



DOI: <https://doi.org/10.32652/spmed.2019.1.63-73>

Участь вітаміну D у збереженні морфофункціонального стану опорно-рухового апарату

УДК 615.356:577.161.2

З. А. Горенко, Б. Є. Очеретько, А. В. Ковельська

Науково-дослідний інститут Національного університету фізичного виховання і спорту України, Київ, Україна

Резюме. Мета. Проаналізувати сучасний стан проблеми та висвітлити питання участі вітаміну D у збереженні структурно-функціонального стану опорно-рухового апарату. *Методи.* Аналіз та узагальнення даних сучасної спеціальної та науково-методичної літератури. *Результати.* В оглядовій статті розглянуто питання ролі вітаміну D у функціонуванні опорно-рухового апарату. Оскільки цей мікронутрієнт бере участь у формуванні та розвитку скелета, недостатність або дефіцит вітаміну D призводить до порушення абсорбції кальцію і фосфору в тонкому кишечнику, що погіршує мінералізацію кісткової тканини та підвищує ризик виникнення остеопорозу і переломів напруження. У м'язах вітамін D впливає на кількість і розмір м'язових волокон, а відтак і на силу та аеробну працездатність м'язів. Також показано взаємозв'язок між статусом вітаміну D та функціями скелетних м'язів, а також фізичною працездатністю осіб різних вікових груп. При цьому у м'язах кальцитріол може діяти як ендокринним шляхом, так і автокринним або паракринним, позаяк у міоцитах важливим є наявність ферменту, який перетворює кальцидіол на гормонально активну форму. Оскільки дані багатьох досліджень свідчать, що вітамін D є не тільки вітаміном, а й гормонально активною речовиною, в огляді висвітлено сучасні уявлення про механізми його дії. Для здійснення біологічного ефекту кальцитріол зв'язується з ядерними та позаядерними рецепторами, локалізованими практично в усіх органах та тканинах. Відповідно до цього він може здійснювати свій вплив як геномним шляхом, так і негеномним. До геномних ефектів належать зміна рівня транскрипції генів та синтез білків *de novo*, а до негеномних – активація різних шляхів сигнальної трансдукції, що сприяє забезпеченню щоденних метаболічних потреб організму. Також наведено дані щодо причин виникнення дефіциту і недостатності вітаміну D та рекомендації щодо їх профілактики. *Висновки.* Оптимальний рівень вітаміну D у крові (понад 30 нг · мл⁻¹) є одним з ключових факторів збереження здоров'я опорно-рухового апарату. Тому в умовах недостатності надходження цього вітаміну з їжею або за відсутності сонячного опромінення більшість фахівців Міжнародного ендокринологічного товариства і Європейського товариства з клінічних та економічних наслідків остеопорозу і остеоартрозу рекомендують населенню країн Центральної Європи щоденно вживати підтримуючі або профілактичні дози цього мікронутрієнта.

Ключові слова: вітамін D, рецептори вітаміну D, скелетні м'язи, кісткова тканина, остеопороз

Участие витамина D в сохранении морфофункционального состояния опорно-двигательного аппарата

З. А. Горенко, Б. Е. Очеретько, А. В. Ковельская

Научно-исследовательский институт Национального университета физического воспитания и спорта Украины, Киев, Украина

Резюме. Цель. Проанализировать современное состояние проблемы и рассмотреть вопрос участия витамина D в сохранении структурно-функционального состояния опорно-двигательного аппарата. *Методы.* Анализ и обобщение данных современной специальной и научно-методической литературы. *Результаты.* В обзорной статье рассмотрены вопросы

роли витамина D в функціонуванні опорно-двигального апарату. Поскольку этот микронутриент участвует в формировании и развитии скелета, недостаточность или дефицит витамина D приводит к нарушению абсорбции кальция и фосфора в тонком кишечнике, что ухудшает минерализацию костной ткани и повышает риск возникновения остеопороза и переломов напряжения. В мышцах витамин D влияет на количество и размер мышечных волокон, и, соответственно, на силу и аэробную работоспособность мышц. Также показана взаимосвязь между статусом витамина D и функциями скелетных мышц, а также физической работоспособностью лиц различных возрастных групп. При этом в мышцах кальцитриол может действовать как эндокринным, так и аутокринным или паракринным путями, так как в миоцитах показано наличие фермента, который превращает кальцидиол в гормонально активную форму. Поскольку данные многих исследований свидетельствуют, что витамин D является не только витамином, но и гормонально активным веществом, в обзоре освещены современные представления о механизмах его действия. Для осуществления биологического эффекта кальцитриол связывается с ядерными и внеядерными рецепторами, локализованными практически во всех органах и тканях. В соответствии с этим он может осуществлять свое влияние как геномным, так и негеномным путями. К геномным эффектам относятся изменение уровня транскрипции генов и синтез белков *de novo*, а к негеномным – активация различных путей сигнальной трансдукции, что способствует обеспечению ежедневных метаболических потребностей организма. Также представлены данные о причинах возникновения дефицита и недостаточности витамина D и рекомендации по их профилактике. **Выводы.** Оптимальный уровень витамина D в крови (более 30 нг · мл⁻¹) является одним из ключевых факторов сохранения здоровья опорно-двигательного аппарата. Поэтому при недостаточном поступлении этого витамина с пищей или при отсутствии солнечного облучения, большинство специалистов Международного эндокринологического общества и Европейского общества по клиническим и экономическим последствиям остеопороза и остеоартроза рекомендуют населению стран Центральной Европы ежедневно употреблять поддерживающие или профилактические дозы этого микронутриента.

Ключевые слова: витамин D, рецепторы витамина D, скелетные мышцы, костная ткань, остеопороз

Involvement of vitamin D in maintaining the morphofunctional state of the locomotorium

З. А. Horenko, В. Іє. Ocheretko, А. V. Kovel'ska

Scientific and Research Institute of the National University of Physical Education and Sport of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract. Objective. To analyze the current state of the problem and to clarify the issue of vitamin D involvement in maintaining the structural and functional state of the locomotorium. **Methods.** Analysis and synthesis of the data of modern specialized and scientific-methodical literature. **Results.** The review article discusses the role of vitamin D in the functioning of the locomotorium. As far as this micronutrient is involved in the formation and development of the skeleton, vitamin D deficiency leads to impaired absorption of calcium and phosphorus in the small intestine, which hampers osseous tissue mineralization and increases the risk of osteoporosis and stress fractures. In muscle, vitamin D affects the number and size of muscle fibers and therefore the muscle strength and aerobic capacity. The relationship between vitamin D status and skeletal muscle functions and the physical work capacity of individuals of different age groups are also shown. Calcitriol in muscles may act in the endocrine or autocrine or paracrine way, whereas in myocytes of importance is the presence of an enzyme that converts calcidiol to a hormone-active form. Since many studies indicate that vitamin D is not only a vitamin but also a hormone-active substance, the review highlights current ideas about the mechanisms of its action. To provide biological effect, calcitriol binds to nuclear and extra-nuclear receptors, localized in almost all organs and tissues. Accordingly, it can exert its influence both genomically and non-genomically. Genomic effects include changes in gene transcription levels and *de novo* protein synthesis, and non-genomic effects include activation of different signal transduction pathways, which contributes to daily metabolic needs of the body. Information on the causes of vitamin D deficiency and recommendations for its prevention are given. **Conclusions.** The optimal level of vitamin D in the blood (over 30 ng · ml⁻¹) is one of the key factors in maintaining the health of the locomotorium. Therefore, in case of insufficient supply of this vitamin with food or in the absence of solar radiation, most specialists of the International Endocrinology Society and the European Society for the Clinical and Economic Consequences of Osteoporosis and Osteoarthritis recommend that the population of Central Europe should daily intake maintenance or prophylactic doses of this micronutrient.

