

Чаулин А.М.^{1,2}, Дупляков Д.В.^{1,2}

Факторы окружающей среды и сердечно-сосудистые заболевания

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443079, Самара, Россия;²ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер имени В.П. Полякова», 443070, Самара, Россия

Введение. Новые достижения в области диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как показывает практика, не способны существенным образом улучшить статистические показатели заболеваемости и смертности от ССЗ. Это обстоятельство свидетельствует о том, что существуют дополнительные факторы и механизмы, которые важно учитывать как для профилактики, так и для наиболее оптимального ведения пациентов. В последнее время активно изучается связь между факторами окружающей среды и образа жизни с ССЗ. Однако, несмотря на понимание взаимосвязи между факторами окружающей среды и различными заболеваниями, в том числе ССЗ, механизмы, с помощью которых конкретные факторы усиливают или уменьшают риск развития ССЗ, пока не совсем понятны и по ряду исследований носят противоречивый характер. Цель работы состояла в обобщении существующих данных о влиянии таких важных факторов окружающей среды, как загрязнение атмосферного воздуха и солнечная инсоляция на сердечно-сосудистую систему, а также всестороннем обсуждении механизмов, посредством которых данные факторы окружающей среды могут участвовать в развитии и прогрессировании ССЗ. Для достижения цели нашей работы мы провели анализ современной зарубежной литературы с использованием базы данных PubMed.

Заключение. Согласно многочисленным исследованиям экспериментального и клинического характера, загрязнение атмосферного воздуха и дефицит солнечной инсоляции играют важную роль как в развитии ССЗ, так и в утяжелении состояния пациентов с различными ССЗ (атеросклероз, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда и инсульт). Тем самым, загрязнение атмосферного воздуха и недостаток солнечной инсоляции можно рассматривать в качестве одних из ключевых факторов риска ССЗ. Будущие исследования должны быть направлены на изучение и установление конкретных патогенетических механизмов, посредством которых факторы окружающей среды влияют на здоровье сердечно-сосудистой системы, для разработки эффективных лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: обзор; факторы окружающей среды; сердечно-сосудистые заболевания; загрязнения атмосферного воздуха; солнечная инсоляция; ультрафиолетовое облучение; витамин D; оксид азота

Для цитирования: Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Факторы окружающей среды и сердечно-сосудистые заболевания. *Гигиена и санитария*. 2021; 100 (3): 223–228. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-3-223-228>

Для корреспонденции: Чаулин Алексей Михайлович, очный аспирант, ассистент кафедры ФГБОУ ВО СамГМУ, 443079, Самара; врач ГБУЗ СОККД им. В.П. Полякова, 443070, Самара. E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Благодарность. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов: Чаулин А.М. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; Дупляков Д.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Поступила 09.12.2019 / Принята к печати 10.03.2021 / Опубликована 16.04.2021

Alexey M. Chaulin^{1,2}, Dmitry V. Duplyakov^{1,2}

Environmental factors and cardiovascular diseases

¹Samara State Medical University, Samara, 443079, Russian Federation;²Samara regional clinical cardiology dispensary, Samara, 443070, Russian Federation

Introduction. New advances in the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases (CVD), as practice shows, are not able to significantly improve the statistical indicators of morbidity and mortality of CVD. This fact indicates that there are additional factors and mechanisms that are important to consider, both for prevention and for the most optimal management of patients. Recently, the relationship between environmental and lifestyle factors with CVD has been actively studied. However, despite understanding the relationship between environmental factors and various diseases, including CVD, the mechanisms by which specific factors increase or decrease the risk of developing CVD are not yet fully understood, and a number of studies are contradictory.

The aim of our work was to generalize existing data on the impact of such critical environmental factors as air pollution and solar insolation on the cardiovascular system, as well as to comprehensively discuss the mechanisms by which these environmental factors can participate in the development and progression of CVD. To achieve our work's goal, we analyzed modern foreign literature using the PubMed database.

