

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616.12–008.331.1:577.11

Туйзарова И.А.<sup>1</sup>, Свеклина Т.С.<sup>2</sup>, Козлов В.А.<sup>1</sup>, Сардинов Р.Т.<sup>2</sup>

## Роль кальция и витамина D в формировании артериальной гипертензии

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»,  
428015, г. Чебоксары, Россия, Московский проспект, д. 15;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»,  
194044, г. Санкт-Петербург, Россия, ул. Академика Лебедева, д. 6

В ряде последних эпидемиологических и ретроспективных исследований представлены доказательства роли кальция и витамина D в развитии артериальной гипертензии и связанной с ней сердечной недостаточностью. Дефицит витамина D, который может встречаться у 82,5% населения, и связанное с ним нарушение обмена кальция, эпидемиологи расценивают как пандемию. **Цель обзора** – систематизация современных сведений о роли кальциевого гомеостаза и дефицита витамина D в формировании артериальной гипертензии. В обзоре литературы рассмотрены вопросы связи артериальной гипертензии с плазменными концентрациями кальция и холекальциферолов. Анализ данных литературы свидетельствует, что у молодых людей стойкое повышение артериального давления ассоциировано с высокими плазменными концентрациями Ca<sup>2+</sup>, а у пожилых, особенно лиц с остеопорозом – с низкими. Циркадианные колебания плазменных концентраций кальция совпадают с изменением величины артериального давления. Данные ряда проспективных исследований и метаанализов о связи артериальной гипертензии и низких концентраций холекальциферолов в крови подтверждены экспериментами на мышах с нокаутированным геном рецептора витамина D. Низкие концентрации витамина D в плазме крови сопровождаются уменьшением высвобождения оксида азота, поэтому предполагают, что витамин D является эндокринным регулятором ренин-ангиотензиновой системы. Дефицит витамина D осложняет течение заболеваний, ассоциированных с артериальной гипертензией (хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет второго типа, ожирение). Вне зависимости от географического места проживания у значительной части населения наблюдается дефицит холекальциферолов в крови. Уменьшение плазменных концентраций холекальциферолов у пожилых людей, особенно сочетанное с остеопорозом, ассоциируется с инсулинорезистентностью и АГ. Дефицит витамина D во время беременности и концентрации ниже 11 нг/мл при рождении и 25 нг/мл в раннем детстве увеличивают риск высокого систолического давления более чем в 1,5 раза. **Заключение:** результаты нескольких независимых метаанализов убедили авторов в необходимости включения активных форм витамина D в плановую терапию артериальной гипертензии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия; кальций; холекальциферол; витамин D; нейромедиаторы; хроническая сердечная недостаточность.

**Для цитирования:** Туйзарова И.А., Свеклина Т.С., Козлов В.А., Сардинов Р.Т. Роль кальция и витамина D в формировании артериальной гипертензии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020; 64(2): 117-123.

**DOI:** 10.25557/0031-2991.2020.02.117-123

**Для корреспонденции:** Козлов Вадим Авенринович, e-mail: pooh12@yandex.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Участие авторов:** концепция исследования – Козлов В.А., Свеклина Т.С., Туйзарова И.А.; сбор и обработка материала – Козлов В.А., Свеклина Т.С., Туйзарова И.А., Сардинов Р.Т.; написание текста – Козлов В.А., Свеклина Т.С., Туйзарова И.А.; редактирование – Туйзарова И.А., Сардинов Р.Т.

Поступила 20.09.2019

Принята к печати 20.04.2020

Опубликована 28.05.2020

Tausarova I.A.<sup>1</sup>, Sveklina T.S.<sup>2</sup>, Kozlov V.A.<sup>1</sup>, Sardinov R.T.<sup>2</sup>

### The role of calcium and vitamin D in arterial hypertension

<sup>1</sup>I.N. Ulyanov Chuvash State University,  
Moskovsky Prospekt 15, Cheboksary 428015, Russia

<sup>2</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy,  
Akademika Lebedeva Str. 6, St. Petersburg 194044, Russia

