

ВИТАМИН D И ЕГО РОЛЬ В ПРОЦЕССАХ СТАРЕНИЯ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

DOI: 10.37586/2949-4745-1-2025-15-21

УДК: 616-092.19

Дудинская Е. Н. *

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет),
ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

* Автор, ответственный за переписку, — Дудинская Екатерина Наильевна.
E-mail: dudinskaya_en@rgnkc.ru.

Резюме

Витамин D, являясь жирорастворимым микронутриентом, играет ключевую роль не только в поддержании кальций-фосфорного обмена, но и в регуляции множества биологических процессов, включая иммунный ответ, клеточную пролиферацию, дифференцировку и апоптоз. В последние годы внимание исследователей привлекает роль витамина D в модуляции хронического воспаления, окислительного стресса и процессов клеточного старения. Дефицит витамина D широко распространен в популяции, особенно в регионах с низким уровнем солнечной инсоляции, что делает его одной из ключевых проблем современной медицины. Эпидемиологические данные свидетельствуют о связи низкого уровня витамина D с развитием возраст-ассоциированных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые патологии, сахарный диабет 2-го типа, остеопороз и когнитивные нарушения. Однако механизмы, лежащие в основе этих ассоциаций, остаются не до конца изученными. В частности, недостаточно исследована роль витамина D в регуляции длины теломер, активности теломеразы и других биомаркеров клеточного старения. Учитывая растущую распространенность возрастных заболеваний и необходимость поиска эффективных стратегий их профилактики, изучение влияния витамина D на процессы старения представляется крайне актуальным.

Ключевые слова: витамин D; старение; апоптоз; аутофагия; теломеры; иммунный ответ.

Для цитирования: Дудинская Е. Н. Витамин D и его роль в процессах старения: обзор литературы. *Проблемы геронауки*. 2025; 1(9): 15–21. DOI: 10.37586/2949-4745-1-2025-15-21.

Поступила: 19.03.2025. Принята к печати: 24.03.2025. Дата онлайн-публикации: 30.03.2025.

VITAMIN D AND ITS ROLE IN THE AGING PROCESS: A REVIEW OF THE LITERATURE

Dudinskaya E. N. *

Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov National Research Medical University, Moscow, Russia

* Corresponding author: Dudinskaya Ekaterina Nailievna. E-mail: dudinskaya_en@rgnkc.ru.

Summary

Vitamin D, a fat-soluble micronutrient, plays a crucial role not only in maintaining calcium-phosphorus metabolism but also in regulating a wide range of biological processes, including immune response, cell proliferation, differentiation, and apoptosis. In recent years, its role in modulating chronic inflammation, oxidative stress, and cellular aging processes has attracted significant research attention. Vitamin D deficiency is widespread in the population, particularly in regions with low levels of solar insolation, making it one of the key challenges in modern medicine. Epidemiological data indicate an association between low vitamin D levels and the development of age-related diseases, such as cardiovascular disorders, type 2 diabetes, osteoporosis, and cognitive decline. However, the mechanisms underlying these associations remain incompletely understood. In particular, the role of vitamin D in regulating telomere length, telomerase activity, and other biomarkers of cellular aging has not been sufficiently studied. Given the increasing prevalence of age-related diseases and the need to identify effective prevention strategies, investigating the impact of vitamin D on aging processes is highly relevant.

Keywords: vitamin D; aging; apoptosis; autophagy; telomeres; immune response.

For citation: Dudinskaya E. N. Vitamin D and Its Role in the Aging Process: A Review of the Literature // *Problems of Geroscience*. 2025; 1(9): 15–21. DOI: 10.37586/2949-4745-1-2025-15-21.

Received: 19.03.2025. Accepted: 24.03.2025. Published online: 30.03.2025.