Conclusion. According to numerous experimental and clinical studies, air pollution and solar insolation deficiency play an essential role in developing CVD and the aggravation of patients with various CVD (atherosclerosis, hypertension, coronary heart disease, heart failure, myocardial infarction, and stroke). Thus, air pollution and lack of solar insolation can be considered as critical risk factors for CVD. Future research should focus on the study and establishment of specific pathogenetic mechanisms by which environmental factors affect the cardiovascular system's health to develop effective treatment and prevention measures.

Keywords: review; environmental factors; cardiovascular diseases; air pollution; solar insolation; ultraviolet radiation; vitamin D; nitric oxide

For citation: Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Environmental factors and cardiovascular diseases. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2021; 100 (3): 223–228. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-3-223-228> (In Russ.)

For correspondence: Aleksey M. Chaulin, MD, post-graduate student, assistant of the department of the Samara State Medical University, Samara, 443079, Russian Federation; doctor Samara regional clinical cardiology dispensary, Samara, 443070, Russian Federation. Email: alekseymichailovich22976@gmail.com

Information about the authors:

Chaulin A.M., <https://orcid.org/0000-0002-2712-0227>; Duplyakov D.V., <https://orcid.org/0000-0002-6453-2976>

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

Acknowledgment. The study had no funding.

Contribution of the authors: Chaulin A.M. — the concept and design of the study, collection of literature data, collection and processing of material, writing a text; Duplyakov D.V. — the concept and design of the study, editing. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Received: December 9, 2019 / Accepted: March 10, 2021 / Published: April 16, 2021

Введение

Современные достижения в области диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) не смогли существенным образом повлиять на высокие показатели заболеваемости и смертности населения от ССЗ [1, 2]. Распространённость ССЗ продолжает неуклонно увеличиваться в странах со средним и низким уровнем, а в развитых странах от данных заболеваний умирает больше людей, чем от любого другого заболевания. Повсеместный рост заболеваемости и смертности от ССЗ, а также неспособность его предотвратить явно свидетельствуют о недостаточном понимании фундаментальной природы ССЗ.

К настоящему времени практически не вызывает сомнения, что здоровье человека тесно связано с факторами окружающей среды [3–5]. Согласно господствующему мнению, ССЗ обусловлены рядом хронических патологических процессов, возникающих в результате сложного взаимодействия между генетической предрасположенностью и факторами окружающей среды и образа жизни, которые приводят к прогрессирующему нарушению структуры и функционирования тканей и клеток сердечно-сосудистой системы. Хотя конкретный вклад отдельных факторов, в частности генетики и факторов окружающей среды, остается недостаточно понятным, считается, что факторы окружающей среды и образа жизни играют доминирующую роль в развитии ССЗ [3]. В многочисленных исследованиях показано, что изменение факторов окружающей среды и образа жизни способно существенно повлиять на риск развития и прогноз ССЗ [3–5]. Для возможного оптимального использования в лечении и профилактике стоит понимать, какие именно факторы окружающей среды оказывают влияние на ССЗ и за счёт каких механизмов это достигается. В данной статье, являющейся первой частью нашего обзора, мы всесторонне рассматриваем влияние отдельных конкретных факторов окружающей среды (загрязнения атмосферного воздуха и солнечной инсоляции) на развитие ССЗ.

