

## БИОХИМИЯ

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Булгакова С.В., Тренева Е.В., Захарова Н.О.

### ГИПОВИТАМИНОЗ D У ПОЖИЛЫХ: СВЯЗЬ С САРКОПЕНИЕЙ И ДЕМЕНЦИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 443099, Самара, Россия

*Рост численности в мировой популяции людей пожилого и старческого возраста провоцирует интерес к процессам и механизмам, ведущим к старению и возраст-ассоциированным заболеваниям. Гиповитаминоз D распространен у гериатрических пациентов и предложен рядом авторов в качестве причины таких заболеваний, как деменция и саркопения. Данный обзор литературы посвящен анализу роли витамина D в развитии вышеуказанных заболеваний, их профилактике и лечению.*

**Ключевые слова:** витамин D; головной мозг; саркопения; деменция; старение, обзор.

**Для цитирования:** Булгакова С. В., Тренева Е. В., Захарова Н. О. Гиповитаминоз D у пожилых: связь с саркопенией и деменцией (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021;66 (1): 5-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2021-66-1-5-9>

*Bulgakova S.V., Treneva E.V., Zakharova N.O.*

#### HYPOVITAMINOSIS D IN THE ELDERLY: RELATIONSHIP WITH SARCOPENIA AND DEMENTIA (REVIEW OF LITERATURE)

Samara State Medical University, 43099, Samara, Russia

*The growth in the world population of elderly and senile people provokes interest in the processes and mechanisms leading to aging and age-associated diseases. Hypovitaminosis D is common in geriatric patients and has been suggested by a number of authors as a cause of diseases such as dementia and sarcopenia. This literature review is devoted to the analysis of the role of vitamin D in the development of the above diseases, their prevention and treatment.*

**Key words:** vitamin D; brain; sarcopenia; dementia; aging; review.

**For citation:** Bulgakova S.V., Treneva E.V., Zakharova N.O. Hypovitaminosis D in the elderly: relationship with sarcopenia and dementia (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021; 66 (1): 5-9. (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2021-66-1-5-9>

**For correspondence:** *Treneva E.V., Ph.D. (Medicine), assistant of professor of the chair of geriatrics and age-related endocrinology; e-mail: [eka1006@yandex.ru](mailto:eka1006@yandex.ru)*

#### **Information about authors:**

Bulgakova S.V., <http://orcid.org/0000-0003-0027-1786>;  
Treneva E.V., <http://orcid.org/0000-0003-0097-7252>;  
Zakharova N.O., <http://orcid.org/0000-0001-7501-830X>.

**Conflict of interests.** *The authors declare absence of conflict of interests.*

**Acknowledgment.** *The study had no sponsor support.*

Received 28.08.2020  
Accepted 25.11.2020

Ввиду увеличения ожидаемой продолжительности жизни, старение и приводящие к нему механизмы, стали центральной проблемой научных исследований. Наряду с физиологическими изменениями, вызванными старением, существуют и патологические, увеличивающие риск развития заболеваний, инвалидности и смерти.

В процессе старения все органы и системы физиологически снижают свои функции. Поддержание здоровья в пожилом и старческом возрасте является одной из важнейших задач современной медицины. Среди хронических состояний, серьезно влияющих на качество жизни

пациентов, наиболее частыми являются заболевания, нарушающие подвижность и когнитивные функции, а именно саркопения и деменция, входящие в синдром старческой астении (ССА) [1-3]. В связи с этим, выявление факторов риска, ведущих к «здоровому» или «патологическому (хрупкому)» старению, имеет основополагающее значение для понимания физиопатологических механизмов, приводящих к ССА и разработки профилактических и лечебно-диагностических мероприятий.

Термин «саркопения» характеризуется снижением как мышечной массы, так и мышечной силы («динапе-

ния»), что приводит к ухудшению физической работоспособности [2]. В литературе представлены различные диагностические критерии саркопении. Тем не менее, одним из наиболее часто используемых в клинической практике критериев диагностики является алгоритм, разработанный Европейской рабочей группой по саркопении у пожилых людей (EWGSOP) [4].