ВВЕДЕНИЕ

Витамин D₃, или холекальциферол, долгое время рассматривался исключительно как регулятор кальций-фосфорного обмена и здоровья костей. Однако в последние десятилетия накоплено множество данных, свидетельствующих о его плеiotропных эффектах. Витамин D₃ участвует в регуляции иммунного ответа, воспалительных процессов, клеточного цикла и даже влияет на процессы старения. Дефицит витамина D₃ (уровень 25(OH)D₃ ниже 20 нг/мл) ассоциирован с повышенным риском развития ишемической болезни сердца, артериальной

гипертензии, сахарного диабета 2-го типа, ожирения и дислипидемии [1]. Кроме того, низкий уровень витамина D₃ связан с развитием хронических воспалительных заболеваний, хотя остается неясным, является ли дефицит причиной или следствием этих состояний [2].

МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА D

Витамин D — жирорастворимый микронутриент, который синтезируется в коже под воздействием ультрафиолетового излучения (витамин D₃, или холекальциферол) или поступает с пищей (витамин

D₂, или эргокальциферол). Основными пищевыми источниками витамина D являются жирные сорта рыбы, яичные желтки и обогащенные продукты [3]. Зимой, когда уровень УФ-излучения снижается, синтез витамина D₃ в коже значительно уменьшается, что делает необходимым его дополнительное поступление с пищей или добавками.

После синтеза или поступления в организм витамин D метаболизируется в печени до 25-гидроксиколекальциферола [25(OH)D, или кальцидиол], который затем преобразуется в почках в активную форму — 1,25-дигидроксиколекальциферол [1,25(OH)₂D, или кальцитриол]. Рецепторы витамина D (VDR) обнаружены в большинстве тканей организма, включая головной мозг, иммунные клетки, молочную и предстательную железы, что подчеркивает его плеiotропные функции [4]. В частности, активная форма витамина D (кальцитриол) регулирует экспрессию более 200 генов, участвующих в клеточной пролиферации, дифференцировке и апоптозе [5].

Оптимальный уровень 25(OH)D в сыворотке крови составляет 30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л). Уровень ниже 20 нг/мл свидетельствует о дефиците, а 20–30 нг/мл — о недостаточности витамина D [6].

ВИТАМИН D И ХРОНИЧЕСКОЕ СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Витамин D играет важную роль в регуляции воспалительных процессов. Эпидемиологические исследования демонстрируют обратную корреляцию между уровнем 25(OH)D и маркерами воспаления, такими как С-реактивный белок и интерлейкин-6 (IL-6) [7]. Кальцитриол ингибирует хроническое воспаление в жировой ткани, снижая секрецию провоспалительных цитокинов, таких как MCP-1 и IL-6 [8]. Кроме того, витамин D модулирует активность дендритных клеток (ДК), подавляя их созревание и способность стимулировать Т-лимфоциты. ДК являются наиболее высокоиммуногенными антиген-презентирующими клетками. Как известно, VDR экспрессируются макрофагами и ДК, что наталкивает на вывод о том, что витамин D₃ играет важную роль в модуляции воспалительных ответов. И те и другие клетки экспрессируют ферменты витамина D₃ — 25- и 1 α -гидроксилазу. Ряд исследований показал, что с помощью VDR кальцитриол подавляет дифференцировку, созревание и иммуностимулирующую активность ДК человека [9]. Молекулярные механизмы, лежащие в основе изменения толерогенных свойств ДК, с помощью кальцитриола включают снижение экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости класса 2 и ко-стимулирующих молекул (CD40, CD80, CD86), увеличение ингибирующих иммуноглобулин-подобных транскриптов 3 и повышение секреции лиганда хемокина 22 и ИЛ-10 [10]. Улучшение толерогенных свойств ДК кальцитриолом приводит к стимуляции

Т-регуляторных клеток, играющих решающую роль в подавлении иммунного ответа Т-эффекторных клеток [11].