Загрязнение атмосферного воздуха

Современная среда нашего обитания наводнена различными многочисленными синтетическими химикатами и загрязнителями. По некоторым оценкам, в настоящее время используется более 30 000 синтетических химикатов, из них не менее 5500 производятся в огромных объёмах порядка 100 т в год [6]. Почти все крупные реки и озёра значительно загрязнены синтетическими химическими веществами, пестицидами и металлами. Многие пестициды, такие как линдан, хлордан и дихлордифенилтрихлорметилметан (дуст, ДТТ) из Азии, были обнаружены в канадских Скалистых горах, а ртуть, образующаяся в результате деятельности человека, была обнаружена в необитаемых местах Арктики [7]. Это свидетельствует о том, что в результате загрязнения мест обитания человека и повсеместного распространения загрязнений на всей планете не осталось незагрязнённых («чистых») мест. Высокие уровни загрязняющих веществ в основном выделяются в воздух и с ним могут разноситься на далекие расстояния. Хотя степень загрязнения воздуха в развитых странах сегодня намного ниже, чем во время своего пика в 1950–1970-х годах, уровни загрязнения воздуха в развивающихся странах по-прежнему остаются необычайно высокими, значительно превышая допустимые нормативы ВОЗ [6, 7].

Большая часть загрязнений воздуха представляет собой смесь сложных аэрозолей, содержащих как частицы, так и газы. Загрязнение воздуха частицами состоит из твёрдых частиц (ТЧ), которые при анализе по массе делятся на два пика, соответствующих крупным частицам (2,5–10 мкм) и мелким частицам (0,1–2,5 мкм). Фракция тонких частиц также содержит небольшую долю ультрадисперсных частиц, которая, несмотря на свой скромный вклад в общий объём ТЧ, содержит наибольшее количество частиц. Аэрозоли,

выбрасываемые непосредственно в окружающую среду, состоят в основном из минералов, сажи, частиц соли, пылицы и спор, а вторичные аэрозоли образуются из сульфатов, нитратов и органических соединений. Кроме того, воздух как внутри, так и снаружи помещений содержит различные газообразные загрязнения, такие как летучие органические соединения (ЛОС), нитраты, оксиды азота и серы, а также озон.

По оценкам ВОЗ, загрязнение воздуха во всём мире может быть связано с 7 миллионами преждевременных смертей в год. Это включает в себя 1,6 миллиона смертей в Китае и 1,3 миллиона смертей в Индии. Согласно оценкам, преждевременная смертность от загрязнения атмосферного воздуха в США колеблется от 55 000 до 100 000 [8, 9]. По некоторым данным, по своему воздействию на здоровье загрязнение воздуха конкурирует с последствиями гипертонии, курением и недостатком физической активности [10]. В некоторых частях развивающегося мира более 95% городского населения живёт в городах, где уровень загрязнения воздуха превышает установленные нормы ВОЗ по качеству воздуха [10]. По данным J. Lelieveld и соавт. [8], вклад основных источников загрязнения в разных географических регионах выглядит так (см. таблицу). В развивающихся странах, таких как Китай и Индия, загрязнение воздуха из-за бытового и коммерческого использования энергии связано с более чем 10 миллионами случаев смерти в год [8]. В США и Западной Европе сельское хозяйство, производство электроэнергии и наземный транспорт являются основными категориями источников загрязнения воздуха. В частности, сельское хозяйство, которое способствует образованию ТЧ размером примерно 2,5 мкм (ТЧ 2,5), которые вносят один из самых высоких вкладов в структуру преждевременной смертности от рака и ССЗ [8, 11].

Причины уникальной уязвимости сердечно-сосудистых тканей к загрязнению воздуха остаются неясными, но многочисленные свидетельства подтверждают тесную связь между обострением ССЗ и воздействием ТЧ 2,5. Даже кратковременное воздействие загрязнённого воздуха связано с инфарктом миокарда, инсультом, аритмией, мерцательной аритмией и госпитализацией для обострения сердечной недостаточности у восприимчивых людей [10, 12]. Имеются также убедительные доказательства того, что хроническое и постоянное воздействие загрязнения воздуха увеличивает прогрессирование атеросклеротических поражений и оказывает неблагоприятное влияние на регуляцию артериального давления, периферический тромбоз и функцию эндотелия [10–12].

