

УДК 616-092.12

ЗНАЧЕНИЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА Д В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА

¹Реушева С.В., ²Паничева Е.А., ¹Пастухова С.Ю., ³Реушев М.Ю.

¹МБУЗ «ГКБ №20 им. И.С. Берзона», Красноярск, e-mail: borzdun2@mail.ru;

²ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России;

³Сибирский федеральный университет, Красноярск

Проведен анализ научных публикаций в области исследования влияния витамина Д на физиологические и патологические процессы в организме человека. Определены перспективные направления исследований изучения роли витамина Д в развитии различных патологий. Сделан вывод о необходимости увеличения исследований, направленных на выявление диагностических биомаркеров характеризующих уровень запасов витамина Д в организме.

Ключевые слова: витамин Д, иммунитет, рецепторы витамина Д, заболевания почек, онкология, сердечнососудистые заболевания

THE VALUE OF VITAMIN D DEFICIENCY IN THE DEVELOPMENT OF HUMAN DISEASES

¹Reusheva S.V., ²Panicheva E.A., ¹Pastuhova S.Y., ³Reushev M.Y.

¹MBUZ «Clinical Hospital № 20 named. IS Berzon», Krasnoyarsk, e-mail: borzdun2@mail.ru;

²GBOU VPO «KrasGMU them. prof. VF Voyno-Yasenetsky» Russian Ministry of Health;

³Siberian Federal University, Krasnoyarsk

The analysis of scientific publications in the field of study of the effect of vitamin D on the physiological and pathological processes in the human body. Identified areas of research studying the role of vitamin D in the development of various pathologies. The conclusion about the necessity and determination of biological markers security body with vitamin D.

Keywords: vitamin D, immunity, vitamin D receptors, kidney disease, cancer, cardiovascular disease

Витамин Д известен медицинской науке почти столетие. И только последние 15 лет стало понятно, что биологические эффекты витамина Д, выходят далеко за рамки кальциевого обмена.

Современные исследования о влиянии дефицита витамина Д на организм человека привлекают всё большее внимание исследователей.

Наряду с общеизвестными патологическими состояниями и заболеваниями такими как рахит, остеопороз, остеомаляция обнаружены новые механизмы влияния витамина Д на физиологические процессы.

Статистическая оценка распространенности гиповитаминоза витамина Д составляет от 1% до 78% от общей популяции. Пожилой возраст, зимний сезон, высокий индекс массы тела, этническая принадлежность и повышение концентрации паратгормона связаны со снижением 25- гидроксивитамина Д. [25, 17].

Существует консенсус многих ученых, считающих, что основной причиной дефицита витамина Д является недостаточное понимание, того, что организму требуется 5-10 раз больше витамина, чем в настоящее время рекомендуется медицинскими учреждениями. Есть данные, что средний уровень

25 (ОН) Д в крови от 75 до 110 нмоль/л обеспечивает максимальную пользу без риска для здоровья. Эти уровни могут быть получены с приемом доз в диапазоне 1800 до 4000 МЕ витамина Д в сутки. [7] Необходимы дальнейшие научные наработки, чтобы лучше определить дозы, которые позволят достичь оптимальных уровней витамина Д в крови.

Последние данные подтверждают взаимосвязь атеросклероза с остеопорозом, что свидетельствует о параллельности прогрессирования этих двух заболеваний [3]. Несколько эпидемиологических и клинических исследований показали, что существует зависимость между гиповитаминозом Д и сердечнососудистыми заболеваниями. Эпидемиологические и экспериментальные исследования показали, что низкий уровень витамина Д может играть важную роль при сердечнососудистых заболеваниях, включая ИБС, застойную сердечную недостаточность, клапанные кальцификации, инсульт, гипертония, и когнитивные нарушения. Гиповитаминоз Д считается фактором риска развития атеросклероза. Дефицит витамина Д приводит к изменению сосудистых гладкомышечных клеток, эндотелиальной дисфункции, увеличению перикисного окисле-

