

УДК 616.12:616.391
DOI: 10.36979/1694-500X-2024-24-5-151-157

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ш.Ш. Хасанова, И.С. Сабиров

Аннотация. Дефицит витамина D наблюдается во всем мире. Это явление характеризуется как проблема общественного здравоохранения, поскольку низкие концентрации этого витамина связаны с патогенезом ряда хронических заболеваний. Несколько исследований показали, что витамин D участвует в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, и предоставили доказательства того, что он играет важную роль в снижении сердечно-сосудистого риска. Он может участвовать в регуляции экспрессии генов через присутствие рецепторов витамина D в различных клетках, регуляции кровяного давления (через ренин-ангиотензиновую систему) и модуляции роста и пролиферации клеток, включая гладкомышечные клетки сосудов и кардиомиоциты. Определение правильных механизмов и взаимосвязей между витамином D и такими заболеваниями может иметь важное значение для ухода за пациентами.

Ключевые слова: витамин D; сердечно-сосудистые заболевания; гипертоническая болезнь; атеросклероз; эндотелиальная дисфункция; 25-гидроксивитамин D.

D-ВИТАМИНИНИН ЖЕТИШСИЗДИГИ ЖАНА ЖҮРӨК-КАН ТАМЫР ООРУЛАРЫ

Ш.Ш. Хасанова, И.С. Сабиров

Аннотация. D-витамининин жетишсиздиги дүйнө жүзү боюнча байкалат. Бул көрүнүш коомдук саламаттыкты сактоо көйгөйү катары мүнөздөлөт, анткени бул витаминдин аз концентрациясы бир катар өнөкөт оорулардын патогенезине байланыштуу. Бир нече изилдөөлөр көрсөткөндөй, D-витамини жүрөк-кан тамыр ооруларынын өнүгүшүнө катышат жана ал жүрөк-кан тамыр коркунучун азайтууда маанилүү роль ойнойт. Ал ар кандай клеткаларда Протеиндик рецепторлордун болушу, кан басымын жөнгө салуу (ренин-Ангиотензин системасы аркылуу) жана клеткалардын өсүшүн жана көбөйүшүн модуляциялоо аркылуу гендин экспрессиясын жөнгө салууга катыша алат. D-витамини менен мындай оорулардын ортосундагы туура механизмдерди жана мамилелерди аныктоо пациенттерге кам көрүү үчүн маанилүү болушу мүмкүн.

Негизги сөздөр: D-витамини; жүрөк-кан тамыр оорулары; жүрөк кан басымы; атеросклероз; эндотелий дисфункциясы; 25-гидроксивитамин D.

VITAMIN D DEFICIENCY AND CARDIOVASCULAR DISEASES

Sh.Sh. Khasanova, I.S. Sabirov

Abstract. Vitamin D deficiency is observed all over the world. This phenomenon is characterized as a public health problem, since low concentrations of this vitamin are associated with the pathogenesis of a number of chronic diseases. Several studies have shown that vitamin D is involved in the development of cardiovascular diseases, and have provided evidence that it plays an important role in reducing cardiovascular risk. It can participate in the regulation of gene expression through the presence of vitamin D receptors in various cells, the regulation of blood pressure (through the renin-angiotensin system) and the modulation of cell growth and proliferation, including vascular smooth muscle cells and cardiomyocytes. Determining the correct mechanisms and relationships between vitamin D and such diseases can be important for patient care.

Keywords: vitamin D; cardiovascular diseases; hypertension; atherosclerosis; endothelial dysfunction; 25-hydroxyvitamin D.

Введение. Витамин D – это жирорастворимый витамин, исторически известный как молекула. Дефицит витамина D может привести к заболеваниям костей, в первую очередь к рахиту. Открытие витамина D датируется первой половиной XX века, и несмотря на то, что его до сих пор называют витамином, хорошо известно, что он действительно является прогормоном со сложной эндокринной регуляцией [1]. Низкие уровни витамина D часто наблюдаются среди представителей всех этнических групп и возрастных групп, встречаясь у 30–50 % населения [2]. Существуют также исследования, где сообщалось о связи между дефицитом витамина D и другими заболеваниями, например, мышечной слабостью, рассеянным склерозом, сахарным диабетом (СД), артериальной гипертензией (АГ), метаболическим синдромом, раком, аутоиммунными заболеваниями, сердечно-

сосудистыми заболеваниями (ССЗ), а также переломами бедра или позвонков в более позднем возрасте [3–5].

