

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D

О.М. Драпкина, Р.Н. Шепель*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Представлен обзор клинических исследований, свидетельствующих о внекостном (плейотропном) влиянии витамина D с детальным описанием патогенетических путей реализации указанных эффектов. С учетом данных современных исследований рассматривается связь витамина D с сердечно-сосудистыми заболеваниями, болезнями почек, нарушениями иммунной и нервной систем, старением.

Ключевые слова: витамин D, плейотропные эффекты, старение, теломеры, теломераза, сердечно-сосудистые заболевания.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(2):227-233

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-227-233>

Pleiotropic effects of vitamin D

O.M. Drapkina, R.N. Shepel*

State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Review of clinical studies showing the pleiotropic effect of vitamin D with a detailed description of pathogenetic ways to implement these effects is presented. Relation of vitamin D with cardiovascular diseases, kidney diseases, disorders of the immune and nervous systems, aging is discussed according to results of current researches.

Keywords: vitamin D, pleiotropic effects, aging, telomeres, telomerase, cardiovascular diseases.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(2):227-233

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-227-233>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): r.n.shepel@mail.ru

Введение

Витамин D известен медицинской науке около ста лет, при этом только в последние 20 лет стало понятно, что его биологические эффекты выходят далеко за рамки обмена кальция и фосфора. Открытие и изучение метаболитов витамина D в корне изменило научные представления о его влиянии на организм человека. Наряду с общеизвестными патологическими состояниями и заболеваниями, такими как рахит, остеопороз, остеомаляция и др. обнаружены новые механизмы влияния витамина D на физиологические процессы в различных органах и системах.

В настоящей статье проведен обзор клинических исследований, свидетельствующих о внекостном (плейотропном) влиянии витамина D и детально описаны патогенетические пути реализации указанных эффектов.

Витамин D и заболевания сердечно-сосудистой системы

Уровень витамина D в сыворотке крови рассматривается как независимый предиктор сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Установлена связь между сывороточной концентрацией витамина D и риском развития атеросклероза, ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), артериальной гипертензией (АГ) и заболеванием периферических сосудов [2-3]. Двукрат-

ное увеличение концентрации метаболита витамина D 25-гидроксикальциферола [25(OH)D] в плазме крови ассоциировано со снижением смертности на 20% от заболеваний сердечно-сосудистой системы и снижением общей смертности на 23% [4]. Увеличение уровня 25(OH)D до 30-60 нг/мл позволяет снизить риск инфаркта миокарда у мужчин до 30-50%, а риск облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей – на 80% [5-6].

Эндотелий является главным регулятором сосудистого гомеостаза и оказывает влияние на вазоконстрикцию, вазодилатацию, пролиферацию гладкомышечных клеток, воспаление, тромбообразование и фибринолиз [7]. При повреждении данного слоя сосудистой стенки возникает эндотелиальная дисфункция, которая имеет определяющее значение в развитии атеросклероза. Протективная роль витамина D в снижении риска развития атеросклероза заключается в следующих эффектах: 1) увеличение количества эндотелиального оксида азота; 2) ингибирование агрегации и адгезии тромбоцитов и лейкоцитов; 3) уменьшение окислительного стресса; 4) влияние на мышечный тонус сосудов; 5) уменьшение синтеза метаболитов, оказывающих сосудосуживающее действие; 6) ингибирование высвобождения провоспалительных цитокинов; 7) модулирование иммунного ответа; 8) ингибирование пролиферации и миграции сосудистых гладкомышечных клеток [8].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) также занимает важное место в контроле тонуса сосудов и уровня артериального давления, электролитного состава крови и водно-солевого обмена. К настоя-

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, зам. директора по научной и лечебной работе ГНИЦ ПМ

Шепель Руслан Николаевич – м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ГНИЦ ПМ

цему моменту имеются данные, свидетельствующие о том, что витамин D способен ингибировать синтез ренина и снижать активность РААС. В эксперименте на мышах, которые были лишены рецепторов к витамину D, регистрировалось повышение уровня ренина и ангиотензина (АТ) II в крови, что в свою очередь являлось причиной значительного повышения артериального давления, развития гипертрофии левого желудочка сердца и полидипсии [9]. Введение антагониста рецепторов АП II или ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) предупреждало или нивелировало вышеуказанные нарушения. Кроме того, добавление витамина D к стандартной антигипертензивной терапии пациентов с АГ приводило к более значительному снижению систолического артериального давления и улучшению функции левого желудочка [10].

Витамин D оказывает влияние на синтез и секрецию кардиомиоцитами предсердного натрийуретического пептида (ПНУП), в числе свойств которого имеются гипертрофические и фибротические эффекты [11]. Дефицит активных форм витамина D приводит к экспрессии ПНУП, тем самым привнося прогипертрофический вклад в процессах ремоделирования миокарда [12]. Посредством ингибирования секреции провоспалительных цитокинов, молекул адгезии и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов витамин D оказывает влияние на развитие атеросклероза и процессы кальцификации артерий [13]. Регулируя экспрессию матричного GLA-белка (ген MGP), витамин D снижает синтез воспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли, интерлейкины), тем самым ингибируя процессы ангиогенеза [14].