Keywords: vitamin D, vitamin D receptors, skeletal muscles, osseous tissue, osteoporosis

Постановка проблеми. Дані численних популяційних досліджень та клінічних спостережень свідчать про те, що майже 80 % дорослого населення у різних частинах світу має дефіцит або недостатність вітаміну D [27]. В Україні ці показники ще вищі – у 81,8 % відмічено дефіцит і у 13,6 % – недостатність [1]. Оскільки цей мікронутрієнт є одним з ключових факторів збереження здоров'я опорно-рухового апарату, його негативний баланс в організмі може призвести до погіршення мінералізації кісткової тканини, внаслідок чого розвиваються такі патології опорно-рухового апарату, як рахіт, остеомаляція, остеопороз та інші. Остеопороз – системне захворювання скелета, на яке страждає 3,5 млн дорослого населення України, а остеопенічний синдром виявляється у 2,5–30,0 % дітей дошкільного та молодшого шкільного віку, а також у 40–45 % підлітків [4]. Демографічні зміни, що характеризуються збільшенням кількості осіб похилого віку в розвинених країнах, ріст поширення остеопорозу та фінансових витрат на лікування визначають підвищений інтерес до цієї проблеми не тільки в Україні, а й в усьому світі. Згідно з даними ВООЗ, за своєю значимістю серед неінфекційних хвороб остеопороз займає четверте місце після патологій серцево-судинної системи, онкологічних захворювань та цукрового діабету. Встановлено, що мінеральна щільність кісткової тканини змінюється залежно від раси, етнічної приналежності, статі, віку, способу життя, рухової активності [37].

Аналіз даних джерел літератури свідчить, що численні роботи, присвячені з'ясуванню ролі вітаміну D у організмі людини та тварин, були зосереджені головним чином на його участі у гомеостазі кальцію та збереженні функцій кісткової тканини. Проте в останні роки увагу дослідників привертає питання участі вітаміну D і у діяльності скелетних м'язів [13, 15]. Зокрема встановлено взаємозв'язок між статусом вітаміну D та м'язовою слабкістю, міопатією, м'язовою дистрофією, а також фізичною працездатністю осіб різних вікових груп [5, 8, 17, 52]. Крім того, показано необхідність цієї біологічно активної речовини для профілактики травматизму у спортсменів, а також для покращення їх спортивного результату [32, 33, 60].

Мета дослідження – проаналізувати сучасний стан проблеми та висвітлити питання участі вітаміну D у збереженні структурно-функціонального стану опорно-рухового апарату.

Методи і організація дослідження – аналіз та узагальнення даних сучасної спеціальної та науково-методичної літератури.

Аналіз останніх досліджень та публікацій.

Відомо, що у кістках постійно відбувається два різноспрямованих процеси: утворення нової кісткової тканини, що забезпечується активністю остеобластів, з відкладанням у ній солей кальцію і фосфору; резорбція кісткової речовини з вивільненням у кровотік вищезгаданих мінеральних солей внаслідок активності остеокластів. Остеопороз є результатом порушення рівноваги між діяльністю цих клітин у процесі ремоделювання кісткової тканини, внаслідок чого знижується її мінеральна щільність, порушується мікроархітектоніка, збільшується крихкість та зростає ризик виникнення переломів. Однією з основних причин розвитку остеопорозу вважають негативний баланс кальцію, який виникає внаслідок зменшення його надходження з їжею до організму, а також дефіцит або порушення обміну вітаміну D [36].

Кальцій є важливим мікронутрієнтом, оскільки він задіяний не тільки в забезпеченні міцності кісток, а й у багатьох фізіологічних процесах, зокрема у м'язовому скороченні, передачі нервових імпульсів, регуляції серцевого ритму та артеріального тиску, а також у модуляції імунних функцій [30]. Водночас вітамін D є теж не менш важливим, оскільки бере участь у запальних та імунних відповідях [60], регуляції метаболізму глюкози [38], діяльності ренін-ангіотензинової системи [18], ендотеліальних дисфункціях [53], проліферації і диференціації клітин [57] та функціонуванні скелетних м'язів [13, 15].

Ендогенний вітамін D синтезується з 7-дегідроксихолестерину в шкірі під впливом β -ультрафіолетового випромінювання у формі провітаміну, який в подальшому ізомеризується до вітаміну D₃. Як екзо-, так і ендогенний вітаміни надходять до системного кровотоку, кон'югують з вітаміном D-зв'язуючими білками [26] і транспортуються до печінки, де у мітохондріальних ферментативних системах цитохрому P450 відбуваються процеси гідроксилування та утворення основного циркулюючого метаболіту – 25 гідроксिवітаміну D₃ (25(OH)D₃) – кальцидіолу [45]. Заключний етап метаболічних перетворень відбувається переважно у нирках з утворенням біологічно активної форми 1 α ,25 дигідроксिवітаміну D₃ (1,25(OH)₂D₃) – кальцитріолу [9]. Окрім нирок ферменти гідроксилування вітаміну D₃ знайдені і в інших тканинах, зокрема у скелетних м'язах, які містять гени CYP24A1 і CYP27B1, відповідальні за перетворення 25(OH)D₃ на кальцитріол [45]. Така локалізація ферменту свідчить про те, що у периферичних тканинах також може утворюватись активна форма вітаміну D₃.

Сучасні уявлення про механізми дії вітаміну D. Оскільки $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ вважається не тільки вітаміном, а й гормональною активною речовиною (плейотропним гормоном), він може діяти як аутокринним шляхом, так і ендокринним. Ендокринний механізм регулює абсорбцію кальцію в тонкому кишечнику, яка залежить від рівня кальцитріолу в крові та активності остеокластів [33]. Аутокринний механізм забезпечує утилізацію до 80 % добової норми витрат організмом вітаміну D [24].

Для здійснення біологічного ефекту кальцитріол зв'язується з відповідними рецепторами (VDR), які локалізовані практично у всіх тканинах організму людини: гладких м'язах, серці, печінці, легенях, кишечнику, статевих залозах, шкірі, скелетних м'язах, кістках. У джерелах літератури описано ядерні та неядерні рецептори $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Така локалізація рецепторів зумовлює відповідні типи ефектів цієї біологічно активної речовини. Геномні ефекти запускаються після зв'язування кальцитріолу з ядерним VDR, та елементами відповіді вітаміну D (VDREs), розташованими у ДНК [9]. VDR, котрі експресуються в ядрі, є ліганд-залежними транскрипційними факторами, які відносять до суперродини гена стероїдтиреоїдних рецепторів. На ядерному рівні активація VDR призводить до гетеродимеризації між активним VDR і ретиноїдним рецептором (RXR), взаємодії гетеродимеру з регіоном цинкових пальців ДНК, зміни рівня транскрипції генів та синтезу білків *de novo* [43]. Якщо $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ з будь-якої причини не взаємодіє з VDREs, він деградується ферментом CYP24A1 до неактивного метаболіту [45].

Негеномні ефекти виникають після взаємодії кальцитріолу з неядерним рецептором, специфічним для $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, який має більшу за ядерну форму VDR молекулярну масу [16]. Певний час дискутувалось питання щодо можливості утворення нового мембранного рецептора або щодо наявності зв'язаного з мембраною кальційзв'язуючого білка, котрий функціонує як іонний канал. Проте пізніше було встановлено, що неядерний рецептор є внутрішньоядерним VDR, який транслокується з ядра до плазматичної мембрани [12]. Наслідком взаємодії з неядерними рецепторами є активація різних шляхів сигнальної трансдукції: фосфоліпаза C/діацилгліцерол, інозитолтрифосфат/протеїнкіназа C, система месенджерів Ca^{2+} , каскад p38 мітогенактивуючої протеїнкінази, відкриття Ca^{2+} - та Cl^- -каналів [25]. Показано, що негеномними ефектами є вплив вітаміну D на кальційкеровані кальцієві канали м'язових клітин [41], модуляція проліфе-

рації міобластів [57], антипроліферативна дія на ракові клітини [42], вплив на імунні функції [56]. Окрім того, VDR можуть зв'язуватись і з іншими лігандами, зокрема транскрипційними факторами та кіназами, що призводить до модуляції імунних та противірусних відповідей, а також стресіндукованої загибелі клітин [25].

