

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(54\).2022.2](https://doi.org/10.34287/MMT.3(54).2022.2)**О. С. Никоненко**Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна**O. S. Nykonenko**State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

ВІТАМІН Д3 ЯК ГОРМОН – РОЛЬ У РОЗВИТКУ АТЕРОСКЛЕРОЗУ

Vitamin D3 as a hormone – the role in the development of atherosclerosis

Реферат

Дефіцит вітаміну D3 поширений у всьому світі (Holick, 2006) [1]. Наприклад, недостатність вітаміну D3 становила 77% серед населення США (Ginde et al., 2009) [2]. За нашими даними серед хворих ІХС недостатність вітаміну D3 виявлена у 80% [3]. Екологічні дослідження показали вищу захворюваність на серцево-судинні захворювання зі збільшенням відстані від екватора, що вказує на зв'язок з недостатністю вітаміну D в регіонах з меншим впливом сонця [4]. Низькі концентрації 25 (ОН) D можуть збільшити ризик гіпертонії, захворювань периферичних судин, цукрового діабету, ожиріння, інфаркту міокарда, серцевої недостатності та серцевої смертності, низькі рівні 25 (ОН) D пов'язані з ендотеліальною дисфункцією, запаленням, підвищеною судинною жорсткістю та кальцинозом артерій [4–8].

Ключові слова: вітамін D3, атеросклероз, ендотеліальна дисфункція.

Abstract

Vitamin D3 deficiency is common worldwide (Holick, 2006) [1]. For example, vitamin D3 deficiency was 77% in the US population (Ginde et al., 2009) [2]. According to our data, vitamin D3 deficiency was found in 80% of CHD patients [3]. Ecological studies have shown a higher incidence of cardiovascular disease with increasing distance from the equator, suggesting an association with vitamin D insufficiency in regions with less sun exposure (4). Low 25 (OH) D concentrations may increase the risk of hypertension, peripheral vascular disease, diabetes, obesity, myocardial infarction, heart failure, and cardiac mortality, low 25 (OH) D levels are associated with endothelial dysfunction, inflammation, increased vascular stiffness and arterial calcification [4–8].

Keywords: vitamin D3, atherosclerosis, endothelial dysfunction.

ВСТУП

Вітамін D перетворюється в організмі на вітамін D3 шляхом двох послідовних гідроксилувань – в печінці та в нирках. В результаті метаболізму вітаміну D в крові циркулює метаболіт 25 (ОН) D, який через високу активність розглядається як гормон [9]. Біологічні відповіді на гормон D3 опосередковуються через рецептор VDR. 25 (ОН) D-рецептор був виявлений у більшості тканин і клітин, включаючи клітини гладких м'язів судин, макрофаги, кардіоміоцити, ендотелій та лімфоцити [10, 11, 12, 13]. 25 (ОН) D стимулює продукування простагліцину клітинами гладких м'язів судин, що запобігає утво-

ренню тромбів, адгезії клітин та проліферації гладком'язових клітин, регулює проліферацію та диференціювання клітин та апоптоз, серцево-судинну та імунну системи, запалення, регулює синтез деяких цитокінів та міграцію лімфоцитів із протираковою активністю, підтримує вироблення АТФ мітохондріями [14, 15].

Вітамін D представлений у двох формах, які хімічно відрізняються за своїм боковим ланцюгом, D2 і D3. Вітамін D є біологічно інертним, в результаті метаболізму вітаміну D у крові циркулює метаболіт 25 (ОН) D. Визначення в крові концентрації 25 (ОН) D (D3) є найкращим показником стану вітаміну D3 в організмі [9]. Загальний сироватковий 25 (ОН) < 12 нмоль/л – виражений дефіцит,

12 – < 30 нмоль/л – дефіцит, 30–50 нмоль/л – недостатність, > 50 нмоль/л – адекватний рівень – > 100–250 нмоль/л – оптимальний.

Атеросклероз, основна причина серцево-судинних захворювань (ССЗ), являє собою процес, який включає складну взаємодію між різними факторами і типами клітин. Атерогенний процес починається із запальної активації, дисфункції ендотелію, приводячи до формування та розриву бляшок. Серед різних факторів ризику серцево-судинних захворювань дефіцит вітаміну Д розглядається як важливий фактор у прогресуванні атеросклерозу [17–20].

