D) имел обратную корреляционную связь с уровнями общего холестерина ($p=0,002$) и ЛПНП ($p<0,001$) и ТГ ($p=0,01$), но и наличие дефицита витамина D опосредованно через нарушения липидного обмена определяло повышенный риск ишемической болезни сердца (OR=1,32, $p=0,004$), в том числе тяжелого течения данного заболевания (OR=1,18, $p=0,05$) [19].

Прием витамина D в дополнение к антигипертензивной терапии у лиц с АГ оказывает положительное влияние на уровень липидов крови, тем самым поддерживая антиатерогенный потенциал крови. Этот факт зафиксирован в ряде работ. Причем длительность приема витамина D отрицательно ассоциирована с уровнем общего холестерина и положительно – с уровнем ЛПВП, соотношением апобелка В (АпоВ) к АпоА1 и их динамикой; уровень 25-ОН(D) положительно ассоциирован с содержанием липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и АпоА1 и их динамикой, а уровень коэффициента атерогенности и АпоВ и соотношение АпоВ/АпоА1 – отрицательно. Таким образом, авторы подтвердили наличие плеiotропного эффекта витамина D и возможность использования витамина D в качестве адьютивной терапии для пациентов с АГ и гиперхолестеринемией, такой эффект предположительно связан с общим метаболическим путем образования холестерина и продукцией витамина D из общего предшественника – 7-дегидрохолестерина [12].

В ряде исследований было показано, что все пациенты с гиперхолестеринемией имели в крови уровень 25-ОН(D) ниже рекомендованных значений, однако значимых корреляционных связей между этими показателями не было отмечено, но в то же время была выявлена достоверная отрицательная корреляция между значениями 25-ОН(D) и концентрацией ЛПНП ($r=-0,3$, $p=0,04$), что уже связано с значительным возрастанием сердечно-сосудистого риска [5].

Стоит обратить внимание на результаты исследований J. Oh и соавт. [20] *in vitro*, изучавших влияние ЛПНП на макрофаги лиц с сахарным диабетом 2 типа и без него в витамин D – содержащей среде. Макрофаги у пациентов с сахарным диабетом подавляли образование пенистых клеток путем снижения поглощения ЛПНП. Когда рецепторы витамина D были удалены в макрофагах лиц с диабетом, ЛПНП вызывали ускоренное формирование пенистых клеток. Это исследование открыло новый механизм, при котором витамин D, активируя свои рецепторы VDR, играет ключевую роль в снижении поглощения ЛПНП макрофагами и, соответственно, в развитии атеросклероза у лиц с сахарным диабетом. Регуляция витамином D синтеза ЛПВП может быть обусловлена модуляцией VDR экспрессии гена АпоА1 в гепатоцитах и энтероцитах. То есть, сигнальный путь VDR может быть потенциальной мишенью в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Изучение статуса витамина D в работах В.В. Дорофейкова и соавт. показало, что с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена не было обнаружено значимых взаимных влияний между уровнем 25-ОН(D) и показателями липидного спектра, но была

отмечена сила связи концентрации 25-ОН(D) с уровнем мозгового натрийуретического пептида (НУП) крови ($r=-0,187$, $p=0,007$) [21]. Уровень НУП значительно различался в группах пациентов с дефицитом витамина D, причем его увеличение последовательно наблюдалось при переходе дефицита и далее к авитаминозу. При этом пациенты с авитаминозом в 1,9 раз более вероятно имели риск повышенного уровня НУП, нежели из группы гиповитаминоза, и в 2,6 раза по сравнению с пациентами, имеющие пониженное содержание 25-ОН(D). По мнению авторов, вероятно, выраженный дефицит витамина D может нарушать минеральный состав и приводить к ослаблению сердечной мышцы, что проявляется повышением уровня НУП в крови и, следовательно, увлечением риска развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

Кроме того, необходимо отметить, что классическая роль витамина D заключается в участии в кальциево-фосфорном обмене и влиянии на минеральную плотность костной ткани. Так витамин D способствует абсорбции кальция в кишечнике и поддерживает необходимые уровни кальция и фосфора в крови для обеспечения минерализации костной ткани и предупреждения гипокальциемической титании. Известно, что увеличение фосфора в крови приводит к снижению уровня кальция в крови, стимулируя выработку паратиреоидного гормона, который, в свою очередь, увеличивает резорбцию и высвобождение фосфора и кальция из костной ткани в кровь, снижая процесс активации витамина D [4].

Доказано, что неадекватно повышенный уровень паратиреоидного гормона увеличивает риск развития АГ. Также, D-дефицит прямым и непрямым путем ведет к увеличению кальцификации сосудов, повышая сердечно-сосудистый риск. Как при первичном гиперпаратиреозе, так и при вторичном, повышенная концентрация паратгормона может способствовать повышению уровня артериального давления. Результаты некоторых исследований подтверждают гипотезу о возможном прямом влиянии паратиреоидного гормона на секрецию ренина и его немаловажную роль в патогенезе развития АГ. Однако существуют и противоположные данные. Так при исследовании эффекта паратиреоидэктомии на сердечно-сосудистый риск у пациентов с мягкой формой первичного гиперпаратиреоза, с одной стороны, не выявили достоверных различий по уровню артериального давления, с другой стороны, обнаружили повышение артериального давления после оперативного удаления паратиромы у пациентов с первичным гиперпаратиреозом и АГ [9].