Источники витамина D и его метаболизм. Основным источником витамина D является кожный синтез, вклад пищевых источников менее заметен, поскольку продукты, содержащие витамин D, обычно не являются ежедневной частью большинства диет. Национальный институт здравоохранения представил данные содержания витамина D в продуктах питания (<https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/#h3>) (таблица 1). Вот почему часто необходимо назначать добавки витамина D людям, которые испытывают дефицит витамина D из-за ограниченного пребывания на солнце или когда синтез витамина D в коже снижается (например, у пожилых людей) [6].

Таблица 1 – Содержание витамина D в некоторых продуктах питания

Еда	Мкг на порцию	МЕ на порцию
Масло печени трески, 1 столовая ложка	34,0	1360
Форель (радужная), выращенная на ферме, приготовленная, 3 унции	16,2	645
Лосось (нерка), приготовленный, 3 унции	14,2	570
Грибы белые, сырые, нарезанные ломтиками, подвергнутые воздействию ультрафиолета, 1/2 стакана	9,2	366
Молоко, 2 % молочного жира, обогащенное витамином D, 1 чашка	2,9	120
Соевое, миндальное и овсяное молоко, обогащенное витамином D, 1 чашка	2,5–3,6	100–144
Готовая к употреблению каша, обогащенная 10%-й дневной нормой витамина D, 1 порция	2,0	80
Сардины (атлантические), консервированные в масле, без жидкости, 2 сардины	1,2	46
Яйцо, 1 большое, омлет**	1,1	44
Печень говяжья, тушеная, 3 унции	1,0	42
Тунец (легкий), консервированный в воде, слитый, 3 унции	1,0	40
Сыр, чеддер, 1,5 унции	0,4	17
Грибы портобеллы, сырые, нарезанные кубиками, 1/2 стакана	0,1	4
Куриная грудка, жареная, 3 унции	0,1	4
Говядина, фарш, 90 % постная, жареная, 3 унции	0	1,7
Брокколи, сырая, нарезанная, 1/2 стакана	0	0
Морковь, сырая, нарезанная, 1/2 стакана	0	0
Миндаль, жареный, 1 унция	0	0
Яблоко, большое	0	0
Банан, большой	0	0
Рис, коричневый, длиннозерный, приготовленный, 1 стакан	0	0
Цельнозерновой хлеб, 1 ломтик	0	0
Чечевица вареная, 1/2 стакана	0	0
Семечки подсолнечника, жареные, 1/2 стакана	0	0