Несмотря на четкую обратную связь между уровнем концентрации витамина D и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, механизмы этой взаимосвязи требуют дальнейшего клинического изучения.

Витамин D и заболевания почек

По данным многочисленных проспективных исследований даже незначительное снижение функции почек ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости. Распространенность ССЗ в популяции больных со сниженной функциональной способностью почек на 64% выше, чем у лиц с сохранной функцией [15]. Кроме того, выявлена независимая обратная связь между снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) меньше 60 мл/мин/1,73 м² и увеличением риска смерти, развитием ССЗ и госпитализацией.

Терапия хронической болезни почек (ХБП) до сих пор остается актуальной проблемой. Лекарственные препараты из группы иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина показали высокую эффективность в за-

медлении снижения СКФ. Тем не менее, в настоящее время продолжается поиск новых терапевтических воздействий на данный показатель.

Низкая концентрация витамина D в плазме крови встречается у 32% пациентов 2-3 стадии ХБП и у 60% пациентов 4-5 стадии [16]. Недостаток витамина D ассоциируется с увеличением альбуминурии на ранних стадиях ХБП [17]. В то же время в рамках крупного исследования прием 2 мкг парикальцитола в течение мес снижал альбуминурию независимо от состояния почек, показателей артериального давления и уровня паратгормона [18]. Результаты других исследований свидетельствуют о том, что терапия с использованием витамина D уменьшает выраженность гломерулосклероза, гипертрофии клубочков, мезангиальной пролиферации и интерстициального фиброза, тем самым замедляя прогрессирование ХБП [19,20]. Перечисленные выше эффекты ученые объясняют противовоспалительным и антифиброзным действием витамина D [21,22].

Витамин D и иммунная система

Интересным является факт, что у пациентов, которые имеют заболевания, обусловленные дефицитом витамина D, среди сопутствующей патологии достаточно часто встречаются рецидивы инфекционных заболеваний [23,24]. Более того, имеется высокая ассоциативная связь между уровнем сывороточного витамина D и риском развития инфекционных (острые респираторные вирусные инфекции, туберкулез), хронических воспалительных (болезнь Крона), аллергических (бронхиальная астма), аутоиммунных (рассеянный склероз, сахарный диабет 1-го типа, псориаз), сердечно-сосудистых (АГ, ХСН) заболеваний [25]. Более детальное изучение этих связей позволило установить, что витамин D играет одну из ключевых функций в регулировании иммунного ответа организма.

Известно, что первой линией клеток, запускающих каскад реакций в ответ на инфекцию, являются макрофаги, дендритные клетки и лимфоциты [26]. Активная форма витамина D – 1,25(OH)₂D₃ усиливает ингибирующую функцию Т-клеток, модулирует антигенраспознающие рецепторы Т-лимфоцитов, обеспечивает снижение числа Th1/Th17 CD4+ Т-лимфоцитов, увеличивает число регуляторных Т-лимфоцитов. Наличие достаточного количества 1,25(OH)₂D₃ обеспечивает снижение синтеза провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α [27]. Активная форма витамина D также способствует дифференцировке моноцитов в зрелые макрофаги посредством индукции р21 [28]. Витамин D регулирует продукцию антимикробных пептидов кателицидина и β-дефензина-2, играющих важную роль во

врожденном иммунном ответе [29]. За счет снижения числа Th1 и ингибирования синтеза ИЛ-12 и интерферона- γ 1,25(OH) $_2$ D $_3$ способен положительно влиять на течение туберкулеза [30]. Особый интерес противовоспалительной функции витамина D представлен в трансплантации органов и тканей. Результаты исследований свидетельствуют о том, что прием витамина D может быть более эффективным, чем прием циклоспорина в максимальных дозах для предотвращения процессов отторжения трансплантата [31].

Витамин D и болезни нервной системы

Активная форма витамина D (кальцитриол) обладает способностью проникать через гемато-энцефалический барьер, оказывая нейропротективное действие путем снижения концентрации ионов кальция в мозге [32,33]. Как известно, высокая концентрация ионов Ca оказывает нейротоксичный эффект, который подавляется при введении кальцитриола [33]. При этом происходит снижение концентрации уровня Ca вследствие экспрессии Ca-связывающих белков (парвалбумина и калбиндинов), ингибирования экспрессии кальциевых каналов L-типа в гиппокампе и снижения активности γ -глутамилтранспептидазы [34-37]. Кроме того, нейропротекторная роль витамина D реализуется путем синтеза фактора роста нервов, нейротрофина NT-3, глиального нейротрофного фактора и нейротрофинового рецептора p75NTR, что обеспечивает терапевтический эффект при состояниях, характеризующихся ишемией мозга [38]. Следует отметить, что кальцитриол оказывает также иммуносупрессивный эффект на нервную систему, индуцируя синтез ИЛ-4 и трансформирующего ростового фактора, а также подавляет экспрессию астроцитами провоспалительных цитокинов ИЛ-6, фактора роста опухоли и макрофагоколонистимулирующего фактора [39]. Активная форма витамина D также способна оказывать влияние на проводимость двигательных нейронов и синтез нейротрофических факторов, тем самым предотвращая повреждение нервных клеток [40].

