

Молекулярные механизмы влияния витамина D на мышечную ткань и нейро-мышечную передачу (обзор литературы)

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

Vikhareva A.A., Izmozherova N.V., Popov A.A.

Molecular mechanisms of vitamin D influence on muscle tissue and neuro-muscular transmission (literature review)

Резюме

Витамин D обладает множеством плейотропных эффектов. Существующие данные о роли D гормона, как анти-саркопенического агента, диктуют необходимость изучения молекулярных механизмов его влияния на мышечную ткань. В статье представлены клинические проявления витамин D-дефицитной миопатии. Рассмотрены геномные и негеномные, а также косвенные 1,25(OH)D опосредованные пути влияния на кальциевый и фосфатный гомеостаз, участвующие в реализации благоприятных эффектов на мышечную ткань

Ключевые слова: Витамин D, саркопения, проксимальная миопатия, рецепторы витамина D (VDR), мышечная ткань

Для цитирования: Вихарева А.А., Изможерова Н.В., Попов А.А., Молекулярные механизмы влияния витамина D на мышечную ткань и нейро-мышечную передачу (обзор литературы), Уральский медицинский журнал, №06 (189) 2020, с. 144 - 152, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.32

Summary

Vitamin D has been reported to cause a number of pleiotropic effects. Available data on D hormone as an anti-sarcopenic agent determine the need to study the molecular mechanisms of its effect on muscle tissue. The article presents vitamin D-deficient myopathy clinical manifestations. Genomic and non-genomic, direct as well as indirect 1,25(OH)D mediated calcium and phosphate homeostasis pathways, which are involved in the beneficial effects on muscle tissue realization, are discussed

Key words: Vitamin D, sarcopenia, proximal myopathy, vitamin D receptors (VDR), muscle tissue

For citation: Vikhareva A.A., Izmozherova N.V., Popov A.A., Molecular mechanisms of vitamin D influence on muscle tissue and neuro-muscular transmission (literature review), Ural Medical Journal, No. 06 (189) 2020, p. 144 - 152, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.32

Введение

На сегодняшний день неадекватный уровень витамина D является глобальной проблемой здоровья, ввиду его ассоциации с широким спектром острых и хронических заболеваний. Оптимальное потребление витамина D и его концентрация в крови важны не только для здоровья костей и фосфорно-кальциевого метаболизма. Известно, что витамин D обладает целым рядом плейотропных, или внескелетных эффектов [1]. Адекватная обеспеченность витамином D снижает риск инфекционных, аутоиммунных, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 1 и 2 типа, некоторых типов рака, а также психических, нейрокогнитивных расстройств и неблагоприятных исходов беременности и родов. Немаловажным

аспектом представляется влияние дефицита витамина D на скелетно-мышечную функцию (мышечную слабость, мышечную атрофию, трудности при ходьбе, поддержании равновесия) у пожилых пациентов. Это закономерно увеличивает риски падений, переломов и, как следствие, немощности и инвалидности [2].

Результаты ряда исследований позволяют считать D-гормон, применяемый как в виде монотерапии [3], так и в комбинации с кальцием [4], другими компонентами нутритивной поддержки [5], а также в комплексе с физическими упражнениями [6], важным компонентом, обладающим независимым от других вмешательств протективным эффектом в отношении скелетно-мышечных расстройств, профилактики саркопении и падений у по-

жилых пациентов.

Изучение и понимание молекулярных механизмов, при которых реализуются защитные скелетно-мышечные эффекты витамина D, является современной стратегией развития медицины. Предстоит определить, вызваны ли эффекты витамина D напрямую активацией рецептора витамина D (VDR) или опосредованы изменениями абсорбции кальция, влияющими на секрецию паратиреоидного гормона (ПТГ) и на внутриклеточные уровни кальция.

Целью настоящей работы явилась оценка доступной информации о проявлениях витамин D-дефицитной миопатии и молекулярных механизмах влияния витамина D на мышечную ткань и нейро-мышечную передачу.

Материалы и методы

Поиск информации, по ключевым словам «витамин D, саркопения, проксимальная миопатия, рецепторы витамина D (VDR), мышечная ткань», проводился с 24 апреля 2019 г. по 10 мая 2020 г., в базах данных Pubmed, Scopus, e-library (РИНЦ). Всего было найдено 110 источников. Критерии включения источника в обзор: источник должен быть опубликован в рецензируемом журнале и содержать первичные данные оригинального фундаментального или клинического исследования и результаты систематического обзора с метаанализом исследований последних 10 лет, а также действующих федеральных клинических рекомендаций. Критериями исключения являлись ссылки на неопубликованные данные, материалы локальных конференций, дублирующие публикации, обзорные публикации, содержащие рекламную информацию, а также работы, не соответствующие исследуемой теме. В результате в обзор включено 73 источника.

Общие сведения о витамине D

Хорошо известно, что витамин D играет значимую роль в обеспечении функции скелетных мышц и в формировании мышечной силы, а мышечная слабость рассматривается как наиболее типичное клиническое проявление дефицита витамина D [1]. Эта концепция была сформулирована на основании описаний наблюдений выраженной мышечной слабости, особенно проксимальных мышц конечностей у страдающих рахитом детей и пожилых пациентов с остеопорозом вследствие выраженного дефицита витамина D [3,7]. Недостаточность витамина D у детей проявляется затруднениями при стоянии и ходьбе, а у взрослых – неустойчивостью при ходьбе, склонностью к падениям и обусловленным последними повышенным риском переломов.

Недостаток витамина D относится к потенциально модифицируемым факторам риска падений у пожилых, поэтому исследование 25(OH)D сыворотки рекомендовано пациентам с высоким риском падений для оптимального режима дозирования колекальциферола, профилактики падений и переломов [8,9,10].