Согласно данным EWGSOP, предполагаемая распространенность саркопении у пожилых людей мировой популяции составляет 10–40% [5]. Ожидается, что, из-за увеличения продолжительности жизни, число пациентов с саркопенией вырастет до более чем 200 миллионов в следующие 40 лет [6].

Саркопения снижает качество жизни лиц пожилого и старческого возраста и увеличивает расходы на здравоохранение [2]. В связи с чем, правильная идентификация факторов риска, приводящих к данной патологии, важна для выявления этих пациентов и организации профилактических мероприятий.

Кроме того, у людей гериатрического возраста отмечен рост распространенности когнитивных нарушений [3]. Наиболее частой формой деменции является болезнь Альцгеймера (БА). Во Всемирном отчете по болезни Альцгеймера за 2018 г. говорится о том, что почти 50 млн человек во всем мире страдают деменцией, а в эпидемиологическом прогнозе ожидается, что к 2050 г. эти цифры возрастут до 152 миллионов [7].

Гиповитаминоз D широко распространен среди лиц пожилого и старческого возраста и был предложен в качестве одного из причинных механизмов развития саркопении и деменции [6]. Тем не менее, диагностические критерии определения уровня витамина D, как низкого, неодинаковы у различных научных обществ и стран. Большинство ученых и клиницистов считает адекватным уровень витамина D выше 75 нмоль/л [6]. В Российской Федерации выраженным дефицит витамина D принято считать при показателях менее 10 нг/мл (менее 25 нмоль/л), дефицит витамина D – 10–20 нг/мл (25–50 нмоль/л), недостаточность витамина D – 20–30 нг/мл (50–75 нмоль/л), адекватные уровни витамина D – 30 нг/мл и более (75 нмоль/л и более) [8].

Метаболизм витамина D регулируется кожей, печенью и почками. Роль солнечного света в этом процессе играет важную роль, так как на выработку витамина D<sub>3</sub> в коже, вызванную ультрафиолетовым излучением (UVB), приходится 80–90%, тогда как с пищей (жирная рыба, яйца, обогащенное молоко и растительные продукты) поступает лишь 10–20% витамина D<sub>3</sub> от его суточной потребности. UVB превращает 7-дегидрохолестерин в превитамин D, который затем переходит в холекальциферол (или витамин D<sub>3</sub>). Холекальциферол впоследствии связывается с витамин D-связывающим глобулином, и этот комплекс транспортируется в печень, где гидроксигируется в 25-гидроксивитамин D<sub>3</sub> (или 25(OH) витамин D) – основную циркулирующую форму. 25(OH) витамин D подвергается окончательному гидроксигированию в проксимальных канальцах почки с образованием 1,25 дигидроксивитамина D<sub>3</sub> или кальцитриола, биологически активной формы. Кальцитриол взаимодействует с рецепторами витамина D (VDR) в ядрах клеток с последующей активацией кальциевых каналов [9].

Синтез витамина D зависит от ряда факторов таких, как воздействие солнечного света, применение солнцезащитного крема, пигментация кожи, функция почек и

печени. У людей пожилого и старческого возраста гиповитаминоз D обусловлен снижением способности кожи синтезировать холекальциферол из его предшественника 7-дегидрохолестерина и низкой экспрессией VDR, что играет взаимно отягачивающую роль [6]. В связи с этим, статус витамина D в этой группе населения и возможность его влияния на развитие возраст-ассоциированных заболеваний, являются актуальными для исследований. Данный обзор литературы посвящен анализу взаимосвязи гиповитаминоза D и развитием саркопении и когнитивных нарушений у лиц старших возрастных групп.