Подтверждением вышесказанного являются результаты рандомизированного, двойного слепого, плацебо контролируемого исследования, выполненного в Японии [41]. У пациентов с болезнью Паркинсона (n=56) спустя 12 мес после начала приема добавок витамина D $_3$ в дозе 1200 Ед/д отмечалось замедление темпов развития заболевания и стабилизация общего состояния (p=0,005) в сравнении с группой плацебо (n=58). Нейропротекторный эффект витамина D прослеживается не только у пациентов с болезнью Паркинсона, но и при других нейропатологиях. Так, в одном обсервационном исследовании с участием

202 пациентов с болезнью Альцгеймера прием витамина D (с учетом назначенных лекарственных средств, факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и наличия остеопороза) ассоциировался с замедлением прогрессирования заболевания до более тяжелой стадии, отмеченного на год позже по сравнению с участниками, не получавшими лечения витамином D [42]. Подобная ситуация наблюдается у пациентов с рассеянным склерозом. Согласно результатам исследования, проведенного группой ученых во главе с С.С. Willer, у пациентов с концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови выше 40 нг/мл вероятность развития рассеянного склероза на 62% меньше, чем у тех, у кого данный показатель не превышает 25 нг/мл [43]. В другом исследовании с участием более 7 млн. военнослужащих США удалось установить, что у лиц моложе 20 лет со средней концентрацией 25(OH)D более 40 нг/мл риск развития рассеянного склероза на 91% ниже в сравнении с теми, у кого уровень 25(OH)D был менее 40 нг/мл [44].

Кроме вышеперечисленных заболеваний, дефицит витамина D ассоциируется с риском развития эпилепсии, аутизма, шизофрении, сезонно-эмоциональной лабильностью и рядом других заболеваний [45-48].

Витамин D и онкологические заболевания

К настоящему моменту известны ряд патогенетических механизмов, посредством которых витамин D оказывает профилактический эффект в отношении риска развития онкологических заболеваний:

1. Локальный синтез 1,25(OH) $_2$ D в молочной железе, толстом кишечнике, предстательной железе и в клетках других органов регулирует активность различных генов, которые контролируют пролиферацию, включая p21 и p27, а также гены, которые ингибируют ангиогенез и индуцируют апоптоз, тем самым регулируя процессы нормальной клеточной пролиферации и дифференцировки [49].

2. Пролиферация опухолевых клеток связана с гиперэкспрессией TGF- α и эпидермального фактора роста (EGFR). Активация EGFR вследствие гиперэкспрессии его рецепторов, повышенной продукции факторов роста или мутации может приводить к избыточной стимуляции сигнальных путей. Активный витамин D может ингибировать TGF α /EGFR-сигнальные пути [50].

3. Активная форма витамина D повышает синтез ингибиторов циклин-зависимой киназы p21 и p27, останавливающей клеточный цикл и блокирующей онкопротеин c-Мус, что сопровождается замедлением пролиферации [51].

4. Активная форма витамина D снижает синтез антиапоптотических белков, в том числе Bcl2, которые

уменьшают скорость пролиферации раковых клетках в фазе G₀/G₁ клеточного цикла [51].

5. Активный витамин D может индуцировать экспрессию ССААТ/энхансер связывающего белка-бета (С/ЕВРβ), который влияет на пролиферацию клеток и выход части клеток из клеточного цикла [52].

В последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих о возможности использования витамина D при лечении онкологических заболеваний. Кроме того, имеются данные о профилактической роли витамина D в отношении рака молочной железы, предстательной железы, кишечника, поджелудочной железы [53]. Исследования показали, что адекватное содержание витамина D в организме является важным фактором в предупреждении нескольких типов рака и общей смертности.