Окрім залучення різних механізмів дії, багатогранність ефектів $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ може бути зумовлена і поліморфізмом VDR. З'ясовано, що з поліморфізмом окремих нуклеотидів VDR можуть бути пов'язані: підвищення ризику виникнення саркопенії [47], хронічних обструктивних респіраторних захворювань [28], діабету II типу внаслідок порушення чутливості до інсуліну [64], а також зміни метаболізму у кістковій тканині та її мінеральної щільності [65]. Показано, що генетичні зміни у VDR корелюють із силою м'язів у молодих жінок [23] та у чоловіків похилого віку [7].

Вітамін D та структурно-функціональний стан скелета. Вітамін D та кальцій є ключовими елементами формування, росту, розвитку та збереження здоров'я кісткової тканини. З'ясовано, що кальцитріол бере участь у регуляції абсорбції фосфору та кальцію в тонкому кишечнику, оскільки стимуляція синтезу білка, який транспортує ці іони через слизову оболонку кишечника, є одним з геномних ефектів $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Крім того, при оптимальній абсорбції кальцію в тонкому кишечнику зменшується ризик вторинних захворювань кісткової тканини [11]. У нирках вітамін D посилює реабсорбцію Ca^{2+} при зниженні рівня цього іона в системному кровотоку. Крім того, існує тісний взаємозв'язок між концентрацією в крові вітаміну D і паратиреоїдного гормону, котрий активує процеси резорбції та вивільнення Ca^{2+} і P^{2+} у циркуляцію. Зниження вмісту кальцитріолу призводить до підвищення рівня паратгормону і посилення активності остеокластів, що погіршує мінералізацію кісткової тканини та підвищує ризик виникнення переломів і остеопорозу [34]. При значному дефіциті вітаміну D, особливо у дитячому віці, внаслідок погіршення мінералізації кісток, можуть розвинути важкі захворювання скелета – рахіт, затримка росту та деформація скелета, остеомалія. Дефіцит вітаміну D в дитячому та підлітковому віці може мати й інші прояви, зокрема порушення розвитку кісток та їх переломи. Було показано, що у дітей з переломами передпліччя концентрація $25(\text{OH})\text{D}_3$ у плазмі була меншою за $50 \text{ нмоль} \cdot \text{л}^{-1}$, тобто ці діти мали дефіцит вітаміну D [48].

Сьогодні повний діапазон референтних значень вмісту $25(\text{OH})\text{D}$ у плазмі дискутується у ба-

гатьох дослідженнях, оскільки верхня межа досі не визначена. Це може бути пов'язано як з широким терапевтичним діапазоном дозування вітаміну D без будь-яких ознак токсичності [14], так і з варіабельністю методів визначення його вмісту у сироватці крові [31]. Більшістю експертів фізіологічно обґрунтованими визнано такі значення: дефіцит — $< 20 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$ ($50 \text{ нмоль} \cdot \text{л}^{-1}$), недостатність — $20\text{--}30$ ($50\text{--}75$), оптимальний рівень — $30\text{--}50$ ($75\text{--}125$), високий рівень — $50\text{--}100$ ($125\text{--}250$), небезпечний — > 100 (250), токсичний — $> 200 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$ ($500 \text{ нмоль} \cdot \text{л}^{-1}$) [3, 44].

Встановлено, що при рівні $25 \text{ гідроксिवітаміну D}$ в плазмі $< 16 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$ ризик виникнення перелому стегна збільшується на 60% , при концентраціях $16\text{--}20 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$ — на 45% , $20\text{--}25 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$ — на 26% , а при концентраціях $25\text{--}30 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$ — на 13% [35]. Згідно з рекомендаціями європейського товариства з клінічних та економічних наслідків остеопорозу та остеоартрозу (ESCEO), рівень вітаміну D $20 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$ вважається мінімальним для жінок з діагностованим остеопорозом, а для осіб похилого віку та тих, хто має підвищений ризик падінь та переломів, цей рівень має перевищувати $30 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$ [46]. Національне товариство остеопорозу рекомендує особам з важким дефіцитом (при концентраціях $25(\text{OH})\text{D}$ у плазмі нижче $20 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$) вживати вітамін D у дозах $20\ 000 \text{ МО}$ двічі, або $50\ 000 \text{ МО}$ один раз на тиждень. Якщо рівень гормону в межах $50\text{--}80 \text{ нмоль} \cdot \text{л}^{-1}$, рекомендується щоденне вживання менших доз до досягнення оптимального рівня [20]. У дослідженнях, проведених серед військовослужбовців військово-морського флоту, встановлено, що у жінок віком $19\text{--}35$ років, котрі щоденно вживали 800 МО вітаміну D на добу впродовж 8 тиж., ризик виникнення переломів напруження був на 20% меншим щодо контрольної групи, яка вживала плацебо. Ці результати свідчать про те, що достатній рівень вітаміну D є передумовою попередження скелетних травм. Переломи напруження при зниженому рівні вітаміну D досить часто спостерігаються і серед спортсменок, зокрема легкоатлеток — $10\text{--}31 \%$. Це може суттєво вплинути не тільки на якість життя, а й на їх спортивний результат та навіть призвести до інвалідності [32].

Також з'ясовано, що за умов вмісту $25 \text{ гідроксिवітаміну D}_3$ в плазмі $> 32 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$, рівень паратиреоїдного гормону залишається стабільним, що зменшує ризик виникнення вторинного гіперпаратиреозу, котрий прямо пов'язаний з недостатністю вітаміну D. При концентраціях $25(\text{OH})\text{D}_3$ понад $40 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$ він починає накопичуватись у жировій тканині і м'язах для майбутніх потреб

[11], що є важливим для осіб з високою руховою активністю, зокрема спортсменів та військових.

Крім того, було показано, що у літніх людей підвищений ризик виникнення остеопорозу може бути пов'язаний з поліморфізмом VDR та низькою руховою активністю. Так, фізично неактивні чоловіки з генотипом AG або AA з rs2239185 мають значно більший ризик перелому шийки стегна та меншу силу передпліччя щодо фізично активних чоловіків з генотипом GG. Жінки з низькою руховою активністю і генотипом CG або CC rs3782905 та генотипом AG або AA rs1544410 мають значно більший ризик розвитку перелому шийки стегна, ніж фізично активні жінки з генотипом GG [63].

Вітамін D та функції скелетних м'язів.

Встановлено, що м'язи є органом-мішенню для вітаміну D, оскільки експресія VDR була виявлена як у культурі міобластів курчат, так і у тканинах скелетних м'язів людей. Нещодавні дослідження показали, що м'язи щурів, а також міобласти C2C12 та міотуби експресують ген CYP27B1, котрий кодує мітохондріальний фермент 1α -гідроксилазу, який гідроксилує $25(\text{OH})\text{D}_3$ до $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [22]. Тобто в цих клітинах може утворюватись гормонально активна форма вітаміну D — кальцитріол, і здійснювати свій вплив як ендокринним шляхом, так і аутокринним та паракринним.

У багатьох клінічних та фундаментальних наукових дослідженнях описано взаємозв'язок між вмістом вітаміну D у сироватці крові та функціями скелетних м'язів. Показано, що м'язова слабкість і міопатія є характерними ознаками важкого дефіциту $25(\text{OH})\text{D}_3$. Так, недостатній рівень або дефіцит вітаміну D спостерігається у хворих на м'язову дистрофію Дюшена [8], аміотрофічний латеральний склероз [49], спинальну м'язову дистрофію [6]. Дані клінічних спостережень свідчать про зменшення м'язової маси та зниження фізичної працездатності чоловіків та жінок віком від 65 років (в середньому 74 роки) при рівні $25(\text{OH})\text{D}_3$ менше $20 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$ і підвищеній концентрації паратгормону в сироватці крові. Натомість, після призначення вітаміну D особам з вихідним рівнем $25(\text{OH})\text{D}_3$ менше $25 \text{ нмоль} \cdot \text{л}^{-1}$ було відмічено позитивний ефект на силу м'язів стегна [52]. На думку деяких авторів, рівень кальцитріолу $30 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$ можна вважати пороговим для оптимального функціонування м'язів [58] та зменшення ризику падінь літніх людей. У спостереженнях, проведених серед людей похилого віку, які перенесли інсульт, було встановлено, що за наявності дефіциту вітаміну D діаметр м'язових волокон I типу залишається

ся у межах норми, натомість діаметр м'язових волокон II типу зменшується. У осіб, які впродовж двох років вживали вітамін D₂, відмічалось збільшення діаметру м'язових волокон II типу, а у групі плацебо – їх подальше зменшення. Крім того, автори встановили, що розмір м'язового волокна корелює з рівнем 25(OH)D у крові [50]. Іншими дослідниками було з'ясовано, що вікове зменшення сили м'язів може бути пов'язано зі зменшенням експресії рецептора вітаміну D у м'язових клітинах [10], або поліморфізмом VDR [47].

