

Многогранная роль макро- и микроэлементов в построении костной ткани

О.А.Громова^{1,2}, И.Ю.Торшин², О.А.Лиманова¹

¹ГБОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России;

²Российский сателлитный центр Института микроэлементов ЮНЕСКО

Резюме

В настоящей работе рассмотрены результаты экспериментальных и клинических исследований, указывающие на важность компенсации дефицита микроэлементов в профилактике и терапии остеопороза, остеопении и рахита.

Ключевые слова: кальций, магний, бор, цинк, марганец, медь, поддержка структуры соединительной и костной ткани.

Manysided role of macro- and microelements in bone tissue construction

O.A.Gromova, I.Yu.Torshin, O.A.Limanova

Summary

In this paper the results of experimental and clinical studies indicating the importance of compensation micronutrient in the prevention and treatment of osteoporosis, osteopenia and rachitis are discussed.

Key words: calcium, magnesium, boron, zinc, manganese, copper, support structure connective tissue and bone.

Сведения об авторах

Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии и клин. фармакологии ГБОУ ВПО ИвГМА, зам. дир. по науч. работе РСЦ ИМ ЮНЕСКО. E-mail: unescogromova@gmail.com

Торшин Иван Юрьевич – канд. физико-математических наук, ст. науч. сотр. РСЦ ИМ ЮНЕСКО

Лиманова Ольга Адольфовна – канд. мед. наук, доц. каф. фармакологии и клин. фармакологии ГБОУ ВПО ИвГМА

Введение

Питание является важным модифицируемым фактором, определяющим развитие и поддержание костной массы. Диета, сбалансированная по калорийности, белку (1 г/кг в сутки), жирам и углеводам (не более 60% от общей калорийности пищи) способствует нормальному метаболизму кальция в костной ткани. В настоящее время кальций в сочетании с витамином D является основой нутрициальной коррекции для профилактики и лечения остеопороза, остеопении и рахита [1]. Тем не менее сочетанный прием кальция и витамина D не всегда успешно профилактирует остеопороз, так как не компенсирует всех нутрициальных потребностей костной ткани.

Важность таких факторов питания, как кальций, фосфор и витамин D, для целостности костей неоспорима. Рецептор витамина D, подобно эстрогеновым рецепторам, является фактором транскрипции, который, в частности, регулирует экспрессию белков, вовлеченных в гомеостаз кальция и фосфора. Экспериментальные данные показывают, что физиологические эффекты витамина D включают торможение секреции провоспалительных цитокинов, молекул адгезии и пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток – процессов, которые имеют важное значение для кальцификации артерий [2].

В то же время проводимые в течение последнего десятилетия исследования также показали, что для поддержания структуры костной ткани необходимы витамины А, С, Е, К и микроэлементы – медь, марганец, цинк, стронций, магний, железо и бор. Дефицит этих микронутриентов замедляет набор костной массы в детстве и подростковом возрасте, способствует ускоренной потере костной массы в пожилом возрасте [3, 4]. В настоящей работе рассмотрены результаты экспериментальных и клинических исследований, указывающие на важность компенсации дефицита этих микроэлементов в профилактике и терапии остеопороза, остеопении и рахита. Особое внимание уделяется бору – микроэлементу, оказывающему значительное влияние на структуру костной ткани и тем не менее отсутствующему в подавляющем большинстве витаминно-минеральных комплексов.

Магний и поддержка соединительной и костной ткани

Одной из принципиально важных нутрициальных потребностей кости является обеспеченность ее магнием – элементом, регулирующим минерализацию, равномерный рост, гибкость и прочность костной ткани и увеличивающим репаративный потенциал костей. И наоборот, дефицит магния в организме препятствует успешной терапии и профилактике нарушений структуры кости (остеопороз и др.). Среди различных тканей организма основным депо магния является именно костная ткань, помимо этого магний также оказывает существенное влияние на минерализацию и структуру костной ткани – его низкие уровни связаны с низкой костной массой и остеопорозом [5].

Магний является одним из принципиально важных нутриентных факторов, воздействующих на соединительную ткань. Недостаточная обеспеченность магнием является одной из важнейших причин нарушений структуры (дисплазии) соединительной ткани. Систематический анализ взаимосвязей между обеспеченностью клеток магнием и молекулярной структурой соединительной ткани указал на такие молекулярные механизмы воздействия дефицита магния, как ослабление синтеза белков вследствие дестабилизации транспортной РНК, снижение активности гиалуронансинтеаз, повышение активности металлопротеиназ, гиалуронидаз и лизиноксидаз [6]. Следует напомнить, что костная ткань состоит только на 70% из кальциевых соединений, а на 22% из коллагена, 8% составляет водная фракция.

Значение роли магния в поддержании структуры кости связано и с тем, что при хроническом дефиците данного элемента нарушается важнейший аспект минерального обмена костной ткани – отношение Mg:Ca. При его снижении в сторону дефицита магния обменные процессы в кости замедлены, быстрее депонируются токсичные металлы (прежде всего кадмий и свинец). Вследствие накопления токсичных элементов в суставе из-за нарушения пропорции Mg:Ca функция суставов постепенно ухудшается: уменьшается объем движений, происходит деформация суставов конечностей и позвоночника. Эпидемиологические

исследования частоты остеопороза в разных странах показали, что более высокое значение отношения Mg:Ca в питании соответствует более низкой встречаемости остеопороза [7].