В частности, в результате одного эпидемиологического исследования установлено, что при концентрации 25(ОН)D более 80 нмоль/л риск развития колоректального рака снижается в 2 раза, а увеличение концентрации активной формы витамина D позволяет ежегодно предупредить до 49000 новых случаев онкозаболеваний [54]. Кроме того, увеличение 25(ОН)D в плазме крови до 30-50 нг/мл ассоциируется со снижением риска развития рака молочной железы у женщин в постменопаузе на 30-50%, рака эндометрия на 35%, рака яичников на 20-25%. В проспективном перекрестном исследовании при проведении колоноскопии 3121 человеку в возрасте старше 50 лет (96% мужчины) было установлено, что 10% из участников исследования имели, по крайней мере, одно онкологическое заболевание [55]. Ученые заметили, что у лиц, имеющих самый высокий (более 645 МЕ/сут) уровень витамина D, наличие онкозаболеваний встречалось значительно реже. В целом, согласно результатам ряда исследований, оптимальными уровнями витамина D для профилактики онкологических исследований является 40-60 нг/мл (100-150 нмоль/л) [56].

Витамин D и процессы старения

В последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих о связи между длиной теломер и риском развития артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, атеросклероза, инфаркта миокарда, сахарного диабета, ожирения, инсульта, онкологических заболеваний [57-61]. В этой связи становится актуальным поиск путей, благодаря которым удалось бы повлиять на скорость укорочения теломер, и тем самым предупредить развитие возраст-ассоциированных заболеваний и процессов старения.

Теломерами называют специализированные концевые районы линейной хромосомной ДНК, состоя-

щие из многократно повторяющихся коротких последовательностей гексануклеотидов 5'-TTAGGG-3' (Т – тимин, А – аденин, G – гуанин) и специфических белков (комплекс shelterin и вспомогательные белки) [62].

Теломеры никаких белков не кодируют. Тем не менее, они выполняют ряд важных функций, среди которых сохранение целостности генома эукариотической клетки путем защиты от слияния концов хромосом, обеспечение фиксации хромосом к ядерной оболочке, влияние на экспрессию генов, определение репликационного потенциала клетки и многие другие.

Длина теломерного участка хромосомы человека составляет от 5000 до 20000 пар нуклеотидов (п.н.). При достижении критической длины теломер (менее 2000 п.н.) в клетке наступает резкое нарушение метаболических процессов, результатом чего является гибель клетки. В настоящее время известен ряд факторов, ассоциирующихся с увеличением скорости укорочения теломер: низкий уровень физической активности, высокое содержание поваренной соли, продолжительность сна, курение табака, хронический психологический стресс, социальные факторы и др. [63-67]. В то же время продолжается поиск лекарственных препаратов, которые способны остановить и/или замедлить скорость укорочения теломер. Некоторые ученые выдвигают гипотезу о том, что увеличение показателей выживаемости кардиологических пациентов, длительно принимающих статины, может быть объяснено воздействием препаратов данной группы на теломеры. Spyridopoulos I. и соавт. доказали, что статины способны повысить миграционную способность эндотелиальных клеток-предшественниц посредством влияния через TRF2 – белок, входящий в состав шелтерин-комплекс Т-петли теломер [68]. Аналогичные данные имеются в отношении омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, витамина B12 [69,70].

Витамин D снижает концентрацию медиаторов системного воспаления, таких как интерлейкин-2 и фактор некроза опухоли-альфа. Кроме того, иммуносупрессивные свойства витамина D подтверждает обратная зависимость между его концентрацией в плазме крови и уровнем маркера воспаления – С-реактивного белка (СРБ). Рецепторы витамина D экспрессируются повсеместно (Т- и В-лимфоциты, моноциты, естественные клетки-киллеры), и посредством снижения уровня цитокинов и других провоспалительных факторов витамин D оказывает стойкое противовоспалительное и антипролиферативное действие. Таким образом, витамин D способен косвенно снизить скорость истощения теломер, что подтверждают ряд клинических исследований.

Одним из первых исследований, подтверждающим влияние витамина D на длину теломер, является работа под руководством J.B. Richards [71]. В исследовании

приняли участие 2160 женщин в возрасте 18-80 лет (средний возраст участников 49,4 года). После поправок на возраст и другие параметры (менопауза, проведение гормонзаместительной терапии, физическая активность, сезонные колебания витамина D и пр.) была установлена прямая корреляционная связь между концентрацией витамина D в сыворотке крови и длиной теломер лейкоцитов. Разница в длине теломер у лиц с самой высокой ($124 \pm 37,3$ нмоль/л) и самой низкой ($40,9 \pm 11$ нмоль/л) концентрацией витамина D составила 107 пар оснований ($p=0,0009$), что эквивалентно 5 годам старения теломер в исследуемой выборке пациентов. Кроме того, авторы проанализировали субпопуляцию 700 женщин, которые использовали добавки витамина D. В этой группе длина теломер также оказалась больше в группе женщин, употребляющих добавки витамина D, чем у женщин, которые их не использовали, однако это различие не было статистически значимым.