Кальцитриол также влияет на Т-лимфоциты, ингибируя их пролиферацию и снижая продукцию провоспалительных цитокинов, таких как интерферон-гамма (IFN- γ), IL-17 и IL-21. В то же время он способствует увеличению числа Т-регуляторных клеток, которые вырабатывают цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4 (CTLA-4) и FoxP3, что усиливает иммуносупрессивные эффекты [12]. Кроме того, цитокины, продуцируемые Т-клетками, играют ключевую роль в регуляции метаболизма витамина D₃ в макрофагах. В частности, IFN γ , продуцируемый Т-хелперами, усиливает экспрессию фермента CYP27B1 в макрофагах, что способствует преобразованию 25(OH)D₃ в его активную форму — кальцитриол. Напротив, цитокины Th2-типа, такие как ИЛ-4, индуцируют превращение 25(OH)D₃ в неактивный метаболит 24,25(OH)₂D₃. Эти данные позволяют предположить, что метаболизм витамина D₃ может служить связующим звеном между клеточными иммунными реакциями и врожденным иммунитетом. Однако точные механизмы, лежащие в основе роли витамина D₃ в этих процессах, требуют дальнейшего изучения [13].

ВИТАМИН D И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

Ренин-ангиотензиновая система (РААС) играет важную роль в развитии хронического воспаления и окислительного стресса. Долгое время РААС рассматривалась исключительно как регуляторная система, отвечающая за поддержание водно-солевого баланса в организме человека [14]. Однако современные исследования выявили ее значительную роль в развитии хронического воспаления и окислительного стресса. Важным достижением стало открытие локальной, или тканевой РААС. Установлено, что у лиц с висцеральным ожирением наблюдаются повышенные уровни ангиотензиногена, альдостерона, а также усиленная экспрессия генов рецепторов ангиотензина II (AT II). Это объясняется аутокринно-паракринной активностью жировой ткани, которая способна синтезировать факторы, стимулирующие выработку альдостерона [15].

Исследования тканевой РААС позволили выявить негемодинамические эффекты AT II, включая провоспалительное, пролиферативное и профибротическое воздействие. Показано, что AT II стимулирует образование активных форм кислорода (АФК), что приводит к митохондриальной дисфункции и повреждению клеток [16]. В тканях почек, сердца и сосудов AT II инициирует воспалительные процессы, активируя экспрессию провоспалительных хемокинов, которые способствуют накоплению иммунокомпетентных клеток в тканях.

Витамин D модулирует активность РААС, снижая экспрессию ангиотензиногена и рецепторов к ангиотензину II (АТII). Это способствует уменьшению окислительного стресса и улучшению функции эндотелия [17]. При ожирении активность РААС в жировой ткани повышается, что приводит к увеличению выработки активных форм кислорода (АФК) и повреждению клеток. Витамин D может смягчать эти эффекты, снижая уровень окислительного стресса и улучшая метаболический профиль [17].

Активность РААС в жировой ткани значительно возрастает при ожирении [18], что позволяет предположить ее влияние на снижение уровня адипонектина — ключевого адипокина, обладающего противовоспалительными и кардиопротективными свойствами [19]. Адипонектин играет важную роль в процессах старения, так как его уровень снижается с возрастом, что коррелирует с увеличением риска развития возраст-ассоциированных заболеваний, таких как инсулинорезистентность, атеросклероз и сердечно-сосудистые патологии. Низкие уровни адипонектина ассоциируются с усилением воспалительных процессов и окислительного стресса, что ускоряет старение тканей. Прямая связь между витамином D₃ и адипонектином может быть обусловлена способностью метаболитов витамина D₃ подавлять активность локальной РААС, что, в свою очередь, способствует повышению синтеза адипонектина [20].