Several recent epidemiological and retrospective studies have provided evidence for the role of calcium and vitamin D in development of hypertension and related heart failure. Epidemiologists regard as a pandemic the vitamin D deficiency, which may occur

in 82.5% of the population and be associated with calcium metabolism disorders. **The aim** of the review was to systematize current information about the role of calcium homeostasis and vitamin D deficiency in the development of hypertension. The review addresses the relationship of blood pressure (BP) with plasma concentrations of calcium and cholecalciferols. In young people, a persistent BP elevation correlates with high plasma concentrations of  $\text{Ca}^{2+}$  whereas in the elderly, particularly those with osteoporosis, high BP correlates with low  $\text{Ca}^{2+}$ . Circadian fluctuations of plasma calcium parallel changes in BP. A number of prospective studies and meta-analyses has reported a relationship of hypertension and low blood cholecalciferols. These results were confirmed by experiments on knockout mice lacking the vitamin D receptor gene. Low plasma concentrations of vitamin D are associated with decreased release of nitric oxide, which suggests that vitamin D is an endocrine regulator of the renin-angiotensin system. Vitamin D deficiency complicates the course of diseases associated with hypertension (chronic heart failure, type 2 diabetes, obesity). Regardless of the geographical location of the residence, a significant part of the population has a shortage of cholecalciferols in the blood. Decreased plasma concentrations of cholecalciferols in the elderly, particularly in combination with osteoporosis, is associated with insulin resistance and hypertension. Vitamin D shortage during pregnancy and its concentrations  $<11$  ng/ml at birth and  $<25$  ng/ml in early childhood increase the risk of high systolic BP more than 1.5 times. **Conclusion:** Results of several independent meta-analyses warrant the inclusion of active forms of vitamin D into regimens of antihypertensive treatment.

**Keywords:** arterial hypertension; calcium; cholecalciferol; vitamin D; neurotransmitters; chronic heart failure.

**For citation:** Tausarova I.A., Sveklina T.S., Kozlov V.A., Sardinov R.T. The role of calcium and vitamin D in arterial hypertension. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2020; 64(2): 117-123. (in Russian).

**DOI:** 10.25557/0031-2991.2020.02.117-123

**For correspondence:** Kozlov V.A., e-mail: pooh12@yandex.ru

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

**Contribution:** the concept and design of the study — Kozlov V.A., Sveklina T.S.

Tausarova I.A.; collection and processing of material — Kozlov V.A., Sveklina T.S., Tausarova I.A., Sardinov R.T.; writing a text — Kozlov V.A., Sveklina T.S., Tausarova I.A.; editing — Tausarova I.A., Sveklina T.S., Kozlov V.A., Sardinov R.T.

**Information about authors:**

Tausarova I.A., <https://orcid.org/0000-0001-7246-5868>

Kozlov V.A., <https://orcid.org/0000-0001-7488-1240>

Sveklina T.S., <https://orcid.org/0000-0001-9546-7049>

Sardinov R.T., <https://orcid.org/0000-0002-5402-3975>

Received 20.09.2019

Accepted 20.04.2020

Published 28.05.2020

## Введение

Увеличение продолжительности жизни и связанные с этим проблемы старения являются общемировым трендом. Как известно из математики, положительный тренд имеет свойство переходить в отрицательную фазу. В медицине перелом тренда может быть связан с недооценкой роли кумуляции неблагоприятных средовых факторов, каждый из которых сам по себе незначителен, но действующие вместе в течение жизни приводят к лавинообразному нарастанию поломок. Очевидно, большинство проблем возраста базовой основой имеют хроническую нарастающую клеточную гипоксию и накопление недоокисленных продуктов катаболизма. Также очевидно, что гипоксия часто вызвана локальными и общими нарушениями гемодинамики и проницаемости сосудов. Одной из важных причин этого может являться хронический прижизненный дефицит гормонально активных кальциферолов, вызванный недостатком инсоляции, де-

фектами привычных (этнических) диет, проживанием в закрытых помещениях, ношением одежды. Согласно данным эпидемиологических исследований, дефицит кальциферолов может наблюдаться у 80% населения. Между тем роль дефицита группы естественных гормонов, каковыми являются кальциферолы в целом, остается недостаточно изученной, тогда как возрастной остеопороз уже вышел на четвертое место среди основных причин смерти связанных с старением организма [1].

Из результатов эпидемиологических исследований следует, что повышенные концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в сыворотке крови увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [2, 3], поэтому предполагается, что остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания эпидемиологически связаны. Выявлена связь между низкими уровнями холекальциферола сыворотки и сердечно-сосудистыми заболеваниями, но примене-

ние холекальциферола на фоне его дефицита не предотвращало возникновение сердечно-сосудистых событий [3]. В некоторых когортных исследованиях  $\beta$ -адреноблокаторы и тиазиды у гипертоников на 20% снижали риск перелома проксимального отдела бедренной кости [4]. Связь остеопороза с патологией сердечно-сосудистого континуума обусловлена тем, что вымытый из костной ткани  $\text{Ca}^{2+}$  остается в организме перераспределяясь в мягкие ткани. Увеличение цитоплазматической концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в гладких мышцах сосудов уменьшает эффективность естественных вазодилататоров, стойко повышает тонус гладких мышц артерий, увеличивая артериальное давление (АД) и постнагрузку.

