ВИТАМИН D КАК ПРЕДИКТОР И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Арсентьева Е.В.¹, Чугунова А.В.¹

¹ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: chugunova.av@yandex.ru

В статье представлен обширный научный обзор современных исследований влияния уровня витамина D на развитие сердечно-сосудистой патологии. Проведен анализ результатов общемировых эпидемиологических исследований, подтверждающих связь дефицита активной формы витамина D с инфарктом миокарда и/или повышенной смертностью от заболеваний сердечно-сосудистой системы. В том числе представлены данные исследований с включением контрольных групп, которые также показывают, что процент дефицита витамина D в плазме крови (25(OH) D менее 30 нг/мл) значительно выше у пациентов с острым инфарктом миокарда. Описаны результаты проспективного когортного исследования, которые демонстрируют связь дефицита витамина D с повышением смертности на 9% и частоты инфаркта миокарда на 25%. Приведены данные исследований на животных, которые раскрывают вероятный патогенез развития сердечно-сосудистой патологии при дефиците витамина D, в основе которого лежит экспрессия генов ренина с помощью VDR-зависимого механизма. В то же время представлены результаты генетических исследований, опровергающих причинную роль дефицита витамина D в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и доказывающих, что выявленная в наблюдательных исследованиях связь повышенной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у лиц с недостатком или дефицитом витамина D является результатом смешанного воздействия многих факторов.

Ключевые слова: витамин D, сердечно-сосудистые заболевания, инфаркт миокарда, инсульт, ренин-ангиотензинная система.

VITAMIN D DEFICIENCY AS A PREDICTOR AND TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE

Arsenteva E.V.¹, Chugunova A.V.¹

¹National Research Mordovian State N.P. Ogarev University, Saransk, email:chugunova.av@yandex.ru

The article presents an extensive scientific review of modern research of the vitamin D level effect on the development of cardiovascular disease. The analysis of global epidemiological research results confirm relation of the active form of vitamin D deficiency with myocardial infarction and / or increased in the cardiovascular system diseases mortality. In particular, there are studies with the inclusion of control groups, which also show that the percentage of vitamin D deficiency in blood plasma (25 (OH) D level below 30 ng/ml) is significantly more in patients with acute myocardial infarction. The results of a prospective cohort study are described, they demonstrate the relation of vitamin D deficiency with 9% increase in mortality and 25% increase in the incidence of myocardial infarction. The results of animal research that reveal the probable vitamin D deficiency pathogenesis of cardiovascular pathology, which is based on the expression of renin genes by the VDR-dependent mechanism, are presented. At the same time, the provided genetic research results refute the vitamin D deficiency causal role in the cardiovascular diseases development and prove that the observed relationship between increased cardiovascular morbidity and mortality in people with vitamin D deficiency is a combined effect of many factors result.

Keywords: vitamin D, coronary artery disease, myocardial infarction, stroke, renin-angiotensin system.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются огромной социально-экономической проблемой ввиду их большой распространённости и занимаемого ведущего места в структуре потери трудоспособности.

В России в 2016 году, по данным Министерства здравоохранения, у 14% населения имелись болезни этой группы, а у 3,2% - именно ишемическая болезнь сердца (ИБС). Несмотря на предпринимаемые правительством меры, не отмечается тенденции к снижению

числа таких пациентов. В 2017 году 14,9% населения имели сердечно-сосудистые заболевания, 3,3% - ИБС [1].

Опасность ССЗ состоит в высокой степени инвалидизации пациентов. По данным Федеральной службы государственной статистики, в 2017 году в России среди лиц, впервые признанных инвалидами, 30% - по причине ССЗ.

И, наконец, ведущее место в структуре смертности всего мира занимают болезни сердца и сосудов. В частности, в России в 2017 году, по данным Росстата, 47,2% (в 2016 году – 47,8%) смертей были вызваны заболеваниями органов системы кровообращения, а 25,3% - именно ИБС и ее осложнениями [2].