Описаны наблюдения обратимой миопатии у пациентов с тяжелой недостаточностью витамина D [11, 12]. Клинические особенности миопатии при дефиците витамина D включают симметричную слабость произвольных проксимальных мышц, диффузные боли в мыш-

цах, изменение походки, уменьшение мышечной массы с сохранением чувствительности и глубоких сухожильных рефлексов [11, 13]. Походка, часто описываемая как «утиная», извилистая, или похожая на пингвина, является результатом боли в костях, мышечной боли и проксимальной слабости, что приводит к нарушению равновесия и потере баланса [2, 13]. Для проксимальной миопатии характерны затруднения в выполнении определенных задач, требующих использования конкретной группы мышц (затруднения при мытье головы, захвату лежащих высоко предметов из-за слабости проксимальных мышц плечевого пояса; затруднения при подъеме из положения сидя и при спуске и подъеме по лестнице вследствие проксимальной слабости нижних конечностей) [14]. По контрасту пациенты со старческой астенией описывают неспецифические затруднения, скорее – утомляемость, при выполнении различных задач [14]. При этом изменения, характерные для витамин D-дефицитной миопатии, затрагивают в основном группы мышц нижних конечностей, ответственных за вертикальное положение тела и ходьбу [15]. Снижение способности к разгибанию нижних конечностей в коленном суставе, ассоциированное со снижением мышечной силы, влияет на походку, скорость ходьбы и проходимое расстояние [16].

Изменения в морфологии мышц у лиц с тяжелым дефицитом витамина D были описаны 1970-х годах [7]. В биоптатах мышц отмечена атрофия преимущественно мышечных волокон II типа, относящихся к волокнам быстрой реакции, которые первыми активируются при необходимости предотвращения падения [7]. Этот факт объясняет повышенную склонность к падениям среди пожилых людей с недостаточностью витамина D [17]. Как и при витамин D-дефицитной миопатии, саркопения и процесс старения приводят к уменьшению как размера, так и количества мышечных волокон и увеличению соотношения волокон типа I / типа II из-за преимущественной потери типа II мышечных волокон, обеспечивающих высокую скорость и силу сокращений и отвечающих за сохранение равновесия при изменении положения центра тяжести, при сохранении волокон I типа, рассчитанных на длительные анаэробные нагрузки [18]. Схожесть клинических проявлений и морфологических изменений в мышечных волокнах при саркопении и витамин D-дефицитной миопатии позволяет отнести витамин D к потенциальным антисаркопеническим агентам [19]. Ассоциации между уровнем витамина D и саркопенией детально описаны [20]. Дополнительная коррекция дефицита приводит к увеличению относительного числа и размера мышечных волокон II типа и повышению мышечной силы как при использовании нативного витамина D [21], так и комбинацией альфакальцидола с кальцием [22].

Предположение о предполагаемой роли витамина D в возникновении падений выдвинуто из наблюдений о сезонной разнице в частоте падений, чаще встречающихся зимой у пожилых женщин [23]. Известно, что у «снокаугированных» по VDR мышцей отмечены скелетно-мышечные нарушения, связанные с укорочением длины шага и изменением походки [24]. Считается, что адекват-

ное обеспечение витамином D способно нивелировать имеющуюся клинику мышечных расстройств у пациента, таким образом миопатия носит обратимый характер. По данным обсервационных исследований, дополнительное обеспечение витамином D может оказывать благотворное влияние на мышцы, улучшать силу, баланс у пожилых людей [2], скорее всего, за счет улучшения нервно-мышечных функций [1]. Поэтому изучение молекулярных механизмов влияния витамина D на мышечную ткань и нейро-мышечную передачу представляет особый научный интерес для практикующих врачей.

Молекулярные механизмы действия витамина D в мышцах

Активный метаболит витамина D - 1 α ,25-дигидроксивитамин D₃ (1 α ,25(OH)₂D₃ или кальцитриол) ведёт себя как истинный стероидный гормон, обладающий анаболическими, антиоксидантными свойствами и уникальными системными метаболическими эффектами. Молекулярный механизм действия D-гормона аналогичен другим стероидным гормонам и заключается в его взаимодействии со специфическими ядерными рецепторами - VDR (vitamin D receptor). Многогранность и плейотропность эффектов D-гормона обусловлена присутствием VDR, по меньшей мере, в 40 органах и тканях организма человека, причем не только в кишечнике, почках, костях и параситовидных железах, являющихся классическими органами-мишенями для витамина D, но и в мозге, сердце, скелетных мышцах, поджелудочной железе, органах выделительной и репродуктивной систем. Некоторые клетки и ткани обладают собственной 1-альфа-гидроксилазной активностью и, следовательно, способностью к превращению первичной циркулирующей формы витамина D в активную форму – кальцитриол [25].

Первые работы, связанные с обнаружением VDR, в были выполнены на животных моделях с использованием иммуногистохимии, вестерн-блота и определения мРНК в ПЦР [26 – 28], и присутствие VDR *in vitro* не вызывало сомнений. Эти данные дали толчок к дальнейшим исследованиям и мета-анализам возможной ассоциации между концентрацией витамина D в крови и нейро-мышечной функцией, мышечной слабостью и склонностью к падениям. Более того, резко возрос интерес к поискам VDR *in vivo*, особенно ввиду исследований, не подтверждающих обнаружение VDR в скелетных и гладких мышцах и предполагающих, что функция витамина D в мышцах носит косвенный характер или не связана с известным рецептором [29]. В результате рецептор к активной форме витамина D или D-гормону, был идентифицирован и описан в клетках скелетной мускулатуры человека [30, 31].