Влияние загрязнения воздуха на здоровье сердечно-сосудистой системы зависит от индивидуальной восприимчивости и ряда дополнительных факторов. Люди с уже существующими ССЗ, диабетом или те, кто курит, по-видимому, особенно уязвимы к неблагоприятным последствиям загрязнения воздуха. Возраст, пол, этническая принадлежность, а также нутриционный и социально-экономический статус могут быть дополнительными факторами, которые могут повлиять на восприимчивость, но нет последовательных данных и доказательств, свидетельствующих о важном вкладе этих факторов [12, 13]. Есть мнение, что люди с хорошим здоровьем менее подвержены влиянию загрязнения воздуха. Так, в крупном исследовании не было обнаружено связи между ССЗ и длительным воздействием ТЧ у молодых работников здравоохранения. Отсутствие негативного эффекта ТЧ на сердечно-сосудистую систему предположительно связано с более высоким социально-экономическим статусом и здоровым образом жизни этой группы населения [13]. Тем не менее другие исследователи сообщают, что даже молодые и здоровые взрослые люди имеют признаки повреждения эндотелия в ответ на загрязнение воздуха [14].

В дополнение к индивидуальным факторам восприимчивости на уязвимость влияет ряд других факторов, в частности шум, температура окружающей среды, расположение места жительства. Так, например, у людей, живущих в непосредственной близости от основных дорог, толщина интимы-ме-

Преждевременная смертность населения различных географических регионов, связанная с различными источниками загрязнения атмосферного воздуха (по данным J. Lelieveld и соавт. [8] с изменениями)**Premature mortality of the population in different geographic regions associated with various sources of air pollution (According to J. Lelieveld et al. [8] as amended)**

Источник загрязнения Source of pollution	% смертности % of mortality		Географический район Geographic region	Основные составляющие компоненты загрязнённого воздуха Main components of polluted air
	в мире in the world	в США in the USA		
Жилая (бытовая) энергия Residential (household) energy	31	6	Китай, Индия, Индонезия, Вьетнам China, India, Indonesia, Vietnam	Углекислый газ, угарный газ, ЛОС, нитраты, оксиды азота, оксид серы IV, ртуть, ТЧ 2,5 Carbon dioxide, carbon monoxide, volatile organic compounds (VOCs), nitrates, nitrogen oxides, sulfur oxide IV, mercury, PM 2.5
Сельское хозяйство Agriculture	20	29	Европа, Россия, Япония, восточные штаты США Europe, Russia, Japan, Eastern USA	Неорганические ТЧ 2,5, аммиак, сульфаты, оксиды азота Inorganic PM 2.5, ammonia, sulphates, nitrogen oxides
Производство электроэнергии Power generation	14	31	США, Россия, Корея, Турция USA, Russia, Korea, Turkey	Сульфаты, нитраты, ТЧ 2,5, ртуть Sulfates, nitrates, PM 2.5, mercury
Промышленность Industry	7	6	Япония, Германия, Китай Japan, Germany, China	Сульфаты, ТЧ 2,5, ЛОС, углеводороды Sulfates, PM 2.5, VOCs, hydrocarbons
Сжигание биомассы Burning biomass	5	5	Канада, Африка, Южная Америка, Австралия, Юго-Восточная Азия Canada, Africa, South America, Australia, Southeast Asia	ТЧ 2,5, нитраты, угарный газ, оксид серы IV, свинец, ртуть PM 2.5, nitrates, carbon monoxide, sulfur oxide IV, lead, mercury
Наземное движение (транспорт) Ground traffic (transport)	5	21	США, Германия, Россия, Япония USA, Germany, Russia, Japan	Ультрадисперсные ТЧ, ТЧ 2,5, нитраты, оксиды азота, ЛОС, озон Ultrafine PM, PM 2.5, nitrates, nitrogen oxides, VOCs, ozone PM 10, dust in the air
Природные источники Natural sources	18	2	Африка и Ближний Восток Africa and the Middle East	ТЧ 10, пыль в воздухе PM 10, dust in the air