ВИТАМИН D И КЛЕТОЧНОЕ СТАРЕНИЕ

Известно, что многие микронутриенты, такие как витамины и микроэлементы, играют важную роль в метаболизме клеток, и некоторые исследования предполагают прямое влияние этих микроэлементов на биологию теломер и старение клеток [21]. Витамин D участвует в регуляции клеточного цикла, пролиферации и апоптоза через геномные и негеномные механизмы. Кальцитриол регулирует экспрессию генов, контролирующих апоптоз и клеточный цикл. Кроме того, витамин D влияет на ось FGF-23/Klotho, которая играет ключевую роль в регуляции процессов старения. Дефекты в этой системе связаны с преждевременным старением и развитием возраст-ассоциированных заболеваний. Так, витамин D₃ оказывает многогранное влияние на ключевые молекулярные пути, регулирующие рост клеток, пролиферацию (через TGF-β, NF-κB, p53, p21, p27 и MYC), апоптоз (через hTERT, BCL-2, BCL-XL, BAX, BAK, BAD и p13), дифференцировку стволовых клеток (через Wnt) и минеральный обмен (через ось Klotho-FGF-23). Витамин D₃ модулирует экспрессию белков, участвующих в клеточном цикле, таких как циклины, циклин-зависимые киназы (CDK) и их ингибиторы (CDKI). CDKI, такие как p21 и p27, инактивируют циклины D1, D2, D₃ и E, что препятствует фосфорилированию белка

ретинобластомы (pRB) и приводит к остановке клеточного цикла в фазе G0/G1, подавляя пролиферацию [22]. CDKI действуют как негативные регуляторы клеточного роста, блокируя переход из фазы G1.

Витамин D₃ также напрямую регулирует экспрессию генов, кодирующих CDKI, таких как p15, p18, p21 и p27. В промоторной области гена p21 был идентифицирован функциональный элемент рецептора витамина D (VDR), что указывает на прямое влияние витамина D₃ на транскрипцию p21 через VDR [23]. Помимо этого, витамин D₃ оказывает косвенный эффект на регуляцию клеточного цикла, усиливая сигнальный путь TGF-β и подавляя активацию рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) [24]. Витамин D₃ также ингибирует путь NF-κB в лейкоцитах человека, подавляя транскрипцию субъединиц c-Rel и p50, что имеет важное значение для контроля воспалительных процессов. Хроническая активация NF-κB наблюдается при старении и связана с развитием возрастных заболеваний, таких как сахарный диабет 2-го типа (СД 2), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и остеопороз [25].

Хотя точные механизмы, с помощью которых витамин D₃ индуцирует апоптоз, остаются не до конца изученными, известно, что он модулирует экспрессию членов семейства BCL-2. Это семейство включает как антиапоптотические белки (BCL-2, BCL-XL), так и проапоптотические (BAX, BAK, BAD). Витамин D₃ способствует апоптозу, подавляя транскрипцию антиапоптотических белков и активируя экспрессию проапоптотических, что приводит к изменению проницаемости митохондриальной мембраны, высвобождению цитохрома-С и активации каспазного каскада [26].

Важную роль в процессах старения играет ось FGF-23-Klotho, которая регулируется витамином D₃. Дефекты в генах FGF-23 или Klotho приводят к фенотипам преждевременного старения. Витамин D₃ через VDR индуцирует экспрессию FGF-23, для активации которого необходим ко-рецептор Klotho. Взаимодействие FGF-23 с рецептором фактора роста фибробластов (FGFR) подавляет реабсорбцию фосфатов и синтез витамина D в почках [27]. Хотя механизмы влияния минерального гомеостаза на старение остаются не полностью ясными, ось FGF-23-Klotho может ингибировать сигнальный путь инсулиноподобного фактора роста 1 (ИПФР-1), что является одним из эволюционно консервативных механизмов замедления старения. Мыши с дефицитом Klotho или FGF-23 демонстрируют гипогликемию и повышенную чувствительность к инсулину, тогда как трансгенные мыши с гиперэкспрессией Klotho обладают устойчивостью к инсулину и ИПФР-1, что коррелирует с увеличением продолжительности жизни [28].

Кроме того, Klotho ингибирует сигнальный путь Wnt, который играет ключевую роль в пролиферации

стволовых клеток. Хроническая активация Wnt может привести к истощению пула стволовых клеток, что ускоряет старение. Способность Klotho подавлять Wnt-сигнализацию объясняет ее антивозрастные свойства [29]. Наконец, Klotho защищает клетки от окислительного стресса, вероятно, через регуляцию продукции оксида азота (NO) и экспрессии супероксиддисмутазы 2 (SOD2) [30].