ния липидов и воспаления, кальцификации, инфаркту. Развитие сосудистой эндотелиальной дисфункцией частично опосредовано уменьшением количества витамина Д, рецепторов (VDR) и $\alpha 1$ -гидроксилазы. Это может рассматриваться как молекулярный механизм, вызывающий дефицит витамина Д при эндотелиальной дисфункции [18, 21]. Стало известно влияние витамина Д на течение гипертонической болезни. Добавление витамина Д в лечение группам больных с артериальной гипертензией совместно с антигипертензивными препаратами, приводит к более значительному снижению систолического артериального давления и улучшению функции левого желудочка [11, 12, 13, 22].

Значение витамина Д в регуляции иммунной системы впервые было предложено после идентификации рецепторов витамина Д (VDR) в лимфоцитах. На сегодняшний день известно, что большинство органов и клетки иммунной системы имеют рецепторы витамина Д, и некоторые из них также обладают способностью к метаболизму 25 – гидроксивитамина Д в 1,25 – дигидроксиД. VDR были найдены не только в тканях, участвующих в гомеостазе кальция, но и в различных клеточных линиях, участвующих в первую очередь в иммунной регуляции, например, мононуклеары, дендритные клетки, антигенпредставляющие клетки и активированных лимфоцитах. Признано, что активная форма витамина Д, $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, оказывает прямое воздействие на недифференцированные и инактивированные Т – хелперы, Т – регуляторы, активированные Т клетки и дендритные клетки. Последние годы подтверждается тот факт, что гиповитаминоз витамина Д вносит важный вклад в развитие различных аутоиммунных заболеваний. Это связано с несколькими иммунносупрессивными свойствами витамина. Существует много текущих исследований в связи с возрастающей ролью витамина Д в иммунопатологии. Все больше публикаций выделяют витамин Д в патологии иммунных заболеваний, в том числе аллергических, хотя патогенез до конца остается неясным [1,32]

Обнаружено, что синтетические агонисты VDR обладают антипролиферативными, продифференцированными, антибактериальными, иммунномодулирующими и противовоспалительными свойствами, и это может быть использовано для лечения различных аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная

красная волчанка, рассеянный склероз, сахарный диабет 1 типа, болезнь Крона [16].

Исследования, проведенные на животных моделях рассеянного склероза, инсулинозависимого сахарного диабета, воспалительных заболеваний кишечника и при трансплантации, подтвердили гипотезу, что $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ приводит к усилению функции Т-супрессоров. И эти данные стимулируют интерес к иммунологической роли витамина Д [28] Также обнаружено, что $1,25$ -дигидрокси D_3 задерживает клеточное репликативное старение в человеческих мезенхимальных стволовых клетках при сохранении их мультипотентной мощи [10].

Кроме того, фармакологические дозы $1,25$ -дигидроксиД ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) предотвращают сахарный диабет 1 типа при ожирении у мышей вызывая иммунную модуляцию, напрямую воздействуя на бета-клетки поджелудочной железы. В ткани поджелудочной железы в частности в бета-клетках, как и в клетках иммунной системы, присутствуют рецепторы витамина Д и витамин Д – связывающего белка. Предполагается, что витамин Д может способствовать сохранению секреции инсулина. При сахарном диабете 2 типа витамин Д увеличивает чувствительность клеток к инсулину и снижает воспаление в тканях поджелудочной железы [33]. Многие доклинические исследования подтверждают роль витамина Д в патогенезе обоих типов диабета. Так, пациенты с обоими типами сахарного диабета имеют более высокий уровень гиповитаминоза Д, чем здоровые люди. Клинические исследования подтвердили, что гиповитаминоз Д является фактором риска для развития резистентности к инсулину не зависимо от наличия ожирения у детей. [34] Возможно в дальнейшем необходимо ориентироваться на терапевтический потенциал витамина Д в профилактике /лечении сахарного диабета 1 и 2 типов, а так же его осложнений

На основные вопросы еще предстоит ответить – может ли увеличение потребления витамина Д в максимальных дозах у здоровых людей снизить риск развития диабета, тяжесть заболевания и его осложнения, в том числе и сердечнососудистую патологию.