Учитывая, что статистические закономерности вне зависимости от описываемых ими процессов имеют обыкновение сбываться, следует ожидать, что положительный тренд увеличения средней продолжительности жизни населения сменится отрицательным, если не будет разработан и внедрен в клиническую практику комплекс мер, направленных на поддержание положительного тренда. Проблема пожизненного пищевого дефицита регуляторно-активных веществ, в том числе кальциферолов, неоднократно обсуждалась как в отечественной, так и зарубежной литературе, тем не менее, она начинает приобретать характер вечно новой и вечно обсуждаемой, как тот лес, которого не видно за дровами. Логика клиницистов, считающих, что эффекта нет, если он не наблюдаем на малой группе людей в виде яркого события (эффект Лазаря), интересы фармакологических компаний, считающих, что не выгодно десятилетиями продавать одни и те же дешевые средства, не приносящие сверхприбыли, не приемлемы, если действительной заботой является здоровье населения в целом.

Цель публикации – систематизация известных сведений о роли кальциевого гомеостаза и дефицита витамина D в формировании артериальной гипертензии.

*Связь плазменных концентраций  $\text{Ca}^{2+}$  с повышением АД и гипертонической болезнью.* В исследовании ASCOT было установлено, что эффективность блокаторов кальциевых каналов и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента при АГ [5] у пожилых людей зависит от суточных изменений концентрации  $\text{Ca}^{2+}$ . У 190 мужчин и женщин с АГ и неизменной функцией почек выявлено увеличение плазменных концентраций  $\text{Ca}^{2+}$ , фосфатов и паратиреоидного гормона [6]. Увеличение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в сыворотке крови оказалось положительно связано с доклиническим поражением периферических артерий независимо от наличия классических сердечно-сосудистых факторов

риска. Относительный риск этой патологии составил 2,28 на каждый 1 мг/дл увеличения концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в сыворотке крови [7]. Поскольку концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  в крови коррелирует с плазменными концентрациями витамина D, допустимо напомнить, что уменьшение плазменных концентраций холекальциферолов при хронической сердечной недостаточности наблюдается как правило, а не как исключение. Плазменные концентрации витамина D тесно связаны с увеличением частоты госпитализации и смертности от хронической сердечной недостаточности [8–10]. При обследовании 2023 подростков 12–17 лет сельских районов Северо-Восточного Китая высокая концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  в сыворотке крови была положительно связана с детской артериальной гипертензией [11]. В другом исследовании 24-часовое амбулаторное АД положительно коррелировало с концентрацией  $\text{Ca}^{2+}$  в сыворотке крови у африканских мужчин моложе 43 лет [12]. У женщин с сахарным диабетом II типа и АГ найдена низкая плазменная концентрация  $\text{Ca}^{2+}$ , а минеральная плотность костей обратно коррелировала с систолическим АД и тяжестью инсулинорезистентности [13]. В исследовании NHANES III доказана взаимосвязь сывороточных концентраций кальцитриола и величиной АД [14]. Таким образом, нарушение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в плазме изменяет АД, но у молодых людей стойкое повышение АД ассоциировано с высокой концентрацией  $\text{Ca}^{2+}$ , а у пожилых, особенно с остеопорозом, с низкой. Возрастные изменения, ассоциируемые с АГ, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом II типа [15], сопровождаются остеопенией и гиперкальциемией, как у женщин [16], так и мужчин, у последних наблюдаются более выраженные суточные колебания концентрации  $\text{Ca}^{2+}$ , ПТГ и остеокальцина [17], вызывая значительное перемещение  $\text{Ca}^{2+}$  из костей в мягкие ткани. Имбибиция мягких тканей  $\text{Ca}^{2+}$  делает их ригидными, а возбудимые ткани – более чувствительными к стимулирующим факторам. При сравнении концентраций  $\text{Ca}^{2+}$  у здоровых добровольцев у 6 человек с пограничной АГ и 29 человек с АГ установлена прямая связь между концентрациями  $\text{Ca}^{2+}$  и величиной АД [18]. Таким образом, возрастное нарушение гомеостаза  $\text{Ca}^{2+}$ , наряду с гормональным дисбалансом, является базовой основой формирования проблем сердечно-сосудистого континуума.

