

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.391:616-008.331.1

## Дефицит витамина D и артериальная гипертензия: что общего?

Т. Л. Каронова<sup>1,2</sup>, А. Т. Андреева<sup>1</sup>,  
Е. К. Злотникова<sup>2</sup>, Е. Н. Гринева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Каронова Татьяна Леонидовна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
Тел.: +7(812)702–51–91.  
E-mail: karonova@mail.ru

*Статья поступила в редакцию  
28.12.17 и принята к печати 09.01.17.*

### Резюме

Настоящий обзор посвящен оценке современных представлений о взаимосвязях между дефицитом витамина D и артериальной гипертензией (АГ) и включает в себя результаты оригинальных отечественных и зарубежных исследований, проспективных наблюдений, а также данных метаанализов. В работе представлены возможные механизмы развития кардиоваскулярной патологии в условиях дефицита витамина D и носительства различных полиморфизмов гена рецептора витамина D. Отдельно проанализированы данные о влиянии терапии препаратами витамина D на уровень артериального давления и риск развития АГ. Информация, представленная в данном обзоре, позволит расширить представление о патогенетических механизмах развития АГ и будет интересна специалистам широкого профиля.

**Ключевые слова:** дефицит витамина D, 25(OH)D, артериальная гипертензия

*Для цитирования:* Каронова Т.Л., Андреева А.Т., Злотникова Е.К., Гринева Е.Н. Дефицит витамина D и артериальная гипертензия: что общего? Артериальная гипертензия. 2017;23(4):275–281. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-4-275-281

## Vitamin D deficiency and arterial hypertension: what is in common?

T. L. Karonova<sup>1,2</sup>, A. T. Andreeva<sup>1</sup>,  
E. K. Zlotnikova<sup>2</sup>, E. N. Grineva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre,  
St Petersburg, Russia

<sup>2</sup> First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,  
St Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Tatiana L. Karonova,  
Almazov National Medical  
Research Centre,  
2 Akkuratov street, St Petersburg,  
197341 Russia.  
Phone: +7(812)702-51-91.  
E-mail: karonova@mail.ru

Received 28 December 2016;  
accepted 9 January 2017.

### Abstract

This review includes the results of the original prospective studies and meta-analyses focusing on the relationship between vitamin D deficiency and arterial hypertension (HTN). We discuss potential mechanisms of HTN development in vitamin D deficiency subjects and the associations between high blood pressure and VDR gene polymorphisms. The vitamin D treatment impact on blood pressure was demonstrated. The data provided could widen the knowledge related to different pathogenetic mechanisms of HTN and would be of interest to different specialists.

**Key words:** vitamin D deficiency, 25(OH)D, arterial hypertension

*For citation:* Karonova TL, Andreeva AT, Zlotnikova EK, Grineva EN. Vitamin D deficiency and hypertension: what is in common? *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(4):275–281. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-4-275-281

Широкое распространение дефицита витамина D во всем мире [1, 2] привело к тому, что в последние годы дефицит витамина D рассматривается в качестве неклассического фактора, способного оказывать влияние на риск развития социально значимых заболеваний, включая артериальную гипертензию (АГ). Наличие связи между концентрацией 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови и уровнем артериального давления (АД) установлено в различных исследованиях [3–6]. Результаты проспективных наблюдений, а именно Health Professional Follow Up Study, продемонстрировали увеличение риска АГ в 3,03 раза у мужчин (95 % доверительный интервал, ДИ: 0,94–9,76) и в 1,42 раза (95 % ДИ: 0,79–2,56) у женщин по сравнению с общей популяцией [4]. Похожие данные были получены и в исследовании Nurse's Health Study, по результатам которого установлено, что ис-

ходный уровень 25(OH)D в сыворотке крови ниже 30 нг/мл связан с повышением риска АГ в 1,47 раза (95 % ДИ: 1,10–1,97) [5]. Также Pittas A. G. с соавторами (2010) опубликовали метаанализ, в котором обобщили имеющиеся в литературе данные, и продемонстрировали увеличение риска развития АГ в 1,76 раза (1,27–2,44) у лиц с наименьшим уровнем 25(OH)D в сыворотке крови [7]. Вместе с тем группа исследователей во главе с Forouhi N. G. при анализе 10-летнего риска развития АГ у больных с различным уровнем обеспеченности витамином D не выявила достоверных различий [8]. Аналогичные результаты были получены и при обследовании жителей Норвегии, у которых исходный уровень 25(OH)D в сыворотке крови не был ассоциирован с показателями АД [9].