Обнаружено, что активация VDR в почках, предотвращает проявления почечной патологии. И лечение *in vivo* агонистом *doxercalciferol* (1α -гидроксивитамина D_2) предотвращает заболевание почек. Результаты показывают, что при лечении экс-

перементальных мышей агонистами VDR уменьшается протеинурия, травмирование подоцитов, мезангиальные расширения и накопление внеклеточных белков. Также уменьшается инфильтрация макрофагами, окислительный стресс, количество противовоспалительных цитокинов и профибротических факторов роста. Кроме того, VDR агонисты предотвращают активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, включая тип ангиотензина II -рецепторов и рецепторов минералкортикоидов. Дополнительным результатом исследования является то, что активация VDR приводит к снижению накопления нейтральных липидов (триглицериды, холестерин) и выделение adipophilin в почках [35].

Экспериментально доказан положительный эффект витамина Д на прогрессирование ХПН. У пациентов, которые имели ХПН и получали активированный витамин Д, продолжительность жизни увеличивалась по сравнению с теми, кто не получал такого лечения [4].

По результатам последних исследований, стало известно, что витамин Д имеет важное значение для здоровья органов дыхания. Благодаря своим противовоспалительным свойствам 1,25 (ОН)Д необходим людям с бронхиальной астмой. Найдены доказательства того, что 1,25 (ОН)Д имеет рецепторы в легких в нескольких типах клеток, и действует на ремиссию астмы несколькими механизмами: развитие иммунитета легких, снижение воспаления, уменьшая гиперплазию и повышая воздействие экзогенных стероидов [19].

Обнаружено, что ядерный статус VDR может быть прогностическим маркером при раке легкого. Существует высокая распространенность дефицита витамина Д у пациентов с болезнями легочной интестинальной ткани, и это связано с снижением функции легких. Так, дефицит витамина Д способствует развитию легочного фиброза. Выявлено, что Д(3) тормозит профиброзный фенотип легочных фибробластов и эпителиальных клеток [36, 37].

Установлено, что толстая кишка, молочная железа, простата, макрофаги и кожа имеют ферментативные механизмы для производства 1,25дигидроксиД. Циркулирующий в крови 25-гидроксивитамин Д₃(25[ОН]Д), наиболее часто используемых для оценки статуса витамина Д, превращается в активный гормон 1,25дигидроксивитамина Д₃(1,25[ОН]₂Д), который действуя через VDR подавляет пролиферацию кле-

ток *in vitro* индуцирует дифференцировку и апоптоз, клеточную миграцию. таким образом, и 25-гидроксивитамин Д₃(25[ОН]Д), и 1,25дигидроксивитамина Д₃(1,25[ОН]₂Д) могут предотвращать онкозаболевания [29]. На современном этапе ряд исследований подтверждают роль витамина Д в качестве профилактического и лечебного средства против онкологических заболеваний. Недостаточный уровень 25-гидроксивитамина Д(25(ОН)Д) связан с повышенным риском и неблагоприятным прогнозом нескольких типов рака. С помощью мета-анализа рандомизированных исследований доказано, что витамин Д добавки сокращают общую смертность и прогрессирование меланомы [5].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что низкий уровень витамина Д может играть определенную роль в возникновении и прогрессировании рака молочной железы, легких, толстой кишки, и рака предстательной железы, а также злокачественной лимфомы. Кальцийтриол обладает сильным антипролиферативным действием в простате, молочной железе, толстой кишке, голове/шее, при раке легких, а также лимфатической системы, лейкемии, миеломе. Антипролиферативные эффекты проявляются и *in vitro* и в клинических условиях. Механизм этих эффектов, связанных с блокадой G0/G1, индукцией апоптоза, дифференциации и модуляции фактора роста в опухолевых клетках. Кроме прямого воздействия на опухолевые клетки, последние данные убедительно подтверждают гипотезу о стромальных эффектах витамина Д аналогов (например, прямое воздействие на сосудистую сеть опухоли) [25, 38].