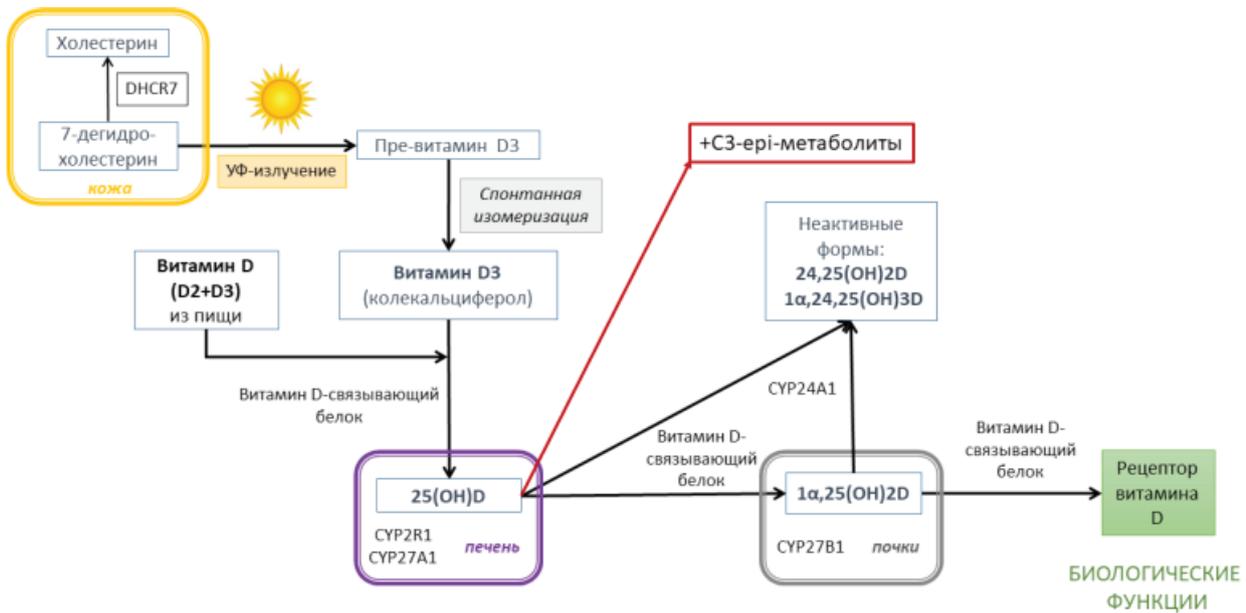


Рисунок 1 – Синтез и метаболизм витамина D [9]

Метаболизм витамина D уникален, поскольку его можно принимать внутрь, а также синтезировать в коже человека под действием солнечного ультрафиолетового излучения В (рисунок 1). Потребление необогащенных продуктов обычно невелико. Хотя кожный синтез очень эффективен, он также низок или даже незначителен в зимнее полугодие на географических широтах 35° (или юга) и за его пределами [7]. Факторы как диеты, так и образа жизни способствуют высокой распространенности недостаточного статуса витамина D во всем мире. Жировая ткань и скелетные мышцы являются основными местами хранения витамина D [8].

Двумя основными химическими структурами витамина D являются холекальциферол (витамин D₃) и эргокальциферол (витамин D₂). Существует несколько экзогенных способов получения витамина D, включая диетические источники, такие как жирная рыба (витамин D₃), грибы (витамин D₂) или обогащенные продукты (витамин D₂ и витамин D₃) [9]. Однако потребление витамина D с пищей обеспечивает лишь незначительную часть общего ежедневного потребления человеком. Основным источником витамина D является его производство в слоях кожи под воздействием солнечных ультрафиолетовых лучей В, особенно в спектральном

диапазоне 290–320 нм. Это пример фотохимического процесса, который не требует участия ферментов и который приводит к превращению 7-дегидрохолестерина в превитамин D. После этого превитамин D подвергается изомеризации в витамин D через термочувствительную непроницаемую структуру в каталитический процесс. Однако витамин D биологически неактивен, поскольку для превращения в активную форму, которая способна активировать рецепторы витамина D, требуются дальнейшие этапы гидроксирования.

В зависимости от состояния костей рекомендуемая норма потребления витамина D (охватывающая потребности ≥ 97,5 % населения) составляет 600 МЕ/сут для лиц в возрасте от 1 до 70 лет и 800 МЕ/сут для лиц старше 70 лет, что соответствует сывороточному уровню. Уровень 25-гидроксивитамина D 20 нг/мл или выше (≥ 50 нмоль/л) в условиях минимального пребывания на солнце [10].

Витамин D транспортируется в печень, переносясь в кровоток витамин-D-связывающим белком, где он гидроксилируется до 25-гидроксированного витамина D (25(OH)D). Ответственным ферментом является CYP2R1, расположенный в эндоплазматическом ретикулине печени, который может 25-гидроксировать



Рисунок 2 – Основные гипотетические механизмы, лежащие в основе связи между витамином D и ССЗ (адаптировано из Haider F. и соавт. 2023)

либо витамин D₂, либо витамин D₃. Интересно, что CYP27A1 проявляет аналогичную ферментативную активность, но распространяется по всему организму и не способен 25-гидроксировать витамин D₂. Другими ферментами, оказывающими действие 25-гидроксилазы, особенно в отношении внепеченочной продукции витамина D, являются CYP3A4, CYP2J3 и CYP2J2. В любом случае, CYP2R1, несомненно, является основным игроком [1, 11]. Гормонально активная форма витамина D образуется в результате дополнительного гидроксирования атома углерода C1 в проксимальных почечных канальцах, что приводит к выработке 1,25-гидроксированного витамина D (1,25(OH)D). За этот этап метаболизма отвечает CYP27B1; хотя основная экспрессия преобладает в почках, она также обнаружена и в других местах, включая плаценту, моноциты и макрофаги [11].