диа сонных артерий [15], активность воспалительных процессов [16] и распространённость гипертонии [17] выше, чем у проживающих в более спокойных районах, а это свидетельствует о повышенном риске развития ССЗ. Близость проезжей части к жилым районам была связана с повышенным риском развития острого инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти, а также смерти от ишемической болезни сердца и инсульта [18, 19]. Эти данные показывают значимость расположения места жительства как важного фактора риска заболеваемости ССЗ, а также фактора выживаемости после серьёзных сердечно-сосудистых событий. Остается неясным, имеются ли синергетические эффекты воздействия загрязнений окружающей среды и близости дорог к жилым районам, или же вклад одного из данных факторов более значим. Существует мнение, что свежие выбросы, содержащие высокие уровни ультрадисперсных ТЧ, особенно токсичны и могут объяснить высокий риск ССЗ, связанный с близостью жилых районов к основным дорогам [17–19].

В дополнение к ультрадисперсным ТЧ выбросы от автомобильного движения также содержат ЛОС, такие как акролеин, бензол и бутадиев, которые, как было установлено, сами по себе проявляют существенную сердечно-сосудистую токсичность [20]. Острое воздействие ЛОС, в частности акролеина, может вызвать дислипидемию [21], повреждение сосудов и эндотелиальную дисфункцию [22]. Данные патофизиологические процессы могут способствовать как возникновению атеросклероза, так и усилению атерогенеза, лежащего в основе большинства ССЗ.

Загрязнение атмосферного воздуха ТЧ также рассматривается в качестве одного из факторов риска коморбидных (сочетанных) заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем [23]. Связь между воздействием загрязнения воздуха и ССЗ также подтверждается рядом данных, полученных

в результате исследований на экспериментальных (доклинических) животных моделях. Показано, что в контролируемых условиях повышенное воздействие окружающих ТЧ усиливает атерогенез и тромбоз [11]. Хотя эти данные свидетельствуют о биологической достоверности взаимосвязи между ССЗ и загрязнением воздуха, лежащие в основе механизмы остаются неизвестными. В настоящее время существуют некоторые, хотя и противоречивые данные о том, что воздействие ТЧ усиливает системное воспаление и вызывает дисбаланс вегетативной нервной системы. Изучение данных процессов является одним из главных направлений исследований в этой области. Вдыхание ТЧ может привести к усилению воспаления путём «распространения» провоспалительных или окислительных медиаторов из лёгкого в системное кровообращение. Это может привести к эндотелиальной дисфункции и, как следствие, увеличению риска развития атеросклероза. Данное мнение подтверждается исследованием, в котором показано, что окислители, образующиеся в лёгких под воздействием ТЧ, могут ускорить образование атеросклеротических поражений [24] и что увеличение инактивации (дисмутации) супероксида под действием антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы в лёгких может предотвратить развитие эндотелиальной дисфункции и резистентности к инсулину, индуцированной ТЧ [25]. Кроме того, активация нескольких рецепторов лёгких и нервных окончаний вдыхаемыми твёрдыми частицами может привести к изменению частоты сердечных сокращений, вариабельности сердечного ритма и электрокардиографическим изменениям, отражающим повышение симпатического тонуса. Такие возникающие гемодинамические и электрофизиологические изменения могут в некоторой степени объяснить индуцированное ТЧ повышение риска острых сердечно-сосудистых событий, описанных нами выше.

Таким образом, многочисленные свидетельства, документирующие сердечно-сосудистые последствия воздействия ТЧ, подчёркивают важную связь между «чистым» воздухом и здоровьем сердечно-сосудистой системы, а также прямую зависимость риска ССЗ от загрязнения атмосферного воздуха. Требуются дальнейшие исследования для полного понимания патофизиологии воздействия ТЧ на сердечно-сосудистую систему и разработки профилактических и терапевтических стратегий для минимизации воздействия загрязнения воздуха на благополучие сердечно-сосудистой системы.