Приведенная статистика показывает, что на фоне снижения смертности от ССЗ все еще наблюдается рост сердечно-сосудистой заболеваемости населения нашей страны. Именно поэтому современные схемы лечения все еще нуждаются в дополнении. А профилактика - в выделении новых факторов риска развития болезней системы кровообращения.

Цель работы: провести анализ современных научных данных об известных предикторах сердечно-сосудистой патологии, в частности концентрации активной формы витамина D в крови, а также изучить возможность применения данного вещества в качестве компонента лечения заболеваний сердца.

Материал и методы исследования. Был проведен контент-анализ результатов ретро- и проспективных исследований, представленных в базе данных Pubmed и РИНЦ.

Результаты исследования и их обсуждение

В последнее время наравне с такими факторами, как курение, малоподвижный образ жизни, стрессы, высокий уровень холестерина в крови и артериальная гипертензия, становятся известны всё новые, или нетрадиционные, факторы риска, влияющие на развитие сердечно-сосудистой патологии. Так, согласно результатам исследований 2004 года, уровень С-реактивного белка (CRP) может быть связан с повышенным риском развития ИБС и инфаркта миокарда [3]. Также изучению подвергся фибриноген – белок, участвующий в заключительной стадии образования тромбов, концентрация которого повышается при воспалении. Исследования в Гётеборге, Нортвик-Парке и Фрамингеме выявили значительную связь между уровнем фибриногена и риском развития ССЗ [4]. Алиментарный дефицит и генетические отклонения, в том числе мутации генов CBS и MTHFR, сывороточного гомоцистеина (НСУ), который образуется при метаболизме метионина и витаминов B6 и B12, с помощью которых осуществляется его рециркуляция, являются независимыми факторами риска развития ССЗ [5].

Также многие исследователи указывают на то, что дефицит активной формы

витамина D ассоциируется с инфарктом миокарда (ИМ) и повышенной смертностью от заболеваний сердечно-сосудистой системы [6-8]. Исследования на животных говорят о взаимосвязи дефицита витамина D и развитии гипертрофии миокарда у трансгенных мышей [9].

В настоящее время дефицит витамина D является крайне распространенной проблемой. Так, по данным канадского исследования, опубликованного в 2015 году, недостаточность витамина D (25(OH) D level below 50 ng/mL) наблюдалась у 40,8% мужчин и у 32,8% женщин, а дефицит (level below 30 ng/ml) отмечался у 7,4% населения Канады [10]. Исследование, опубликованное в США в 2016 году, показало, что недостаточность витамина D (25(OH) D level below 50 ng/mL) наблюдалась у 26% мужчин и 22% женщин, а дефицит (25(OH) D level below 30 ng/ml) - всего у 5,9% населения [11]. Исследования, проведенные в Европе, показали, что 40,4% имеют недостаточность витамина D (25(OH) D level below 50 ng/mL), а 13% - дефицит (25(OH) D level below 30 ng/mL). Причем наибольшая распространённость недостаточности витамина D (25(OH) D level below 50 ng/mL) выявлена среди населения Норвегии – 76,1% и Финляндии - 63,7%, уровень дефицита (25(OH) D level below 30 ng/mL) в этих странах соответственно равен 39,6% и 28,5% [12]. По данным исследования, проведенного в 2013 году в Саудовской Аравии, 62,65% саудовских женщин и 40,6% саудовских мужчин в возрасте 15 лет и старше страдают от дефицита витамина D (25(OH) D level below 28 ng/mL) [13]. Результаты исследований, проведенных в Индии и опубликованных в 2015 году, свидетельствуют о дефиците витамина D у 95,8% граждан (25(OH) D level below 30 ng/ml) [14].