Витамин D и сердечно-сосудистые заболевания. Рецепторы витамина D широко экспрессируются в организме человека, в том числе в раковых клетках, а также в печени, почках и сердечно-сосудистой системе (ССС) [12]. Влияние витамина D на здоровье ССС можно измерить по новым и классическим детерминантам сердечно-сосудистого риска или по прямому влиянию на кардиоваскулярную систему [13]. Все больше данных подчеркивает связь между витамином D и ССС (рисунок 2).

Недавно было подтверждено, что витамин-D связывающий белок экспрессируется как в эндотелиальных клетках сосудов, так

и в кардиомиоцитах, модулируя их митохондриальный метаболизм, гомеостаз кальция и продукцию эндотелиальных металлопротеаз [14]. С помощью экспериментальных моделей было продемонстрировано, что витамин D обладает многочисленными сердечно-сосудистыми эффектами, такими как антигипертрофические свойства, ингибирование пролиферации кардиомиоцитов, стимуляция пролиферации гладкомышечных клеток, экспрессия эндотелиального фактора роста, а также ингибирование выброса натрийуретических пептидов и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Активация витамин-связывающего белка посредством кальцитриола или его аналогов может напрямую препятствовать экспрессии ангиотензина I и локальной продукции ангиотензина II в миокарде, ткани почек и почечных артериях. Кроме того, обнаружено, что витамин D стимулирует экспрессию ангиотензинпревращающего фермента-2, который расщепляет ангиотензин II на ангиотензин 1-7. Он также противодействует чрезмерному уровню ангиотензина II и, следовательно, способствует антигипертензивному, антифиброзному и противовоспалительному действию ангиотензина 1-7 [13].

Кроме того, витамин D контролирует экспрессию специфических металлопротеиназ и ингибиторов металлопротеиназ, которые способствуют развитию сердечной недостаточности (СН). Несмотря на прямое воздействие, витамина D может оказывать косвенное влияние на ССС через влияние на детерминанты

сердечно-сосудистого риска. Дефицит витамина D связан с развитием АГ, СД 2-го типа и дислипидемии [15]. Недавняя публикация показала, что низкие уровни 25-ОНD в сыворотке связаны с высоким риском ССЗ, включая мозговой инсульт, СН и общую сердечно-сосудистую смертность [16].

В настоящее время различные данные демонстрируют связь между витамином D и развитием атеросклероза, вероятно, опосредованную модуляцией иммунного ответа [17]. Эти взаимодействия объясняются экспрессией гидроксилаз VDR, CYP27B1 и CYP27A1 в иммунных клетках. Активация витамина D связана с последним, который играет важную роль в качестве паракринного/аутокринного модулятора патобиологии атеросклеротических бляшек [13]. Недавнее исследование показало, что ежедневное введение 2000 МЕ и 800 МЕ витамина D снижало среднее систолическое артериальное давление (АД) в течение двухлетнего периода наблюдения [18]. Также было проведено проспективное когортное исследование, продемонстрировавшее значительную связь между более низкой концентрацией 25(ОН)D в сыворотке и увеличением смертности от всех причин среди взрослых с АГ. Кроме того, исследование показало, что прием добавок витамина D имел сильную и значительно положительную корреляцию со снижением смертности от ССЗ и всех причин среди гипертоников без СД или ССЗ. Эта положительная корреляция предполагает, что прием добавок витамина D потенциально может быть эффективной стратегией снижения риска смертности в этой конкретной группе людей [19].

Активация витамин-D-связывающего белка также запускает антиатеросклеротический механизм путем ингибирования экспрессии гена ядерного фактора, энхансера легкой цепи каппа-активированных В-клеток. Это приводит к снижению регуляции провоспалительных, а также протромбогенных цитокинов, таких как интерлейкин-6, и повышению регуляции интерлейкина-10 и тромбомодулина. Ингибируя образование пенистых клеток, эта модуляция функции эндотелия подавляет кальцификацию сосудов и препятствует образованию атеросклеротических бляшек [13, 16].