Существование связей между уровнем обеспеченности витамином D и заболеваниями сердечно-

сосудистой системы, в частности АГ, может быть объяснено несколькими факторами. Известно, что рецепторы витамина D представлены в кардиомиоцитах, в гладкомышечных клетках и эндотелии сосудистой стенки [10–14]. В исследованиях *in vitro* было установлено, что кальцитриол или 1,25-дигидроксивитамин D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) подавляет экспрессию гена ренина, регулирует рост и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки и кардиомиоцитов, а также тормозит высвобождение из лимфоцитов цитокинов [15–17].

Известно, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет важную роль в регуляции АД и электролитного гомеостаза, и повышение ее активности относится к ключевому патогенетическому звену развития АГ [18–20]. Более 20 лет назад впервые были опубликованы данные о наличии обратной зависимости между уровнем 1,25(OH)<sub>2</sub>D и активностью ренина плазмы у пациентов с АГ [21]. В последующем при проведении исследований на животных было выявлено повышение активности РААС, а также развитие АГ и гипертрофии миокарда левого желудочка у мышей, лишенных рецепторов витамина D [17, 22]. Было установлено, что в условиях дефицита витамина D или при отсутствии его рецепторов, независимо от уровня кальция и паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке крови, увеличивается экспрессия гена ренина, что приводит к повышению уровня ренина и ангиотензина II [23, 24]. Параллельно с этими данными взаимосвязи между гемодинамическими параметрами и уровнем 25(OH)D были продемонстрированы и в некоторых клинических исследованиях [21, 25]. Однако наряду с ними другие авторы данных закономерностей выявить не смогли [26].

Необходимо отметить, что как дефицит витамина D, так и повышение в условиях дефицита уровня ПТГ крови могут оказывать негативное влияние на сердечно-сосудистую систему. В проведенных ранее работах было продемонстрировано наличие положительных ассоциаций между увеличением концентрации ПТГ в крови, параметрами ремоделирования сосудов, степенью гипертрофии кардиомиоцитов [27, 28]. В дополнение к этому некоторым исследователям удалось обнаружить провоспалительные свойства ПТГ, а именно его влияние на высвобождение цитокинов в гладкомышечных клетках сосудистой стенки [11, 29].

В настоящее время активно изучается не только роль дефицита витамина D, но и вклад носительства полиморфных вариантов гена его рецептора в развитие патологических состояний [30–32]. 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 (BsmI, ApaI и FokI) могут быть ассоциированы с гипертрофией левого желудочка, атеросклерозом и АГ [33–36].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о существовании взаимосвязи между BsmI генотипом и уровнем АД у здоровых мужчин и женщин. Так, у носителей b аллеля гена рецептора витамина D уровень АД оказался выше, чем у носителей B аллеля [37]. Похожие данные были продемонстрированы и в работе Swarna N. и соавторов [38]. Вместе с тем при обследовании жителей Кореи были получены противоположные данные [39].

Интересно, что негативные корреляции между уровнем 25(OH)D и колебаниями АД в течение дня были обнаружены у небольшой группы (n = 35) носителей не-FF генотипа (Ff/ff) в сравнении с носителями FF генотипа [40]. Данные результаты были подтверждены в популяционных исследованиях случай-контроль, где изучалась связь между носительством FokI полиморфизма и риском АГ у 280 больных и 200 здоровых добровольцев. Оказалось, что риск АГ у FF гомозигот был в 2,2 раза выше, чем у носителей Ff и ff генотипа. Однако различий между носителями Ff и ff генотипов исследователями получено не было [40]. Вместе с тем при обследовании 695 мужчин в США, имевших исходно нормальный уровень АД, через 15,3-летний период наблюдения было установлено, что риск АГ в 1,25 раза выше у носителей Bb или BB генотипов BsmI полиморфизма, чем у носителей bb генотипа, в то время как у носителей ff генотипа FokI полиморфизма риск АГ был в 1,32 раза выше по сравнению с носителями FF и Ff генотипов [41].