**Витамин D и мышечная ткань.** VDR экспрессируются в мышечных волокнах человека, особенно на ранних стадиях их развития, и снижаются при созревании. *In vitro* было продемонстрировано, что витамин D играет важную роль в развитии мышечной ткани, поскольку миоциты могут дифференцироваться в миоциты благодаря сигналу, поступившему с VDR. Помимо геномных эффектов, витамин D обладает негеномными эффектами, играющими непосредственную роль в сокращении мышц, в связи с его участием в регуляции работы мембранных кальциевых каналов [10]. Так, витамин D, в зависимости от своего уровня, увеличивает приток кальция в цитоплазму мышечных клеток в течение нескольких минут [11] путем активации двух киназ, а именно с-Src и PI3K [12]. Активация PI3K приводит к повышению уровня инозитолтрифосфата (IP3) и диацилглицерина (DAG). IP3 индуцирует вытеснение кальция из саркоплазмы, в то время как DAG в цитозоле, наряду с кальцием, является ключевым компонентом активации протеинкиназы C (PKC). PKC взаимодействует с кальциевыми каналами, расположенными на клеточной мембране, приводя к большему притоку кальция в цитозоль. Кальций связывается с комплексом тропонин-тропомиозин, что вызывает сокращение мышечных клеток [13].

Влияние витамина D на мышечную ткань подтвердили экспериментальные модели мышей, нокаутированные по VDR. Так, у нулевых VDR мышей мышечная масса уменьшается, а волокна имеют меньший диаметр по сравнению с одноплетными животными дикого типа [14].

Кроме того, развитие мышечной ткани нарушено у VDR нулевых мышей. Эти мышцы экспрессируют транскрипционные факторы, характерные для ранней стадии развития мышечных волокон, такие как myf5, E2A и миогенин в течение более длительного периода, что позволяет предположить, что VDR является ключевым фактором правильного роста и созревания мышечных клеток. Кроме того, действие витамина D на развитие мышечной ткани не зависит от его влияния на уровень кальция в крови, что было продемонстрировано у нулевых по VDR мышей с нормальным содержанием кальция в крови [14].

Помимо участия в развитии мышечной ткани, витамину D отводится роль в контроле мышечной атрофии. Так, витамин D участвует в деградации мышечного белка посредством контроля АТФ-убиквитин-зависимой системы. У крыс было продемонстрировано значительное увеличение убиквитинирования белка при дефиците витамина D [15].

У людей роль витамина D в нормальном функционировании мышечной ткани подтверждается рядом исследований. Так, С.М. Girgis и соавт. [16] показали, что

у пациентов с мутациями VDR или тяжелой недостаточностью витамина D наблюдаются генерализованная мышечная атрофия и мышечная недостаточность, которые появляются даже до изменений костного метаболизма. Ряд авторов обнаружили, что в более старшем возрасте дефицит витамина D тесно связан со снижением мышечной массы и функции, что позволяет предположить роль гиповитаминоза D в развитии саркопении [17, 18]. Исследование с участием более 4000 лиц пожилого возраста показало, что у пациентов с уровнем витамина D ниже, чем 30 нмоль/л имеются более вероятные нарушения мышечной функции со снижением физической работоспособности и мышечной силы, но без повышенного риска падений [19]. D.K. Houston и соавт. [20] в исследовании *Invecchiare in Chianti (InCHIANTI)* с участием 966 человек (средний возраст 75 лет) показали достоверную связь между уровнем витамина D, мышечной силой (определена с помощью динамометрии) и физической активностью (оценена с использованием теста *timed up and go*, тестов на равновесие). У лиц с уровнем витамина D в сыворотке крови ниже 25 нмоль/л, показатели физической активности были ниже, чем у лиц с уровнем выше 25 нмоль/л. Мышечная сила по данным динамометрии была также значительно выше у пациентов с уровнем витамина D выше 50 нмоль/л, чем у пациентов с уровнем ниже этого порога [20].