Дефицит витамина D хорошо известен как причина костных заболеваний, таких как рахит, остеопороз и остеомалация. Специалисты Бостонской медицинской школы считают, что дефицит/недостаток витамина D также может быть связан с нескелетными заболеваниями. В частности, играть большую роль в патогенезе ожирения, метаболического синдрома и диабета. Большие когортные исследования показали, что масса жира и высокий индекс массы тела имеет обратную корреляцию с концентрацией витамина D в крови, а исследования на животных говорят о способности активной формы витамина D - 1,25-дигидроксивитамина D(3) - участвовать в регуляции липолиза и липогенеза и модулировать синтез и секрецию инсулина. Также он обладает противовоспалительными, антипролиферативными проапоптотическими и антиангиогенными свойствами. И с его недостатком связывают повышенный риск раковых заболеваний (особенно толстой и прямой кишки, молочной железы), некоторых инфекционных, аутоиммунных и сердечно-сосудистых заболеваний [15].

В исследовании, проведенном университетом штата Миссури в 2008 году, была

оценена взаимосвязь наличия у пациентов недостатка/дефицита витамина D и частоты развития сердечно-сосудистой патологии. В результате обследования 239 пациентов с острым инфарктом миокарда в 20 больницах США в общей сложности у 229 из них, то есть у 96% пациентов, был выявлен дефицит витамина D (25(OH) D level below 30 ng/ml) [8].

Аналогичным образом в Индийском институте исследования сердечно-сосудистых заболеваний (SJICS&R) с 1 декабря 2011 года по 28 февраля 2012 года в клинике при институте наблюдалось 314 пациентов с острым инфарктом миокарда. Было обнаружено, что 262 из них, то есть 83,5% пациентов, имели аномально низкий уровень витамина D (25(OH) D level below 30 ng/ml) [6].

Исследование, проведенное в Великобритании при Лестерском университете, было направлено на выявление взаимосвязи возникновения постинфарктных осложнений с низким уровнем витамина D в крови пациентов, обратившихся с инфарктом миокарда. Методом масс-спектрометрии в сочетании с изотопным разведением был измерен уровень 25-(OH)D3 и 25-(OH)D2 в плазме крови у 1259 пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) (908 мужчин, средний возраст $65,7 \pm 12,8$ года). Почти 74% пациентов страдали от дефицита витамина D (25(OH) D level below 20 ng/ml). Первичной конечной точкой исследования были приняты значительные нежелательные явления, совокупность смертей (n=141), последующая госпитализация с сердечной недостаточностью (n=111) и рецидив острого инфаркта миокарда (n=147) в среднем в течение 550 дней после обращения с ОИМ. Используя многофакторные регрессионные модели выживаемости Какса, ученые пришли к выводу, что уровень витамина D может служить для прогнозирования будущих нежелательных явлений после развившегося инфаркта миокарда, но не смерти [16].

Несмотря на обнаруженный дефицит витамина D почти у всех пациентов с острым инфарктом миокарда, авторы исследований считают, что из-за отсутствия адекватной контрольной группы с нормальным уровнем витамина D необходимо проведение проспективных исследований.

Исследование, включающее также и контрольную группу, было проведено в Пакистане. В университете Ага Хана были обследованы 198 пациентов в возрасте от 30 до 70 лет, поступивших в клинику с острым инфарктом миокарда. Процент дефицита витамина D в плазме крови (25(OH) D level below 30 ng/ml) был значительно выше у пациентов с ОИМ по сравнению с контрольной группой (93.9% против 75.8%) [17].

А необходимое проспективное когортное исследование было проведено в Вашингтонском университете под руководством профессора Брайана Кестенбаума, его результаты были опубликованы в 2011 году. Оно оценивало 2312 пожилых пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний в течение 14 лет. Были измерены уровни витамина D и

паратиреоидного гормона, и результаты включали ИМ, сердечную недостаточность, смертность от заболеваний сердца и смертность от всех прочих причин. Результаты исследования показали, что дефицит витамина D был связан с повышением смертности от всех прочих причин на 9% и частоты инфаркта миокарда на 25% [7].

Предполагается, что потенциальная связь между уровнем витамина D и сердечно-сосудистой патологией может действительно иметь биологическую основу. Рецепторы витамина D (VDR) и связанные с ними метаболические ферменты присутствуют в гладкой сосудистой мышце и кардиомиоцитах.