Связь «концентрация витамина D – длина теломер лейкоцитов» впоследствии была подтверждена у 1424 женщин в рамках исследования Nurses' Health Study (NHS) – у пациентов с высоким содержанием витамина D в плазме крови отмечалась большая длина теломер лейкоцитов ($p=0,02$) [72]. Кроме того, в рамках указанного исследования авторы установили, что общее потребление кальция является важным модификатором связи «концентрация витамина D – длина теломер лейкоцитов», т.к. большая длина теломер регистрировалась у лиц с низким потреблением кальция.

Наличие связи между витамином D и длиной теломер подтверждает работа группы ученых под руководством Hoffecker В.М., которые исследовали 59 афро-американских женщин, больных системной красной волчанкой (СКВ; средний возраст $39,86 \pm 11,58$ лет) [73]. После поправки на возраст и пол установлено, что у больных СКВ длина теломер была значительно короче ($0,526 \pm 0,022$), чем у пациентов контрольной группы ($0,581 \pm 0,017$, $p=0,0485$), что свидетельствует о более интенсивном процессе старения клеток в группе пациенток с СКВ. Авторы работы считают, что увеличение уровня 25(ОН)D у афроамериканцев с СКВ может быть полезно в отношении поддержания длины теломер и предотвращения старения клеток, и, следовательно, возраст-зависимых заболеваний.

Особая группа пациентов в практике врача любой специальности – это пациенты, находящиеся на заместительной почечной терапии (ЗПТ). На 31.12.2011 г. в России ЗПТ получали 28548 больных с терминальной хронической почечной недостаточностью, при этом темп прироста этой группы пациентов в нашей стране по-прежнему опережает средне-

мировые значения [74]. Нарушения функции почек, возникающие при гипертонической болезни (относящейся к возраст-зависимым заболеваниям), чаще являются следствием заболевания, чем его причиной. Кроме того, подобные нарушения могут способствовать прогрессированию болезни, и нефросклероз, как правило, становится конечной точкой этого процесса. Существуют данные о том, что пациенты, находящиеся на гемодиализе, имеют меньшую длину теломер по сравнению с группой контроля [75]. Оценить потенциальную защитную роль активного витамина D в процессах изменения длины теломер при лечении пациентов, находящихся на гемодиализе, решили ученые во главе с М. Borras [76]. В ходе ретроспективного исследования случай-контроль в очередной раз подтвержден факт: длина теломер у пациентов, находящихся на гемодиализе, меньше по сравнению с группой контроля ($8,8 \pm 1,51$ тыс. пар оснований и $10,48 \pm 2,92$ тыс. пар оснований, соответственно; $p=0,0001$). Кроме того, было установлено, что пациенты, находящиеся на ЗПТ и получавшие витамин D, имели большую длину теломер по сравнению с пациентами на гемодиализе, в схемах лечения которых витамин D не был задействован ($9,5 \pm 0,2$ тыс. пар оснований и $8,4 \pm 0,2$ тыс. пар оснований, соответственно; $p=0,003$).

Закключение

Хроническое воспаление и окислительный стресс являются ключевыми факторами, определяющими биологию старения [77]. Одной из главенствующих теорий в настоящее время служит теломерная теория старения. Ряд факторов, усиливающих окислительный стресс и воспаление, относят к генетическим или немодифицируемым. Другие – модифицируемые, являются не менее важными и привлекают внимание научной общественности в связи с тем, что, оказывая влияние на них, можно предотвратить ряд социально-значимых заболеваний. К числу таких факторов относят курение, ожирение, малоподвижный образ жизни и пр., негативное влияние которых ассоциируется с укорочением теломер [78-80]. В то время как вышеперечисленные привычки образа жизни являются трудно корректируемыми, повышение концентрации витамина D посредством приема добавок к питанию и/или увеличению времени пребывания под открытым солнечным светом не составляет больших трудностей. Это оправдано тем, что ряд клинических исследований свидетельствуют о связи между уровнем сывороточного витамина D, длиной теломер и активностью теломеразы. В настоящее время существуют данные, свидетельствующие о новом плейотропном эффекте витамина D – о потенциальной пользе в борьбе со старением и возрастными забо-

леваниями. Несмотря на это, очевидна необходимость проведения дополнительных крупных клинических исследований, позволяющих установить механизмы влияния витамина D на процессы предотвращения возраст-ассоциированных заболеваний и замедления старения.