Исследование *Progetto Veneto Anziani (Pro. VA)* с участием 2694 пожилых пациентов, из которых 1597 женщин и 1097 мужчин, средний возраст 74 года, показало, что у 40% женщин и 20% мужчин уровень витамина D в сыворотке крови был ниже 50 нмоль/л, который ассоциировался с низкой скоростью ходьбы и мышечной силой независимо от пола [21].

Доказано, что повышенная мышечная атрофия, связанная с дефицитом витамина D, характеризуется снижением толерантности к физической нагрузке, нарушением морфологии мышечной ткани, что проявляется в низкой площади поперечного сечения мышечных волокон и нарушении сокращения быстрых волокон [22].

В связи с тем, что экспрессия VDR увеличивается после мышечного повреждения, было высказано предположение о том, что витамин D может играть роль в регенерации мышечной ткани, что особенно важно у пациентов с саркопенией [16].

Таким образом, приведенные выше данные убедительно доказывают исключительно важную роль витамина D в нормальном функционировании мышечной ткани.

Тем не менее, роль препаратов витамина D в восстановлении мышечной массы и функций еще предстоит доказать. Мета-анализ и систематические обзоры литературы позволили обнаружить лишь незначительное, часто статистически не значимое, улучшение мышечной силы при добавлении витамина D, совместно с препаратами кальция и физическими упражнениями [23].

Анализ рандомизированных, плацебо-контролируемых клинических исследований показал значительную гетерогенность пациентов, исходных уровней витамина D, доз препаратов витамина D и методов, используемых для измерения мышечной силы и массы, что затрудняет сравнение научных работ. Хотя возрастное население само по себе является очень разнородной группой, более точный отбор лиц для исследования позволит выяснить роль препаратов витамина D в профилактике и лечении саркопении у лиц пожилого и старческого возраста.

Более того, в ряде исследований были высказаны предположения, свидетельствующие о том, что введение большого болюса холекальциферола в прерывистом режиме (150 000 МЕ каждые 3 месяца) не только не предотвращает падения, но, напротив, повышает их риск, а также является неэффективным для улучшения минеральной плотности костной ткани и ее метаболизма [24, 25]. Данные факты можно объяснить тем, что люди, включенные в эти исследования, были без гиповитаминоза D и получали лечение в дозах, значительно превышающих рекомендованные в стандартах [26]. Следовательно, из этих работ можно сделать выводы о том, что большие дозы витамина D, вводимые без показаний, могут нанести вред.

Роль кальция в мышечных сокращениях сомнения не вызывает. Тем не менее, рандомизированные клинические исследования не показали влияния препаратов кальция на мышечную силу у молодых спортсменов женского и мужского пола [27]. Кроме того, у пожилых женщин прием йогуртов, обогащенных витамином D (200 МЕ) и кальцием (400 мг), два раза в день, не увеличивал скорость ходьбы [28].

**Витамин D и когнитивные функции.** Доказательства того, что VDR также экспрессируется в центральной нервной системе (ЦНС) и ЦНС сама способна синтезировать кальцитриол благодаря экспрессии 25-гидроксилазы и 1 $\alpha$ -гидроксилазы, выдвинули предположение о том, что витамин D может играть роль в сохранении и улучшении когнитивных функций [29].

Крысы с БА и низким уровнем витамина D теряли свои когнитивные способности быстрее, чем группа контроля. Более того, у мышей с низким уровнем витамина D увеличивается выработка амилоида- $\beta$  (A $\beta$ ), образование амилоидных бляшек, как это обычно наблюдается у пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера [30]. У трансгенных мышей, которые самопроизвольно накапливают A $\beta$  и страдают БА, диета с дополнительным включением холекальциферола, способна уменьшить образование амилоидных бляшек за счет усиления клиренса амилоида и таким образом улучшить когнитивные функции [31].