Проте зв'язок між статусом вітаміну D та фізичною працездатністю м'язів було встановлено не тільки у людей похилого віку. Так, показано, що у китайських дівчат-підлітків (середній вік 15 років) з дефіцитом ($< 50 \text{ нмоль} \cdot \text{л}^{-1}$) та важким дефіцитом ($< 25 \text{ нмоль} \cdot \text{л}^{-1}$) 25(OH)D м'язова сила передпліччя була меншою за таку у дівчат з достатнім вмістом вітаміну D [17]. У дослідженнях, проведених серед школярів Сполученого Королівства встановлено, що у дівчат підліткового віку (12–14 років) рівень вітаміну D також корелював з силою м'язів. Автори знайшли пряму залежність між концентрацією 25(OH)D у крові та швидкістю і висотою стрибка, механічною потужністю при виконанні стрибка, а також значенням фітнес-індексу Есслінгера [59].

Вивчаючи зв'язок аеробної працездатності з рівнем 25(OH)D у молодих здорових жінок віком 16–24 роки, Mowry зі співавт. встановили пряму залежність між показниками максимального споживання кисню ($\dot{V}O_2 \text{ max}$) та вмістом вітаміну D у сироватці крові ($r = 0,36$; $p < 0,05$) [40]. Іншими дослідниками було показано, що у дорослих осіб обох статей (середній вік 40 років), які не займаються спортом, показники $\dot{V}O_2 \text{ max}$ також корелювали з рівнем 25(OH)D ($r = 0,29$; $p < 0,0001$). У чоловіків та жінок з достатнім вмістом вітаміну D ($> 30 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$) значення $\dot{V}O_2 \text{ max}$ були вищими за такі у осіб з недостатністю та дефіцитом 25(OH)D [5]. Ці ж автори встановили, що у людей із найнижчим рівнем рухової активності зв'язок між $\dot{V}O_2 \text{ max}$ та вмістом вітаміну D був найсильнішим ($p < 0,02$). Крім того, у дослідженнях, проведених у південних штатах США показано, що навіть серед фізично активної молоді ($23 \pm 0,7$ років) поширений дефіцит вітаміну D, що призводить до зменшення показників аеробної працездатності. Так, у осіб з рівнем 25(OH)D $> 35 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$ показники $\dot{V}O_2 \text{ max}$ були на 20 % вищими, ніж у тих, хто мав недостатність або дефіцит вітаміну D. До того ж ці автори встановили зворотний зв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та індексом маси

тіла [19]. Специфічний механізм, за допомогою якого 25(OH)D впливає на $\dot{V}O_2 \text{ max}$ залишається незрозумілим [5], однак це явище може бути пов'язано з тим, що ферменти CYP, які перетворюють вітамін D у 1,25(OH)₂D₃, мають гемвмісні білки [54], що може потенційно впливати на афінність зв'язування кисню з гемоглобіном.

Іншими дослідниками було з'ясовано, що низький статус вітаміну D корелює із ступенем жирової дегенерації м'язів [55]. Результати Willis та співавт. свідчать, що за наявності дефіциту вітаміну D може підвищуватись рівень прозапального цитокіну TNF- α , що, в свою чергу, сприяє виснаженню м'язів. У спортсменів, які мали концентрацію в сироватці крові 25(OH)D₃ меншу за 30–32 нг \cdot дл⁻¹, рівень TNF- α був значно вищим за такий у бігунів з достатнім рівнем вітаміну D [60].

Крім концентрації вітаміну D у крові, на фізичну працездатність та м'язову силу може впливати і поліморфізм окремих нуклеотидів VDR. Так, показано, що у молодих жінок з генотипом BsmI BB сила розгинача коліна, маса тіла та жирової маса були більшими щодо таких у осіб з генотипами LL та bb [23]. Подібні результати були отримані іншими авторами. Так, у чоловіків віком від 65 років з генотипом BB сила розгинача коліна була більшою, ніж у групі з генотипом Bb/bb [7]. Зв'язок поліморфізмів BsmI, TaqI, FokI VDR з силою ізометричного скорочення чотириголового м'яза стегна був показаний Windelinckx із співавт. як для чоловіків, так і для жінок [61].

Причини виникнення дефіциту і недостатності вітаміну D та їх профілактика. Оскільки численними дослідженнями доведено, що оптимальний рівень вітаміну D у крові має важливе значення для збереження здоров'я опорно-рухового апарату, а дефіцит та недостатність цього мікронутрієнта досягли рівня пандемії [1, 2, 3, 27], гостро постає питання з'ясування причин виникнення та профілактики цих станів. Відомо, що вітамін D синтезується у шкірі під впливом ультрафіолетового випромінювання. При цьому географічне розташування країни проживання, пора року, погодні умови, кількість сонячних днів у році, кут сонячних променів та їх розсіювання в атмосфері є факторами, які впливають на інтенсивність синтезу цього вітаміну. З'ясовано, що у жителів Центральної Європи з жовтня до березня синтез вітаміну D практично припиняється, а у мешканців північних широт, які знаходяться за полярним колом, середня річна температура не дозволяє забезпечити опромінення достатньої площі поверхні шкіри для утворення необхідної кількості 25(OH)D. У середніх широтах у літні місяці вплив інсоляції також може виявитись не-

достатнім, оскільки з метою профілактики раку шкіри широко використовуються сонцезахисні креми, що може зменшити синтез вітаміну на 90–95 % [51]. Проте і у мешканців Близького Сходу, Африки та Південної Азії, де рівень ультрафіолетового опромінення впродовж року є достатнім, а погодні умови сприятливими, середній рівень 25(OH)D у крові становить 4–12 нг · мл⁻¹. Це може бути зумовлено уповільненим синтезом за рахунок більш інтенсивної пігментації шкіри, генетичними відмінностями у метаболізмі вітаміну D, особливостями культури, побуту та харчування, зокрема вегетаріанством, або алергією на молочний білок та незасвоюваністю лактози [39]. Дослідження стану здоров'я та харчування населення США за останні 30 років також виявило зростання дефіциту вітаміну D серед жителів США. При цьому американці африканського та мексиканського походження мали нижчі середні концентрації у сироватці вітаміну D щодо таких у осіб європеїдної раси [19, 21].

Однією з причин недостатності та дефіциту може бути і те, що більшість продуктів харчування містить досить невелику кількість вітаміну D. Природними джерелами цього вітаміну є продукти тваринного (печінка ссавців, жирна риба, яєчний жовток, молочні продукти) та рослинного (гриби, рисове молоко) походження [9]. Найбагатшими харчовими джерелами є жирна морська риба, риб'ячий жир, яєчні жовтки та молочні продукти. Проте засвоюється тільки 50 % спожитого з їжею вітаміну D, а решта втрачається у процесі травлення. Крім того, порушення всмоктування жирів при синдромі мальабсорбції, або підвищення екскреції з сечею при нефротичному синдромі також можуть призвести до дефіциту вітаміну D [27].

Іншим чинником розвитку недостатності вітаміну D є поширення в різних етнічних та вікових групах соціально значущих форм соматичної патології – метаболічного синдрому, надлишку маси тіла та ожиріння. Показано, що у осіб з індексом маси тіла понад 35 кг · м⁻² реєструється найвищий відсоток дефіциту вітаміну D [1]. Інші автори встановили, що серед жінок віком 53–54 роки з метаболічним синдромом, які працюють у несприятливих умовах виробництва, відсоток дефіциту та важкого дефіциту вітаміну D також були найвищими (90,3 та 18,5 % відповідно) щодо здорових жінок та осіб без метаболічного синдрому [2]. На думку Wortsman і співавт. [62], у осіб з ожирінням дефіцит може бути викликаний зниженням біодоступності вітаміну D, оскільки жирова тканина може слугувати депо для цього жиророзчинного вітаміну.