VDR представляет собой ядерный рецептор, молекулярной массой приблизительно 50–60 кДа, принадлежащий ко 2 классу семейства стероидных рецепторов. Ген VDR расположен на коротком плече 12 хромосомы (12q.13.1) и содержит одиннадцать экзонов [32]. В гене выделяют некодирующую и кодирующую области. Некодирующая область находится на 5-конце гена и включает экзоны 1A, 1B и 1C. Последние 8 экзонов кодируют структурную часть белкового продукта гена VDR. Длина

VDR составляет 427 аминокислот, однако в случае полиморфизма Fok 1 - на 3 аминокислоты короче (424). В тканях мишенях VDR функционирует как в клеточных ядрах (ядерный) – в качестве транскрипционных факторов, контролирующих экспрессию большого количества генов, так и в плазматических мембранах (неядерный, плазматический, мембраносвязанный) в качестве модулятора активности целого ряда важнейших физико-химических и биохимических процессов [33].

Роль витамина D в пролиферации и дифференцировке миобластов продемонстрирована во многих исследованиях [27], что подтверждает экспрессию VDR и ферментов CYP27B1 (кодирующего 1 α -гидроксилазу) и CYP24A1 (кодирующего 24-гидроксилазу) *in vivo* и предполагает потенциальную роль витамина D в регенерации скелетных мышц после повреждения. Показано устойчивое повышение экспрессии VDR в мышечной ткани человека при воздействии витамина D [34]. Установлено, что возрастающая экспрессия мРНК VDR имеет дозозависимый характер и последовательно снижается на протяжении дифференцировки предшественников мышечных клеток [28].

У людей пожилого возраста наблюдается снижение образования D-гормона, обусловленное уменьшением толщины дермального слоя, а также нарушение рецепции кальцитриола в тканях, обусловленное снижением экспрессии рецепторов к D-гормону в скелетных мышцах [35]. Таким образом, как уменьшение плотности рецепторов и/или их аффинности к D-гормону, так и падение концентрации кальцитриола в крови обуславливают возрастное ослабление мышечной силы. Кроме того, было отмечено возрастное снижение экспрессии генов CYP27B1, кодирующих витамин D-активирующую 1 α -гидроксилазу, в мезенхимальных стволовых клетках [36]. Однако обогащение диеты витамином D производит обратный эффект на экспрессию VDR и на мышечную ткань. Согласно данным рандомизированного, двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, приём витамина D (4000 ME / сутки) в течение 4 месяцев пожилыми женщинами, имеющими недостаточный его уровень, привело к 30% увеличению концентрации внутримышечного VDR и увеличению мышечного волокна на 10%, за счёт волокон 2 типа [37].

Механизмы миотропного действия D-гормона

Механизмы, посредством которых витамин D влияет на мышечную ткань и нейро-мышечную передачу, не до конца изучены. Описаны 2 хорошо изученных в исследованиях *in vitro* основных пути воздействия кальцитриола на функцию скелетных мышц: геномный (классический сигнальный путь) и негеномный путь [38].

Геномные (прямые, долгосрочные) механизмы опосредованы взаимодействиями витамина D с ядерным VDR, а затем с геномной ДНК. VDR является 1,25(OH)₂D₃-зависимым транскрипционным фактором, который контролирует экспрессию генов. Последовательность событий, участвующих в регуляции транскрипции генов, представляет собой связывание 1,25(OH)₂D₃ с VDR после переноса в ядро с помощью внутриклеточ-

ного связывающего белка, соединение с ретиноидным X рецептором (RXR), после чего образовавшийся гетеродимер D3-VDR-RXR, реже, VDR гомодимер связывается со специфическими последовательностями ДНК (элементы, отвечающие на витамин D, — Response Vitamin D element (VDRE), управляя таким образом транскрипцией соответствующих генов. Таким образом, VDRE представляет собой комплекс генов, кодирующих «геномные эффекты» витамина D, активирующийся после гетеродимеризации между активным VDR и RXR, и функционирующий в качестве усилителя транскрипции [39].

За связывание 1,25(OH)2D3 отвечает лиганд-связывающий домен (LBD) VDR, который обладает свойством распознавания гормонов и обеспечивает специфичность и селективность физиологического ответа, переводя рецептор в транскрипционно активное состояние с помощью каскада макромолекулярных взаимодействий [32]. VDR относится к рецепторам II подкласса суперсемейства ядерных рецепторов (гетеродимеры RXR), в связи с чем гетеродимеризуется с помощью RXR [40]. В присутствии 1,25(OH)2D3 VDR/RXR комплекс с высокой аффинностью связывается с элементами, отвечающими на витамин D (VDRE), что инициирует каскад молекулярных взаимодействий, которые модулируют транскрипцию специфических генов и последующий синтез белка *de novo* [41]. Это могут быть как белки, участвующие в метаболизме кальция, такие как кальбиндин (calbindin-D9K) [42, 43] и кальмодулин [44], так и белки, не имеющие прямого отношения к метаболизму кальция, такие как протеин-3, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-3) [45]. Связывание инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) с протеином IGFBP-3 может оказывать как ингибирующее, так и стимулирующее воздействие на функцию IGF-1, отвечающего за пролиферацию, дифференцировку и гипертрофию скелетных мышц и являющегося ключевым компонентом в регенерации мышц [46]. При увеличении IGFBP-3 ожидается увеличение продолжительности циркуляции и периода полураспада IGF-1 до нескольких часов. Посредством регуляции кальмодулин-зависимых транскрипционных путей и инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) регулируются сократимость и метаболизм, а также развитие и рост скелетных мышц [47,48].