Механизмы, с помощью которых витамин D уменьшает накопление A $\beta$  и образование амилоидных бляшек, не совсем ясны. Было высказано предположение о том, что витамин D увеличивает клиренс A $\beta$  через гематоэнцефалический барьер, увеличивая его отток от головного мозга, как при геномном, так и при негеномном действии [32]. Более того, на культурах корковых нейронов *in vitro* показано, что витамин D непосредственно участвует в продукции A $\beta$  и может подавлять его экспрессию. Ряд генов, играющих роль в патогенезе БА, содержат в своих последовательностях элемент, отвечающий на витамин D [33]. Эти гены не активируются, если дефицит витамина D возникает во время роста [34]. Тем не менее, не было доказано, что гиповитаминоз D во время роста может влиять на когнитивные способности во взрослой жизни [6].

Несмотря на данные, полученные *in vitro* и на животных моделях, влияние витамина D на когнитивные функции остается до конца не ясным. Предполагается, что эта взаимосвязь сложна и опосредована через взаимодействие витамина D с другими гормонами, такими, как эстроген и инсулин [31]. Транскриптомный анализ неокортекса у мышей, здоровых и больных БА, показал, что лечение витамином D влияет на процессы воспаления

ния, иммунный ответ, нейротрансмиссию, сосудистые и гормональные изменения, что свидетельствует о плейотропных эффектах витамина D [31].

Ряд исследований показал, что более низкие уровни витамина D связаны с ухудшением когнитивных функций у пациентов, страдающих когнитивными нарушениями [32, 33]. Кроме того, у пожилых людей, предъявляющих жалобы на дефицит памяти без диагноза деменции, гиповитаминоз D был связан с более низкой умственной гибкостью [34]. С другой стороны, J. Maddock и соавт. [35] не выявили никаких доказательств того, что гиповитаминоз D может быть причиной когнитивного дефицита в среднем или более позднем возрасте.

Тем не менее, из-за гетерогенности анализируемых групп и используемых методов оценки когнитивных функций сложно провести сравнительный анализ исследований.

Данные о взаимосвязи витамина D и когнитивных функций, полученные в исследованиях на животных и людях, спровоцировали интерес к анализу возможности применения препаратов витамина для предотвращения снижения когнитивных функций. Тем не менее, результаты различных научных работ трудно сравнивать в связи с тем, что используемые протоколы исследований (группы пациентов, препараты витамина D, схемы лечения от одной дозы до 18 недель) в значительной степени разнородны, не дают четкого представления о роли витамина D в патогенезе и лечении деменции. Так, J.K. Dhesi и соавт. [36] использовали эргокальциферол в качестве одной внутримышечной инъекции 600 000 МЕ, R. Przybelski и соавт. [37] применяли пероральный эргокальциферол по 50 000 МЕ три раза в неделю в течение четырех недель, A.J. Dean и соавт. [38] – пероральный холекальциферол по 5000 МЕ ежедневно, тогда как J.A. Pettersen и соавт. [39] использовали пероральный холекальциферол в двух разных дозах 4000 МЕ и 400 МЕ ежедневно в течение 18 недель. Кроме того, численность, возрастной состав (пожилые и молодые), социальный статус (проживающие дома в семье и в домах престарелых) групп были разными. Статус витамина D у людей, включенных в исследование, также отличался: в исследовании J.K.Dhesi и соавт. [36] пациенты были только с дефицитом витамина D, в то время как в других работах – с дефицитом и без [37, 38]. Кроме того, дизайн исследований различен: так, в двух работах использовалась плацебо-контролируемая группа [36, 38], а в других – нет [37, 39].

A.M. Goodwill и соавт. [40] в систематическом обзоре отметили, что у 314 пациентов не обнаружено значительных улучшений когнитивных функций на фоне приема витамина D. С другой стороны, исследование J.A. Pettersen и соавт. [39] показало эффект высоких доз холекальциферола (4000 МЕ/сут) для улучшения зрительной памяти у пожилых с низким уровнем витамина D.