Враховуючи, що результати досліджень останніх років вважають наявність дефіциту або недостатності вітаміну D потенційно значущим фактором розвитку таких захворювань, як порушення обміну речовин і толерантності до глюкози, рак, артеріальна гіпертензія, запальні захворювання кишечника та ін. [18, 38, 42], у багатьох країнах Європейського Союзу, США, а також Міжнародним ендокринологічним товариством були розроблені і опубліковані загальнонаціональні рекомендації щодо запобігання розвитку дефіциту цього вітаміну у різних групах населення [3, 27, 29, 44]. Згідно з цими рекомендаціями, існує необхідність постійного інформування громадськості щодо щоденної дози вживання вітаміну D, оскільки таких доз дотримуються тільки для дітей протягом перших місяців життя з метою профілактики рахіту, а особам інших вікових груп вітамін D призначають вкрай рідко, або не призначають взагалі. При цьому неадекватні концентрації вітаміну D досить часто реєструються у пацієнтів з широким колом патологій та захворювань.

За оцінками експертів організм людини для задоволення потреб усіх його тканин та клітин потребує 3000–5000 МО вітаміну D на добу. Сонячне світло є найдоступнішим природним джерелом вітаміну D, тому з профілактичною метою більшість фахівців рекомендують дозу інсоляції без сонцезахисного крему в межах 5–20 хв на добу двічі-тричі на тиждень залежно від пори року, широти та пігментації шкіри. При цьому площа поверхні шкіри, яка буде опромінюватись, має становити 5–18 % (передпліччя й частково ноги) [44]. Крім того, було показано, що у літні місяці за 15 хв адекватного (290–315 нм) впливу ультрафіолетового випромінювання при інсоляції у купальнику, у шкірі може вироблятися від 10 000 до 20 000 МО вітаміну D₃ [24]. Проте, враховуючи неможливість синтезу у зимові місяці, та підвищену потребу у цей час, для досягнення оптимального рівня у сироватці необхідно додаткове вживання вітаміну D.

Так, згідно з «Методичними рекомендаціями з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн центральної Європи...» для дорослих людей старших 18 років рекомендовані дози з вересня по квітень становлять 800–2000 МО на добу (20,0–50,0 мкг на добу) залежно від маси тіла [44]. При недостатньому синтезі вітаміну D влітку та особам похилого і старечого віку (65 років і старше) необхідно призначати такі дози протягом всього року. За даними низки досліджень, а також за клінічними міжнародними рекомендаціями для підтримання оптимальних рівнів

вітаміну D у сироватці крові (понад 30 нг · мл⁻¹) необхідне щоденне вживання 1500–2000 МО, а при ожирінні та порушеннях метаболізму вітаміну D – понад 6000–8000 МО на добу. Такі підтримуючі дози визначаються як профілактичні у разі зниження концентрації 25(OH)D менше 30 нг · мл⁻¹, тому вони не потребують відміни або корекції навіть за умови достатнього рівня інсоляції і можуть призначатися як постійна терапія. З метою профілактики клінічного дефіциту (концентрація у крові < 20 нг · мл⁻¹) особам старше 50 років рекомендується отримувати 800–1000 МО вітаміну D на добу. Практично здоровим особам віком 18–50 років для досягнення рівня 25(OH)D понад 20 нг · мл⁻¹ рекомендованою дозою вітаміну D для щоденного вживання є 600–800 МО на добу [3, 27, 29, 46]. Зазначені дози рекомендуються більшістю експертів і не тільки дозволяють підтримувати щоденні метаболічні потреби організму, а й завдяки ліпофільності 25(OH)D депонувати його у жировій тканині, що сприяє підтриманню належного рівня вітаміну D у крові за відсутності інсоляції або достатнього надходження з їжею. Також більшість експертів вважає, що моніторинг рівня 25(OH)D у сироватці крові має проводитись кожні 6–12 міс., оскільки це дає можливість визначити оптимальну дозу обраного препарату та оцінити його ефективність.

Висновки. Дані численних досліджень свідчать, що вітамін D, який є не тільки вітаміном, а й плейотропним гормоном, впливає на функції ба-

гатьох органів та їх систем, що зумовлено як генетично активної речовини, а також поліморфізмом окремих нуклеотидів VDR. Оскільки 1,25(OH)₂D₃ бере участь у формуванні та розвитку скелета, недостатність або дефіцит вітаміну D призводить до порушення абсорбції кальцію і фосфору в тонкому кишечнику, а також до посилення активності остеокластів внаслідок підвищення концентрації паратгормону в крові, що погіршує мінералізацію кісткової тканини та підвищує ризик виникнення переломів і остеопорозу. У м'язах вітамін D впливає на кількість і розмір м'язових волокон, а відтак і на силу м'язів, аеробну працездатність та спортивний результат. При цьому кальцитріол може діяти як ендокринним шляхом, так і автокринним та паракринним, позаяк у м'язових клітинах важливою є наявність ферменту, який перетворює кальцидіол на гормонально активну форму. Оптимальний рівень вітаміну D у крові (понад 30 нг · мл⁻¹) є одним із ключових факторів збереження здоров'я опорно-рухового апарату. Тому в умовах недостатності надходження з їжею або за відсутності сонячного опромінення більшість фахівців Міжнародного ендокринологічного товариства і Європейського товариства з клінічних та економічних наслідків остеопорозу і остеоартрозу рекомендують населенню країн центральної Європи щоденно вживати підтримуючі або профілактичні дози цього мікронутрієнта [14, 20, 46].

Література

1. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування / за ред. В. В. Поворознюк, П. Плутовські. – Донецьк: Вид. Заславський О. Ю. – 2014. – 262 с.
2. Ігнат'єв О. М. Дефіцит і недостатність вітаміну D серед працюючих в несприятливих умовах виробництва жінок з метаболічним синдромом / О. М. Ігнат'єв, Т. Л. Прутіян, О. О. Добровольська // Одес. мед. журн. – 2017. – № 5(163). – С. 49–53.
3. Пигарова Е. А. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых / [Е. А. Пигарова, Л. Я. Рожинская, Ж. Е. Белая, Л. К. Дзеранова, Т. Л. Каронова и др.] // Пробл. эндокринологии. – 2016. – № 4. – С. 60–84.
4. Поворознюк В. В. Вікові особливості стану губчастої кісткової тканини у жителів України: дані ультразвукової денситометрії / В. В. Поворознюк // Журн. АМН України. – 1997. – Т. 3, № 1. – С. 127–133.
5. Ardestani A. Relation of Vitamin D Level to Maximal Oxygen Uptake in Adults / [A. Ardestani, B. Parker, S. Mathur, P. Clarkson et al.] // Am. J. Cardiol. – 2011. – Vol. 107(8). – P. 1246–1249.
6. Aton J. Vitamin D intake is inadequate in spinal muscular atrophy type i cohort: correlations with bone health / J. Aton, D. R. Hurst, K. C. Jordan, C. B. Scott, K. J. Swoboda // J. Child. Neurol. – 2014. – Vol. 29(3). – P. 374–380.
7. Bahat G. Bsm1 polymorphism in the vitamin D receptor gene is associated with leg extensor muscle strength in elderly men / G. Bahat, B. Saka, N. Erten, U. Ozbek [et al.] // Aging. Clin. Exp. Res. – 2010. – Vol. 22(3). – P. 198–205.