Солнечная инсоляция

Солнечная инсоляция играет ключевую роль в происхождении (развитии) и поддержании жизнедеятельности на нашей планете, поскольку является неотъемлемым компонентом для протекания фотосинтеза — сложного химического процесса, преобразующего энергию света в кислород и биологическую энергию для живых организмов. Уровни солнечной инсоляции подвержены значительным колебаниям в зависимости от времени суток, времени года, географического местоположения и других факторов, что, по мнению некоторых исследователей, может определять различия в заболеваемости и смертности населения. Но может ли солнечный свет повлиять на здоровье сердечно-сосудистой системы? Некоторые исследования показывают, что высокий уровень воздействия солнечного света в раннем возрасте задерживает ССЗ на 0,6–2,1 года [26, 27] и что более длительное время нахождения людей на открытом воздухе, приводящее к большему воздействию солнечного света, обратно пропорционально связано со смертностью от ССЗ [28]. Важно отметить, что в этих исследованиях степень увеличения смертности от ССЗ из-за недостатка солнечного света была аналогична влиянию курения [27].

Воздействие солнечного света может повлиять на риск ССЗ по многим причинам и механизмам, но наиболее обоснованная гипотеза относится к витамину D, для синтеза в организме которого требуется солнечный свет. Однако эффективность этого фотосинтетического процесса образования витамина D зависит от количества фотонов, которые проникают в эпителий кожи, что в свою очередь зависит от степени пигментации меланином кожи [29]. Поэтому людям с более тёмной кожей (большим содержанием меланина) требуется более длительное воздействие солнечного света, чтобы синтезировать то же количество витамина D, что и людям с более светлой кожей. Поскольку воздействие ультрафиолетового излучения необходимо для этого процесса, эффективность синтеза витамина D зависит от уровня ультрафиолетового излучения, достигающего поверхности Земли. Способность организма синтезировать витамин D в коже зависит от времени суток, времени года и географического местоположения (широты). В результате осенью и зимой распространённость дефицита витамина D выше, чем летом и весной [30, 31].

Сезонные и широтные колебания уровня витамина D связаны с географическими и сезонными колебаниями артериального давления. С увеличением расстояния от экватора происходит постепенное повышение артериального давления, которое коррелирует с постепенным падением окружающего ультрафиолетового излучения В (средневолновой диапазон) [32]. Распространённость гипертонии показывает аналогичное широтное распределение. Кроме того, артериальное давление выше зимой [32, 33], когда уровень ультрафиолетового излучения В низок, и снижается летом.

В дополнение к регуляции артериального давления витамин D также влияет и на другие сердечно-сосудистые функции. Обнаружено, что все ткани сердечно-сосудистой системы экспрессируют рецептор витамина D [34], а сам витамин D регулирует экспрессию почти 200 генов [34]. В целом 3% человеческого генома регулируется витамином D. В экспериментальном исследовании R. Bouillon у мышей с