Кроме того, рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование применения витамина D вместе с кальцием у здоровых пожилых женщин показало, что йогурты, обогащенные низкими дозами витамина D (200 МЕ) и кальция (400 мг), съедаемые два раза в день, помогают в поддержании когнитивных функций [28].

Таким образом, хотя витамин D может играть роль в развитии мозга и в поддержании когнитивных функций, данных, полученных в ходе интервенционных исследований, недостаточно для указания того, что прием

витамина D, даже в высоких дозах, может быть полезен для пациентов с нарушением когнитивных функций. Данные о совместном применении препаратов кальция и витамина D недостаточны для включения в рекомендации. Необходимы дальнейшие исследования.

Прогрессивное увеличение продолжительности жизни связано с постоянным увеличением числа возраст-ассоциированных заболеваний, оказывающих большое влияние на качество жизни пациентов и постоянно увеличивающиеся расходы системы здравоохранения. Гиповитаминоз D связан со старением и с возраст-ассоциированными заболеваниями. Несмотря на то, что четкий патогенетический механизм все еще до конца не ясен, связь между низким уровнем витамина D и саркопенией и деменцией в настоящее время бесспорна. Тем не менее, имеющихся исследований недостаточно, чтобы рекомендовать витамин D для лечения этих двух заболеваний.

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

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

#### ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 4-7, 9-40 см. REFERENCES)

2. Булгакова С.В., Тренева Е.В., Захарова Н.О., Труханова И.Г., Нестеренко С.А., Лебедева Е.А. Саркопения: многокомпонентная стратегия диагностики и терапии (обзор литературы). *Успехи геронтологии*. 2019; 32 (3): 405-14.
3. Романчук Н.П., Пятин В.Ф., Волобуев А.Н., Булгакова С.В., Тренева Е.В., Романов Д.В. Мозг, депрессия, эпигенетика: новые данные. *Бюллетень науки и практики*. 2020; 6 (5): 163-83.
8. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016; 62(4): 60-84.

#### REFERENCES

1. Ruan Q., Yu Z., Chen M., Bao Z., Li J., He W. Cognitive frailty, a novel target for the prevention of elderly dependency. *Ageing Res. Rev.* 2015; 20: 1–10.
2. Bulgakova S.V., Treneva E.V., Zakharova N.O., Trukhanova I.G., Nesterenko S.A., Lebedeva E.A. Sarcopenia: a multi-component strategy for diagnosis and therapy (literature review). *Uspekhi gerontologii*. 2019; 32(3): 405-14. (in Russian)
3. Romanchuk N.P., Pyatin V.F., Volobuev A.N., Bulgakova S.V., Treneva E.V., Romanov D.V. Brain, depression, epigenetics: new data. *Byulleten' nauki i praktiki*. 2020; 6(5): 163-83. (in Russian)
4. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., Cederholm T. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019; 48: 16–31.
5. Mayhew A.J., Amog K., Phillips S., Parise G., McNicholas P.D., de Souza R.J. et al. The prevalence of sarcopenia in community-dwelling older adults, an exploration of differences between studies and within definitions: a systematic review and meta-analyses. *Age Ageing*. 2019; 48: 48–56.
6. D'Amelio P., Quacquarelli L. Hypovitaminosis D and aging: is there a role in muscle and brain health? *Nutrients*. 2020; 12(3): 628.
7. World Alzheimer Report 2018: The state of the art of dementia research: new frontiers. *Alzheimer's disease international*. [(accessed on 28 January 2020)]; Available online: <https://www.alz.co.uk/news/world-alzheimer-report-2018-state-of-art-of-dementia-research-new-frontiers>.
8. Pigarova E.A., Rojinskaya L.Ya., Belaya Zh.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Ilin E.A. Clinical recommendations of the Russian association of endocrinologists for the diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemy Endokrinologii*. 2016; 62(4): 60-84. (in Russian)