References / Литература

- Zittermann A., Gummert F. J. Nonclassical Vitamin D actions. *Nutrients* 2010; 2(4): 408-25.
- Kim D.H., Sabour S., Sagar U.N., et al. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol* 2008; 102: 1540-4.
- Kassi E., Adamopoulos C., Basdra E.K., Papavasiliou A.G. Role of Vitamin D in atherosclerosis. *Circulation* 2013; 128: 2517-31.
- Tomson J., Emberson J., Hill M., et al. Vitamin D and risk of death from vascular and non-vascular causes in the Whitehall study and meta-analyses of 12 000 deaths. *Eur Heart J* 2013; 34(18): 1365-74.
- Holick M.F. Vitamin D and Health: Evolution, Biologic, Functions, and Recommended Dietary Intakes for Vitamin D. *Clinic Rev Bone Miner Metab* 2009; 7: 2-19.
- Holick M.F. The vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr* 2005; 135: 11: 2739S-48S.
- Lavie C.J., DiNicolantonio J.J., Milani R.V. Vitamin D and cardiovascular health. *Circulation* 2013; 128: 2404-6.
- Menezes A.R., Lamb M.C., Lavie C.J., DiNicolantonio J.J. Vitamin D and atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol* 2014; 29(6):571-7.
- Li Y.C., Kong J., Wei M., et al. 1,25-Dihydroxy-Vitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *Journal of Clinical Investigation* 2002; 110(2):229-38.
- Nadir M.A., Szejewski B.R., Witham M.D. Vitamin D and cardiovascular prevention. *Cardiovasc Ther* 2010; 28(4): 5-12.
- Wu J., Garami M., Li Q., Gardner D.G. 1.25(OH)2D3 suppress expression and secretion of atrial natriuretic peptide from cardiac myocytes. *Am J Physiol* 1995; 268: E1108-13.
- Levin E.R., Gardner D.G., Sampson W.K. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-8.
- Schurges L. J., Dissel P. E. P., Spronk H. M. H. et al. Role of Vitamin K and Vitamin K-dependent proteins in vascular calcification. *Zeitschrift fur Kardiologie* 2001; 90(3): 57-63.
- Müller K., Haahr P. M., Diamant P. M., et al. 1,25-dihydroxy-Vitamin D3 inhibits cytokine production by human blood monocytes at the post-transcriptional level. *Cytokine* 1992; 4(6):506-12.
- Go A.S., Chertow G.M., Fan D., et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
- Galkina O.V., Volkov M.M., Smirnov A.V., et al. Effects of vitamin D in patients with renal insufficiency. *Meditsinskie Novosti* 2011; 3: 35-6. In Russian (Галкина О.В., Волков М.М., Смирнов А.В., и др. Эффекты витамина D при почечной недостаточности. Медицинские Новости 2011; 3:35-6).
- Isakova T.I., Gutiérrez OM, Patel NM, et al. Vitamin D deficiency, inflammation, and albuminuria in chronic kidney disease: complex interactions. *J Ren Nutr* 2011;21(4):295-302.
- Alborzi P., Patel N.A., Peterson C. et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension* 2008; 52:249-55.
- Patel T.V., Singh A.K. Role of Vitamin D in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol* 2009; 29(2): 113-21.
- Foltyn V. N., Bendikov I., De Miranda et al. Serine racemase modulates intracellular D-serine levels through an α , β -elimination activity. *The Journal of Biological Chemistry* 2005; 280(3): 1754-63.
- Tan X., Li Y., Liu Y. Paricalcitol attenuates renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* 2006; 17(2): 3382-93.
- Tan X., Wen X., Liu Y. Paricalcitol inhibits renal inflammation by promoting Vitamin D receptor-mediated sequestration of NF- κ B signaling. *Journal of the American Society of Nephrology* 2008; 19(9):1741-52.
- Hayes C. E., Nashold F. E., Spach K. M., Pedersen L. B. The immunological functions of the Vitamin D endocrine system. *Cellular and Molecular Biology* 2003; 49(2): 277-300.
- Asaka M., Iida H., Izumino K., Sasayama S. Depressed natural killer cell activity in uremia. Evidence for immunosuppressive factor in uremic sera. *Nephron* 1988; 49(4): 291-5.
- Dudinskaya EN, Tkacheva ON. The role of vitamin D in the development of hypertension. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2012; 11 (3): 77-81. In Russian (Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н. Роль витамина D в развитии артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2012; 11(3): 77-81).
- Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *British Journal of Nutrition* 2003; 89(5): 552-72.
- Kamen D.L., Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med* 2010; 88: 441-50.
- Liu M., Lee M., Cohen M., et al. Transcriptional activation of the Cdk inhibitor p21 by Vitamin D3 leads to the induced differentiation of the myelomonocytic cell line U937. *Genes and Development* 1996; 10(2): 142-53.
- Schauber J., Dorschner R. A., Coda A. B. et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a Vitamin D-dependent mechanism. *Journal of Clinical Investigation* 2007; 117(3): 803-11.