*Циркадианные ритмы плазменной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  у больных АГ.* Циркадианный ритм концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в сыворотке крови [19; 20] обеспечен бимодальным циркадианным ритмом паратиреоидного гормона, его первый пик приходится на интервал 3 ч 14 мин, второй – на 17 ч 26 мин [21]. Плазменные концентрации

белка, связывающего  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , и его свободной формы были максимальны в дневные часы и коррелировали с концентрациями паратиреоидного гормона [22]. Предполагают, что циркадианный ритм концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  и паратиреоидного гормона необходим для компенсации изменений, вызванных поступлением  $\text{Ca}^{2+}$  с пищей [23]. Циркадианный ритм концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  влияет на клиническую эффективность антигипертензивных препаратов с различным механизмом действия. В проспективном рандомизированном перекрестном исследовании у 46 «бессимптомных» пациентов с АГ антигипертензивные эффекты были более выражены у блокатора кальциевых каналов амлодипина, чем у ингибитора ангиотензин-превращающего фермента темокаприла в ночное время и утром, особенно у не-дипперов [24]. В других исследованиях амлодипин был также более эффективен в утренние и вечерние часы, особенно в отношении систолического, но не диастолического подъема АД [25, 26].

*Влияние холекальциферола на формирование и течение АГ.* Дефицит витамина D, характерный для всех возрастных групп, эпидемиологами расценивается как пандемия и основной фактор многих хронических заболеваний [27, 28]. Удивительно, но даже в странах с высокой годичной инсоляцией распространенность дефицита витамина D в выборке из 60979 человек составила 82,5% [28]. Плазменные концентрации витамина D значительно ниже у лиц с ожирением и плохим состоянием здоровья, артериальной гипертензией, низким уровнем липопротеинов высокой плотности. [29]. У молодых людей с ожирением, распространенность дефицита витамина D значительна, а АД выше, чем у их сверстников с нормальным индексом массы тела [30]. Дефицит витамина D у тучных больных вызван его депонированием в жировой клетчатке [26]. Повышение плазменных концентраций витамина D снижает АД. У 18 пациентов с мягкой формой АГ, облучавшихся ультрафиолетом 3 раза в неделю в течение 6 недель, плазменная концентрация  $25(\text{OH})\text{D}$  увеличилась на 162%, а АД снизилось на 6 мм рт. ст. [31]. В другом исследовании витамин D 800 МЕ и 1200 мг  $\text{Ca}^{2+}$  снижали АД на 9,3% через 8 недель лечения. Прием  $\text{Ca}^{2+}$  в дозе 1200 мг без витамина D снижал АД только на 4% [32]. Аналогичные данные получены и в других работах, например, выявлена отрицательная корреляция между плазменными концентрациями витамина D и величиной АД: в группе с плазменными концентрациями  $25(\text{OH})\text{D}$  выше 85,7 нмоль/л систолическое и диастолическое АД были на 3,0 и 1,6 мм рт. ст. ниже, чем в группе с плазменными концентрациями ниже 40 нмоль/л [33]. Результат подтвержден S. Pilz и

др. (2009), обнаруживших отрицательную корреляцию между плазменными концентрациями  $25(\text{OH})\text{D}$  и АД [34]. В исследовании «Nurse's Health Study» дефицит витамина D с плазменной концентрацией  $25(\text{OH})\text{D}$  ниже 30 нг/мл увеличивал риск АГ в 1,47 раза [35, 36]. Аналогичный эффект получен и в исследовании «Health Professional Follow Up Study», в котором риск АГ был выше у мужчин с дефицитом витамина D в 3,03 раза, а у женщин в 1,42 раза, чем в популяции [37]. A.G. Pittas и соавт. (2010) установили, что у лиц с наименьшей плазменной концентрацией  $25(\text{OH})\text{D}$  риск развития АГ выше в 1,76 раза [38]. F. Carbone и соавт. (2014) изучали связь между плазменными концентрациями  $25(\text{OH})\text{D}$  и риском развития АГ. Их метаанализ охватил 145486 обследованных, география метаанализа: США – 13 исследований, Китай – 3, Нидерланды – 2, из Австралии, Великобритании, Германии, Дании, Израиля, Испании, Италии, Норвегии, Пуэрто-Рико Финляндии, Франции, Швеции, Южной Кореи, – по одной публикации. В 25 публикациях из 32, установлено, что низкие плазменные концентрации  $25(\text{OH})\text{D}$  коррелируют с увеличенным риском развития АГ, но в 7 исследованиях эта закономерность не обнаружена [39]. N.G. Fogouhi и соавт. (2008) при анализе 10-летнего риска развития АГ у больных с различной обеспеченностью витамином D также не выявили значимых различий [40]. Аналогичные результаты получены и при обследовании жителей Норвегии, у которых исходная плазменная концентрация  $25(\text{OH})\text{D}$  не была связана с показателями АД [41].

Указанные противоречия могут быть вызваны различиями дизайна исследований, количества и возраста обследуемых, лабораторных методов обнаружения  $25(\text{OH})\text{D}$ . Проблема оценки корреляции статуса витамина D со смертностью и результатами лечения сердечно-сосудистых заболеваний – обратная причинно-следственная связь, обусловленная тем, что низкие плазменные концентрации витамина D могут быть индикатором плохого состояния здоровья и низкого уровня активности на открытом воздухе, что снижает синтез  $25(\text{OH})\text{D}$ . Во многих исследованиях  $25(\text{OH})\text{D}$  определяли перед включением в исследование и не оценивали в динамике на фоне приема витамина D [26].