Giovannucci и др., которые разработали и утвердили оценки уровня в сыворотке 25 (ОН) холекальциферола и сообщили, что среди более 40 000 лиц в исследовании, увеличение уровня 25 (ОН) холекальциферола до 62,5 нг/мл было связано со снижением риска рака головы/шеи, пищевода, поджелудочной железы, острого лейкоза на более чем 50%.

В последнее время было проведено большое количество исследований генов VDR (полиморфизм фрагментов) для различных типов рака. Было высказано предположение, что VDR полиморфизм может влиять, как на риск возникновения рака, так и на его прогноз [9, 30, 39].

В последнее десятилетие наблюдается повышение уровня информированности о влиянии витамина Д на морфологию

и функции мышц. Появился интерес к исследованиям потенциального действия витамина Д на спортивный результат. Идентификация в мышечной ткани рецептора витамина Д обеспечивает прямой путь для действия витамина Д на структуру мышц и их функции. Молекулярные механизмы действия витамина Д на мышцы включают геномные и не геномные эффекты. Геномные эффекты инициируются связыванием 1,25-дигидрокси Д₃ (1,25(ОН)₂Д₃) на своих ядерных рецепторах, что приводит к генной транскрипции РНК и последующего синтеза белка. Не геномные эффекты витамина Д проявляются быстрее, они опосредованы через мембранный рецептор VDR. Совсем недавно, VDR полиморфизм был исследован со стороны его возможности влияния на мышечную функцию.

Добавление витамина Д в рацион показало улучшение работы мышц, и предположительно влияет на состав мышечного волокна. Но необходимо полностью охарактеризовать основные физиологические механизмы действия витамина Д на мышечную ткань человека, чтобы понять, как эти механизмы влияют на изменения морфологии мышечных клеток и физическую работоспособность. В исследованиях требуется определить оптимальный уровень 25-гидроксивитамина Д, при котором достигается это положительное воздействие на скелетную мускулатуру [14, 15, 20, 23].

Определено влияние витамина Д на аспекты нервно-мышечных функций. По нашим исследованиям добавки витамина Д повышают нервно-мышечную или нейротрофическую функцию, которая может объяснить механизм роль витамина Д в снижении падений и переломов [40].

Установлено, что витамин Д обладает потенциальной антимикробной активностью, снижая восприимчивость к инфекции у пациентов с атопическим дерматитом. Витамин Д способен регулировать местные иммунно-воспалительные реакции представляя большой потенциал для понимания патогенеза и лечения хронических воспалительных дерматитов. Риск заражения инфекцией снижается посредством нескольких механизмов: стимуляцией врожденного иммунитета путем модуляции производства антимикробных пептидов (АМП) и влиянием на цитокины. По данным исследований эти механизмы играют все более важную роль в развитии атопического дерматита, псориаза, витилиго, акне и розацеа. Витамин Д₃ рассматривается в качестве основ-

ного фактора, участвующего в регуляции экспрессии cathelicidin – антимикробных пептидов (АМП). Производство в коже АМП является основной системой для защиты от инфекции. Cathelicidins выполняют две различные функции, они обладают прямой антимикробной активностью и инициируют клеточный ответ в результате выброса цитокинов воспаления. Терапия, ориентированная на витамин Д₃, может предоставить новые методы лечения в управлении инфекционно-воспалительными кожными заболеваниями [8,26] Обсуждается роль витамина Д в иммунитете клеток слизистых оболочек. Витамин Д может использоваться в профилактике инфекций, в качестве основной или адъювантной терапии вирусных, бактериальных и грибковых инфекций. При таких заболеваниях, как туберкулез, псориаз, экзема, болезнь Крона, бронхиальная астма, хронической обструктивной болезнью легких, раневая инфекция, грипп, инфекция мочевыводящих путей, глазные инфекции. Витамин Д представляет собой недорогой вариант профилактического и терапевтического лечения. При этом возможно использование витамина самостоятельно, так и в качестве синергического агента к традиционным антимикробным препаратам [2, 6, 27].