- O'Kelly J., Hisatake J., Hisatake Y., et al. Normal Myelopoiesis but abnormal T lymphocyte responses in Vitamin D receptor knockout mice. *Journal of Clinical Investigation* 2002; 109(8): 1091-9.
- Hullett D. A., Cantorna M. T., Redaelli C. et al. Prolongation of allograft survival by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Transplantation* 1998; 66(7): 824-8.
- Brewer L.D., Thibault V., Chen K.C., et al. Vitamin D hormone confers neuroprotection in parallel with downregulation of L-type calcium channel expression in hippocampal neurons. *J Neurosci* 2001; 21(1): 98-108.
- Ibi M., Sawada H., Nakanishi M., et al. Protective effects of 1 α ,25-(OH) $_2$ D $_3$ against the neurotoxicity of glutamate and reactive oxygen species in mesencephalic culture. *Neuropharmacol* 2001; 40(6): 761-71.
- Cornet A., Baudet C., Neveu I., et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulates the expression of VDR and NGF gene in Schwann cells in vitro. *J Neurosci Res* 1999; 53 (6): 742-6.
- Li Y.C., Pirro A.E., Demay M.B. Analysis of vitamin D-dependent calcium-binding protein messenger ribonucleic acid expression in mice lacking the vitamin D receptor. *Endocrinol* 1998; 139(3): 847-51.
- Losel R., Wehling M. Nongenomic actions of steroid hormones. *Nongenomic actions of steroid hormones. Nature Revs Mol Cell Biol* 2003; 4(1): 46-55.
- Garcion E., Wion-Barbot N., Montero-Menei C.N., et al. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13(3): 100-5.
- Chen K.B., Lin A.M., Chiu T.H. Systemic vitamin D3 attenuated oxidative injuries in the locus coeruleus of rat brain. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 993: 313-24.
- Canthorna M.T., Hayes C.E., DeLuca H.F. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 7861-4.
- Brown J., Bianco J.I., McGrath J.J., Eyles J.J. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neuroscience Letters* 2003; 343(2): 139-43.
- Suzuki M., Yoshioka M., Hashimoto M., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation in Parkinson disease. *Am J Clin Nutr* 2013; 97(5):1004-13.
- Chaves M., Toral A., Bissonni A., et al. Treatment with vitamin D and slowing of progression to severe stage of Alzheimer's disease. *Vertex* 2014; 25(114): 85-91.
- Willer C.J., Dymont D.A., Sadovnick A.D., et al. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: Population based study. *BMJ* 2005; 330(120):120.
- Munger K.L., Levin L.I., Hollis B.W., et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17179460> 2006; 296(23):2832-8.
- Kaluff A.V., Minasyan A., Keisala T., et al. Increased severity of chemically induced seizures in mice with partially deleted Vitamin D receptor gene. *Neurosci Lett* 2006; 394: 69-73.
- Cannell J.J. Autism and vitamin D. *Med Hypotheses* 2008; 70: 750-9.
- McGrath J., Saari K., Hakko H., et al. Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophr Res* 2004; 67: 237-45.
- Gloth III F.M., Alam W., Hollis B. Vitamin D vs broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder. *J Nutr Health Aging* 1999;3: 5-7.
- Liu M., Lee M., Cohen M., et al. Transcriptional activation of the Cdk inhibitor p21 by Vitamin D3 leads to the induced differentiation of the myelomonocytic cell line U937. *Genes and Development* 1996; 10(2): 142-53.
- Cordero J.B., Cozzolino M., Lu Y. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D down-regulates cell membrane growth and nuclear growth-promoting signals by the epidermal growth factor receptor. *The Journal of Biological Chemistry* 2002; 277(41): 38965-71.
- Welsh J. Targets of Vitamin D receptor signaling in the mammary gland. *Journal of Bone and Mineral Research* 2007; 22(2): 86-90.
- Baldwin B. R., Timchenko N. A., Zahnow C. A. Epidermal growth factor receptor stimulation activates the RNA binding protein CUG-BP1 and increases expression of C/EBP β -LIP in mammary epithelial cells. *Molecular and Cellular Biology* 2004; 24(9): 3682-91.
- Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *British Journal of Nutrition* 2003; 89(5): 552-72.
- Garland C.F. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Ann. Epidemiol* 2009; 19: 468-83.
- Lieberman D.A., Prindiville S., Weiss D.G., Willett W. Risk factors for advanced colonic neoplasia and hyperplastic polyps in asymptomatic individuals. *JAMA* 2003; 290(22): 2959-67.
- Garland C.F., Gorham E.D., Mohr S.B., Garland F.C. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Annals of Epidemiology* 2009; 19(7): 468-83.
- Drapkina OM, Shepel RN. Modern ideas about the role of telomeres and telomerase in the pathogenesis of hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya* 2013; 19 (4): 290-8. In Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Современные представления о роли теломер и теломеразы в патогенезе гипертонической болезни. Артериальная гипертензия 2013; 19(4): 290-8).