Кроме того, недавние исследования подчеркивают роль витамина D₃ в регуляции аутофагии — процесса, имеющего ключевое значение в поддержании клеточного гомеостаза и предотвращении старения. Витамин D₃ стимулирует аутофагию через активацию пути AMPK/mTOR, что способствует удалению поврежденных клеточных компонентов и улучшению клеточного функционирования [31]. Эти данные расширяют понимание роли витамина D₃ в регуляции клеточного старения и поддержании здоровья.

ВИТАМИН D И ДЛИНА ТЕЛОМЕР

Многочисленные исследования демонстрируют положительную корреляцию между уровнем 25(OH) D и длиной теломер. Например, исследование Richards et al. показало, что у женщин с более высоким уровнем витамина D теломеры были длиннее, что эквивалентно замедлению клеточного старения на 5 лет [32]. Эти данные подтверждаются исследованиями, в которых прием добавок витамина D ассоциировался с увеличением длины теломер [33–35]. В частности, у пациентов на гемодиализе, получавших кальцитриол, длина теломер была значительно больше, чем у тех, кто не принимал добавки [36]. В российском исследовании изучалась связь между дефицитом витамина D₃, состоянием сосудистой стенки и биологией теломер у лиц с различной чувствительностью к инсулину. В исследовании приняли участие 305 пациентов, у которых оценивались уровень витамина D₃, длина теломер, активность теломеразы (AT), а также параметры сосудистой жесткости (скорость распространения пульсовой волны, СРПВ) и толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ). Дефицит витамина D₃ увеличивал риск повышения СРПВ в 2,7 раза и риск выявления «коротких» теломер в 3,6 раза. Множественный регрессионный анализ подтвердил независимую связь дефицита витамина D₃ с наличием СД 2, повышенным уровнем HbA1c и жесткостью артерий [37]. Полученные данные подчеркивают, что дефицит витамина D₃ может способствовать ускоренному клеточному старению и развитию атеросклероза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Витамин D играет ключевую роль в профилактике возраст-ассоциированных заболеваний и регуляции процессов старения. Его дефицит ассоциирован с повышенным риском развития хронических

заболеваний, укорочением теломер и ускорением клеточного старения. Однако эта связь не всегда подтверждается клиническими исследованиями. Результаты исследований часто противоречивы, что может быть связано с различиями в дизайне исследований, дозировках и длительности приема витамина D.

Многие исследования сосредоточены на влиянии витамина D на конкретные возраст-ассоциированные заболевания, такие как остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания и когнитивные нарушения. Положительное влияние витамина D на эти состояния может косвенно способствовать улучшению общего здоровья и замедлению некоторых аспектов старения. Тем не менее научное сообщество подчеркивает необходимость проведения более масштабных и долгосрочных рандомизированных контролируемых исследований для уточнения роли витамина D в процессах старения.

В целом, несмотря на отдельные обнадеживающие данные, убедительных доказательств того, что прием витамина D напрямую замедляет старение, пока нет. Однако поддержание оптимального уровня витамина D важно для общего состояния здоровья и может играть роль в профилактике возрастных заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding Sources: This study had no external funding sources.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Conflict of Interests. The author declare no conflicts of interest.

ORCID АВТОРА:

Дудинская Е. Н. / Dudinskaya E. N. — 0000-0001-7891-6850

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Егшатын Л. В., Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н., Каштанова Д. А. Роль витамина D в патогенезе хронических неинфекционных заболеваний // Остеопороз и остеопатии. 2014; 17 (3): 27–30. [Egshatyan L. V., Dudinskaya E. N., Tkacheva O. N., Kashtanova D. A. The role of vitamin D in the pathogenesis of chronic non-communicable diseases // Osteoporosis and Bone Diseases. 2014; 17 (3): 27–30 (In Russ.)]. DOI: 10.14341/osteo2014327-30.
2. Cantorna M. T., Zhao J., Yang L. Vitamin D, invariant natural killer T-cells and experimental autoimmune disease. Proc Nutr Soc. 2012 Feb; 71 (1): 62–66. DOI: 10.1017/S0029665111003193.
3. Holick M. F. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007 Jul 19; 357 (3): 266–281. DOI: 10.1056/NEJMra070553.
4. DeLuca H. F. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D // Am. J. Clin. Nutr. 2004. Vol. 80, No. 6 Suppl. P. 1689S–1696S. DOI: 10.1093/ajcn/80.6.1689S.

5. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jan; 94 (1): 26–34. DOI: 10.1210/jc.2008-1454.
6. Пигарова Е. А., Рожинская Л. Я., Белая Ж. Е., Дзеранова Л. К., Каронова Т. Л., Ильин А. В., Мельниченко Г. А., Дедов И. И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // Проблемы эндокринологии. 2016; 62 (4): 60–84. [Pigarova E. A., Rozhinskaya L. Ya., Belaya J. E., Dzeranova L. K., Karonova T. L., Ilyin A. V., Melnichenko G. A., Dedov I. I. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults // *Problems of Endocrinology.* 2016; 62 (4): 60–84. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/probl201662460-84.
7. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med.* 2011 Aug; 59 (6): 881–886. DOI: 10.2310/JIM.0b013e31821b8755.
8. De Vita F., Lauretani F., Bauer J., Bautmans I., Shardell M., Cherubini A., Bondi G., Zuliani G., Bandinelli S., Pedrazzoni M., Dall'Aglio E., Ceda G. P., Maggio M. Relationship between vitamin D and inflammatory markers in older individuals. *Age (Dordr).* 2014; 36 (4): 9694. DOI: 10.1007/s11357-014-9694-4.
9. Ferreira G. B., Overbergh L., Verstuyf A., Mathieu C. 1α , 25-Dihydroxyvitamin D3 and its analogs as modulators of human dendritic cells: a comparison dose-titration study. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013 Jul; 136: 160–165. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2012.10.009.
10. Vanherwegen A. S., Ferreira G. B., Smeets E., Yamamoto Y., Kato S., Overbergh L., Gysemans C., Mathieu C. The phenotype and function of murine bone marrow-derived dendritic cells is not affected by the absence of VDR or its ability to bind 1α ,25-dihydroxyvitamin D3. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016 Nov; 164: 239–245. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2015.08.010.
11. Mayne C. G., Spanier J. A., Relland L. M., Williams C. B., Hayes C. E. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 acts directly on the T lymphocyte vitamin D receptor to inhibit experimental autoimmune encephalomyelitis. *Eur J Immunol.* 2011 Mar; 41 (3): 822–832. DOI: 10.1002/eji.201040632.
12. Prietl B., Treiber G., Pieber T. R., Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013 Jul 5; 5 (7): 2502–2521. DOI: 10.3390/nu5072502.
13. Edfeldt K., Liu P. T., Chun R., Fabri M., Schenk M., Wheelwright M., Keegan C., Krutzik S. R., Adams J. S., Hewison M., Modlin R. L. T-cell cytokines differentially control human monocyte antimicrobial responses by regulating vitamin D metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Dec 28; 107 (52): 22593–22598. DOI: 10.1073/pnas.1011624108.
14. Timmermans P. B., Wong P. C., Chiu A. T., Herblin W. F., Benfield P., Carini D. J., Lee R. J., Wexler R. R., Saye J. A., Smith R. D. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev.* 1993 Jun; 45 (2): 205–251.
15. Wang L., Cook N. R., Manson J. E., Gaziano J. M., Buring J. E., Sesso H. D. Associations of Vitamin D-Related Biomarkers With Hypertension and the Renin-Angiotensin System in Men and Women. *Am J Hypertens.* 2024 Nov 15; 37 (12): 953–961. DOI: 10.1093/ajh/hpae103.
16. Wee C. L., Azemi A. K., Mokhtar S. S., Yahaya S., Yaacob N. S., Rasool A. H. G. Vitamin D deficiency enhances vascular oxidative stress, inflammation and angiotensin II levels in the microcirculation of diabetic patients. *Microvasc Res.* 2023 Nov; 150: 104574. DOI: 10.1016/j.mvr.2023.104574.
17. Carrara D., Bruno R. M., Bacca A., Taddei S., Duranti E., Ghiadoni L., Bernini G. Cholecalciferol treatment downregulates renin-angiotensin system and improves endothelial function in essential hypertensive patients with hypovitaminosis D. *J Hypertens.* 2016 Nov; 34 (11): 2199–2205. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001072.
18. Yasue S., Masuzaki H., Okada S., Ishii T., Kozuka C., Tanaka T., Fujikura J., Ebihara K., Hosoda K., Katsurada A., Ohashi N., Urushihara M., Kobori H., Morimoto N., Kawazoe T., Naitoh M., Okada M., Sakaue H., Suzuki S., Nakao K. Adipose tissue-specific regulation of angiotensinogen in obese humans and mice: impact of nutritional status and adipocyte hypertrophy. *Am J Hypertens.* 2010 Apr; 23 (4): 425–431. DOI: 10.1038/ajh.2009.263.