В настоящее время, самыми полезными показателями обеспеченности витамином Д являются: концентрация в плазме крови 25-гидроксивитамина Д и паратиреоидного гормона, а также наличие или отсутствие клинических проявлений рахита. Тем не менее, исследование известных биомаркеров статуса витамина Д вряд ли будет оптимально во всех клинических ситуациях. Поэтому нужны дополнительные исследования для выявления новых диагностических маркеров, которые должны достоверно характеризовать уровень запасов витамина Д в организме, а также определять является ли этот уровень достаточным для удовлетворения физиологических потребностей. Необходимо выявление функциональных биомаркеров статуса витамина Д для новорожденных, детей, подростков, женщин репродуктивного возраста, и конкретных этнических групп. [24] Тем не менее, результатами современных исследований доказано, что явный дефицит витамина Д является одной из основных проблем здравоохранения.

Список литературы

1. Adorini L., Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system // Nat. Clin. Pract. Rheumatol. 2008. Vol. 4. № 8. P.404-412.

2. Antimicrobial implications of vitamin D / Youssef D.A. [et al.] // *Dermatoendocrinol.* 2011. Vol. 3. № 4. P.220-229.
3. Association between atherosclerosis and osteoporosis, the role of vitamin D / Stojanovic O.I. [et al.] // *Arch. Med. Sci.* 2011. Vol. 7. № 2. P. 179-188.
4. Al-Badr W , Martin K.J. Vitamin D and kidney disease // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 3. № 35. P.1555-1560.
5. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor polymorphisms, and prostate cancer / Li H. [et al.] // *PLoS Med.* 2007. Vol. 4. № 3. P.103.
6. Beard J.A., Bearden A. , Striker R . Vitamin D and the anti-viral state // *J. Clin. Virol.* 2011. Vol. 50. № 3. P.194-200.
7. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation / Bischoff-Ferrari H.A. [et al.] // *Osteoporos Int.* 2010. Vol. 7. № 21. P. 1121-1132.
8. Control of cutaneous antimicrobial peptides by vitamin D3 / Dombrowski Y. [et al.] // *Arch. Dermatol. Res.* 2010. Vol. 302. № 6. P. 401-408.
9. Denzer N., Vogt T., Reichrath J. Vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and skin cancer: A systematic review // *Dermatoendocrinol.* 2011. Vol. 3. № 3. P. 205-210.
10. 1,25-dihydroxyvitamin D3 treatment delays cellular aging in human mesenchymal stem cells while maintaining their multipotent capacity / Klotz B. [et al.] // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. № 1. P.259-299.
11. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women/ Begerow B. [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol.86. № 4. P.1633-1637.
12. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects / Tarcin O. J. [et al.] // *Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94, № 10. P.4023-4030.
13. Goel R.K. , Lal H. Role of vitamin d supplementation in hypertension // *Indian J. Clin. Biochem.* 2011. Vol. 26. № 1. P.88-90.
14. Hamilton B . Vitamin D and human skeletal muscle // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2010. Vol.20. № 2. P.182-190.
15. Hamilton B . Vitamin d and athletic performance: the potential role of muscle // *Asian. J. Sports Med.* 2011. Vol. 2. № 4. P. 211-219.
16. Haroon M. , Fitzgerald O. Vitamin D and its emerging role in immunopathology // *Clin. Rheumatol.* 2012. Vol. 31. № 2. P. 199-202.
17. Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action // *Mol. Aspects Med.* 2008. Vol.29. № 6. P. 361-368.
18. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults / Jablonski K.L. . [et al.] // *Hypertension.* 2011. Vol. 57. № 1. P 63-69.