Отрицание роли холекальциферолов в патогенезе АГ тем более удивительно, что результаты крупных исследований, в том числе упомянутый метаанализ [39], доказывают связь дефицита холекальциферола со стойким повышением АД [33] и риском возникновения АГ [42, 43]. Отрицательные результаты антигипертензивной терапии с применением  $25(\text{OH})\text{D}$  могли быть связаны с дефектами планирования экс-



перимента. Например, витамин D на фоне антигипертензивной терапии назначали вместе с препаратами  $\text{Ca}^{2+}$  — при этом не было получено снижения АД [44]. Но, базовая гипотеза участия кальциферолов в патогенезе АГ основана на том, что они восстанавливают нормальное распределение  $\text{Ca}^{2+}$ , возвращая его в костную ткань. Соответственно, этот эксперимент не мог увенчаться успехом, поскольку дополнительное поступление  $\text{Ca}^{2+}$  мешало возвращению  $\text{Ca}^{2+}$  из мягких тканей в кости. У людей устойчивое увеличение плазменных концентраций ренина и ангиотензина на фоне снижения плазменных концентраций  $25(\text{OH})\text{D}$  и  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  впервые выявлено в когортном обследовании 3316 пациентов [45]. В другом исследовании у лиц с ожирением и АГ с низкой плазменной концентрацией  $25(\text{OH})\text{D}$  повышалась активность ренин-ангиотензиновой системы [46]. Эти же авторы обнаружили, что полиморфизм FokI гена рецептора витамина D и плазменные концентрации  $25(\text{OH})\text{D}$  связаны с активностью ренина плазмы крови при АГ [47]. Низкие плазменные концентрации  $25(\text{OH})\text{D}$  коррелируют с высокой активностью ренин-ангиотензиновой системы [2, 46, 48], которая снижается при назначении витамина  $\text{D}_3$  [49]. Витамин D блокирует секрецию ренина независимо от гомеостаза  $\text{Ca}^{2+}$  и нарушений водно-солевого обмена, активируя собственные рецепторы. У трансгенных мышей с нокаутом гена рецептора VDR-KO уровни мРНК ренина и активность преренина плазмы уменьшались на 50% и 30%, соответственно, без значительного изменения АД и концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  плазмы. В культуре юстагломерулярных клеток этих мышей концентрация ренина уменьшалась без участия  $\text{Ca}^{2+}$  или паратиреоидного гормона. Напротив, у трансгенных мышей с гиперэкспрессией рецептора VDR-KO в ренин-продуцирующих клетках наблюдается независимая от паратиреоидного гормона и гомеостаза  $\text{Ca}^{2+}$  блокада синтеза ренина кальцитриолом [50].  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  подавлял высвобождение ренина у мышей дикого типа [51]. Последующая работа выявила гипертрофию сердца у мышей с нокаутом рецептора витамина D, что доказывает прямой механизм предупреждения гипертрофии кардиомиоцитов кальцитриолом [52]. Поэтому  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  считают регулятором ренин-ангиотензиновой системы, уменьшающим плазменные концентрации ренина [53], а аналоги витамина D предложено использовать как ингибиторы ренина, аналогичные ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента и антагонистам ангиотензиновых рецепторов у пациентов с гиперренинемией [26, 54].

В проспективном когортном исследовании 775 детей, продолжавшемся от рождения до 18 лет, было установлено, что у детей, родившихся от матерей с дефицитом витамина D в крови которых концентрация витамина D оставалась ниже 11 нг/мл при рождении и ниже 25 нг/мл в раннем детстве, от 3 до 6 лет риск высокого систолического АД был в 1,38 раза выше, по сравнению с детьми, у которых концентрации витамина D были в референтных пределах. К 18 годам риск у них возрастал до 1,59 раз [55].

### Выводы:

1. Вне зависимости от географического места проживания у значительной части населения наблюдается дефицит холекальциферолов в крови.
2. Уменьшение плазменных концентраций холекальциферолов у пожилых людей, особенно сочетанное с остеопорозом, ассоциируется с инсулинорезистентностью и артериальной гипертонией.
3. Результаты независимых метаанализов убеждают в необходимости включения активных форм витамина D в плановую терапию артериальной гипертонии.