Исследования на животных говорят о взаимосвязи дефицита витамина D и развития гипертрофии миокарда у трансгенных мышей [9]. Так, эксперимент, проведенный в университете Чикаго, показал, что активная форма витамина D - 1,25-дигидроксивитамин D(3) [1,25(OH)(2)D(3)] функционирует как эндокринный супрессор биосинтеза ренина. Выявлено, что генетическое нарушение VDR у экспериментальных животных приводит к перестимуляции ренин-ангиотензиновой системы (РАС). У группы животных с инактивированными VDR наблюдалось повышение артериального давления и гипертрофия миокарда, а также экспрессия предсердного натрийуретического пептида (ПНП). Чтобы выяснить, является ли гипертрофия миокарда следствием стимуляции РАС, вызванной инактивацией VDR, животных лечили каптоприлом, ингибитором ангиотензинпревращающего фермента, блокирующим выработку ангиотензина II (АТII). Проведенное лечение уменьшало гипертрофию левого желудочка у экспериментальной группы животных и нормализовало экспрессию ПНП [9]. Одно из аналогичных исследований показывает, что у экспериментальных мышей с нормальными VDR дефицит витамина D стимулирует экспрессию ренина, тогда как инъекция 1,25-дигидроксивитамина D(3) снижает синтез ренина. В клеточных культурах 1,25(OH)(2)D(3) непосредственно подавляет транскрипцию генов ренина с помощью VDR-зависимого механизма [18].

Участие непосредственно АТII в формировании гипертрофического ответа было наглядно продемонстрировано в эксперименте, выполненном на трансгенных мышях с низкой экспрессией белка Gq – мембранного белка, активирующегося в ответ на связывание ангиотензиновых рецепторов (АТР) с их эффектором. Перегруз давлением левого желудочка у этих мышей сопровождался гораздо менее выраженным гипертрофическим ответом в сравнении с особями с нормальным содержанием этого белка. Связываясь с АТР, АТII через белок Gq активизирует протеинкиназу C с последующей передачей сигнала на митоген-активированные протеинкиназы (МАП). Компоненты МАП, проникают в клеточное ядро, активируют соответствующие протонкогены с последующим усилением синтеза соответствующих структурных белков и ферментов, за счет чего, главным образом, и

реализуется ростовое влияние АТII [19].

Повышенная экспрессия ПНП кардиомиоцитами в ответ на повышение концентрации АТII в крови связана с антигипертензивной и антигипертрофической функцией ПНП. В эксперименте на крысах было показано, что ПНП способен предохранить сердце от ремоделирования, запускаемого АТII, за счёт снижения фиброза и гипертрофии миокарда, а также уменьшения экспрессии воспалительного эндотелина-1 фибробластами сердца [20].

Данные перечисленных исследований свидетельствуют о том, что гипертрофия миокарда и повышенная экспрессия ПНП в значительной степени являются следствием повышенной выработки АТII в результате активации РАС, а значит позволяют предположить, что малоактивные аналоги 1,25(OH)(2)D(3) потенциально могут быть преобразованы в новый класс антигипертензивных и кардиопротекторных средств для контроля выработки ренина, артериального давления и скорости ремоделирования сердца.

Таким образом, многие наблюдательные эпидемиологические исследования, а также исследования на животных указывают на связь недостаточности и дефицита витамина D в организме человека и риска развития сердечно-сосудистой патологии. В то же время не до конца ясно, является ли эта связь причинно-следственной.