58. Drapkina OM, Shepel RN. Telomeres and chronic heart failure. *Kardiologia* 2014; 54 (4): 60-7. In Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Теломеры и хроническая сердечная недостаточность. *Кардиология* 2014; 54(4): 60-7).
59. Cappuccio F.P., D'Elia L., Strazzullo P., Miller M.A. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010; 33: 414-20.
60. Cappuccio F.P., Taggart F.M., Kandala N.B., et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children, adolescents and adults. *Sleep* 2008; 31: 619-26.
61. Ikehara S., Iso H., Date C., et al. Association of sleep duration with mortality from cardiovascular disease and other causes for Japanese men and women: the JACC study. *Sleep* 2009; 32(3): 259-30.
62. Drapkina OM, Shepel RN. Telomeres and telomerase complex. The main manifestations of the genetic fault. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2015; 1: 70-7. In Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Теломеры и теломеразный комплекс. Основные проявления генетического сбоя. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2015; 1: 70-7).
63. Drapkina OM, Shepel RN Social health risk factors. Focus on education. *Kardiologiya v Belarusi* 2015; 5 (42): 51-62. In Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Социальные факторы риска здоровья. Фокус на образование. *Кардиология в Беларуси* 2015; 5(42): 51-62).
64. Drapkina OM, Shepel RN. A diet low in salt: the pros and cons. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2015; 11 (2): 190-5. In Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Диета с низким содержанием поваренной соли: за и против. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2015; 11(2): 190-5).
65. Drapkina OM, Shepel RN. Duration of sleep: a modern view on the problem from the viewpoint of a cardiologist. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2015; 11 (4): 413-9. In Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Продолжительность сна: современный взгляд на проблему с позиций кардиолога. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2015; 11(4): 413-9).
66. Drapkina OM, Shepel RN Smoking, telomere length, and cardiovascular disease. *Kardiologiya* 2015; 55 (10): 85-9. In Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Курение, длина теломер и сердечно-сосудистые заболевания. *Кардиология* 2015; 55(10): 85-9).
67. Drapkina OM, Shepel RN The length of telomeres, and cardiovascular disease: emphasis on chronic psychological stress. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie* 2015; 2: 48-53. In Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Длина теломер и сердечно-сосудистые заболевания: акцент на хронический психологический стресс. *Кардиология: новости, мнения, обучение* 2015; 2: 48-53).
68. Spyridopoulos I., Naendeler J., Urbich C., et al. Statins enhance migratory capacity by upregulation of the telomere repeat-binding factor TRF2 in endothelial progenitor cells. *Circulation* 2004; 110:3136-42.
69. Drapkina OM, Shepel RN. Omega-3 polyunsaturated fatty acids, and age-associated disease: reality and prospects. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2015; 11 (3): 309-16. In Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и возраст-ассоциированные болезни: реалии и перспективы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2015; 11(3): 309-16).
70. Xu Q., Parks C.G., DeRoo L.A., et al. Multivitamin use and telomere length in women. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(6): 1857-63.
71. Richards J.B., Valdes A.M., Gardner J.P., et al. Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1420-1425.
72. Liu J.J., Prescott J., Giovannucci E., Hankinson S.E., Rosner B., Han J., et al. Plasma vitamin D biomarkers and leukocyte telomere length. *Am J Epidemiol* 2013; 177: 1411-7.
73. Hoffecker BM, Raffield LM, Kamen DL, Nowling TK. Systemic lupus erythematosus and vitamin D deficiency are associated with shorter telomere length among African Americans: a case-control study. *PLoS One* 2013; 8:e63725.
74. Bikbov BT, Tomilina NA. Condition replacement therapy in patients with chronic renal failure in the Russian Federation in 1998-2009 years. Report to the Russian Register of renal replacement therapy. *Nefrologiya i Dializ* 2014; 16 (1): 11-127. In Russian (Бикбов Б. Т., Томилина Н. А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2009 гг. Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. *Нефрология и Диализ* 2014; 16(1): 11-127).
75. Ramirez R., Carracedo J., Soriano S., et al. Stress-induced premature senescence in mononuclear cells from patients on long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 353-9.
76. Borras M., Panizo S., Sarro F., et al. Assessment of the potential role of active vitamin D treatment in telomere length: a case-control study in hemodialysis patients. *Clin Ther* 2012; 34: 849-56.
77. Finkel T., Holbrook N.J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 2000; 408: 239-47.
78. Valdes A.M., Andrew T., Gardner J.P., et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet* 2005; 366: 662-4.
79. Nawrot T.S., Staessen J.A., Gardner J.P., Aviv A. Telomere length and possible link to X chromosome. *Lancet* 2004; 363: 507-10.
80. Drapkina OM, Shepel RN. Physical inactivity - century disease: physical inactivity as a risk factor for diseases of the cardiovascular system and premature aging. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie* 2015; 3: 53-8. In Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Гиподинамия - болезнь века: низкая физическая активность как фактор риска заболеваний сердечно-сосудистой системы и преждевременного старения. *Кардиология: новости, мнения, обучение* 2015; 3: 53-8).

Поступила: 14.03.2016
Принята в печать: 07.04.2016