### Литература/References

1. Johnell O., Kanis J.A., Oden A., Sernbo I., Redlund-Johnell I., Pettersson C., De Laet C., Jönsson B. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporosis Int.* 2004; 15(1): 38-42. DOI: 10.1007/s00198-003-1490-4
2. Foley R.N., Collins A.J., Ishani A., Kalra P.A. Calcium-phosphate levels and cardiovascular disease in community-dwelling adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American heart journal.* 2008; 156(3): 556-63. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.05.016
3. 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
4. Laroche M., Degboe Y., Blain H., Breuil V., Chapurlat R., Cortet B., Sutter B. Effect of drugs for osteoporosis on cardiovascular diseases and effect of cardiovascular drugs on osteoporosis. *Presse. Med.* 2017; 46(2, Pt 1): 159-64. DOI: 10.1016/j.lpm.2016.11.005.
5. Porreca E., Di Febbo C., Fusco L., Moretta V., Di Nisio M., Cucurullo F. Soluble thrombomodulin and vascular adhesion molecule-1 are associated to leptin plasma levels in obese women. *Atherosclerosis.* 2004; 172(1): 175-80.
6. Kanbay M., Isik B., Akcay A., Ozkara A., Karakurt F., Turgut F., et al. Relation between serum calcium, phosphate, parathyroid hormone and “nondipper” circadian bloodpressure variability profile in patients with normal renal function. *Am. J. Nephrol.* 2007; 27(5): 516-21. DOI: 10.1159/000107489
7. Kim H.J., Kim M.R., Park J.K., Lee Y.J., Park B. Higher Serum Calcium Levels Are Associated with Preclinical Peripheral Arterial Disease among the Apparently Healthy Individuals. *Korean J. Fam. Med.* 2018; 4: 1-5. DOI: 10.4082/kjfm.17.0035
8. Lugg S.T., Howells P.A., Thickett D.R. Optimal Vitamin D Supplementation Levels for Cardiovascular Disease Protection. *Dis Markers.* 2015; P. 864370. Available at: <https://www.hindawi.com/jour->