Метаанализ рандомизированных клинических исследований (РКИ) влияние добавок витамина D на липидный профиль показывает, что добавление витамина D улучшило уровень общего холестерина в сыворотке, холестерина ЛПНП и триглицеридов, но не уровень холестерина ЛПВП. Пациентам с риском ССЗ может быть полезно пройти клиническое обследование на наличие гиперхолестеринемии и дефицита витамина D, а врачи могут рассмотреть возможность дополнения регулярного лечения холестерина витамином D у пациентов с дефицитом витамина D [20]. Положительное влияние витамин-D-связывающего белка на липидный профиль можно объяснить тем, что витамин D вызывает дезактивацию липогенных генов, поскольку ген фактора транскрипции, связывающего регуляторные элементы стерола, контролирует синтез липидов [21].

Экспериментальные исследования показали, что $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ ингибирует дифференцировку адипоцитов, что приводит к снижению уровней ТГ, синтезу новых жирных кислот и усилению β -окисления жирных кислот. Кроме того, витамин D играет роль в смягчении жесткости артерий, снижении активности РААС и воспалительных цитокинов, а также повышает активность фермента липопротеин-липазы [22].

Dibaba (2019) провел систематический обзор и метаанализ, объединив взрослых с избыточной массой тела и ожирением (без метаболического синдрома) в 41 РКИ со средней дозой 2795 МЕ (диапазон 20–8570 МЕ; в среднем 6,9 месяца) [20]. Преимущества приема добавок включали снижение уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-Х) и уровня ТГ. Аналогичным образом, Салекзамани и др. (2016) обнаружили значимое снижение уровня ТГ (269–242 мг/дл) через 4 месяца ($p < 0,001$) [23–25]. В одном метаанализе не наблюдалось влияния витамин-D-связывающего белка на липидный профиль у взрослых с метаболическим синдромом [24, 25].

Заключение. Гиповитаминоз D наблюдается во всем мире, и несколько исследований продемонстрировали тесную связь между уровнем витамина D и ССЗ. Пищевых источников

витамина D немного, и недостаток витаминизации пищевых продуктов в некоторых странах, связанный с низким уровнем синтеза витамина D в коже, усиливает недостаточность и дефицит витамина D. Более того, понимание точных механизмов, посредством которых 25(OH)D или активная форма 1,25(OH)2D3 регулируют РААС, а также пролиферацию и рост клеток, и эндотелиальные клетки, остается неполным. В настоящее время рекомендуется сочетать здоровое питание и активный образ жизни как лучшую стратегию для улучшения статуса витамина D и укрепления здоровья сердечно-сосудистой системы. В связи с этим определение взаимосвязи между уровнем витамина D и ССЗ является важным вопросом для рассмотрения и требует дальнейшего изучения.

Поступила: 01.04.24; рецензирована: 15.04.24;
принята: 17.04.24.