19. Iqbal S.F. , Freishtat R.J. Mechanism of action of vitamin D in the asthmatic lung // *J. Investig Med.* 2011. Vol. 59. № 8. P.1200-1202.
20. Janssen H.C. , Samson M.M. , Verhaar H.J . Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people // *Am. J. Clin. Nutr.* 2002. Vol. 75. 34. P.611-615.
21. LISS Y , Frishman W.H . Vitamin D: a cardioprotective agent? // *Cardiol . Rev.* 2012. Vol. 20, № 1. P.38-44.
22. Nadir M.A. , Szwejkowski B.R. , Witham M.D. Vitamin D and cardiovascular prevention // *Cardiovasc. Ther.* 2010. Vol. 28 № 4. P.5-12.
23. Pfeifer M. , Begerow B. , Minne H.W. Vitamin D and muscle function // *Osteoporos Int.* 2002. Vol.13. № 3. P.187-194.
24. Prentice A. , Goldberg G.R. , Schoenmakers I. Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers // *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. Vol.88 . № 2. P.500 -506 .
25. Rovner A.J. , O'Brien K.O . Hypovitaminosis D among healthy children in the United States: a review of the current evidence // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med .* 2008. Vol. 6. № 162. P. 513-519.
26. Schaubert J. , Gallo R.L. The vitamin D pathway: a new target for control of the skin's immune response? // *Exp. Dermatol.* 2008. Vol. 17. № 8. P.633-639.
27. Schwalfenberg G.K . A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency // *Mol. Nutr. Food Res.* 2011. Vol. 55. № 1. P.96-108.
28. The immunological functions of the vitamin D endocrine system / Hayes C.E. [et al.] // *Cell Mol. Biol. (Noisy-le-grand).* 2003. Vol. 49. № 2. P. 277-300.
29. The relevance of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms for cancer: a review of the literature / Köstner K. [et al.] // *Anticancer Res.* 2009. Vol. 29. № 9. P.3511-3536.
30. The relevance of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms for cancer: a review of the literature / Köstner K. [et al.] // *Anticancer Res.* 2009. Vol. 29. № 9. P.3511-3536.
31. Trump D.L. , Deeb K.K. , Johnson C.S . Vitamin D: considerations in the continued development as an agent for cancer prevention and therapy // *Cancer J.* 2010. Vol.16. № 1. P.1-9.
32. Vitamin D and allergic disease: sunlight at the end of the tunnel? / Jones A.P. [et al.] // *Nutrients.* 2012. Vol. 4. № 1. P. 13-28.
33. Vitamin D and diabetes / Takiishi T. [et al.] // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2010. Vol. 39. № 2. P. 419-446.
34. Vitamin d deficiency in obese children and its relationship to insulin resistance and adipokines / Roth C.L. [et al.] // *J. Obes.* 2011. Vol.20 № 11. P. 495-501.
35. Vitamin D receptor agonist doxercalciferol modulates dietary fat-induced renal disease and renal lipid metabolism / Wang X.X. [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2011. Vol. 300. № 3. P. 801-810.
36. Vitamin D inhibition of pro-fibrotic effects of transforming growth factor beta1 in lung fibroblasts and epithelial cells / Ramirez A.M. [et al.] // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2010. Vol. 118. № 3. P.142-150.
37. Vitamin D deficiency and reduced lung function in connective tissue-associated interstitial lung diseases / Hagaman J.T. [et al.] // *Chest.* 2011. Vol. 139. № 2. P. 353-360.
38. Vitamin D compounds: clinical development as cancer therapy and prevention agents / Trump D.L. [et al.] // *Anticancer Res.* 2006. Vol.26. № 4A. P.2551-2556.
39. Vitamin D receptor polymorphisms (FokI, BsmI) and breast cancer risk: association replication in two case-control studies within French Canadian population / Sinotte M. [et al.] // *Endocr. Relat. Cancer.* 2008. Vol. 15. № 4. P. 975-983.
40. Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall / Dhesi J.K. [et al.] // *Age Ageing.* 2004. Vol. 33. № 6. P. 589-595.