Пропонуються деякі пояснення механізму зв'язку дефіциту Д3 і коронарного атеросклерозу. 25 (ОН) Д рецептор (VDR) був виявлений у більшості тканин і клітин, 25 (ОН) Д через рецептор стимулює продукування простагліцину клітинами гладких м'язів судин, що запобігає утворенню тромбів, адгезії клітин та проліферації гладком'язових клітин, а також одним з механізмів, що пояснює дію 25 (ОН) Д на атеросклероз, може бути протизапальна дія [14]. Запальний процес грає головну роль на всіх стадіях атеросклерозу від початку до прогресування та при тромботичних ускладненнях цього захворювання [20]. Крім того, Al Mheid et al. повідомили, що при недостатності 25 (ОН) Д визначається підвищена артеріальна ригідність та ендотеліальна дисфункція [21]. Відомо, що ендотеліальні клітини (ЕК) є ключовими компонентами стінки судини на початку атерогенного процесу [22, 23]. Вітамін Д надає захисну дію на ЕК, зменшуючи дисфункцію ендотелію, запальний процес, що передують атеросклерозу.

Серед основних змін, що свідчать про дисфункцію ендотелію є зниження доступності оксиду азоту (NO) та збільшення виробництва активних форм кисню. Вітамін Д3 збільшує в ендотеліальних клітинах продукцію NO, зменшує виробництво активних форм кисню (ROS) [23–25].

Дослідження показали, що антиатерогенні ефекти вітаміну Д3 поширюються за межі ендотелію на гладком'язові клітини (VSMC), що відіграють істотну роль у патогенезі атеросклерозу за допомогою проліферації та міграції в інтиму, секреції запальних молекул [26]. Вітамін Д3 зменшує проліферацію та міграцію VSMC і, крім того, надає морфологічні ефекти, включаючи підвищений еластогенез та стабілізацію VSMC шляхом регулювання виробництва білків, які пов'язані з судинною стінкою, у тому числі міозину, колагену типу 1, матричної металопротеїнази-9 та еласти та посилює продукцію простагліцину, який інгібує активність VSMC [27].

Вітамін Д3 може також впливати на більш пізні стадії атеросклерозу. Вважається, що ангиогенез здебільшого відповідальний за розрив нестабільної атеросклеротичної бляшки. Вітамін Д3 інгібує ангиогенез, на який значною

мірою впливають проліферація ЕК (31). Крім того, Mantell et al показали, що вітамін Д3 інгібує зростання ЕК, індукованого судинним ендотелією росту та утворення мереж ЕК усередині 3-мірних колагенових гелів [27]. Вони також показали, що Д3 сприяли клітинній регресії в результаті апоптозу, зокрема, у популяції клітин, що проростають.

Вітамін Д також регулює експресію антифібротичних факторів [28]. Інгібітор-активатор плазміногену-1 продукується широким спектром клітин, у тому числі судинних ЕК та VSMC і вважається геном запальної реакції, який пов'язаний з підвищеним ризиком тромбозу та атеросклерозу, вітаміну Д3 пригнічують інгібітор активатора плазміногену-1 у гладком'язових клітинах коронарної артерії людини [29, 30].

Судинна кальцифікація є універсальною особливістю атеросклерозу, пов'язана з серцево-судинними подіями та смертністю і є хронічним запальним процесом, при якому активовані макрофаги сприяють диференціюванню остеобластів гладком'язових клітин судин за допомогою продукції прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α і онкостатину М (OSM) як в інтими, так і медіальному шарі стінок артерій [31].

Дослідження показали, що остеогенна трансформація VMS дозволяє секретувати остеоподібний позаклітинний матрикс, який кальцифікується протягом певного часу [32]. Різні протеїни, що беруть участь в остеогенезі, були виявлені в VSMC та атеросклеротичних бляшках, таких як остеопонтин та інші [33]. Дані про роль вітаміну Д3 у судинній кальцифікації суперечливі.