Негеномные эффекты (быстрые, непрямые) опосредованы взаимодействием витамина D с неядерным (мембраносвязанным) рецептором, что вызывает не-транскрипционные эффекты, включающие стимуляцию трансмембранных путей передачи сигнала и активацию вторичных мессенджеров. Некоторые авторы полагают, что мембранным рецептором является VDR, который в присутствии 1,25(OH)2D прошёл путь обратной транслокации [49], в то время как другие считают, что это отдельный высокоспецифичный для 1,25(OH)2D мембраносвязанный белок MARRS (membraneassociated rapid response steroid-binding protein) [50,51]. Schwartz et al. обнаружили, что MARRS оказывает на VDR независимое действие [52]. 1,25(OH)2D3 связывает предполагаемый мембранный рецептор, который активирует основные пути: фос-

фолипазы C (PLC) и MAP-киназы (MAPK), приводящих к быстрому притоку кальция в клетку и в большей степени отвечающие за сократимость мышц.

Последовательность событий включает: 1. стимуляция активности фосфолипазы C (PLC) через G белок (Gq); 2. гидролиз фосфатидилинозитола, что приводит к генерации вторичных мессенджеров – инозитолтрифосфата (IP3) и диацилглицерина (DAG); 3. модуляция кальциевых каналов эндоплазматического ретикула (увеличение поглощения кальция и высвобождения кальция из внутриклеточных депо); 4. активация кальций-зависимой протеинкиназы C (PKC) (α , β , δ); 5. активация аденилатциклазы, приводящая к повышению уровня цАМФ и к стимуляции активности протеинкиназы A (ПКА); 6. активация киназы внеклеточного ответа (extracellular response activated kinase - ERK) семейства митоген-активированной протеинкиназы (mitogen activated protein kinase – MAPK, MAPK-киназа) [50].

Кальцитриол, за счёт опосредованной G-белками передачи сигналов как через пути аденилатциклазы [53], так и протеинкиназы C (через активацию фосфолипазы C) [54], быстро стимулирует приток Ca²⁺ в клетки скелетных мышц, путём высвобождения из внутриклеточных депо и активации потенциал-зависимых Ca²⁺ каналов L-типа [52]. 1,25(OH)2D3 также активирует фосфолипазу A2 [55], что приводит к высвобождению арахидоновой кислоты, являющейся субстратом для циклооксигеназы-1. Увеличение выработки PGE 2 способствует дополнительной активации Gq белка и увеличению активности протеинкиназы C [56].

1,25(OH)2D3 регулирует MAPK через мембранный рецептор. Стимуляция рецепторной тирозинкиназы Src, а также протеинкиназы C способствуют активации белка Raf-1, относящегося к семейству цитоплазматических серин/треониновых киназ и играющего ведущую роль в активации классического цитоплазматического сигнального каскада. Активация Raf-1 способствует активации MAPK-киназы, что ведет к фосфорилированию и активации внеклеточного сигнал-регулируемого белка MAPK – киназы, существующего в 2-х изоформах: ERK1 (p44) и ERK2 (p42). 1,25(OH)2D3 вызывает транслокацию ERK1/2 от цитоплазмы к ядру, где MAPK фосфорилирует факторы транскрипции, индуцирует синтез связанного с ростом белка c-мус, и, таким образом, стимулирует рост и пролиферацию мышечных клеток [57].

Таким образом, D-гормон играет важную роль как в дифференцировке и пролиферации клеток скелетных мышц, так и в реализации Ca²⁺-зависимых механизмов, являющихся одними из центральных в процессе мышечного сокращения.

Другие механизмы миотропного действия D-гормона

В литературе описаны дополнительные механизмы, принимающие участие в 1,25(OH)2D3 опосредованном метаболизме мышечной ткани.

Кальцитриол уменьшает экспрессию миостатина – белка, являющегося известным отрицательным регулятором мышечной массы, что было продемонстрировано

в исследованиях *in vitro* [58, 59]. Миостатин, известный как фактор роста и дифференцировки 8 (GDF-8), специфически экспрессируется в скелетной мышце, преимущественно в волокнах II типа. Мыши, лишённые гена MSTN, кодирующего миостатин, демонстрируют большую массу скелетных мышц в результате гипертрофии мышечных волокон и гиперплазии [60]. Снижение экспрессии миостатина занимает особое место при старении [61], а также при повреждении мышцы [62].

Предполагается роль витамина D в качестве антифиброзного агента. В исследовании, проведённом Stratos et al., применение витамина D вызывало увеличение экспрессии пролил-4-гидроксилазы- β (P4H β) на 4-й день после травмы у животных, что указывает на увеличение синтеза компонентов внеклеточного матрикса и может косвенно свидетельствовать о положительном влиянии витамина D на восстановление мышечной функции при повреждении [63].

Механизмы влияния витамина D на головной мозг включают стимулирующее действие кальцитриола на нейрогенез и синтез нейротрофических агентов – фактор роста нерва (NGF), нейротрофин (NT) 3, NT 4 и глиотический нейротрофический фактор – важных для дифференцировки клеток [64]. Однако не менее важной представляется роль 1,25(OH) $_2$ D $_3$ в регуляции экспрессии кальций-связывающих белков в двигательной системе [65]. Известно, что снижение продукции D-гормона приводит к нарушению нормального функционирования нервно-мышечного аппарата, т.к. проведение нервных импульсов с двигательных нервов на поперечно-полосатую мускулатуру является Ca $^{2+}$ -зависимым процессом [16].