Кроме этого, необходимо отметить тот факт, что носительство некоторых полиморфизмов гена рецептора витамина D ассоциировано со снижением биодоступности оксида азота (NO), вследствие снижения экспрессии эндотелиальной NO-синтетазы, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, повышению сосудистой жесткости, структурному ремоделированию аорты, а также систолической и диастолической дисфункции, независимо от активности РААС [42].

Отечественные исследования в данной области единичны и не могут 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 [43, 44]. Так, ранее были опубликованы результаты обследования 657 жен-

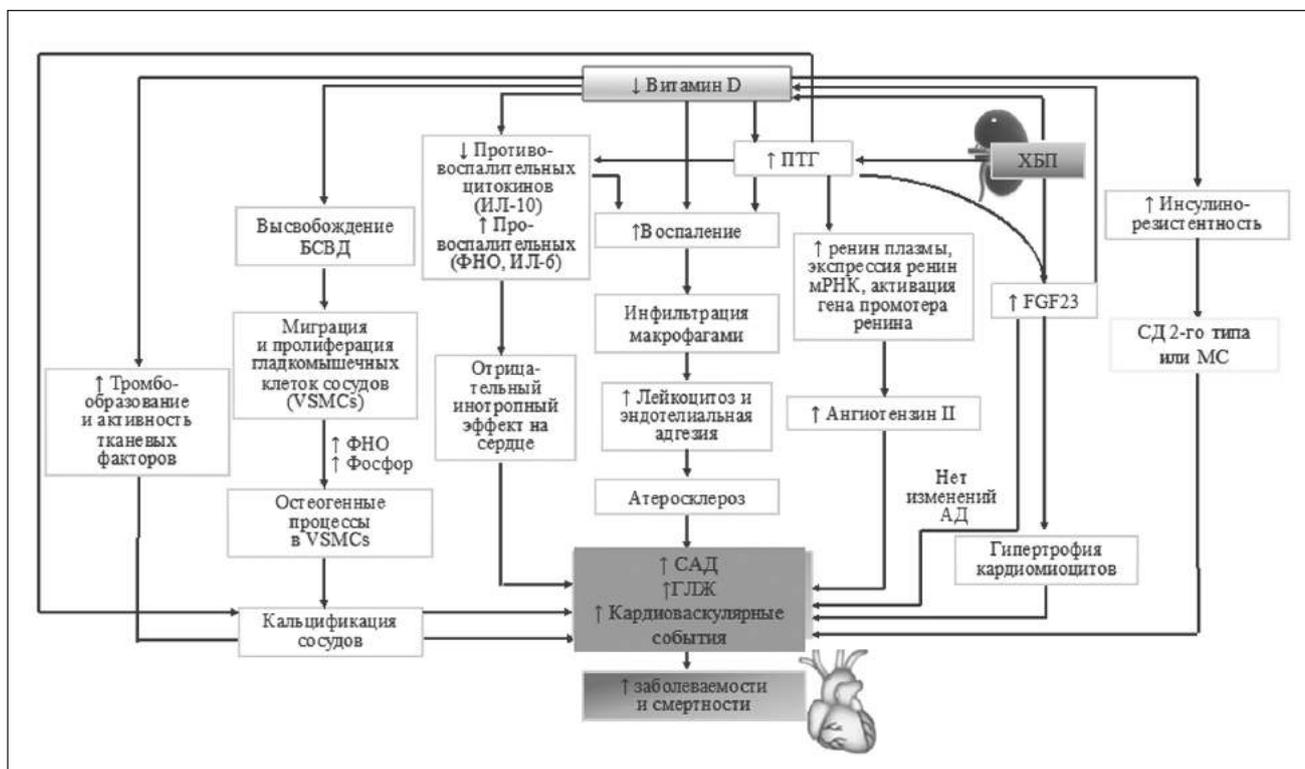
щин — жительниц Санкт-Петербурга, продемонстрировавших высокую распространенность недостатка и дефицита витамина D [43]. Различий в активности РААС, а также в показателях АД у женщин с различным уровнем обеспеченности витамином D в проведенном исследовании получено не было. Риск АГ у обследованных женщин в условиях дефицита витамина D составил 1,01 [95 % ДИ: 0,44–2,30] и не отличался от данного показателя у лиц с нормальным уровнем 25(ОН)D крови. В то же время были обнаружены положительные связи между альдостерон-рениновым соотношением и концентрацией ПТГ ( $r = 0,25$ ,  $p = 0,008$ ) у лиц с нормальным уровнем АД. При проведении дополнительного анализа, принимая во внимание возраст обследованных, были установлены связи между активностью ренина плазмы и уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови у женщин в возрасте 40–50 лет ( $n = 89$ ). Дополнительно было отмечено, что наличие ассоциаций между активностью РААС и уровнем 25(ОН)D может проявляться в зависимости от наличия или отсутствия ожирения. Так, уровень 25(ОН)D связан с уровнем альдостерона и активностью ренина плазмы у женщин с абдоминальным ожирением и не ассоциирован с данными показателя у лиц с нормаль-