19. Аметов А. С., Тертычная Е. А. Инсулинорезистентность и липотоксичность — две грани одной проблемы при сахарном диабете типа 2 и ожирении // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 8, № 2: 25–33. [Ametov A. S., Tertychnaya E. A. Insulin resistance and lipotoxicity — two sides of the same coin in type 2 diabetes mellitus and obesity. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye.* 2019. T. 8, № 2: 25–33. [In Russ]. DOI: 10.24411/2304-9529-2019-12003.
20. Nimitphong H., Park E., Lee M. J. Vitamin D regulation of adipogenesis and adipose tissue functions. *Nutr Res Pract.* 2020 Dec; 14 (6): 553–567. DOI: 10.4162/nrp.2020.14.6.553.
21. Paul L. Diet, nutrition and telomere length. *J Nutr Biochem.* 2011 Oct; 22 (10): 895–901. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2010.12.001.
22. Sergeev I. N. Calcium signaling in cancer and vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005 Oct; 97 (1–2): 145–51. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2005.06.007.
23. Giammanco M., Di Majo D., La Guardia M., Aiello S., Crescimanno M., Flandina C., Tumminello F. M., Leto G. Vitamin D in cancer chemoprevention. *Pharm Biol.* 2015; 53 (10): 1399–1434. DOI: 10.3109/13880209.2014.988274.
24. Liu M., Kim D. S., Park S. Gene-Lifestyle Interactions in Renal Dysfunction: Polygenic Risk Modulation via Plant-Based Diets, Coffee Intake, and Bioactive Compound Interactions. *Nutrients.* 2025 Mar 6; 17 (5): 916. DOI: 10.3390/nu17050916.
25. Tilstra J. S., Robinson A. R., Wang J., Gregg S. Q., Clauson C. L., Reay D. P., Nasto L. A., St Croix C. M., Usas A., Vo N., Huard J., Clemens P. R., Stolz D. B., Guttridge D. C., Watkins S. C., Garinis G. A., Wang Y., Niedernhofer L. J., Robbins P. D. NF- κ B inhibition delays DNA damage-induced senescence and aging in mice. *J Clin Invest.* 2012 Jul; 122 (7): 2601–2612. DOI: 10.1172/JCI45785.
26. Elmersy E. M., Al-Ghafari A. B., Al Doghathier H. A., Alrowaili M. G., Khired Z. A., Toraih E. A., Fawzy M. S., Shehata S. A. Vitamin D Alleviates Heavy Metal-Induced Cytotoxic Effects on Human Bone Osteoblasts Via the Induction of Bioenergetic Disruption, Oxidative Stress, and Apoptosis. *Biol Trace Elem Res.* 2025 Apr; 203 (4): 2420–2434. DOI: 10.1007/s12011-024-04337-8.
27. Portales-Castillo L., Simic P. PTH, FGF-23, Klotho and Vitamin D as regulators of calcium and phosphorus: Genetics, epigenetics and beyond. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Sep 29; 13: 992666. DOI: 10.3389/fendo.2022.992666.
28. Navarro-García J. A., Fernández-Velasco M., Delgado C., Delgado J. F., Kuro-O M., Ruilope L. M., Ruiz-Hurtado G. PTH, vitamin D, and the FGF-23-klotho axis and heart: Going beyond the confines of nephrology. *Eur J Clin Invest.* 2018 Apr; 48 (4). DOI: 10.1111/eci.12902.
29. Yang K., Zhu J., Wu J., Zhong Y., Shen X., Petrov B., Cai W. Maternal Vitamin D Deficiency Increases Intestinal Permeability and Programs Wnt/ β -Catenin Pathway in BALB/C Mice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2021 Jan; 45 (1): 102–114. DOI: 10.1002/jpen.1820.
30. Zou M., Song Q., Yin T., Xu H., Nie G. Vitamin D improves autoimmune diseases by inhibiting Wnt signaling pathway. *Immun Inflamm Dis.* 2024 Feb; 12 (2): e1192. DOI: 10.1002/iid5.1192.
31. Li A., Yi B., Han H., Yang S., Hu Z., Zheng L., Wang J., Liao Q., Zhang H. Vitamin D-VDR (vitamin D receptor) regulates defective autophagy in renal tubular epithelial cell in streptozotocin-induced diabetic mice via the AMPK pathway. *Autophagy.* 2022 Apr; 18 (4): 877–890. DOI: 10.1080/15548627.2021.
32. Richards J. B., Valdes A. M., Gardner J. P., Paximadas D., Kimura M., Nessa A., Lu X., Surdulescu G. L., Swaminathan R., Spector T. D., Aviv A. Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women. *Am J Clin Nutr.* 2007 Nov; 86 (5): 1420–1425. DOI: 10.1093/ajcn/86.5.1420.
33. Agirbasli D., Kalyoncu M., Muftuoglu M., Aksungar F. B., Agirbasli M. Leukocyte telomere length as a compensatory mechanism in vitamin D metabolism. *PLoS One.* 2022 Feb 24; 17 (2): e0264337. DOI: 10.1371/journal.pone.0264337.
34. Rahman S. T., Waterhouse M., Pham H., Duarte Romero B., Baxter C., McLeod D. S. A., English D. R., Ebeling P. R.,