Експерименти *in vitro* підтверджують, що VSM піддаються кальцинації при лікуванні 1 α , 25 (ОН) 2 Д. З іншого боку іншими дослідниками, захисні ефекти вітаміну Д від кальцифікації артерій також були визнані *in vitro*. Клінічні дослідження показали позитивний або зворотний зв'язок між рівнями вітаміну Д та кальцифікацією судин. Дослідження, проведені у пацієнтів з хронічним захворюванням нирок (ХЗН), показали зворотний зв'язок між рівнями сироватки 25 (ОН) 2 Д3 та загальної (інтими та медіальної) кальцифікації коронарних артерій [34–36]. З іншого боку, дослідження, проведені у пацієнтів з ХЗП, виявили значну позитивну кореляцію між ступенем кальцифікації судин та концентрацією 25 (ОН) 2 Д3 [37]. Слід зазначити, що захисний або шкідливий вплив активного вітаміну Д на кальцифікацію судин залишається спірним питанням, мабуть, через відмінності в експериментальній моделі дози або типі використовуваного активного вітаміну Д. Щодо стосується дози, ймовірно, існує тонкий баланс між захисною та судинною кальцинуючою дією вітаміну Д. Останній може сам статися із високими чи низькими дозами аналога вітаміну Д.

Слід враховувати, що при прийомі вітаміну Д3 організм створює більше К2-залежних білків (MGP), які переміщують кальцій у кісткову тканину, блокуючи кальцифікацію артеріальної стінки. Але доки вітамін К2 не активує ці білки, ці переваги не будуть реалізовані. Вітамін К може запобігати кальцифікації судин за допомогою активації К2 залежних білків та протизапального механізму запальним судинним захворюванням і кальцифікації судин завдяки своєму протизапальному впливу на судинні клітини [38]. Виходячи з цього, вітамін Д3 повинен прийматися разом з вітаміном К2, що можна розглядати як профілактику кальцинозу артеріальної стінки [38].

Багато клінічних досліджень, виконаних останніми роками, підтвердили роль вітаміну Д3 у прогресуванні серцево-судинних захворювань. Satilmis S et al відмітили у пацієнтів зворотний зв'язок між рівнями сироваткового 25 (ОН) Д та наявністю та вираженістю субклінічного атеросклерозу коронарних артерій. Крім того, біль-

шесть обсерваційних досліджень підтвердили зворотний зв'язок між рівнями 25 (ОН) Д та клінічними випадками ССЗ [39].

ВИСНОВКИ

Таким чином, вітамін Д3 в значній мірі сприятливо впливає на ендотеліальну дисфункцію, проліферацію і міграцію VSMC і кальцифікацію, а також на запальний імунний процес атеросклерозу. Крім того, він надає сприятливий вплив на системні стани, які сприяють розвитку атеросклерозу, такі як резистентність до інсуліну, дисфункція β-клітин, дисліпідемія, RAAS та подальша гіпертензія, що передбачає потенційну терапевтичну роль, проте враховуючи ризик кальцинозу артерій, його доцільно застосовувати з вітаміном К2. З'ясування молекулярної основи цих різноманітних ефектів та можливого проміжного впливу генетичних факторів на взаємозв'язок між вітаміном Д та серцево-судинним захворюванням також має велике значення.

REFERENCES

- Holick MF. High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health. *Mayo Clinic Proceedings* [Internet]. 2006; 81 (3): 353–373. Available from: doi:10.4065/81.3.353.
- Ginde AA, Liu MC, Camargo CA. Demographic Differences and Trends of Vitamin D Insufficiency in the US Population, 1988–2004. *Archives of Internal Medicine* [Internet]. 2009; 169 (6): 626. Available from: doi:10.1001/archinternmed.2008.604.
- Nikonenko OS, Nikonenko AO, Chmul KO, Molodan OV, Osaulenko VV. Study of the Functional State of the Left Ventricular Myocardium in Patients with Coronary Artery Disease with Impaired Metabolism of Homocysteine and Vitamin D. *Ukrainian journal of cardiovascular surgery* [Internet]. 2020; 62–68. Available from: doi:10.30702/ujcvcs/20.3803/014062-068.
- Fleck A. Latitude and ischaemic heart disease. *The Lancet* [Internet]. 1989; 333 (8638): 613. Available from: doi:10.1016/s0140-6736(89)91634-6.
- Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nature Reviews Immunology* [Internet]. 2006; 6 (7): 508–519. Available from: doi:10.1038/nri1882.
- Lavie CJ, Lee JH, Milani RV. Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 2011; 58 (15): 1547–1556. Available from: doi:10.1016/j.jacc.2011.07.008.
- Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, et al. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors and the Serum Levels of 25-Hydroxyvitamin D in the United States. *Archives of Internal Medicine* [Internet]. 2007; 167 (11): 1159. Available from: doi:10.1001/archinte.167.11.1159.
- Giovannucci E. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Archives of Internal Medicine* [Internet]. 2008; 168 (11): 1174. Available from: doi:10.1001/archinte.168.11.1174.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2011; 96 (7): 1911–1930. Available from: doi:10.1210/jc.2011-0385.
- Carthy EP, Yamashita W, Hsu A, Ooi BS. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and rat vascular smooth muscle cell growth. *Hypertension* [Internet]. 1989; 13 (6_pt_2): 954–959. Available from: doi:10.1161/01.hyp.13.6.954.
- Shioi A, Katagi M, Okuno Y, Mori K, Jono S, Koyama H, et al. Induction of Bone-Type Alkaline Phosphatase in Human Vascular Smooth Muscle Cells. *Circulation Research* [Internet]. 2002; 91 (1): 9–16. Available from: doi:10.1161/01.res.0000026421.61398.f2.
- Nibbelink KA, Tishkoff DX, Hershey SD, Rahman A, Simpson RU. 1,25 (OH) 2-vitamin D3 actions on cell proliferation, size, gene expression, and receptor localization, in the HL-1 cardiac myocyte. *The Journal of Steroid*