Литература

1. *Voltan G., Cannito M., Ferrarese M. et al.* Vitamin D: An Overview of Gene Regulation, Ranging from Metabolism to Genomic Effects // *Genes* (Basel). 2023; 14 (9): 1691. DOI: 10.3390/genes14091691.
2. *Amrein K., Scherkl M., Hoffmann M. et al.* Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide // *Eur J Clin Nutr.* 2020; 74 (11): 1498–1513. DOI: 10.1038/s41430-020-0558-y.
3. *Zhou A., Selvanayagam J., Hyppönen E.* Non-linear Mendelian randomization analyses support a role for vitamin D deficiency in cardiovascular disease risk // *Eur Heart J.* 2022; 43 (18): 1731–1739. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab809.
4. *Costenbader K.H.* Vitamin D and fish oil supplements and risk of autoimmune disease // *BMJ.* 2022; 376: o243. DOI: 10.1136/bmj.o243.
5. *Mailhot G., White J.H.* Vitamin D and Immunity in Infants and Children // *Nutrients.* 2020; 12 (5): 1233. DOI: 10.3390/nu12051233.
6. *Dominguez L.J., Farruggia M., Veronese N. et al.* Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment // *Metabolites.* 2021; 11 (4): 255. DOI: 10.3390/metabo11040255.
7. *Holick M.F.* Sunlight. UV Radiation. Vitamin D, and Skin Cancer: How Much Sunlight Do We Need? // *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1268: 19–36. DOI: 10.1007/978-3-030-46227-7_2.
8. *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.
9. Дефицит витамина D: клинические рекомендации РАЭ, 2021 г.
10. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Ross A.C., Taylor C.L., Yaktine A.L., Del Valle H.B. editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. PMID: 21796828.
11. *Saponaro F., Saba A., Zucchi R.* An Update on Vitamin D Metabolism // *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 8;21(18):6573. DOI: 10.3390/ijms21186573.
12. *Warwick T., Schulz MH., Gilsbach R. et al.* Nuclear receptor activation shapes spatial genome organization essential for gene expression control: lessons learned from the vitamin D receptor // *Nucleic Acids Res.* 2022; 50 (7): 3745–3763. DOI: 10.1093/nar/gkac178.
13. *Haider F., Ghafoor H., Hassan O.F. et al.* Vitamin D and Cardiovascular Diseases: An Update // *Cureus.* 2023; 15 (11): e49734. DOI: 10.7759/cureus.49734.
14. *Gouni-Berthold I., Berthold H.K.* Vitamin D and Vascular Disease // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2021; 19: 250–268. DOI: 10.2174/1570161118666200317151955.
15. *Zittermann A., Trummer C., Theiler-Schwetz V. et al.* Vitamin D and cardiovascular disease: an updated narrative review // *Int J Mol Sci.* 2021; 22:2896.
16. *Latic N., Erben R.G.* Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure // *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21:6483. DOI: 10.3390/ijms21186483.
17. *Condoleo V., Pelaia C., Armentaro G. et al.* Role of vitamin D in cardiovascular diseases // *Endocrines.* 2021; 2: 417–426.
18. *Abderhalden L.A., Meyer S., Dawson-Hughes B. et al.* Effect of Daily 2000 IU versus 800 IU Vitamin D on Blood Pressure among Adults Age 60 Years and Older: A Randomized Clinical Trial // *Am. J. Clin. Nutr.* 2020; 112: 527–537. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa145.

19. *Ye H., Li Y., Liu S.* Association between serum 25-hydroxyvitamin D and vitamin D dietary supplementation and risk of all-cause and cardiovascular mortality among adults with hypertension // *Nutr J.* 2024 Mar 9; 23 (1): 33. DOI: 10.1186/s12937-024-00914-8.
20. *Dibaba D.T.* Effect of vitamin D supplementation on serum lipid profiles: a systematic review and meta-analysis // *Nutr Rev.* 2019; 77 (12): 890–902. DOI: 10.1093/nutrit/nuz037.
21. *Chattranukulchai S.P., Nimitphong H.* Vitamin D and visceral obesity in humans: what should clinicians know? // *Nutrients.* 2022; 14: 3075.
22. *Melguizo-Rodríguez L., Costela-Ruiz V.J.* Role of vitamin D in the metabolic syndrome // *Nutrients.* 2021; 13:830. DOI: 10.3390/nu13030830.
23. *Salekzamani S., Mehralizadeh H., Ghezel A.* Effect of high-dose vitamin D supplementation on cardiometabolic risk factors in subjects with metabolic syndrome: A randomized controlled double-blind clinical trial // *J. Endocrinol. Investig.* 2016; 39: 1303–1313.
24. *Al Anouti F., Abboud M., Papandreou D.* Effects of vitamin D supplementation on lipid profile in adults with the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Nutrients.* 2020; 12: 3352. DOI:0.3390/nu12113352.
25. *Aquino S., Cunha A., Gomes Lima J.* Effects of vitamin D supplementation on cardiometabolic parameters among patients with metabolic syndrome: A systematic review and GRADE evidence synthesis of randomized controlled trials // *Heliyon.* 2023 Oct 12; 9 (11): e20845. DOI: 10.1016/j.heliyon. 2023.e20845.