References

1. Поворознюк ВВ, Плутовський П, редактори. **Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування [Vitamin D deficiency: epidemiology, diagnosis, prevention and treatment]**. Донецьк: Видавець Заславський О. Ю.; 2014. 262 с.
2. Ігнат'єв ОМ, Прутіян ТЛ, Добровольська ОО. Дефіцит і недостатність вітаміну D серед працюючих в несприятливих умовах виробництва жінок з метаболічним синдромом [Vitamin D deficiency among women with metabolic syndrome working in unfavorable conditions]. **Одеський медичний журнал**. 2017;5(163):49-53.
3. Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ, Белая ЖЕ, Дзеранова ЛК, Каронова Т.Л, et al. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых [Clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists on the diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults]. **Проблемы эндокринологии**. 2016;4:60-84.
4. Поворознюк ВВ. Вікові особливості стану губчастої кісткової тканини у жителів України: дані ультразвукової денситометрії [Age features of spongiform bone tissue in Ukrainian population: data of ultrasonic densitometry]. **Журнал АМН України**. 1997;3(1):127-133.
5. Ardestani A, Parker B, Mathur S, Clarkson P, Pescatello LS, Hoffman H, et al. Relation of vitamin D level to maximal oxygen uptake in adults. **Am. J. Cardiol**. 2011 April 15; 107(8):1246-9.
6. Aton J, Hurst DR, Jordan KC, Scott CB, Swoboda KJ. Vitamin D intake is inadequate in spinal muscular atrophy type i cohort: correlations with bone health. **J. Child Neurol**. 2014; 29(3):374-80.

8. Bianchi M. L. Bone mineral density and bone metabolism in Duchenne muscular dystrophy / [M. L. Bianchi, A. Mazzanti, E. Galbiati, S. Saraifoer et al.] // *Osteoporos Int.* – 2003. – Vol. 14. – P. 761–767.
9. Bikle D. D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications / D. D. Bikle // *Chem. Biol.* – 2014. – Vol. 21. – P. 319–329.
10. Bischoff-Ferrari H. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age / [H. Bischoff-Ferrari, M. Borchers, F. Gudat, U. Durmuller et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2004. – Vol. 19. – P. 265–269.
11. Cannell J. J. Use of vitamin D in clinical practice / J. J. Cannell, B. W. Hollis // *Altern. Med. Rev.* – 2008. – Vol. 13. – P. 6–20.
12. Capiati D. 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ induces translocation of the vitamin D receptor (VDR) to the plasma membrane in skeletal muscle cells / D. Capiati, S. Benassati, R. L. Boland // *J. Cell. Biochem.* – 2002. – Vol. 86. – P. 128–135.
13. Ceglia L. Vitamin D and skeletal muscle tissue and function / L. Ceglia // *Mol. Aspects. Med.* – 2008. – Vol. 29(6). – P. 407–414.
14. Dawson-Hughes B. Estimates of optimal vitamin D status / [B. Dawson-Hughes, R. P. Heaney, M. F. Holick, P. Lips et al.] // *Osteoporos Int.* – 2005. – Vol. 16(7). – P. 713–716.
15. Dirks-Naylor A. J. The effects of vitamin D on skeletal muscle function and cellular signaling / A. J. Dirks-Naylor, S. Lennon-Edwards // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2011. – Vol. 125(3-5). – P. 159–168.
16. Fleet J. Rapid, membrane-initiated actions of 1,25 dihydroxyvitamin D: what are they and what do they mean? / J. Fleet // *J. Nutr.* – 2004. – Vol. 134. – P. 3215–3218.
17. Foo L. H. Low vitamin D status has an adverse influence on bone mass, bone turnover, and muscle strength in Chinese adolescent girls / [L. H. Foo, Q. Zhang, K. Zhu, G. Ma et al.] // *J. Nutr.* – 2009. – Vol. 139. – P. 1002–1007.
18. Forman J. P. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans / J. P. Forman, J. S. Williams, N. D. Fisher // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 55. – P. 1283–1288.
19. Forney L. Vitamin D status, body composition, and fitness measures in college-aged students / [L. Forney, C. C. Earnest, T. Henagan, L. Johnson et al.] // *J. Strength. Cond. Res.* – 2014. – Vol. 28. – P. 814–824.
20. Francis R. Vitamin D and bone health: a practical clinical guideline for patient management / [R. Francis, T. Aspray, W. Fraser, N. Gittoes et al.] / National Osteoporosis Society. 2013. Available from <http://www.nos.org.uk/document.doc?id=1352>. Accessed July 6, 2014.
21. Ginde A. A. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the U.S. population, 1988–2004 / A. A. Ginde, M. C. Liu, C. A. Camargo // *Arch. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 169. – P. 626–632.
22. Girgis C. M. Vitamin D signaling regulates proliferation, differentiation, and myotube size in C2C12 skeletal muscle cells / C. M. Girgis, R. J. Clifton-Bligh, N. Mokbel, K. Cheng, J. E. Gunton // *Endocrinology.* – 2014. – Vol. 155. – P. 347–357.
23. Grundberg E. Genetic variation in the human vitamin D receptor is associated with muscle strength, fat mass and body weight in Swedish women / [E. Grundberg, H. Brändström, E. L. Ribom, O. Ljunggren et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2004. – Vol. 150(3). – P. 323–328.
24. Heaney R. P. Vitamin D in health and disease / R. P. Heaney // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – N 3. – P. 1535–1541.
25. Hii C. S. The non-genomic actions of vitamin D / C. S. Hii, A. Ferrante // *Nutrients.* – 2016. – N 8(3). – P. 135.
26. Holick M. F. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives / M. F. Holick // *Curr. Drug. Targets.* – 2011. – Vol. 12. – P. 4–18.
27. Holick M. F. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice / [M. F. Holick, N. C. Binkley, H. A. Bischoff-Ferrari, C. M. Gordon et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96(7). – P. 1911–1930.
28. Hopkinson N. Vitamin D receptor genotypes influence quadriceps strength in obstructive pulmonary disease / [N. Hopkinson, K. Li, A. Kehoe, S. E. Humphries et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – 87(2). – P. 385–390.
29. Institute of Medicine (US) Committee to review dietary reference intakes for vitamin D and calcium / A. C. Ross, C. L. Taylor, A. L. Yaktine, Y. B. del Valle, editors / Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011. – 1132 p.
7. Bahat G, Saka B, Erten N, Ozbek U, Coskunpinar E, Yildiz S. et al. Bsm1 polymorphism in the vitamin D receptor gene is associated with leg extensor muscle strength in elderly men. *Aging Clin. Exp. Res.* 2010; 22(3):198-205.
8. Bianchi ML, Mazzanti A, Galbiati E, Saraifoer S, Dubini A, Cornelio F, et al. Bone mineral density and bone metabolism in Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporos Int.* 2003;14:761-7.
9. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem. Biol.* 2014; (21):319-29.
10. Bischoff-Ferrari H, Borchers M, Gudat F, Dürmüller U, Stähelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J. Bone Miner Res.* 2004;19:265-9.
11. Cannell JJ, Hollis BW. Use of vitamin D in clinical practice. *Altern Med Rev.* 2008;13:6-20.
12. Capiati D, Benassati S, Boland RL. 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ induces translocation of the vitamin D receptor (VDR) to the plasma membrane in skeletal muscle cells. *J. Cell. Biochem.* 2002;86:128-35.
13. Ceglia L. Vitamin D and skeletal muscle tissue and function. *Mol. Aspects Med.* 2008;29(6):407-14.
14. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int.* 2005;16(7):713-6.
15. Dirks-Naylor AJ, Lennon-Edwards S. The effects of vitamin D on skeletal muscle function and cellular signaling. *J. Steroid Biochem Mol Biol.* 2011;125(3-5):159-68.
16. Fleet J. Rapid, membrane-initiated actions of 1,25 dihydroxyvitamin D: What are they and what do they mean? *J. Nutr.* 2004;134:3215-18.
17. Foo LH, Zhang Q, Zhu K, Ma G, Hu X, Greenfield H, Fraser DR. Low vitamin D status has an adverse influence on bone mass, bone turnover, and muscle strength in Chinese adolescent girls. *J. Nutr.* 2009; 139:1002-7.
18. Forman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension.* 2010; 55:1283-8.
19. Forney L, Earnest CC, Henagan T, Johnson L, Castleberry T, Stewart L. Vitamin D status, body composition, and fitness measures in college-aged students. *J. Strength. Cond. Res.* 2014;28:814-24.
20. Francis R, Aspray T, Fraser W, Gittoes N, Javaid K, Macdonald H, et al. Vitamin D and bone health: a practical clinical guideline for patient management. National Osteoporosis Society. Available from <http://www.nos.org.uk/document.doc?id=1352>. 2013; Accessed July 6, 2014.
21. Ginde AA; Liu MC, Camargo CA. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the U.S. population, 1988–2004. *Arch. Intern.Med.* 2009;169:626-32.
22. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Mokbel N, Cheng K, Gunton JE. Vitamin D signaling regulates proliferation, differentiation, and myotube size in C2C12 skeletal muscle cells. *Endocrinology.* 2014;155:347-57.
23. Grundberg E, Brändström H, Ribom EL, Ljunggren O, Mallmin H, Kindmark A. Genetic variation in the human vitamin D receptor is associated with muscle strength, fat mass and body weight in Swedish women. *Eur. J. Endocrinol.* 2004;124. Heaney RP. Vitamin D in health and disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008;3:1535-41.
25. Hii CS, Ferrante A. The non-genomic actions of vitamin D. *Nutrients.* 2016 Mar 2; 8(3):135.
26. Holick MF. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. *Curr. Drug Targets.* 2011;12:4-18.
27. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice. *J. Clin. Endocrinol Metabol.* 2011;96(7):1911–30.
28. Hopkinson N, Li K, Kehoe A, Humphries SE, Roughton M, Polkey MI. Vitamin D receptor genotypes influence quadriceps strength in obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008;87:385-90.
29. Institute of Medicine (US) Committee to review dietary reference intakes for vitamin D and calcium. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, del Valle YB, editors. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US). 2011.
30. Kunstel K. Calcium requirements for the athlete. *Curr. Sports Med. Rep.* 2005;4(4):203-6.