ной массой тела. Таким образом, ожирение может оказаться еще одним дополнительным связующим звеном между дефицитом витамина D и АГ. В то же время у больных с аортальным стенозом, где АГ является дополнительным фактором риска, ассоциации между уровнем 25(ОН)D и величиной АД получено не было [44]. Кроме этого, результаты проведенных молекулярно-генетических исследований не выявили зависимости между носительством генотипа ApaI, TaqI, BsmI и FokI полиморфизмов гена рецептора витамина D и показателями АД, а также риском АГ [45]. Необходимо еще раз подчеркнуть тот факт, что большинство исследователей указывают на факт высокой доли пациентов с недостатком и дефицитом витамина D в обследованных популяциях, что, безусловно, оказывает влияние на наличие или отсутствие связей между полиморфизмами гена рецептора витамина D и метаболическими, гемодинамическими нарушениями.

Суммируя имеющиеся данные, можно следующим образом определить место дефицита витамина D в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и АГ (рис.).

Принимая во внимание возможно отрицательное влияние низкого уровня 25(ОН)D крови на по-

**Рисунок. Связь между дефицитом витамина D и заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Адаптировано по Gunta SS et al., Nature Reviews Nephrology, 2013 [46]**



**Примечание:** АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; БСВД — белок, связывающий витамин D; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ИЛ — интерлейкин; МС — метаболический синдром; ПТГ — паратиреоидный гормон; СД — сахарный диабет; ХБП — хроническая болезнь почек; ФНО — фактор некроза опухоли; FGF23 — фактор роста фибробластов-23; VSMCs — миграция и пролиферация гладкомышечных клеток сосудов.

казатели АД, все чаще появляются исследования, целью которых является динамическое наблюдение за больными на фоне терапии препаратами витамина D. Сегодня результаты таких исследований весьма неоднозначны. Так, группа исследователей во главе с Pfeifer M. (2001) установила, что у женщин старше 70 лет прием препаратов витамина D в дозе 800 МЕ в сутки в комбинации с карбонатом кальция сопровождался значимым снижением показателей систолического АД [47]. В то же время было продемонстрировано, что у здоровых лиц с исходно нормальным уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и нормальным значением АД терапия витамином D в дозах 100.000 и 200.000 МЕ в месяц не имела положительного антигипертензивного эффекта по сравнению с группой лиц, получавших плацебо [48]. Анализ данных у больных АГ на фоне терапии препаратами витамина D выявил большой разброс как в суточных дозах используемых препаратов (от 400 МЕ до 8571 МЕ), так и в длительности лечения (от 1 до 7 лет) [9,49–53]. Метаанализ, опубликованный Witham M. D. и соавторами в 2009 году и обобщивший результаты рандомизированных исследований, продемонстрировал, что прием препаратов витамина D в стандартных дозах у больных АГ (АД более 140 и 90 мм рт. ст.) приводит к небольшому, но значимому (-3,1 мм рт. ст.) снижению уровня диастолического АД, но не оказывает существенного влияния на уровень систолического АД (-3,6 мм рт. ст.) [54]. Прием высоких доз витамина D хоть и был безопасен, но не имел преимуществ перед стандартными дозами [51]. Длительный 7-летний прием препаратов витамина D в сочетании с кальцием был ассоциирован с уменьшением риска развития АГ у лиц европеоидной расы, но сопровождался увеличением риска у афроамериканцев [53].