- nals/dm/2015/864370/ (Accessed 9 August 2015) DOI: 10.1155/2015/864370
9. Zittermann A., Schleithoff S.S., Koerfer R. Vitamin D insufficiency in congestive heart failure: why and what to do about it? *Heart Fail. Rev.* 2006; 11(1): 25-33. DOI: 10.1007/s10741-006-9190-8
  10. Zittermann A., Iodice S., Pilz S., Grant W.B., Bagnardi V., Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012; 95(1): 91-100. DOI: 10.3945/ajcn.111.014779
  11. Sun H., Shi J., Wang H., Fu L., Zhou B., Wu X., Dong W., Li H., Wang W. Association of serum calcium and hypertension among adolescents aged 12-17 years in the rural area of Northeast China. *Biol. Trace Elem. Res.* 2013; 155(3): 344-51. DOI: 10.1007/s12011-013-9805-6
  12. Schutte R., Huisman H.W., Schutte A.E., Malan N.T., van Rooyen J.M., Fourie C.M., Malan L. Serum calcium revisited: associations with 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular reactivity in Africans. *Hypertens. Res.* 2010; 33(7): 688-94. DOI: 10.1038/hr.2010.65
  13. Gotoh M., Mizuno K., Ono Y., Takahashi M. High blood pressure, bone-mineral loss and insulin resistance in women. *Hypertens. Res.* 2005; 28(7): 565-750. DOI: 10.1291/hypres.28.565
  14. Sabanayagam C., Teppala S., Shankar A. Markers of Sleep Disordered Breathing and Diabetes Mellitus in a Multiethnic Sample of US Adults: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (2005-2008). *Intern. J. Endocrin.* 2012, Article ID 879134, 8 p. DOI: 10.1155/2012/879134
  15. Masood T., Kushwaha R.S., Singh R., Sailwal S., Pandey H., Varma A., Singh R.K., Cornelissen G. Circadian rhythm of serum 25 (OH) vitamin D, calcium and phosphorus levels in the treatment and management of type-2 diabetic patients. *Drug Discov Ther.* 2015; 9(1): 70-4. DOI: 10.5582/dtd.2015.01002
  16. McKane W.R., Khosla S., Egan K.S., Robins S.P., Burritt M.F., Riggs B.L. Role of calcium intake in modulating age-related increases in parathyroid function and bone resorption. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81(5): 1699-703.
  17. Greenspan S.L., Dresner-Pollak R., Parker R.A., London D., Ferguson L. Diurnal variation of bone mineral turnover in elderly men and women. *Calcif. Tissue Int.* 1997; 60(5): 419-23.
  18. Hvarfner A., Larsson R., Mörlin C., Rastad J., Wide L., Akerström G., Ljunghall S. Cytosolic free calcium in platelets: relationships to blood pressure and indices of systemic calcium metabolism. *J. Hypertens.* 1988; 6(1): 71-7.
  19. Fijorek K., Püsküllüoğlu M., Tomaszewska D., Tomaszewski R., Glinka A., Polak S. Serum potassium, sodium and calcium levels in healthy individuals – literature review and data analysis. *Folia Med. Cracov.* 2014; 54(1): 53-70.
  20. Kanabrocki E.L., Sothorn R.B., Ryan M.D., Kahn S., Augustine G., Johnson C., et al. Circadian characteristics of serum calcium, magnesium and eight trace elements and of their metallo-moieties in urine of healthy middle-aged men. *Clin. Ter.* 2008; 159(5): 329-46.
  21. el-Hajj Fuleihan G., Klerman E.B., Brown E.N., Choe Y., Brown E.M., Czeisler C.A. The parathyroid hormone circadian rhythm is truly endogenous – a general clinical research center study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82(1): 281-6.
  22. Rejnmark L., Lauridsen A.L., Vestergaard P., Heickendorff L., Andreasen F., Mosekilde L. Diurnal rhythm of plasma 1,25-dihydroxyvitamin D and vitamin D-binding protein in postmenopausal women: relationship to plasma parathyroid hormone and calcium and phosphate metabolism. *Eur. J. Endocrinol.* 2002; 146(5): 635-42.
  23. Kurbel S., Radić R., Kotromanović Z., Puseljčić Z., Kratofil B. A calcium homeostasis model: orchestration of fast acting PTH and calcitonin with slow calcitriol. *Med. Hypotheses.* 2003; 61(3): 346-50.
  24. Eguchi K., Kario K., Shimada K. Effects of long-acting ACE inhibitor (temocapril) and long-acting Ca channel blocker (amlodipine) on 24-h ambulatory BP in elderly hypertensive patients. *J. Hum. Hypertens.* 2001; 15(9): 643-8. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001252
  25. Nold G., Strobel G., Lemmer B. Morning versus evening amlodipine treatment: effect on circadian blood pressure profile in essential hypertensive patients. *Blood Press Monit.* 1998; 3(1): 17-25.
  26. Rammos G., Tseke P., Ziakka S. Vitamin D, the renin-angiotensin system, and insulin resistance. *Int. Urol. Nephrol.* 2008; 40(2): 419-26. DOI: 10.1007/s11255-007-9244-4
  27. Holick M.F. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 79(3): 362-71. DOI: 10.1093/ajcn/79.3.362
  28. Haq A., Svobodová J., Imran S., Stanford C., Razzaque M.S. Vitamin D deficiency: A single centre analysis of patients from 136 countries. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2016; 164: 209-13. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.02.007
  29. Hyppönen E., Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85(3): 860-8. DOI: 10.1093/ajcn/85.3.860
  30. Kao K.T., Abidi N., Ranasinha S., Brown J., Rodda C., McCallum Z., et al. Low vitamin D is associated with hypertension in paediatric obesity. *J. Paediatr. Child. Health.* 2015; 51(12): 1207-13. DOI: 10.1111/jpc.12935
  31. Krause R., Buhning M., Hopfenmuller W., Holick M.F., Sharma A.M. Ultraviolet B and blood pressure. *The Lancet.* 1998; 352(9129): 709-10. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)60827-6
  32. Pfeifer M., Begerow B., Minne H.W., Nachtigall D., Hansen C. Effects of a short-term vitamin D3 and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 2001; 86(4): 1633-7. DOI: 10.1210/jcem.86.4.7393
  33. Scragg R., Sowers M., Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Hypertens.* 2007; 20(7): 713-9. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2007.01.017
  34. Pilz S., Tomaschitz A., Ritz E., Pieber T.R. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat. Rev. Cardiol.* 2009; 6(10): 621-30. DOI: 10.1038/nrcardio.2009.135
  35. Forman J.P., Curhan G.C., Taylor E.N. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women. *Hypertension.* 2008; 52(5): 828-32. DOI: 10.1161/HYPERTENSION-AHA.108.117630
  36. Forman J.P., Giovannucci E., Holmes M.D., Bischoff-Ferrari H.A., Tworoger S.S., Willett W.C., Curhan G.C. Plasma 25-hydroxy vitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension.* 2007; 49(5): 1063-9. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087288
  37. Forman J.P., Williams J.S., Fisher N.D. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension.* 2010; 55(5): 1283-8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148619
  38. Porreca E., Di Febbo C., Fusco L., Moretta V., Di Nisio M., Cucurullo F. Soluble thrombomodulin and vascular adhesion molecule-1 are associated to leptin plasma levels in obese women. *Atherosclerosis.* 2004; 172(1): 175-80.