- Biochemistry and Molecular Biology [Internet]. 2007; 103 (3–5): 533–537. Available from: doi:10.1016/j.jsbmb.2006.12.099.
13. Rigby WF, Stacy T, Fanger MW. Inhibition of T lymphocyte mitogenesis by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol). *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 1984; 74 (4): 1451–1455. Available from: doi:10.1172/jci111557.
14. Wakasugi M, Noguchi T, Inoue M, Kazama Y, Tawata M, Kanemaru Y, et al. Vitamin D₃ stimulates the production of prostacyclin by vascular smooth muscle cells. *Prostaglandins* [Internet]. 1991; 42 (2): 127–136. Available from: doi:10.1016/0090-6980(91)90072-n.
15. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Current Opinion in Pharmacology* [Internet]. 2010; 10 (4): 482–496. Available from: doi:10.1016/j.coph.2010.04.001.
16. Siasos G, Tousoulis D, Oikonomou E, Maniatis K, Kioufis S, Kokkou E, et al. Vitamin D serum levels are associated with cardiovascular outcome in coronary artery disease. *International Journal of Cardiology* [Internet]. 2013; 168 (4): 4445–4447. Available from: doi:10.1016/j.ijcard.2013.06.151.
17. Schierbeck LL, Jensen TS, Bang U, Jensen G, Køber L, Jensen JB. Parathyroid hormone and vitamin D-markers for cardiovascular and all cause mortality in heart failure. *European Journal of Heart Failure* [Internet]. 2011; 13 (6): 626–632. Available from: doi:10.1093/eurjhf/hfr016.
18. Akin F, Ayça B, Köse N, Duran M, Sarö M, Uysal OK, et al. Serum Vitamin D Levels Are Independently Associated With Severity of Coronary Artery Disease. *Journal of Investigative Medicine* [Internet]. 2012; 60 (6): 869–873. Available from: doi:10.2310/jim.0b013e31825457cb.
19. Lai H, Fishman EK, Gerstenblith G, Brinker JA, Tong W, Bhatia S, et al. Vitamin D deficiency is associated with significant coronary stenoses in asymptomatic African American chronic cocaine users. *International Journal of Cardiology* [Internet]. 2012; 158 (2): 211–216. Available from: doi:10.1016/j.ijcard.2011.01.032.
20. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* [Internet]. 2002; 420 (6917): 868–874. Available from: doi:10.1038/nature01323.
21. Al IM, Patel R, Murrow J, Morris A, Rahman A, Fike L, et al. Vitamin D Status Is Associated With Arterial Stiffness and Vascular Dysfunction in Healthy Humans. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 2011; 58 (2): 186–192. Available from: doi:10.1016/j.jacc.2011.02.051.
22. Walski M, Chlopicki S, Celary-Walska R, Frontczak-Baniewicz M. Ultrastructural alterations of endothelium covering advanced atherosclerotic plaque in human carotid artery visualised by scanning electron microscope. *J Physiol Pharmacol*. 2002; 53 (pt 1): 713–723.
23. Vanhoutte P. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *European Heart Journal* [Internet]. 1997; 18: E19–E29. Available from: doi:10.1016/s0195-668x(97)90005-1.
24. Molinari C, Uberti F, Grossini E, Vacca G, Carda S, Invernizzi M, et al. 1 α , 25-Dihydroxycholecalciferol Induces Nitric Oxide Production in Cultured Endothelial Cells. *Cellular Physiology and Biochemistry* [Internet]. 2011; 27 (6): 661–668. Available from: doi:10.1159/000330075.
25. Queen LR, Ji Y, Xu B, Young L, Yao K, Wyatt AW, et al. Mechanisms underlying β -adrenoceptor-mediated nitric oxide generation by human umbilical vein endothelial cells. *The Journal of Physiology* [Internet]. 2006; 576 (2): 585–594. Available from: doi:10.1113/jphysiol.2006.115998.
26. Doran AC, Meller N, McNamara CA. Role of Smooth Muscle Cells in the Initiation and Early Progression of Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* [Internet]. 2008; 28 (5): 812–819. Available from: doi:10.1161/atvbaha.107.159327.
27. Mantell DJ, Owens PE, Bundred NJ, Mawer EB, Canfield AE. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D (3) inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Circulation Research* [Internet]. 2000; 87 (3): 214–220. Available from: doi:10.1161/01.res.87.3.214.
28. Artaza JN, Norris KC. Vitamin D reduces the expression of collagen and key profibrotic factors by inducing an antifibrotic phenotype in mesenchymal multipotent cells. *Journal of Endocrinology* [Internet]. 2008; 200 (2): 207–221. Available from: doi:10.1677/joe-08-0241.
29. Ha H, Oh EY, Lee HB. The role of plasminogen activator inhibitor 1 in renal and cardiovascular diseases. *Nature Reviews Nephrology* [Internet]. 2009; 5 (4): 203–211. Available from: doi:10.1038/nrneph.2009.15.
30. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation* [Internet]. 2002; 105 (9): 1135–1143. Available from: doi:10.1161/hc0902.104353.
31. Simon A, Chironi G, Megnien J. Relevance of Screening Symptom-Free Population for Coronary and Noncoronary Calcification Burden. *Hypertension* [Internet]. 2010; 55 (4): 840–841. Available from: doi:10.1161/hypertensionaha.109.148981.
32. Speer MY, Yang H, Brabb T, Leaf E, Look A, Lin W, et al. Smooth Muscle Cells Give Rise to