Некоторые исследователи и вовсе демонстрируют отсутствие антигипертензивного эффекта от однократного приема больших доз витамина D [55], а также отсутствие изменений гемодинамических параметров и снижения риска развития АГ на фоне приема 400 МЕ витамина D и препаратов кальция у 36282 женщин (исследование Women's Health Initiative Study) [53]. При этом, по мнению некоторых экспертов, отсутствие антигипертензивного эффекта витамина D не зависит от доз препаратов, используемых для терапии [56]. Согласно результатам исследования Styrian Vitamin D Hypertension Trial, терапия 200 пациентов с АГ витамином D в дозе 2800 МЕ в сутки или плацебо не оказала влияния не только на показатели АД, но и на риск сердечно-сосудистых заболеваний [57].

Таким образом, несмотря на наличие ассоциаций между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и значениями АД, влияние терапии витамином D на снижение АД скорее является нейтральным, чем положительным. Однако необходимо признать тот факт, что дефицит витамина D может рассматриваться в качестве дополнительного неклассического фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний и его коррекции, с учетом стоимости, безопасности и, возможно, эффективности терапии, может являться одним из компонентов комплексного подхода при профилактике и лечении АГ.

#### **Конфликт интересов / Conflict of interest**

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

#### **Финансирование / Financial support**

Работы выполнены в рамках гранта РФФ № 17–75–30052 «Разработка персонализированной терапии ожирения и сахарного диабета 2 типа в целях снижения сердечно-сосудистых рисков». / The paper is supported by the Russian Scientific Foundation (project 17–75–30052) «Personalized therapy of obesity and type 2 diabetes mellitus for cardiovascular risk reduction».

#### **Список литературы / References**

- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(3):353–73.
- Пигарова Е. А., Рожинская Л. Я., Белая Ж. Е., Дзеранова Л. К., Каронова Т. Л., Ильин А. В. и др. Клинические рекомендации российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии.* 2016;62(4):60–84. [Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Belaya ZE, Dzeranova LK, Karonova TL, Ilyin AV et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemy Endokrinologii = Problems of Endocrinology.* 2016;62(4):60–84. In Russian].
- Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat. Rev. Cardiol.* 2009;6(10):621–30. doi:10.1038/nrcardio.2009.135.
- Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension.* 2007;49(5):1063–9.
- Forman JP, Curhan GC, Taylor EN. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women. *Hypertension.* 2008;52(5):828–32. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.117630
- Porreca E, Di Febbo C, Fusco L, Moretta V, Di Nisio M, Cuccurullo F. Soluble thrombomodulin and vascular adhesion molecule-1 are associated to leptin plasma levels in obese women. *Atherosclerosis.* 2004;172(1):175–80.
- Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med.* 2010;152(5):307–14. doi:10.7326/0003-4819-152-5-201003020-00009