Кальцитриол может принимать участие в воспалении мышечной ткани, за счёт его противовоспалительных свойств. Так у пациентов с недостаточным уровнем 25(OH)D в сыворотке наблюдалось повышение провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-1 β , фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и интерферона- γ), без изменений в мышечной силе или функции [66]. VDR может быть вовлечен во внутримышечное воспаление, поскольку связан с ИЛ-6 в скелетных мышцах человека [67]. Витамин D снижает воспалительный ответ после мышечных повреждений, подавляя локальную продукцию TNF- α и блокируя N-концевую киназу c-Jun и ядерный фактор-kB (NF-kB), то есть сигнальные пути, опосредующие провоспалительные эффекты TNF-альфа. Кроме того, витамин D, играет важную роль в восстановлении мышц после физических нагрузок. В рандомизированном контролируемом исследовании, проведённом на крысах, витамин D влиял на вызванное физическими упражнениями повреждение мышц и воспаление посредством модуляции путей MAPK и NF-kB, опосредованных VDR. У крыс, получавших витамин D, наблюдалось значительное снижение уровня креатинкиназы, ассоциированной с физической нагрузкой, а также экспрессии генов ИЛ-6 и TNF- α [68].

Интересно, что дополнительная терапия витамином D приводит к улучшению окислительной способности мышечной ткани – после лечения описано повышение

активности сукцинатдегидрогеназы и общей фосфориллазной активности, тогда как активность лактатдегидрогеназы, маркера анаэробного метаболизма, оставалась неизменной [22]. Dzik K. et al. обнаружили, что витамин D ассоциирован с ослаблением маркеров свободнорадикального повреждения липидов и белков. Активность цитозольной супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы была значительно выше в группе пациентов, не получающих витамин D [69]. Таким образом, витамин D может играть важную роль в антиоксидантной защите мышечной ткани.

1,25(OH) $_2$ D $_3$ может регулировать митохондриальную функцию в клетках скелетных мышц человека [70]. Продольное исследование показало, что терапия колекальциферолом в течение 10–12 недель усилила максимальное митохондриальное окислительное фосфорилирование в мышцах у лиц с дефицитом витамина D после физической нагрузки, а также уменьшила симптомы миопатии и усталости [71]. Улучшение функции митохондрий мышц, выработка митохондриальной АТФ могут быть связаны с поглощением Ca $^{2+}$, высвобождаемого из саркоплазматического ретикула.

В клетках скелетных мышц, как и в других типах клеток, фосфат в форме АТФ или неорганического фосфата необходим для структурных и метаболических потребностей клетки. Virge и Haddad ещё в середине 1970-х годов обнаружили, что экзогенный 25(OH)D $_3$ оказывает влияние на фосфатный метаболизм в мышцах диафрагмы крыс с дефицитом витамина D [72], прежде всего за счёт увеличения концентрации АТФ и ускоренного включения аминокислоты лейцина в мышечный белок, что увеличивает синтез белка и мышечную массу. Существуют другие исследования, показывающие, что воздействие 1,25(OH) $_2$ D стимулирует ускоренное поглощение и накопление фосфата в клетках [73]. Предполагается, что этот эффект опосредуется ядерным VDR [32,33,73], однако может быть связан с воздействием 1,25(OH) $_2$ D на экспрессию фактора роста фибробластов-23 (FGF-23), ключевого гормона, регулирующего гомеостаз фосфатов, и не являться VDR опосредованным [74]. Более того, транспорт фосфата в кишечнике может происходить одновременно с абсорбцией кальция под действием витамина D [32,75]. Эти исследования показывают, что витамин D может непосредственно влиять на внутриклеточное накопление фосфата мышцами и играть важную роль в поддержании мышечного метаболизма и функции.

Витамин D регулирует метаболизм Ca $^{2+}$ в мышечной ткани, являющегося критическим модулятором функции скелетных мышц, влияющего как на их сокращение, так на расслабление [76]. Кальцитриол, помимо геномных и негеномных эффектов, может влиять на кальциевый гомеостаз косвенно, за счёт влияния на общий уровень кальция в организме, а именно: через регуляцию транскрипции специфических белков в кишечнике (кальций-связывающие белки, кальбиндин D28k и эпителиальные кальциевые каналы), в кости (остеокальцин, остеоопонтин, лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа В (RANKL) и паразитовидной железе (ПТГ) [17].

D-гормон способствует абсорбции кальция и фосфатов в кишечнике, резорбции кальция и фосфатов в костной ткани, а также реабсорбции кальция и фосфатов в почках, повышая тем самым содержание Ca^{2+} и PO_4^{3-} в крови [32].

Заключение

Таким образом, молекулярные механизмы эффектов витамина D на мышечную ткань, представляют особый интерес, ввиду схожих изменений в мышечной ткани при саркопении и дефиците витамина D. Эти механизмы остаются не до конца изученными и требуют дальнейших исследований, особенно в скелетных мышцах человека. Пути влияния витамина D на мышечную ткань чрезвычайно разнообразны и не сводятся только к активации VDR или косвенно опосредованному изменению уровня

кальция или фосфора. Дальнейший интерес может представлять диапазон доз для реализации изученных защитных механизмов в мышечной ткани. ■

Вихарева Анна Андреевна, аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург, **Измозжерова Надежда Владимировна**, д.м.н., заведующая кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, **Попов Артём Анатольевич**, д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной терапии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Автор, ответственный за переписку – Вихарева Анна Андреевна, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, e-mail: anna1993vi@gmail.com

Литература:

1. Pludowski P., Holick M.F., Pilz S. et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality - A review of recent evidence // *Autoimmun Rev.* – 2013. – Vol. 12. №10 – P. 976-989.
2. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Staehelin H.B. et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ.* – 2009. – 339:b3692
3. Iolascon G., Moretti A., de Sire A., Calafiore D. Effectiveness of Calcifediol in Improving Muscle Function in Post-Menopausal Women: A Prospective Cohort Study // *Adv Ther.* – 2017. – Vol.34. №3 – P. 744-752.
4. Stockton K.A., Mengersen K., Paratz J.D. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis // *Osteoporos Int.* – 2011. – Vol.22. №3 – P. 859-871.
5. Abe S., Ezaki O., Suzuki M. Medium-Chain Triglycerides in Combination with Leucine and Vitamin D Increase Muscle Strength and Function in Frail Elderly Adults in a Randomized Controlled Trial // *J Nutr.* – 2016. – Vol. 146. №5. – P. 1017-1026.
6. Rondanelli M., Klersy C., Terracol G. et al. Whey protein, amino acids, and vitamin D supplementation with physical activity increases fat-free mass and strength, functionality, and quality of life and decreases inflammation in sarcopenic elderly // *Am J Clin Nutr.* – 2016. – Vol. 103. №3. – P. 830-840.
7. Yoshikawa S., Nakamura T., Tanabe H., Imamura T. Osteomalacic myopathy // *Endocrinologia Japonica.* – 1979. – 26 (Suppl) - P. 65-72.
8. Moncada L.V.V., Mire L.G. Preventing Falls in Older Persons // *Am Fam Physician.* – 2017. – Vol.96. №4. – P. 240-247.
9. Пугарова Е.А. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых / Е.А. Пугарова, Л.Я. Рожинская, Ж.Е. Беляя и др. // *Проблемы эндокринологии.* – 2016. - №4. – С. 60-84.
10. Падения и переломы у пациентов пожилого и старческого возраста [Электронный ресурс]: клинические рекомендации / Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация геронтологов и гериатров», Общественная организация «Российская ассоциация по остеопорозу». 2020. Систем. требования: Adobe Acrobat Reader. URL: http://rgnkc.ru/images/pdf_documents/padenie_i_perelomy_19012020.docx.pdf (дата обращения: 10.05.2020).
11. Ziambaras K., Dagogo-Jack S. Reversible muscle weakness in patients with vitamin D deficiency // *West J Med.* – 1997. – Vol. 167. №6. – P. 435-439.
12. Al-Said Y.A., Al-Rached H.S., Al-Qahtani H.A., Mohammed M.S. Jan Severe Proximal Myopathy With Remarkable Recovery After Vitamin D Treatment // *Can J Neurol Sci.* – 2009. – Vol. 36, №3. – P. 336-339.
13. Chalmers J., Conacher W.D., Gardner D.L., Scott P.J. Osteomalacia: a common disease in elderly women // *J Bone Joint Surg Br.* – 1967. – Vol.49B, №3. – P. 403-423.
14. Suresh E., Wimalaratna S. Proximal myopathy: diagnostic approach and initial management // *Postgrad Med J.* – 2013. – Vol. 89. №1054 – P. 470-477.
15. Pfeifer M., Begerow B., Minne H.W. Vitamin D and Muscle Function // *Osteoporos Int.* – 2002. – Vol. 13. №3. – P.187-194.
16. Шварц Г.Я. Остеопороз, падения и переломы в пожилом возрасте: роль D-эндокринной системы // *Русский медицинский журнал.* - 2008. – Том 16. №10. – С. 660-669.
17. Girgis C.M., Clifton-Bligh R.J., Hamrick M.W. et al. The Roles of Vitamin D in Skeletal Muscle: Form, Function, and Metabolism // *Endocr Rev.* – 2013. – Vol. 34. №1. – P. 33-83.
18. Valdez G., Tapia J.C., Lichtman J.W. et al. Shared resistance to aging and ALS in neuromuscular junctions