Osteochondrogenic Precursors and Chondrocytes in Calcifying Arteries. *Circulation Research* [Internet]. 2009; 104 (6): 733–741. Available from: doi:10.1161/circresaha.108.183053.

33. Hsu JJ, Tintut Y, Demer LL. Vitamin D and Osteogenic Differentiation in the Artery Wall. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2008; 3 (5): 1542–1547. Available from: doi:10.2215/cjn.01220308.

34. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, Hoeg JM, Doherty T, Detrano R, et al. Active Serum Vitamin D Levels Are Inversely Correlated With Coronary Calcification. *Circulation* [Internet]. 1997; 96 (6): 1755–1760. Available from: doi:10.1161/01.cir.96.6.1755.

35. Braam L, Hoeks A, Brouns F, Hamulyák K, Gerichhausen M, Vermeer C. Beneficial effects of vitamins D and K on the elastic properties of the vessel wall in postmenopausal women: a follow-up study. *Thrombosis and Haemostasis* [Internet]. 2004; 91 (02): 373–380. Available from: doi:10.1160/th03-07-0423.

36. Doherty TM, Tang W, Dascalos S, Watson KE, Demer LL, Shavelle RM, et al. Ethnic origin and serum levels of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 are independent predictors of coronary calcium mass measured by electron-beam computed tomography. *Circulation* [Internet]. 1997; 96 (5): 1477–1481. Available from: doi:10.1161/01.cir.96.5.1477.

37. McCullough PA, Sandberg KR, Dumler F, Yanez JE. Determinants of coronary vascular calcification in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review. *J Nephrol*. 2004; 17: 205–215.

38. Shioi A, Morioka T, Shoji T, Emoto M. The Inhibitory Roles of Vitamin K in Progression of Vascular Calcification. *Nutrients* [Internet]. 2020; 12 (2): 583. Available from: doi:10.3390/nu12020583.

39. Satilmis S, Celik O, Biyik I, Ozturk D, Celik K, Akın F, et al. Association between serum vitamin D levels and subclinical coronary atherosclerosis and plaque burden/composition in young adult population. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* [Internet]. 2015; 15 (1). Available from: doi:10.17305/bjbms.2015.238.

Стаття надійшла до редакції 31.05.2022