30. Kunstel K. Calcium requirements for the athlete / K. Kunstel // *Curr. Sports. Med. Rep.* – 2005. – N 4(4). – P. 203–206.
31. Lai J. K. Variability in vitamin D assays impairs clinical assessment of vitamin D status / J. K. Lai, R. M. Lucas, E. Banks, A. L. Ponsonby // *Intern. Med. J.* – 2012. – Vol. 42(1). – P. 43–50.
32. Lappe J. Calcium and vitamin D supplementation decreased incidence of stress fractures in female navy recruits / [J. Lappe, D. Cullen, G. Haynatzki, R. Recker et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2008. – Vol. 23. – P. 741–749.
33. Larsen-Meyer D. E. Vitamin D and athletes / D. E. Larsen-Meyer, K. S. Willis // *Curr. Sports Med. Rep.* – 2010. – Vol. 9 – P. 220–226.
34. Lips P. Vitamin D physiology / P. Lips // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* – 2006. – Vol. 92(1). – P. 4–8.
35. Looker A. Serum 25-hydroxyvitamin D and hip fracture risk in older U.S. white adults / A. Looker, M. Mussolino // *J. Bone. Miner. Res.* – 2008. – Vol. 23. – P. 143–150.
36. Lorincz C. Bone health: part 1, nutrition / C. Lorincz, S. Manke, R. Zernicke // *Sport Health.* – 2009. – Vol. 1, № 3. – P. 253–260.
37. Lu P. W. Bone mineral density of total body spine and femoral neck in children and young adults: a cross sectional and longitudinal study / P. W. Lu, J. N. Briody, G. D. Ogle // *J. Bone Miner. Res.* — 1994. — N 9. — P. 1451–1458.
38. Mayer O. Vitamin D status, vitamin D receptor polymorphism, and glucose homeostasis in healthy subjects / [O. Mayer, J. Seidlerova, V. Černa, A. Kucerova et al.] // *Horm. Metab. Res.* – 2018. – Vol. 50. – P. 56–64.
39. Mithal A. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D / [A. Mithal, D. A. Wahl, J. P. Bonjour, P. Burckhardt et al.] // *Osteoporos Int.* – 2009. – Vol. 20(11). – P. 1807–1820.
40. Mowry D. A. Association among cardiorespiratory fitness, body fat, and bone marker measurements in healthy young females / D. A. Mowry, M. M. Costello, K. A. Heelan // *J. Am. Osteopath. Assoc.* – 2009. – Vol. 109. – P. 534–539.
41. Nguyen T. The rapid effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 require the vitamin D receptor and influence 24-hydroxylase activity / [T. Nguyen, M. Lieberherr, J. Fritsch, Y. Guillozo et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279. – P. 7591–7597.
42. Osborne J. E. Vitamin D and systemic cancer: is this relevant to malignant melanoma? / J. E. Osborne, P. E. Hutchinson // *Br. J. Dermatol.* – 2002. – Vol. 147(2). – P. 197–213.
43. Peng L. Identification of a functional vitamin D response element in the human insulin-like growth factor binding protein-3 promoter / L. Peng, P. Malloy, D. Feldman // *Mol. Endocrinol.* – 2004. – Vol. 18. – P. 1109–1119.
44. Pludowski P. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency / P. Pludowski, E. Karczmarewicz, M. Bayer, G. Carter et al. // *Endokrynol. Pol.* – 2013. – Vol. 64(4). – P. 319–327.
45. Prosser D. E. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. / D. E. Prosser, G. Jones // *Trends Biochem. Sci.* – 2004. – Vol. 29. – P. 664–673.
46. Rizzoli R. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) / [R. Rizzoli, S. Boonen, M. L. Brandi, O. Bruyere et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2013. – Vol. 29. – P. 305–313.
47. Roth S. Vitamin D receptor genotype is associated with fat-free mass and sarcopenia in elderly men / [S. Roth, J. Zmuda, J. Cauley, P. R. Shea et al.] // *J. Gerontol.* – 2004. – Vol. 59. – P. 10–15.
48. Ryan L. M. Epidemiology of pediatric forearm fractures in Washington, DC / [L. M. Ryan, S. J. Teach, K. Searcy, S. A. Singer et al.] // *J. Trauma.* – 2010. – Vol. 69. – P. S200–S205.
49. Sato Y. Hypovitaminosis D and decreased bone mineral density in amyotrophic lateral sclerosis / Y. Sato, Y. Honda, T. Asoh, M. Kikuyama, K. Oizumi // *Eur. Neurol.* – 1997. – Vol. 37(4). – P. 225–229.
50. Sato Y. Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial / Y. Sato, J. Iwamoto, R. Kanoko, K. Satoh // *Cerebrovasc. Dis.* – 2005. – Vol. 20. – P. 187–192.
51. Lai JK, Lucas RM, Banks E, Ponsonby AL, Ausimmune Investigator Group. Variability in vitamin D assays impairs clinical assessment of vitamin D status. *Int. Med. J.* 2012;42(1):43-50.
52. Lappe J, Cullen D, Haynatzki G, Recker R, Ahlf R, Thompson K. Calcium and vitamin D supplementation decreased incidence of stress fractures in female navy recruits. *J. Bone Miner Res.* 2008;23:741-9.
53. Larsen-Meyer DE; Willis KS. Vitamin D and athletes. *Curr. Sports Med. Rep.* 2010;9:220-6.
54. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2006; 92(1):4-8.
55. Looker A, Mussolino M. Serum 25-hydroxyvitamin D and hip fracture risk in older U.S. white adults. *J. Bone Miner Res.* 2008;23:143-50.
56. Lorincz C, Manke S, Zernicke R. Bone health: part 1, nutrition. *Sport Health.* 2009;1(3):253-60.
57. Lu PW, Briody JN, Ogle GD. Bone mineral density of total body spine and femoral neck in children and young adults: a cross sectional and longitudinal study. *J. Bone Miner Res.* 1994;9:1451-8.
58. Mayer O, Seidlerova J, Černa V, Kucerova A, Kamosova P, Hronova M, et al. Vitamin D status, vitamin D receptor polymorphism, and glucose homeostasis in healthy subjects. *Horm. Metab. Res.* 2018;50:56-64.
59. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int.* 2009;20(11):1807-20.
60. Mowry DA, Costello MM, Heelan KA. Association among cardiorespiratory fitness, body fat, and bone marker measurements in healthy young females. *J. Amer. Osteopath. Assoc.* 2009;109:534-9.
61. Nguyen T, Lieberherr M, Fritsch J, Guillozo H, Alvarez ML, Fitouri Z, et al. The rapid effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 require the vitamin D receptor and influence 24-hydroxylase activity. *J. Biol. Chem.* 2004;279:7591-7.
62. Osborne JE, Hutchinson PE. Vitamin D and systemic cancer: is this relevant to malignant melanoma? *Br. J. Dermatol.* 2002 Aug; 147(2):197-213.
63. Peng L, Malloy P, Feldman D. Identification of a functional vitamin D response element in the human insulin-like growth factor binding protein-3 promoter. *Mol. Endocrinol.* 2004;18:1109-19.
64. Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokol D, Czech-Kowalska J, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol. Pol.* 2013;64(4):319-27.
65. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci.* 2004; 29:664-73.
66. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, Bruyère O, Cooper C, Kanis JA, et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr. Med. Res. Opin.* 2013;29:305-13.
67. Roth S, Zmuda J, Cauley J, Shea PR, Ferrell RE. Vitamin D receptor genotype is associated with fat-free mass and sarcopenia in elderly men. *J. Gerontol.* 2004;59:10-5.
68. Ryan LM, Teach SJ, Searcy K, Singer SA, Wood R, Wright JL, et al. Epidemiology of pediatric forearm fractures in Washington, DC. *J. Trauma.* 2010;69:S200-5.
69. Sato Y, Honda Y, Asoh T, Kikuyama M, Oizumi K. Hypovitaminosis D and decreased bone mineral density in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur. Neurol.* 1997;37(4):225-9.
70. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko R, Satoh K. Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc. Dis.* 2005;20:187-92.
71. Springbett P, Buglass S, Young AR. Photoprotection and vitamin D status. *J. Photochem. Photobiol. B.* 2010;101(2):160-8.
72. Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD, Kandiah D, Bennell KL. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: A systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2011;22:859-71.
73. Sugden JA, Davies JI, Witham MD, Morris AD, Struthers AD. Vitamin D improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet Med.* 2008;25:320-5.