8. Forouhi NG, Luan J, Cooper A, Boucer BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990–2000. *Diabetes*. 2008;57(10):2619–25. doi:10.2337/db08-0593
9. Jorde R, Figenschau Y, Emaus N, Hutchinson M, Grimnes G. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are strongly related to systolic blood pressure but not predict future hypertension. *Hypertension*. 2010;55(3):792–8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.143990
10. Merke J, Hofmann W, Goldschmidt D, Ritz E. Demonstration of 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> receptors and actions in vascular smooth muscle cells in vitro. *Calcif. Tissue Int.* 1987;41(2):112–4.
11. Somjen D, Weisman Y, Kohen F, Gayer B, Limor R, Sharon O et al. 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1-alpha-hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation*. 2005;111(13):1666–71.
12. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117(4):503–11. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127
13. Motiwala SR, Wang TJ. Vitamin D and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol. Hypertens.* 2011;20(4):345–53. doi:10.1097/MNH.0b013e3283474985
14. Abu el Maaty MA, Gad MZ. Vitamin D deficiency and cardiovascular disease: potential mechanisms and novel perspectives. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2013;59(6):479–88.
15. Rigby WF, Denome S, Fanger MW. Regulation of lymphokine production and human T lymphocyte activation by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: specific inhibition at the level of messenger RNA. *J Clin Invest.* 1987;79(6):1659–64.
16. O'Connell TD, Berry JE, Jarvis AK, Somerman MJ, Simpson RU. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> regulation of cardiac myocyte proliferation and hypertrophy. *Am J Physiol.* 1997;272(4 Pt 2): H1751–8.
17. Li YC, Kong J, Wei MJ, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-dihydroxyvitamin D (3) is a negative endocrine regulator of renin-angiotensin system. *Clin Invest.* 2002;110(2):229–38.
18. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet*. 2007;369(9568):1208–19.
19. Асташкин Е. И., Глезер М. Г. Новые данные о функционировании ренин-ангиотензиновой системы: роль внутриклеточной (интракринной) системы. Проблемы женского здоровья. 2012;7(4):47–54. [Astashkin EI, Gleser MG. Modern ideas about the function of the renin-angiotensin system: the properties of the intracellular (intracrine) system. Problemy Zhenskogo Zdorovya = Problems of Women Health. 2012;7(4):47–54. In Russian].
20. Баженова Е. А., Беляева О. Д., Березина А. В., Каронова Т. Л., Колодина Д. А., Бровин Д. Л. и др. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система у больных абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2013;19(5):389–96. [Bazhenova EA, Belyaeva OD, Berezina AV, Karonova TL, Kolodina DA, Brovin DL et al. Renin-angiotensin-aldosterone system in abdominal obese and hypertensive patients. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2013;19(5):389–96. In Russian].
21. Bugress ED, Hawkins RG, Vatanabe M. Interaction of 1,25-dihydroxyvitamin D and plasma renin activity in high renin essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1990;3(12 Pt 1):903–5.