Hartel G., Armstrong B. K., O'Connell R. L., van der Pols J. C., Venn A. J., Webb P. M., Wells J.K, Whiteman D. C., Pickett H. A., Neale R. E. Effects of Vitamin D Supplementation on Telomere Length: An Analysis of Data from the Randomised Controlled D-Health Trial. *J Nutr Health Aging*. 2023; 27 (8): 609–616. DOI: 10.1007/s12603-023-1948-3.

35. Kuo C. L., Kirk B., Xiang M., Pilling L. C., Kuchel G. A., Kremer R., Duque G. Very Low and High Levels of Vitamin D Are Associated with Shorter Leukocyte Telomere Length in 148,321 UK Biobank Participants. *Nutrients*. 2023 Mar 19; 15 (6): 1474. DOI: 10.3390/nu15061474.

36. Borrás M., Panizo S., Sarró F., Valdivielso J. M., Fernandez E. Assessment of the potential role of active vitamin D treatment in telomere length: a case-control study in hemodialysis patients. *Clin Ther*. 2012 Apr; 34 (4): 849–856. DOI: 10.1016/j.clinthera.2012.02.016.

37. Dudinskaya E. N., Tkacheva O. N., Strazhesko I. D. et al. Vascular Aging and Telomere Biology: On the Role of Vitamin D3 Deficiency. *Adv Gerontol* 13, 156–163 (2023). DOI: 10.1134/S2079057024600368.