В связи с этим большая группа американских ученых поставила перед собой цель всесторонне оценить независимые ассоциации и потенциальные взаимодействия биомаркеров, связанных с витамином D, включая паратиреоидный гормон, с риском развития ишемической болезни сердца. Было проведено проспективное эпидемиологическое исследование, которое выявило случаи несмертельного инфаркта миокарда и случаи смерти от ИБС среди женщин в исследовании здоровья медсестер (Nurses' Health Study) в течение 20 лет наблюдения (1990-2010 гг.). Анализ уровня витамина D в плазме крови и паратиреоидного гормона включал 382 случая, связанных с развившейся сердечно-сосудистой патологией, и 575 контрольных случаев. В результате множественного анализа было выявлено, что низкий уровень 1,25(OH)(2)D(3) в плазме крови не является независимым фактором риска ОИМ и ИБС. При этом полученные данные также показали, что более высокие уровни 1,25(OH)(2)D(3) были связаны с более низким риском развития ИБС, при высоком уровне паратиреоидного гормона, тогда как для участников с низким уровнем гормона такой ассоциации не наблюдалось [21].

Но наиболее эффективными для выяснения наличия или отсутствия причинно-следственной связи между предиктором и заболеванием являются генетические исследования, в частности с использованием метода Менделианской рандомизации. Данный метод обеспечивает отсутствие плеiotропного действия исследуемого фактора на общий результат и позволяет оценить последний независимо от прочих факторов. В

наблюдательных исследованиях концентрация 1,25(OH)(2)D(3) в плазме крови была связана с курением, физической активностью, систолическим давлением, индексом массы тела, диабетом и концентрацией плазменного холестерина, а использование генетики позволяет исключить эти факторы.

Исследование, проведенное в Копенгагене и опубликованное в 2014 году, имело своей целью проверить гипотезу о том, что генетически сниженные концентрации 1,25-гидроксивитамина D(3) связаны с повышенной смертностью. Датские ученые включили в генетический анализ 79 640 участников со всеми генотипами, среди которых отобрали 25 332 человека, у которых наблюдался низкий уровень витамина D, а также имелись аллели DHCR7 и CYP2R1, как наиболее сильно влияющие на концентрацию 1,25(OH)(2)D(3). Наблюдение за отобранными лицами продолжалось до дня смерти, эмиграции или даты окончания исследования, в зависимости от того, что наступало раньше. В результате датские ученые выяснили, что генетически низкие концентрации 1,25(OH)(2)D(3) были в большей степени связаны с увеличением всех причин смертности, смертности от рака и других заболеваний, но не с сердечно-сосудистой смертностью [22]. Эти результаты позволяют предположить, что связь повышенной сердечно-сосудистой смертности у лиц с недостатком или дефицитом витамина D, выявленная в наблюдательных исследованиях, может быть результатом смешанного воздействия многих факторов.

В рамках Европейского проспективного исследования рака и питания (EPIC) было проведено тематическое когортное исследование, рассматривавшее группу случайно отобранных участников (n=2 132 человек), подтвержденные случаи инфаркта миокарда (n=559) и инсульта (n=471), которые произошли в течение 7,6 года - средней продолжительности наблюдения. У всех участников общей группы были зафиксированы уровни концентрации 1,25(OH)(2)D(3) в плазме крови. Кроме того, был проведен генетический анализ, направленный на выявление восьми SNPs (однонуклеотидных полиморфизмов), два из которых прямо влияют на концентрацию витамина D в организме, а остальные косвенно. Взаимосвязи между концентрацией 1,25(OH)(2)D(3), наличием SNPs и риском развития ИМ и инсульта были оценены с помощью многомерного регрессионного анализа. Однако ни один SNPs не был связан с риском развития исследуемых сердечно-сосудистых патологий [23].

Заключение

Таким образом, эпидемиологические исследования показывают связь дефицита витамина D и развития сердечно-сосудистых заболеваний. В то же время результаты генетических исследований не подтверждают причинную роль дефицита витамина D в развитии именно ССЗ. Следовательно, связь повышенной сердечно-сосудистой

заболеваемости и смертности у лиц с недостатком или дефицитом витамина D, выявленная в наблюдательных исследованиях, вероятно, является результатом смешанного воздействия многих факторов.