9. Halfon M., Phan O., Teta D. Vitamin D: a review on its effects on muscle strength, the risk of fall, and frailty. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 953241-53.
10. Tanaka M., Kishimoto K.N., Okuno H., Saito H., Itoi E. Vitamin D receptor gene silencing effects on differentiation of myogenic cell lines. *Muscle Nerve.* 2014; 49: 700–708.
11. Santillán G., Katz S., Vazquez G., Boland R.L. TRPC3-like protein and vitamin D receptor mediate 1 $\alpha$ , 25(OH)2D3-induced SOC influx in muscle cells. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2004; 36: 1910–18.
12. Buitrago C., Vazquez G., De Boland A.R., Boland R.L. Activation of Src kinase in skeletal muscle cells by 1,25-(OH(2))-vitamin D(3) correlates with tyrosine phosphorylation of the vitamin D receptor (VDR) and VDR-Src interaction. *J. Cell. Biochem.* 2000; 79: 274–81.
13. Buitrago C., González Pardo V., de Boland A.R. Nongenomic action of 1 $\alpha$ , 25(OH)(2)-vitamin D3 activation of muscle cell PLC gamma through the tyrosine kinase c-Src and PtdIns 3-kinase. *Eur. J. Biochem.* 2002; 269: 2506–15.
14. Endo I., Inoue D., Mitsui T., Umaki Y., Akaike M., Yoshizawa T. et al. Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. *Endocrinology.* 2003; 144: 5138–44.
15. Bhat M., Kalam R., Qadri S.S., Madabushi S., Ismail A. Vitamin D deficiency-induced muscle wasting occurs through the ubiquitin proteasome pathway and is partially corrected by calcium in male rats. *Endocrinology.* 2013; 154: 4018–29.
16. Girgis C.M., Clifton-Bligh R.J., Turner N., Lau S.L., Gunton J.E. Effects of vitamin D in skeletal muscle: falls, strength, athletic performance and insulin sensitivity. *Clin. Endocrinol.* 2014; 80: 169–81.
17. Lappe J.M., Binkley N. Vitamin D and sarcopenia/falls. *J. Clin. Densit.* 2015; 18: 478–82.
18. Verde Z., Giaquinta A., Sainz C.M., Ondina M.D., Araque A.F. Bone Mineral Metabolism Status, Quality of Life, and Muscle Strength in Older People. *Nutrients.* 2019; 11: 2748–55.
19. Aspell N., Laird E., Healy M., Lawlor B., O’Sullivan M. Vitamin D Deficiency Is Associated With Impaired Muscle Strength And Physical Performance In Community-Dwelling Older Adults: Findings From The English Longitudinal Study Of Ageing. *Clin. Interv. Aging.* 2019; 14: 1751–61.
20. Houston D.K., Cesari M., Ferrucci L. Association between vitamin D status and physical performance: the InCHIANTI study. *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences.* 2007; 62(4): 440–6.
21. Toffanello E.D., Perissinotto E., Sergi G. Vitamin D and physical performance in elderly subjects: the Pro.VA study. *PLoS ONE.* 2012; 7(4): e34950-e34955.
22. Sleeman I., Aspray T., Lawson R., Coleman S., Duncan G., Khoo T.K. et al. The role of vitamin D in disease progression in early Parkinson’s disease. *J. Parkinsons Dis.* 2017; 7: 669–75.
23. Tabrizi R., Hallajzadeh J., Mirhosseini N., Lankarani K.B., Maharlouei N., Akbari M. et al. The effects of vitamin D supplementation on muscle function among postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *EXCLI J.* 2019; 18: 591–603.
24. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Orav E.J., Staehelin H.B., Meyer O.W., Theiler R. et al. Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline: a randomized clinical trial. *JAMA Intern. Med.* 2016; 176: 175–83.
25. Glendenning P., Zhu K., Inderjeeth C., Howat P., Lewis J.R., Prince R.L. Effects of three-monthly oral 150,000 IU cholecalciferol supplementation on falls, mobility, and muscle strength in older postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2012; 27(1): 170–6.