51. Springbett P. Photoprotection and vitamin D status / P. Springbett, S. Buglass, A. R. Young // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 2010. – Vol. 101(2). – P. 160–168.
52. Stockton K. A. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: A systematic review and meta-analysis / K. A. Stockton, K. Mengersen, J. D. Paratz, D. Kandiah, K. L. Bennell // *Osteoporos. Int.* – 2011. – Vol. 22. – P. 859–871.
53. Sugden J. A. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels / J. A. Sugden, J. I. Davies, M. D. Witham, A. D. Morris, A. D. Struthers // *Diabet. Med.* – 2008. – Vol. 25. – P. 320–325.
54. Sugimoto H. Diversity and substrate specificity in the structures of steroidogenic cytochrome P450 enzymes / H. Sugimoto, Y. Shiro // *Biol. Pharm. Bull.* – 2012. – Vol. 35. – P. 818–823.
55. Tagliafico A. S. Relationship between fatty degeneration of thigh muscles and vitamin D status in the elderly: a preliminary MRI study / [A. S. Tagliafico, P. Ameri, M. Bovio, M. Puntoni, et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 2010. – Vol. 194. – P. 728–734.
56. Trochoutsou A. I. Vitamin-D in the immune system: genomic and non-genomic actions / A. I. Trochoutsou, V. Kloukina, K. Samitas, G. Xanthou // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 15(11). – P. 953–963.
57. Van der Meijden K. Effects of 1,25(OH)2D3 and 25(OH)D3 on C2C12 myoblast proliferation, differentiation, and myotube hypertrophy / [K. Van der Meijden, N. Bravenboer, N. F. Dirks, A. C. Heijboer, et al.] // *J. Cell. Physiol.* – 2016. – Vol. 231. – P. 2517–2528.
58. Visser M. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the longitudinal aging study Amsterdam / M. Visser, D. Deeg, P. Lips // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 5766–5772.
59. Ward K. A. Vitamin D status and muscle function in postmenarchal adolescent girls / [K. A. Ward, G. Das, J. L. Berry, S. A. Roberts et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94. – P. 559–563.
60. Willis K. S. Vitamin D status and biomarkers of inflammation in runners / K. S. Willis, D. T. Smith, K. S. Broughton, D. E. Larson-Meyer // *Open Access J. Sports Med.* – 2012. – Vol. 3. – P. 35–42.
61. Windelinckx A. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene are associated with muscle strength in men and women / [A. Windelinckx, G. De Mars, G. Beunen, J. Aerssens et al.] // *Osteoporos. Int.* – 2007. – Vol. 18(9). – P. 1235–1242.
62. Wortsman J. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity / J. Wortsman, L. Y. Matsuoka, T. C. Chen, Z. Lu, M. F. Holick // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. – Vol. 72(3). – P. 690–693.
63. Wu F. Y. Vitamin D receptor variability and physical activity are jointly associated with low handgrip strength and osteoporosis in community-dwelling elderly people in Taiwan: the Taichung community health study for elders (TCHS-E) / [F. Y. Wu, C. S. Liu, L. N. Liao, C. I. Li et al.] // *Osteoporos. Int.* – 2014. – Vol. 25(7). – P. 1917–1929.
64. Yu F. The genetic polymorphisms in vitamin D receptor and the risk of type 2 diabetes mellitus: An updated meta-analysis / [F. Yu, L. L. Cui, X. Li, C. J. Wang et al.] // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* – 2016. – Vol. 25. – P. 614–624.
65. Zhang C. The vitamin D receptor Fok1 polymorphism and bone mineral density in Chinese children / [C. Zhang, C. Wang, J. Liang, X. Zhou et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2008. – Vol. 395. – P. 111–114.
54. Sugimoto H, Shiro Y. Diversity and substrate specificity in the structures of steroidogenic cytochrome P450 enzymes. *Biol. Pharm. Bull.* 2012;35:818-23.
55. Tagliafico AS, Ameri P, Bovio M, Puntoni M, Capaccio E, Murialdo G, Martinoli C. Relationship between fatty degeneration of thigh muscles and vitamin D status in the elderly: a preliminary MRI study. *Am. J. Roentgenol.* 2010;194:728-34.
56. Trochoutsou AI, Kloukina V, Samitas K, Xanthou G. Vitamin-D in the immune system: genomic and non-genomic actions. *Mini Rev. Med. Chem.* 2015;15(11):953-63.
57. Van der Meijden K, Bravenboer N, Dirks NF, Heijboer AC, den Heijer M, de Wit GMJ, et al. Effects of 1,25(OH)2D3 and 25(OH)D3 on C2C12 myoblast proliferation, differentiation, and myotube hypertrophy. *J. Cell. Physiol.* 2016;231:2517-28.
58. Visser M, Deeg D, Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the longitudinal aging study Amsterdam. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88:5766-72.
59. Ward KA, Das G, Berry JL, Roberts SA, Rawer R, Adams JE, et al. Vitamin D status and muscle function in postmenarchal adolescent girls. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94:559-63.
60. Willis KS, Smith DT, Broughton KS, Larson-Meyer DE. Vitamin D status and biomarkers of inflammation in runners. *Open Access J. Sports Med.* 2012;3:35-42.
61. Windelinckx A, de Mars G, Beunen G, Aerssens J, Delecluse C, Lefevre J, et al. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene are associated with muscle strength in men and women. *Osteoporos. Int.* 2007 Sep; 18(9):1235-42.
62. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000;72(3):690-3.
63. Wu FY, Liu CS, Liao LN, Li CI, Lin CH, Yang CW, et al. Vitamin D receptor variability and physical activity are jointly associated with low handgrip strength and osteoporosis in community-dwelling elderly people in Taiwan: the Taichung Community Health Study for Elders (TCHS-E). *Osteoporos. Int.* 2014 Jul; 25(7):1917-29.
64. Yu F, Cui LL, Li X, Wang CJ, Ba Y, Wang L, et al. The genetic polymorphisms in vitamin D receptor and the risk of type 2 diabetes mellitus: An updated meta-analysis. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2016;25:614-24.
65. Zhang C, Wang C, Liang J, Zhou X, Zheng F, Fan Y, et al. The vitamin D receptor Fok1 polymorphism and bone mineral density in Chinese children. *Clin. Chim. Acta.* 2008;395:111-4.