Поскольку нет никаких клинических исследований, которые бы показали, что повышение уровня витамина D до терапевтического диапазона снижает риск ССЗ, или применение его в терапевтических дозах способствует лечению больных с ССЗ, нельзя рекомендовать его использование в качестве диагностического, профилактического и терапевтического средства. Тем не менее многие исследования демонстрируют его взаимосвязь с запуском ремоделирования сердца ренин-ангиотензиновой системой, что позволяет говорить о необходимости проведения дальнейших проспективных клинических исследований на людях.

Список литературы

1. Сайт министерства здравоохранения РФ. Статистический сборник 2017. Часть II. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А. Тюрина Е.М., Оськов Ю.И., Шелепова Е.А. Москва. 2018. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god>. (дата обращения: 18.05.2019).
2. Сайт федеральной службы государственной статистики. Население. [Электронный ресурс]. URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/. (дата обращения: 18.05.2019).
3. Arroyo-Espliguero R., Avanzas P., Cosín-Sales J., Aldama G., Pizzi C., Kaski J.C. C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary artery disease. Eur Heart J. 2004.vol. 25. no. 5. P. 401-408. DOI: 10.1016/j.ehj.2003.12.017.
4. Wilhelmsen L., Svärdsudd K., Korsan-Bengtson K., Larsson B., Welin L., Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. N. Engl. J. Med. 1984. vol. 311. no. 8. P. 501-505. DOI: 10.1056/NEJM198408233110804.
5. Si J., Li X.W., Wang Y., Zhang Y.H., Wu Q.Q., Zhang L.M., Zuo X.B., Gao J., Li J. Relationship between serum homocysteine levels and long-term outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Chin. Med. J. 2019. vol. 132. no. 9. P. 1028-1036. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000159.
6. Karur S., Veerappa V., Nanjappa M.C. Study of vitamin D deficiency prevalence in acute myocardial infarction. Int J Cardiol Heart Vessel. 2014. vol. 19. no. 3. P. 57-59. DOI: 10.1016/j.ijchv.2014.03.004.

7. Kestenbaum B., Katz R., de Boer I., Hoofnagle A., Sarnak M.J., Shlipak M.G., Jenny N.S., Siscovick D.S. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. vol. 58. no. 14. P. 1433-1441. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.03.069.
8. Lee J.H., Gadi R., Spertus J.A., Tang F., O'Keefe J.H. Prevalence of vitamin D deficiency in patients with acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2011. vol. 107. no. 11. P. 1636-1638. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.01.048.
9. Xiang W., Kong J., Chen S., Cao L.P., Qiao G., Zheng W., Liu W., Li X., Gardner D.G., Li Y.C. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2005. vol. 288. no. 1. P. 125-132. DOI: 10.1152/ajpendo.00224.2004.
10. Sarafin K., Durazo-Arvizu R., Tian L., Phinney K.W., Tai S., Camara J.E., Merkel J., Green E., Sempos C.T., Brooks S.P. Standardizing 25-hydroxyvitamin D values from the Canadian Health Measures Survey. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015. vol. 102. P. 1044-1050. DOI: 10.3945/ajcn.114.103689.
11. Schleicher R.L., Sternberg M.R., Looker A.C., Yetley E.A., Lacher D.A., Sempos C.T., Taylor C.L., Durazo-Arvizu R.A., Maw K.L., Chaudhary-Webb M., Johnson C.L., Pfeiffer C.M. National estimates of serum total 25-Hydroxyvitamin D and metabolite concentrations measured by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry in the US population during 2007-2010. *J. Nutr.* 2016. vol. 146. P. 1051-1061. DOI: 10.3945/jn.115.227728.
12. Cashman K.D., Dowling K.G., Škrabáková Z., Gonzalez-Gross M., Valtueña J., De Henauw S., Moreno L., Damsgaard C.T., Michaelsen K.F., Mølgaard C., Jorde R., Grimnes G., Moschonis G., Mavrogianni C., Manios Y., Thamm M., Mensink G.B., Rabenberg M., Busch M.A., Cox L., Meadows S., Goldberg G., Prentice A., Dekker J.M., Nijpels G., Pilz S., Swart K.M., van Schoor N.M., Lips P., Eiriksdottir G., Gudnason V., Cotch M.F., Koskinen S., Lamberg-Allardt C., Durazo-Arvizu R.A., Sempos C.T., Kiely M. Vitamin D deficiency in Europe: Pandemic? *Am. J. Clin. Nutr.* 2016. vol. 103. P. 1033-1044. DOI: 10.3945/ajcn.115.120873.
13. Tuffaha M., El. Bcheraoui C., Daoud F., Al. Hussaini H.A., Alamri F., Al. Saeedi M., Basulaiman M., Memish Z.A., Al. Mazroa M.A., Al. Rabeeah A.A., Mokdad A.H. Deficiencies under plenty of sun: Vitamin D status among adults in the kingdom of Saudi Arabia, 2013. *N. Am. J. Med. Sci.* 2015. vol. 7. P. 467-475. DOI: 10.4103/1947-2714.168675.
14. Roy A., Lakshmy R., Tarik M., Tandon N., Reddy K.S., Prabhakaran D. Independent association of severe vitamin D deficiency as a risk of acute myocardial infarction in Indians. *Indian Heart J.* 2015. vol. 67. no. 1. P. 27-32. DOI: 10.1016/j.ihj.2015.02.002.
15. Rosen C.J., Adams J.S., Bikle D.D., Black D.M., Demay M.B., Manson J.E., Murad M.H., Kovacs C.S. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2012. vol. 33. no. 3. P. 456-492. DOI: 10.1210/er.2012-1000