- of specific muscles // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7. Issue 4: e34640.
19. Cruz-Jentoft A.J., Sayer A.A. Sarcopenia // *Lancet*. – 2019. – Vol. 393. Issue 10191. – P. 2636-2646.
 20. Anagnostis P., Dimopoulou C., Karras S. et al. Sarcopenia in post-menopausal women: Is there any role for vitamin D? // *Maturitas*. – 2015. – Vol. 82. №1. – P. 56-64.
 21. Sato Y., Iwamoto J., Kanoko T., 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. – Vol. 20. №3. – P. 187-192.
 22. Sørensen O.H., Lund B., Saltin B. et al. Myopathy in bone loss of ageing: improvement by treatment with 1 alpha-hydroxycholecalciferol and calcium // *Clinical Science*. – 1979. – Vol. 56. №2. – P. 157-161.
 23. Campbell A.J., Spears G.F., Borrie M.J., Fitzgerald J.L. Falls, elderly women and the cold // *Gerontology*. – 1988. – Vol. 34. №4. – P. 205-208.
 24. Burne T.H., McGrath J.J., Eyles D.W., Mackay-Sim A. Behavioural characterization of vitamin D receptor knockout mice // *Behav Brain Res*. – 2005. – Vol. 157. №2. – P. 299-308.
 25. Kidd P.M. Vitamins D and K as pleiotropic nutrients: clinical importance to the skeletal and cardiovascular systems and preliminary evidence for synergy // *Altern Med Rev*. – 2010. – Vol. 15. №3. – P. 199-222.
 26. Boland R., Norman A., Ritz E., Hasselbach W. Presence of a 1,25-dihydroxy-vitamin D3 receptor in chick skeletal muscle myoblasts // *Biochem Biophys Res Commun*. – 1985. – Vol. 128. №1. – P. 305-311.
 27. Srikuea R., Zhang X., Park-Sarge O.K., Esser K.A. VDR and CYP27B1 are expressed in C2C12 cells and regenerating skeletal muscle: potential role in suppression of myoblast proliferation // *Am J Physiol Cell Physiol*. – 2012. – Vol. 303, №4. – P. 396-405.
 28. Girgis C.M., Mokbel N., Cha K.M. et al. The vitamin D receptor (VDR) is expressed in skeletal muscle of male mice and modulates 25-hydroxyvitamin D (25OHD) uptake in myofibers // *Endocrinology*. – 2014. – Vol. 155 №9. – P. 3227-3237.
 29. Wang Y, DeLuca H.F. Is the vitamin D receptor found in muscle // *Endocrinology*. – 2011. – Vol. 152. №2. – P. 354-363.
 30. Costa E.M., Blau H.M., Feldman D. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors and hormonal responses in cloned human skeletal muscle cells // *Endocrinology*. – 1986. – Vol. 119. №5. – P. 2214-2220.
 31. Bischoff H.A., Borchers M., Gudat F. et al. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in human skeletal muscle tissue // *Histochem. J.* - 2001. – Vol. 33. №1. – P. 19-24.
 32. Haussler M.R., Whitfield G.K., Haussler C.A. et al. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed // *J Bone Miner Res*. – 1998. – Vol. 13. №3. – P. 325-349.
 33. Ceglia L. Vitamin D and skeletal muscle tissue and function // *Mol Aspects Med*. – 2008. – Vol. 29. №6. – P. 407-414.
 34. Pojednic R.M., Ceglia L., Olsson K. et al. Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and vitamin D3 on the expression of the vitamin D receptor in human skeletal muscle cells // *Calcif Tissue Int*. – 2015. – Vol. 96. №3. P. 256-263.
 35. Bischoff-Ferrari H.A., Borchers M., Gudat F. et al. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age // *J Bone Miner Res*. – 2004. – Vol. 19. №2. P. 265-269.
 36. Geng S., Zhou S., Glowacki J. Age-related decline in osteoblastogenesis and 1 α -hydroxylase/CYP27B1 in human mesenchymal stem cells: stimulation by parathyroid hormone // *Aging Cell*. – 2011. – Vol. 10. №6. – P. 962-971.
 37. Ceglia L., Niramitmahapanya S., da Silva Morais M. et al. A randomized study on the effect of vitamin D supplementation on skeletal muscle morphology and vitamin D receptor concentration in older women // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2013. – Vol. 98. Issue 12. – P. E1927-1935.
 38. Nguyen T.M., Lieberherr M., Fritsch J. et al. The rapid effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 require the vitamin D receptor and influence 24-hydroxylase activity: studies in human skin fibroblasts bearing vitamin D receptor mutations // *J Biol Chem*. – 2004. – Vol. 279. №9. – P. 7591-7597.
 39. 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. – Vol. 2015. – P. 1-11.
 40. Mangelsdorf D.J., Thummel C., Beato M. et al. The nuclear receptor superfamily: the second decade // *Cell*. – 1995. – Vol. 83. №6. – P. 835-839.
 41. Holick M.F. Noncalcemic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and clinical applications // *Bone*. – 1995. – Vol. 17. Issue 2. – P. 107S-111S.
 42. Lila D., Susana Z., and Ricardo B. Induction of a calbindin-D9K-like protein in avian muscle cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3 // *Biochemistry and Molecular Biology International*. – 1994. – Vol. 32. №5. – P. 859-867.
 43. Zanello S.B., Boland R.L., Norman A.W. cDNA sequence identity of a vitamin D-dependent calcium-binding protein in the chick to calbindin D-9K // *Endocrinology*. – 1995. – Vol. 136. №6. – P. 2784-2787.
 44. Drittanti L., de Boland A.R., Boland R. Stimulation of calmodulin synthesis in proliferating myoblasts by 1,25-dihydroxy-vitamin D3 // *Mol Cell Endocrinol*. – 1990. – Vol. 74. №2. – P. 143-153.
 45. Peng L., Malloy P.J., Feldman D. Identification of a functional vitamin D response element in the human insulin-like growth factor binding protein-3 promoter // *Mol Endocrinol*. – 2004. – Vol. 18. №5. – P. 1109-1119.
 46. Hamilton B. Vitamin D and human skeletal muscle // *Scand J Med Sci Sports*. – 2010. – Vol. 20. №2. – P. 182-190.
 47. Al-Shanti N., Stewart C.E. Ca²⁺/calmodulin-dependent