В настоящее время активно изучается не только роль дефицита витамина D, но и вклад носительства полиморфных вариантов гена его рецептора в развитии патологических состояний [21]. Хорошо известно, что АГ является многофакторным полигенным заболеванием, и эндотелиальные рецепторы витамина D могут играть важную роль в регуляции эндотелиальной функции и АД. Так установлено, что некоторые полиморфизмы гена рецептора витамина D могут быть ассоциированы с ГЛЖ, атеросклерозом и АГ [22].

Кроме того, необходимо отметить тот факт, что носительство некоторых полиморфизмов гена рецептора витамина D ассоциировано со снижением биодоступности оксида азота (NO), вследствие снижения экспрессии эндотелиальной NO-синтазы, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, повышению сосудистой жесткости, структурному ремоделированию аорты, а также систолической и диастолической дисфункции, независимо от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [23 – 25].

Отечественные исследования в данной области единичны и не могут в полной мере отражать истинных взаимосвязей между уровнем обеспеченности витамином D, носительством полиморфизмов гена рецептора витамина D и риском развития как АГ, так и других заболеваний сердечно-сосудистой системы в российской популяции. Однако с учетом повышения внимания к данной проблеме, вероятность получения новой информации в ближайшее время высока [25].

Обобщая имеющиеся данные, можно заключить, что оценка D-витаминного статуса при сердечно-сосудистых заболеваниях, в частности, при артериальной гипертензии, сохраняет свою актуальность. Решение данной проблемы должно быть направлено на более широкое внедрение определения уровня витамина D в клинической практике, особенно у женщин, с целью обеспечения персонализированного подхода к терапии артериальной гипертензии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 10-11,17-24 см. REFERENCES)

1. Чазова И.Е. Артериальная гипертензия в свете современных рекомендаций. *Терапевтический архив*. 2018; 9: 47.
2. Мойсеенок А.Г., Кучер А.С., Янковская Л.В., Гуринович В.А., Мойсеенок Е.А., Ровбуль Т.И. и соавт. Витамин D – расширение биохимических функций и возможности коррекции витаминного и кальциевого гомеостаза. В сборнике: Биогеохимия химических элементов и соединений в природных средах. Материалы II Международной школы-семинара для молодых исследователей, посвященной памяти профессора В.Б. Ильина. Беларусь, Минск; 2016: 109-23. <https://elibrary.ru/item.asp?id=32343558>
3. Калинин С.Ю., Жиленко М.И., Д.А. Гусакова и соавт. Витамин D и репродуктивное здоровье женщин. *Проблемы репродукции*. 2016; 4: 28-31.
4. Акасов Р. Оценка, профилактика и лечение дефицита витамина D: рекомендации для клинической практики. *Лабораторная медицина*. 2013; 13: 94-6.
5. Наумов А.В. Гормон D3 как витамин для коморбидных состояний: кому, когда и как? *Трудный пациент*. 2018; 16(3): 20-8.
6. Плудовски П., Карчмаревич Э., Бфйер М. и соавт. Практические рекомендации по поступлению витамина D и лечение его дефицита в Центральной Европе – рекомендуемое потребление витамина D среди населения в целом и в группах риска по дефициту витамина D. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2014; 2: 109-18.
7. Рунова Г.Е., Теряева Н.Б., Фадеев В.В., Стериополо Н.А. Нерешенные вопросы при оценке статуса витамина D. *Лабораторная служба*. 2017; 6 (3): 113.
8. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Индивидуальная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Позиция европейских кардиологических обществ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017; 6(1): 4-7.