22. Xiang W, Kong J, Chen S, Cao LP, Qiao G, Zheng W et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288(1): E125–32.
23. Kong J, Qiao G, Zhang Z, Liu SQ, Li YC. Targeted vitamin D receptor expression in juxtaglomerular cells suppresses renin expression independent of parathyroid hormone and calcium. *Kidney Int.* 2008;74(12):1577–81. doi:10.1038/ki.2008.452
24. Li YC, Qiao GL, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89–90(1–5):387–92.
25. Kristal-Bneh E, Froom P, Harari G, Ribak J. Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. *Hypertension*. 1997;30(5):1289–94.
26. Sowers M, Wallace R, Hollis B, Lemke JH. Relationship between 1,25-dihydroxyvitamin D and blood pressure in a geographically defined population. *Am J Clin Nutr.* 1988;48(4):1053–6.
27. Schluter KD, Piper HM. Trophic effects of catecholamines and parathyroid hormone on adult ventricular cardiomyocytes. *Am J Physiol.* 1992;263(6 Pt 2): H1739–46.
28. Perkovic V, Hewitson TD, Kelynack KJ, Martic M, Tait MG, Becker GJ. Parathyroid hormone has a pro-sclerotic effect on vascular smooth muscle cells. *Kidney Blood Press Res.* 2003;26(1):27–33.
29. Martin-Ventura JL, Ortego M, Esbrit P, Hernández-Presa MA, Ortega L, Egido J. Possible role of parathyroid hormone-related protein as a proinflammatory cytokine in atherosclerosis. *Stroke*. 2003;34(7):1783–9.
30. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*. 2004;338(2):143–56.
31. Bid HK, Mishra DK, Mittal RD. Vitamin-D receptor (VDR) gene (Fok-I, Taq-I and Apa-I) polymorphisms in healthy individuals from north Indian population. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2005;6(2):147–52.
32. Dilmeç F, Uzer E, Akkafa F, Kose E, van Kuilenburg AB. Detection of VDR gene ApaI and TaqI polymorphisms in patients with type 2 diabetes mellitus using PCR-RFLP method in a Turkish population. *J Diabetes Complications.* 2010;24(3):186–91. doi:10.1016/j.jdiacomp.2008.12.002
33. Testa A, Mallamaci F, Benedetto FA, Pisano A, Tripepi G, Malatino L et al. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism is associated with left ventricular (LV) mass and predicts left ventricular hypertrophy (LVH) progression in end-stage renal disease (ESRD) patients. *J Bone Mineral Res.* 2010;25(2):313–9. doi:10.1359/jbmr.090717
34. El-Shebany EM, El-Khatib MM, Marzouk S, Battah AA. Relationship of BsmI polymorphism of Vitamin D receptor gene with left ventricular hypertrophy and atherosclerosis in hemodialysis patients. *Scandinavian J of Clin And Lab Invest.* 2013;73(1):75–81. doi:10.3109/00365513.2012.743163
35. Santoro D, Gagliostro G, Alibrandi A, Ientile R, Bellinghieri G, Savica V et al. Vitamin D receptor gene polymorphism and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Nutrients.* 2014;6(3):1029–37. doi:10.3390/nu6031029
36. 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. doi:10.1111/jch.12383
37. Muray S, Parisi E, Cardús A, Craver L, Fernández E. Influence of vitamin D receptor gene polymorphisms and 25-hydroxyvitamin D on blood pressure in apparently healthy subjects. *J Hypertens.* 2003;21(11):2069–75.
38. Swapna N, Vamsi UM, Usha G, Padma T. Risk conferred by FokI polymorphism of vitamin D Receptor (VDR) gene for essential hypertension. *Indian J Hum Genet.* 2011;17(3):201–6. doi:10.4103/0971-6866.92104