26. Cesario R., Attanasio R., Caputo M., Castello R., Chiodini I., Falchetti A. et al. Italian association of clinical endocrinologists (AME) and Italian chapter of the American association of clinical endocrinologists (AACE) position statement: clinical management of vitamin D deficiency in adults. *Nutrients.* 2018; 10: 546–8.
27. Saha S., Goswami R., Ramakrishnan L., Vishnubhatla S., Mahtab S., Kar P. et al. Vitamin D and calcium supplementation, skeletal muscle strength and serum testosterone in young healthy adult males: Randomized control trial. *Clin. Endocrinol.* 2018; 88: 217–26.
28. Beauchet O., Launay C.P., Galery K., Vilcoq C., Dontot-Payen F., Rousseau B. et al. Effects of vitamin D and calcium fortified yogurts on gait, cognitive performances, and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in older community-dwelling females: results from the gait, memory, dietary and vitamin D (GAME-D2) randomized controlled trial. *Nutrients.* 2019; 11: 2880–8.
29. Garcion E., Wion-Barbot N., Montero-Menei C.N., Berger F., Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol. Metab.* 2002; 13: 100–5.
30. Grimm M.O.W., Lehmann J., Mett J., Zimmer V.C., Grösgen S., Stahlmann C.P. et al. Impact of vitamin D on amyloid precursor protein processing and amyloid- $\beta$  peptide degradation in Alzheimer’s disease. *Neurodegener. Dis.* 2014; 13: 75–81.
31. Landel V., Millet P., Baranger K., Loriod B., Féron F. Vitamin D interacts with Esr1 and Igf1 to regulate molecular pathways relevant to Alzheimer’s disease. *Mol. Neurodegener.* 2016; 11: 22–5.
32. Van Schoor N.M., Comijs H.C., Llewellyn D.J., Lips P. Cross-sectional and longitudinal associations between serum 25-hydroxyvitamin D and cognitive functioning. *Int. Psychogeriatr.* 2016; 28: 759–68.
33. Gschwind Y.J., Bischoff-Ferrari H.A., Bridenbaugh S.A., Härdi I., Kressig R.W. Association between serum vitamin D status and functional mobility in memory clinic patients aged 65 years and older. *Gerontology.* 2014; 60: 123–9.
34. Annweiler C., Maby E., Meyerber M., Beauchet O. Hypovitaminosis D and executive dysfunction in older adults with memory complaint: a memory clinic-based study. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2014; 37: 286–93.
35. Maddock J., Zhou A., Cavadino A., Kuźma E., Bao Y., Smart M.C. et al. Vitamin D and cognitive function: a Mendelian randomisation study. *Sci. Rep.* 2017; 7: 13230–4.
36. Dhesi J.K., Jackson S.H.D., Bearne L.M., Moniz C., Hurley M.V., Swift C.G. et al. Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age Ageing.* 2004; 33: 589–95.
37. Przybelski R., Agrawal S., Krueger D., Engelke J.A., Walbrun F., Binkley N. Rapid correction of low vitamin D status in nursing home residents. *Osteoporos Int.* 2008; 19: 1621–8.
38. Dean A.J., Bellgrove M.A., Hall T., Phan W.M.J., Eyles D.W., Kvaskoff D. et al. Effects of vitamin D supplementation on cognitive and emotional functioning in young adults – a randomised controlled trial. *PLoS ONE.* 2011; 6: e25966-70.
39. Pettersen J.A. Does high dose vitamin D supplementation enhance cognition? A randomized trial in healthy adults. *Exp. Gerontol.* 2017; 90: 90–7.
40. Goodwill A.M., Szoeko C. A systematic review and meta-analysis of the effect of low vitamin D on cognition. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2017; 65: 2161–8.