дефицитом рецептора витамина D развиваются не только нарушения роста и строения костных тканей, но и также формируются артериальная гипертензия, гипертрофия сердца и повышенная тромбогенность [35]. У людей дефицит витамина D связан с повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность и внезапная сердечная смерть [36–38]. В крупном метаанализе, включившем примерно около 300 000 человек, прирост базового витамина D на 10 нг/мл был связан с уменьшением риска возникновения артериальной гипертензии, что свидетельствует о наличии причинно-следственных связей между уровнем витамина D и гипертонией и возможностях использования витамина D для профилактики и лечения гипертонии [39]. Ассоциация между витамином D и гипертонией также подтверждается исследованиями с менделеевской рандомизацией, которые показывают, что увеличение генетически детерминированных уровней витамина D связано с уменьшением артериального давления и риска развития гипертонии, поддерживая данную причинно-следственную связь [36, 37]. Однако некоторые рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) с добавкой витамина D дали смешанные результаты. В то время как метаанализ ряда РКИ показал, что потребление витамина D (> 500 МЕ/день) снижает смертность от всех причин, в частности за счёт снижения смертности от ССЗ [40], результаты некоторых других РКИ не выявили существенных эффектов витамина D на ССЗ [37]. В то же время крупный систематический обзор G. Bjelakovic с соавт. показал, что смертность от всех причин может быть снижена с помощью применения добавок витамина D [41]. Кроме того, в исследовании VINDICATE (Vitamin D treatment in patients with Chronic heart failure) обнаружено, что добавка витамина D улучшает сердечную функцию (фракция выброса левого желудочка + 6,07% [95% доверительный интервал (ДИ): от 3,2 до 8,95; $p < 0,0001$]) и способствует ремоделированию левого желудочка (конечный диастолический диаметр ЛЖ –2,49 мм [95% ДИ: от –4,09 до –0,9; $p = 0,002$] и конечный систолический диаметр ЛЖ –2,09 мм [95% ДИ: от –4,11 до –0,06; $p = 0,043$]) у пациентов с сердечной недостаточностью [42]. Эти данные доказывают важную роль витамина D в регуляции функционирования сердечно-сосудистой системы. Тогда как слабую воспроизводимость результатов некоторых РКИ можно объяснить методологическими проблемами, такими как неправильное дозирование, отсутствие изменения уровня витамина D на исходном уровне или после вмешательства, а также включение участников в исследование независимо от их начального статуса витамина D [37]. Для решения этих проблем необходимо проведение нескольких крупных, хорошо контролируемых исследований.

Несмотря на хорошо изученную взаимосвязь между солнечным светом и витамином D, а также между уровнями витамина D и состоянием общего здоровья и здоровья сердечно-сосудистой системы, не отрицается, что могут существовать дополнительные (помимо регуляции образования витамина D) неизвестные факторы, связывающие солнечную инсоляцию с состоянием сердечно-сосудистой системы. Недавние исследования показали, что кратковременное облучение всего тела здоровых людей с помощью ультрафиолетового излучения А (длинноволновой диапазон), не вызывающего образование витамина D, способствует быстрому и устойчивому снижению артериального давления [43]. Это связано с ультрафиолетом А — индуцированным высвобождением вазоактивного соединения (оксида азота, NO) из фотоллабильных производных NO в коже. Также высказано предположение, что высвобождаемый оксид азота затем из эпидермиса диффундирует в более глубокие слои ткани дермы, где он увеличивает локальные уровни метастабильных нитрозосоединений, таких как S-нитрозоглутатион, которые затем распределяются через кровообращение и впоследствии вызывают системные реакции, такие как снижение артериального давления. Кожа человека содержит высокий уровень нитритов