39. Carbone F., Mach F., Vuilleumier N., Montecucco F. Potential pathophysiological role for the vitamin D deficiency in essential hypertension. *World J. Cardiol.* 2014; 6(5): 260-76. DOI: 10.4330/wjc.v6.i5.260
40. Forouhi N.G., Luan J., Cooper A., Boucer B.J., Wareham N.J. 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
41. Jorde R., Sundsfjord J., Fitzgerald P., Bonna K.H. Serum calcium and cardiovascular risk factors and diseases: the Tromso study. *Hypertension.* 1999; 34(3): 484-90.
42. Burgaz A., Byberg L., Rautiainen S., Orsini N., Håkansson N., Arnlov J., et al. Confirmed hypertension and plasma 25(OH)D concentrations amongst elderly men. *J. Intern. Med.* 2011; 269(2): 211-8. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02309.x
43. Burgaz A., Orsini N., Larsson S.C., Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J. Hypertens.* 2011; 29(4): 636-45. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834320f9
44. Margolis K.L., Ray R.M., Van Horn L., Manson J.E., Allison M.A., Black H.R., et al. Women's Health Initiative Investigators. 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
45. Tomaschitz A., Pilz S., Ritz E., Grammer T., Drechsler C., Boehm B.O., März W. Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin-angiotensin system: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clin. Chim. Acta.* 2010; 411(17-18): 1354-60. DOI: 10.1016/j.cca.2010.05.037
46. Vaidya A., Forman J.P., Williams J.S. Vitamin D and the vascular sensitivity to angiotensin II in obese Caucasians with hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2011; 25(11): 672-8. DOI: 10.1038/jhh.2010.110
47. Vaidya A., Forman J.P., Seely E.W., Williams J.S. 25-hydroxyvitamin D is Associated with Plasma Renin Activity and the Pressor Response to Dietary Sodium Intake in Caucasians. *JRAAS.* 2011; 12(3): 311-9. DOI: 10.1177/1470320310391922
48. Vaidya A., Sun B., Forman J.P., Hopkins P.N., Brown N.J., Kotlarkar N.S., et al. The FokI vitamin D receptor gene polymorphism is associated with plasma renin activity in Caucasians. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2011; 74(6): 783-90. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.03991.x
49. Carrara D., Bernini M., Bacca A., Rugani I., Duranti E., Virdis A., et al. Cholecalciferol administration blunts the systemic renin-angiotensin system in essential hypertensives with hypovitaminosis D. *JRAAS.* 2014; 15(1): 82-7. DOI: 10.1177/1470320312471149
50. Kong J., Qiao G., Zhang Z., Liu S.Q., Li Y.C. Targeted vitamin D receptor expression in juxtaglomerular cells suppresses renin expression independent of parathyroid hormone and calcium. *Kidney International.* 2008; 74(12): 1577-81. DOI: 10.1038/ki.2008.452
51. Yan Chun Li, Juan Kong, Minjie Wei, Zhou-Feng Chen, Shu Q. Liu, Li-Ping Cao. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J. Clin. Invest.* 2002; 110(2): 229-38. DOI: 10.1172/JCI15219
52. Simpson R.U., Hershey S.H., Nibelink K.A. Characterization of heart size and blood pressure in the vitamin D receptor knockout mouse. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2007; 103(3-5): 521-4. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2006.12.098
53. Li L., Yin X., Yao C., Zhu X., Wu X. Vitamin D, parathyroid hormone and their associations with hypertension in a Chinese population. *PLoS One.* 2012; 7: e43344. DOI: 10.1371/journal.pone.0043344
54. Beveridge L.A., Witham M.D. Vitamin D and the cardiovascular system. *Osteoporos Int.* 2013; 24(8): 2167-2180. DOI: 10.1007/s00198-013-2281-1
55. Wang G., Liu X., Bartell T.R., Pearson C., Cheng T.L., Wang X. Vitamin D Trajectories From Birth to Early Childhood and Elevated Systolic Blood Pressure During Childhood and Adolescence. *Hypertension.* 2019. 1: HYPERTENSIONAHA11913120. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13120

**Сведения об авторах:**

**Туйзарова Ирина Алексеевна**, врач терапевт БУ «БСМП», ассистент каф. факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, E-mail: irina\_tuizarova@mail.ru;

**Козлов Вадим Авенирович**, доктор биол. наук, проф. каф. медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, E-mail: rooh12@yandex.ru;

**Свеклина Татьяна Сергеевна**, канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней, ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова МО РФ, e-mail: sveklina@rambler.ru;

**Сардинов Руслан Тальгатович**, канд. мед. наук, подполковник м/с, преподаватель 1 каф. (терапии усовершенствования врачей), ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова МО РФ, e-mail: 9117032134@mail.ru