BIOCHEMISTRY

9. Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Роль витамина D в развитии артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012; 11 (3): 77-82.
12. Кежун Л.В., Янковская Л.В., Ляликов С.А., Курбат М.Н. Суточный профиль артериального давления при восполнении дефицита/недостаточности витамина D у женщин с артериальной гипертензией в раннем постменопаузальном периоде. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2014; 3: 112-6.
13. Майчук Е.Ю., Юренева С.В., Печенкина И.В., Мартынов В.И. Особенности формирования артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе. *Российский медицинский журнал*. 2003; 9: 540.
14. Лопатина О.В., Балан В.Е., Ткачева О.Н. и соавт. Факторы женского здоровья с точки зрения репродуктивной системы и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Альманах клинической медицины*. 2015; 37: 111-7.
15. Авдеева К.С., Петелина Т.И., Гапон Л.И., Мусихина Н.А., Зуева Е.В. Особенности артериальной гипертензии у женщин с абдоминальным ожирением в постменопаузе: роль маркеров воспалительной реакции, лептина и женских половых гормонов в патогенезе ригидности сосудистой стенки. *Сибирский медицинский журнал*. 2019; 3 (34) :103-13.
16. Кежун Л.В., Янковская Л.В. Роль ренин-ангиотензальдостероновой системы и витамина D в развитии артериальной гипертензии у женщин в перименопаузальном периоде (обзор литературы). *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2013;1:14-7.
21. Дорофейков В.В., Иванов В.И., Кайстрия И.В. Статус витамина D у пожилых жителей и спортсменов в Северо-западном регионе России. *Лабораторная служба*. 2017; 6(13): 113.
25. Каронова Т.Л., Андреева А.Т., Злотникова Е.К., Гринева Е.Н. Недостаточность витамина D и артериальная гипертензия: что общего? *Артериальная гипертензия*. 2017; 23 (4): 275-81.
- eties. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16 (1): 4-7. (in Russian)
9. Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N. The role of vitamin D in the development of arterial hypertension. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012; 11 (3): 77-82. (in Russian)
10. Norman P.E., Powell J.T. Vitamin D and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2014;114: 379-93.
11. Lin Z., Li W. The roles of vitamin D and its analogs in inflammatory diseases. *Curr. Top. Med. Chem*. 2016;114:1242-61.
12. Kezhun L.V., Yankovskaya L.V. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system and vitamin D in the development of arterial hypertension in women in the perimenopausal period (literature review). *Journal Grodninskogo gosudarstvennogo meditsinskogo Universiteta*. 2013;1: 14-7.
13. Maychuk E.Yu., Yureneva S.V., Pechenkina I.V., Martynov V.I. Features of the formation of arterial hypertension in postmenopausal women. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2003; 9: 540. (in Russian)
14. Lopatina O.V., Balan V.E., Tkacheva O.N. et al. Factors of female health in terms of the reproductive system and the risk of developing cardiovascular diseases. *Almanakh Klinicheskoy Meditsiny*. 2015; 37: 111-7. (in Russian)
15. Avdeeva K.S., Petelina T.I., Gapon L.I., Musikhina N. A., Zueva E.V. Features of arterial hypertension in women with abdominal obesity in postmenopausal women: the role of markers of the inflammatory reaction, leptin and female sex hormones in the pathogenesis of vascular wall rigidity. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2019; 3 (34): 103-13. (in Russian)
16. Kezhun L.V., Yankovskaya L.V., Lyalikov S.A., Kurbat M.N. Daily blood pressure profile in replenishing vitamin D deficiency / deficiency in women with arterial hypertension in the early postmenopausal period. *Journal Grodninskogo gosudarstvennogo meditsinskogo Universiteta*. 2014; 3: 112-6.
17. Jorde R., Hutchinson Y., Emaus N., Grimnes G. High serum 25-OH vitamin D concentrations are associated with a favorable serum lipid profile. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2012;64(12): 1457-64.
18. Miettinen M.E., Kinnunen L., Leiviska J., Keinonen-Kiukaanniemi S., Korpi-Hyovalti E., Oksa Y. et al. Association of serum 25-OH vitamin D with lifestyle factors and metabolic and cardiovascular disease markers: populations-based cross-sectional study (FinD2D). *PLoS One*. 2014; 9(7): e1000235.
19. Verdoia M., Schaffer A., Sartori C., Barbieri L., Cassetti E., Marino P. et al. Vitamin D deficiency is independently associated with the coronary artery disease. *Eur. J. Clin. Invest*. 2014; 44(7): 634-42.
20. Oh J., Weng S, Felton S.K., Bhandare S., Riek A., Batler B., Proctor B.M., et al. 25 (OH)₂ vitamin D inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2009;120: 687-98.
21. Dorofeykov V.V., Ivanov V.I., Kaistrya I.V. Vitamin D status in elderly residents and athletes in the North-West region of Russia. *Лабораторная служба*. 2017; 6(13): 113. (in Russian)
22. Dilmeç F., Uzer E., Akkafa F., Kose E. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphism. *Gene*.2004;338(2):143-56.
23. Solak Y., Covic A., Kanbay M. What do we know and do not know about vitamin D. A causal association between vitamin D receptor genetic polymorphism and hypertension. *J.Clin Hypertens*.2014;16(9): 627-8.
24. Andrukhoва O., Slavic S., Zeitz U., Riesen S.C., Heppelmann M.S. Vitamin D is a regulator of endothelial nitric oxide synthase and arterial stiffness in mice. *Mol. Endocrinol*.2014;28(1): 53-64.
25. Karonova T.L., Andreeva A.T., Zlotnikova E.K., Grineva E.N. Vitamin D deficiency and hypertension what is in common? *Артериальная гипертензия*. 2017; 23(4): 275-81. (in Russian)

Поступила 21.10.19

Принята к печати 20.11.19