25. Haberzettl P., O'Toole T.E., Bhatnagar A., Conklin D.J. Exposure to fine particulate air pollution causes vascular insulin resistance by inducing pulmonary oxidative stress. *Environ. Health Perspect.* 2016; 124(12): 1830–9. <https://doi.org/10.1289/EHP212>
26. Yang L., Lof M., Veierod M.B., Sandin S., Adami H.O., Weiderpass E. Ultraviolet exposure and mortality among women in Sweden. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2011; 20(4): 683–90. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0982>
27. Lindqvist P.G., Epstein E., Nielsen K., Landin-Olsson M., Ingvar C., Olsson H. Avoidance of sun exposure as a risk factor for major causes of death: a competing risk analysis of the Melanoma in Southern Sweden cohort. *J. Intern. Med.* 2016; 280(4): 375–87. <https://doi.org/10.1111/joim.12496>
28. Donneyong M.M., Taylor K.C., Kerber R.A., Hornung C.A., Scragg R. Is outdoor recreational activity an independent predictor of cardiovascular disease mortality – NHANES III? *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2016; 26(8): 735–42. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.02.008>
29. Clemens T.L., Adams J.S., Henderson S.L., Holick M.F. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D₃. *Lancet.* 1982; 1(8263): 74–6. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(82\)90214-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(82)90214-8)
30. Alemzadeh R., Kichler J., Babar G., Calhoun M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism.* 2008; 57(2): 183–91. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2007.08.023>
31. Cheng S., Massaro J.M., Fox C.S., Larson M.G., Keyes M.J., McCabe E.L., et al. Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham Heart Study. *Diabetes.* 2010; 59(1): 242–8. <https://doi.org/10.2337/db09-1011>
32. Rostand S.G. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension.* 1997; 30(2 Pt. 1): 150–6. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.30.2.150>
33. Argiles A., Mourad G., Mion C. Seasonal changes in blood pressure in patients with end-stage renal disease treated with hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339(19): 1364–70. <https://doi.org/10.1056/NEJM199811053391904>
34. Lee J.H., O'Keefe J.H., Bell D., Hensrud D.D., Holick M.F. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52(24): 1949–56. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.050>
35. Bouillon R., Carmeliet G., Verlinden L., van Etten E., Verstuyf A., Luderer H.F., et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr. Rev.* 2008; 29(6): 726–76. <https://doi.org/10.1210/er.2008-0004>
36. Wang T.J. Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Annu Rev Med.* 2016; 67: 261–272. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-051214-025146>
37. Pilz S., Verheyen N., Grubler M.R., Tomaschitz A., Marz W. Vitamin D and cardiovascular disease prevention. *Nat. Rev. Cardiol.* 2016; 13(7): 404–17. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.73>
38. Rylova N.V., Zholinskiy A.V. Role of vitamin D in prophylaxis of cardiovascular diseases. *Prakticheskaya meditsina.* 2020; 18(1): 50–3. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2020-1-50-53> (in Russian)
39. Kunutsor S.K., Apekey T.A., Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. *Eur. J. Epidemiol.* 2013; 28(3): 205–21. <https://doi.org/10.1007/s10654-013-9790-2>
40. Autier P., Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167(16): 1730–7. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.16.1730>
41. Bjelakovic G., Gluud L.L., Nikolova D., Whitfield K., Wetterslev J., Simonetti R.G., et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (1): CD007470. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007470.pub3>
42. Witte K.K., Byrom R., Gierula J., Paton M.F., Jamil H.A., Lowry J.E., et al. Effects of vitamin D on cardiac function in patients with chronic HF: The VINDICATE Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67(22): 2593–603. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.508>
43. Oplander C., Volkmar C.M., Paunel-Gorgulu A., van Faassen E.E., Heiss C., Kelm M., et al. Whole body UVA irradiation lowers systemic blood pressure by release of nitric oxide from intracutaneous photolabile nitric oxide derivatives. *Circ. Res.* 2009; 105(10): 1031–40. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.207019>
44. West M.B., Rokosh G., Obal D., Velayutham M., Xuan Y.T., Hill B.G., et al. Cardiac myocyte-specific expression of inducible nitric oxide synthase protects against ischemia/reperfusion injury by preventing mitochondrial permeability transition. *Circulation.* 2008; 118(19): 1970–8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.791533>
45. Sansbury B.E., Cummins T.D., Tang Y., Hellmann J., Holden C.R., Harberson M.A., et al. Overexpression of endothelial nitric oxide synthase prevents diet-induced obesity and regulates adipocyte phenotype. *Circ. Res.* 2012; 111(9): 1176–89. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.112.266395>
46. Geldenhuys S., Hart P.H., Endersby R., Jacoby P., Feelisch M., Weller R.B., et al. Ultraviolet radiation suppresses obesity and symptoms of metabolic syndrome independently of vitamin D in mice fed a high-fat diet. *Diabetes.* 2014; 63(11): 3759–69. <https://doi.org/10.2337/db13-1675>