39. Lee BK, Lee GS, Stewart WF, Ahn KD, Simon D, Kelsey KT et al. Associations of blood pressure and hypertension with lead dose measures and polymorphisms in the vitamin D receptor and delta-aminolevulinic acid dehydratase genes. *Environ Health Perspect*. 2001;109(4):383–9.
40. Kulah E, Dursun A, Acikgoz S, Can M, Kargi S, Ilikhan S et al. The relationship of target organ damage and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring with vitamin D receptor gene Fok-I polymorphism in essential hypertension. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2006;29(6):344–50.
41. Wang L, Ma J, Manson JE, Buring JE, Gaziano JM, Sesso HD. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor gene polymorphism, and risk of hypertension in men. *European J of Nutrition*. 2013;52(7):1771–9. doi:10.1007/s00394-012-0480-8
42. Andrukhoва O, Slavic S, Zeitz U, Riesen SC, Heppelmann MS, Ambrisko TD et al. Vitamin D is a regulator of endothelial nitric oxide synthase and arterial stiffness in mice. *Mol Endocrinol*. 2014;28(1):53–64. doi:10.1210/me.2013-1252
43. Каронова Т. Л., Баженова Е. А., Беляева О. Д., Березина А. В., Иванова Т. Г., Галкина О. В. и др. Роль дефицита витамина D в формировании артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2015;21(4):348–55. [Karonova TL, Bazhenova EA, Belyaeva OD, Berezina AE, Ivanova TG, Galkina OV et al. Role of vitamin D deficiency in hypertension development. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(4):348–55. In Russian].
44. Жидулева Е. В., Иртыуга О. Б., Муртазалиева П. М., Каронова Т. Л., Моисеева О. М. Биомаркеры костного метаболизма при аортальном стенозе: роль дефицита витамина D. *Российский кардиологический журнал*. 2016;11(139):54–9. doi:10.15829/1560-4071-2016-11-54-59. [Zhiduleva EV, Irtyuga OB, Murtazaliev PM, Karonova TL, Moiseeva OM. Bone metabolism markers in aortic stenosis and the role of vitamin D deficiency. *Russian J Cardiol*. 2016;11(139):54–59. doi:10.15829/1560-4071-2016-11-54-59. In Russian].
45. Каронова Т. Л. Метаболические и молекулярно-генетические аспекты обмена витамина D и риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.05, 14.01.02. 2014;36. [Karonova TL. Metabolic and genetic aspects of vitamin D metabolism and risk of cardiovascular diseases in women. The postdoctoral thesis for doctor of science degree: 14.01.05. 2014;36. In Russian].
46. Gunta SS, Thadhani RI, Mak RH. The effect of vitamin D status on risk factors for cardiovascular disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2013;9(6):337–47. doi:10.1038/nrneph.2013.74
47. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D (3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1633–7.
48. Scragg R, Slow S, Stewart AW, Jennings LC, Chambers ST, Priest PC et al. Long-term high-dose vitamin D3 supplementation and blood pressure in healthy adults: a randomized controlled trial. *Hypertension*. 2014;64(4):725–30. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03466
49. Major GC, Alarie F, Doré J, Phouttama S, Tremblay A. Supplementation with calcium + vitamin D enhances the beneficial effect of weight loss on plasma lipid and lipoprotein concentrations. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(1):54–9.
50. Jorde R, Figenschau Y. Supplementation with cholecalciferol does not improve glycaemic control in diabetic subjects with normal serum 25-hydroxyvitamin D levels. *Eur J Nutr*. 2009;48(6):349–54. doi:10.1007/s00394-009-0020-3
51. Nagpal J, Pande JN, Bhartia AA. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the short-term effect of vitamin D3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men. *Diabet Med*. 2009;26(1):19–27. doi:10.1111/j.1464-5491.2008.02636.x
52. Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, Götting C, Kuhn J, Kleesiek K et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(5):1321–7. doi:10.3945/ajcn.2008.27004
53. Margolis KL, Ray RM, Van Horn L, Manson JE, Allison MA, Black HR et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *Hypertension*. 2008;52(5):847–55. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.114991
54. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2009;27(10):1948–54. doi:10.1097/HJH.0b013e32832f075b
55. Witham MD, Adams F, Kabir G, Kennedy G, Belch JJ, Khan F. Effect of short-term vitamin D supplementation on markers of vascular health in South Asian women living in the UK: a randomized controlled trial. *Atherosclerosis*. 2013;230(2):293–9. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.005
56. Arora P, Song Y, Dusek J, Plotnikoff G, Sabatine MS, Cheng S et al. Vitamin D therapy in individuals with prehypertension or hypertension: the DAYLIGHT trial. *Circulation*. 2015;131(3):254–62. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011732
57. Pilz S, Gaksch M, Kienreich K, Grübler M, Verheyen N, Fahrleitner-Pammer et al. Effects of vitamin D on blood pressure and cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial. *Hypertension*. 2015;65(6):1195–201. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05319

#### Информация об авторах:

Каронова Татьяна Леонидовна — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией клинической эндокринологии Института эндокринологии ФБГУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры внутренней медицины ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Андреева Алена Тимуровна — аспирантка ФБГУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Злотникова Елена Константиновна — студентка ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Гринева Елена Николаевна — доктор медицинских наук, директор Института эндокринологии ФБГУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры внутренней медицины ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

#### Author information

Tatiana L. Karonova, MD, PhD, Head, Clinical Endocrinology Laboratory, Almazov National Medical Research Centre, Professor, Department of Internal Medicine, the First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Alena T. Andreeva, MD, Postgraduate Student, Almazov National Medical Research Centre;

Elena K. Zlotnikova, Student, the First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Elena N. Grineva, MD, PhD, Director, Endocrinology Institute, Almazov National Medical Research Centre, Professor, Department of Internal Medicine, the First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.