16. Ng L.L., Sandhu J.K., Squire I.B., Davies J.E., Jones D.J. Vitamin D and prognosis in acute myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2013. vol. 168. no. 3. P. 2341-2346. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.01.030.
17. Iqbal M.P., Mehboobali N., Azam I., Tareen A.K. Association of alkaline phosphatase with acute myocardial infarction in a population with high prevalence of hypovitaminosis D. *Clin. Chim. Acta.* 2013. vol. 425. P. 192-195. DOI: 10.1016/j.cca.2013.08.009.
18. Li Y.C., Qiao G., 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. vol. 89-90. no. 1-5. P. 387-392. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2004.03.004.
19. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Сербул В.М., Беленков Ю.Н. Гипертрофия левого желудочка: роль ренин-ангиотензиновой системы // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. № 7 (2). С. 98-108.
20. Fujita S., Shimojo N., Terasaki F., Otsuka K., Hosotani N., Kohda Y., Tanaka T., Nishioka T., Yoshida T., Hiroe M., Kitaura Y., Ishizaka N., Imanaka-Yoshida K. Atrial natriuretic peptide exerts protective action against angiotensin II-induced cardiac remodeling by attenuating inflammation via endothelin-1/endothelin receptor A cascade. *Heart Vessels.* 2013. vol. 28. no. 5. P. 646-57. DOI: 10.1007/s00380-012-0311-0.
21. Qi L., Ma W., Heianza Y., Zheng Y., Wang T., Sun D., Rimm E.B., Hu F.B., Giovannucci E., Albert C.M., Rexrode K.M., Manson J.E. Independent and Synergistic Associations of Biomarkers of Vitamin D Status With Risk of Coronary Heart Disease. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2017. vol. 37. no. 11. P. 2204-2212. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309548.
22. Afzal S., Brøndum-Jacobsen P., Bojesen S.E., Nordestgaard B.G. Genetically low vitamin D concentrations and increased mortality: Mendelian randomisation analysis in three large cohorts. *BMJ.* 2014. vol. 349. g6330. DOI: 10.1136/bmj.g6330.
23. Kühn T., Kaaks R., Teucher B., Hirche F., Dierkes J., Weikert C., Katzke V., Boeing H., Stangl G.I., Buijsse B. Plasma 25-hydroxyvitamin D and its genetic determinants in relation to incident myocardial infarction and stroke in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC)-Germany study. *PLoS One.* 2013. vol. 8. no. 7. P. 1-12. DOI: 10.1371/journal.pone.0069080.