- transcriptional pathways: potential mediators of skeletal muscle growth and development // *Biol Rev Camb Philos Soc.* – 2009. – Vol. 84. №4. – P. 637-652.
48. Moradi F., Copeland E.N., Baranowski R.W. et al. Calmodulin-Binding Proteins in Muscle: A Minireview on Nuclear Receptor Interacting Protein, Neurogranin, and Growth-Associated Protein 43 // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21(3), 1016.
49. Capiati D., Benassati S., Boland R.L. 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. – Vol. 86. №1. – P. 128–135.
50. Fleet J.C. Rapid, membrane-initiated actions of 1,25-dihydroxyvitamin D: what are they and what do they mean? // *J Nutr.* – 2004. – Vol. 134, №12. – P. 3215-3218.
51. Nemere I., Schwartz Z., Pedrozo H. et al. Identification of a membrane receptor for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ which mediates rapid activation of protein kinase C // *J Bone Miner Res.* – 1998. – Vol. 13. № 9. – P. 1353–1359.
52. Schwartz Z., Ehland H., Sylvia V.L. 1α,25-dihydroxyvitamin D(3) and 24R,25-dihydroxyvitamin D(3) modulate growth plate chondrocyte physiology via protein kinase C-dependent phosphorylation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 mitogen-activated protein kinase // *Endocrinology.* – 2002. – Vol.143. №7. – P. 2775-2786.
53. Vazquez G., Boland R., de Boland A.R. Modulation by 1,25(OH)₂-vitamin D₃ of the adenylyl cyclase/cyclic AMP pathway in rat and chick myoblasts // *Biochim Biophys Acta.* – 1995. – Vol. 1269. №1. – P. 91-97.
54. Massheimer V., de Boland A.R. Modulation of 1,25-dihydroxyvitamin D₃-dependent Ca²⁺ uptake in skeletal muscle by protein kinase C // *Biochem J.* – 1992. – Vol. 281 (Pt 2). – P. 349-352.
55. De Boland A.R., Morelli S., Boland R. 1,25(OH)₂-vitamin D-3 stimulates phospholipase A₂ activity via a guanine nucleotide-binding protein in chick myoblasts // *Biochim Biophys Acta.* – 1995. – Vol. 1257. №3. – P. 274-278.
56. Dirks-Naylor A.J., Lennon-Edwards S. The effects of vitamin D on skeletal muscle function and cellular signaling // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2011. – Vol. 125 (3-5). P. 159–168.
57. Buitrago C., Boland R., de Boland A.R. The tyrosine kinase c-Src is required for 1,25(OH)₂-vitamin D₃ signalling to the nucleus in muscle cells // *Biochim Biophys Acta.* – 2001. – Vol. 1541. №3. – P. 179-187.
58. Garcia L.A., King K.K., Ferrini M.G. et al. 1,25(OH)₂vitamin D₃ stimulates myogenic differentiation by inhibiting cell proliferation and modulating the expression of promyogenic growth factors and myostatin in C2C12 skeletal muscle cells // *Endocrinology.* – 2011. – Vol. 152. №8. – P. 2976-2986.
59. Girgis C.M., Clifton-Bligh R.J., Mokbel N. Vitamin D signaling regulates proliferation, differentiation, and myotube size in C2C12 skeletal muscle cells // *Endocrinology.* – 2014. – Vol. 155. №2. P. 347-357.
60. McPherron A.C., Lawler A.M., Lee S.J. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member // *Nature.* – 1997. – Vol. 387. №6628. – P. 83-90.
61. Siriatt V., Platt L., Salerno M.S. et al. Prolonged absence of myostatin reduces sarcopenia // *J Cell Physiol.* – 2006. – Vol. 209. №3. – P. 866-873.
62. Siriatt V., Salerno M.S., Berry C. et al. Antagonism of myostatin enhances muscle regeneration during sarcopenia // *Mol Ther.* – 2007. – Vol. 15. №8. – P. 1463-1470.
63. Stratos I., Li Z., Herlyn P. et al. Vitamin D increases cellular turnover and functionally restores the skeletal muscle after crush injury in rats // *Am. J. Pathol.* – 2013. – Vol. 182. №3. P. 895-904.
64. Llewellyn D.J., Langa K.M., Lang I.A. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and cognitive impairment // *J Geriatr Psychiatry Neurol.* – 2009. – Vol. 22. №3. P.188-195.
65. Alexianu M.E., Robbins E., Carswell S. 1α,25-dihydroxyvitamin D₃-dependent up-regulation of calcium-binding proteins in motoneuron cells // *J Neurosci Res.* – 1998. Vol. 51. №1. – P. 58–66.
66. Barker T., Martins T.B., Hill H.R. et al. Circulating pro-inflammatory cytokines are elevated and peak power output correlates with 25-hydroxyvitamin D in vitamin D insufficient adults // *Eur J Appl Physiol.* – 2013. – Vol. 113. №6. – P. 1523-1534.
67. Pojednic R.M., Ceglia L., Lichtenstein A.H. et al. Vitamin D receptor protein is associated with interleukin-6 in human skeletal muscle // *Endocrine.* – 2015. – Vol. 49. №2. P. 512–520.
68. Choi M., Park H., Cho S., Lee M. Vitamin D₃ supplementation modulates inflammatory responses from the muscle damage induced by high-intensity exercise in SD rats // *Cytokine.* 2013 Vol. 63. №1. P. 27–35.
69. Dzik K., Skrobot W., Flis D.J. et al. Vitamin D supplementation attenuates oxidative stress in paraspinal skeletal muscles in patients with low back pain // *Eur J Appl Physiol.* – 2018. – Vol. 118. №1. - P. 143-151.
70. Ryan Z.C., Craig T.A., Folmes C.D. et al. 1α,25-Dihydroxyvitamin D₃ Regulates Mitochondrial Oxygen Consumption and Dynamics in Human Skeletal Muscle Cells // *J Biol Chem.* – 2016. – Vol. 291. №3. – P. 1514-1528.
71. Sinha A., Hollingsworth K.G., Ball S., Cheatham T. Improving the vitamin D status of vitamin D deficient adults is associated with improved mitochondrial oxidative function in skeletal muscle // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2013. – Vol. 98. №3. – P. E509-513.
72. Birge S.J., Haddad J.G. 25-Hydroxycholecalciferol stimulation of muscle metabolism // *J Clin Invest.* – 1975. – Vol. 56. №5. P. 1100-1107.
73. Bellido T., Boland R. Effects of 1,25-dihydroxy-vitamin D₃ on phosphate accumulation by myoblasts // *Horm*

- Metab Res.* – 1991. – Vol. 23. №3. – P. 113-116.
74. Inoue Y., Segawa H., Kaneko I. et al. Role of the vitamin D receptor in FGF23 action on phosphate metabolism // *Biochem J.* – 2005. – Vol. 390 (Pt 1). – P. 325-331.
75. Chen T.C., Castillo L., Korycka-Dahl M., DeLuca H.F. Role of vitamin D metabolites in phosphate transport of rat intestine // *J Nutr.* – 1974. – Vol. 104. №8. – P. 1056-1060.
76. Berchtold M.W., Brinkmeier H., Müntener M. Calcium ion in skeletal muscle: its crucial role for muscle function, plasticity, and disease // *Physiol Rev.* – 2000. – Vol. 80. №3. – P. 1215-1265.