В эксперименте диета с очень низким содержанием магния (7% от нормального уровня потребления) приводила к значительной гипомagneмией, гипокальциемии и характерным для остеопороза изменениям костной ткани у цыплят. Дефицит магния приводит к разрежению костной ткани вплоть до образования полостей; компенсация дефицита магния – к восстановлению структуры костной ткани [8].

Более высокое диетарное потребление магния соответствует повышенной минеральной плотности кости (МПК) у мужчин и женщин. В исследовании когорты из 2038 человек оценка диетарного потребления магния по опроснику коррелировала с МПК после поправок на возраст, калорийность диеты, потребление кальция и витамина D, индекс массы тела, курение, алкоголь, физическую активность, использование тиазидных диуретиков и эстрогенсодержащих препаратов ($p=0,05$ – мужчины; $p=0,005$ – женщины) [9].

Материнское питание во время беременности значительно влияет на минеральную плотность костной ткани у детей. Наблюдения за 173 парами мать–ребенок в течение 8 лет после родов показали, что МПК шейки бедра у детей повышалась с повышением диетарной обеспеченности беременной магнием. МПК поясничного отдела позвоночника зависела от обеспеченности беременной магнием, калием, фосфором и калием. Дети, матери которых были адекватно обеспечены указанными минеральными веществами во время беременности, характеризовались значимо большими значениями МПК (шейка бедра – +5,5%, поясничного отдела позвоночника – +12%, всего тела – +7%) [10].

Железо

Помимо того что железо необходимо для поддержания достаточной обеспеченности тканей кислородом, этот микроэлемент также участвует в метаболизме коллагена – основного структурного белка всех видов соединительной ткани, в том числе костной. Хронический дефицит железа в эксперименте приводит к задержке созревания коллагена в бедренной кости и нарушениям фосфорно-кальциевого метаболизма [11]. В эксперименте желездефицитная анемия (ЖДА) приводит к нарушению минерализации и увеличению резорбции кости [12].

По данным крупных клинико-эпидемиологических исследований, ЖДА способствует значительному повышению риска остеопороза и переломов. Например, в лонгитудинальном исследовании 5286 человек (2511 мужчин и 2775 женщин в возрасте 55–74 года) находились под наблюдением в течение 8 лет. Низкие уровни гемоглобина были связаны с когнитивными нарушениями и более низкой костной массой. За время наблюдения у 235 мужчин и 641 женщины был установлен хотя бы один перелом (исключая переломы позвоночника). Уменьшение содержания гемоглобина в крови на одно стандартное отклонение соответствовало повышению риска переломов на 30% у мужчин ($p<0,001$) и 8% – у женщин ($p=0,07$). У мужчин с легкой ЖДА (гемоглобин менее 130 г/л) риск переломов был повышен в 2 раза по сравнению с пациентами с нормальным уровнем гемоглобина [13].

Медь

Медь, как и железо, участвует в модификации определенных лизиновых остатков коллагена и эластина, что имеет важное значение для формирования коллагеновых и эластиновых фибрилл. Одним из факторов, способствующих потере костной массы, являются субклинические дефициты цинка и меди, возникающие вследствие уменьшенного потребления или нарушений всасывания этих микроэлементов в организме. Цинк и медь – принципиально важные кофакторы ферментов, участвующих в синтезе различных молекулярных компонентов матрикса костной ткани. В частности, медь, являясь кофактором фермента лизилоксидазы (ген LOX), имеет важное значение для формирования внутри- и межмолекулярных поперечных связей в коллагене [14].

Недостаток меди у человека и у животных связан с нарушениями роста, остеогенеза и хрупкостью костей, что во многом обусловлено недостаточным количеством этих поперечных сшивок [15]. В эксперименте дефицит меди приводил к нарушению структуры коллагена и снижению таких механических свойств кости, как устойчивость к скручиванию и угловой деформации ($p<0,05$) [16, 17]. Дефицит меди ухудшает формирование сшивок коллагена и приводит к тяжелой патологии костей, легких и сердечно-сосудистой системы [18]. Совместный прием препаратов меди/цинка с препаратами кальция может способствовать значительному снижению всасывания цинка и меди вследствие фармакокинетического антагонизма [19].

Марганец

Марганец – эссенциальный микроэлемент и кофактор более 200 белков, участвующих в столь разнообразных процессах, как кроветворение, иммунитет, энергетический метаболизм и метаболизм соединительной ткани. К клиническим симптомам марганцевого дефицита у беременных относятся дерматиты, инсулинорезистентность, жировой гепатоз, остеопения; последствия дефицита марганца для плода включают нарушения образования хрящевой ткани, аномалии развития скелета. Исследования влияния марганца на развитие и структуру соединительной ткани проводятся с первой половины XX в. [20].

Исследование показало, что эффекты долгосрочного дефицита марганца и меди в диете включают снижение минерализации в сочетании с увеличением резорбции кости [21]. Этот эффект осуществляется за счет падения активности марганецзависимых ферментов, принимающих участие в синтезе глюкозаминогликанов и других углеводных компонентов протеогликанов. К этим ферментам относятся галактозилксилосил глюкуронозилтрансферазы (в биосинтезе таких гликозаминогликанов соединительной ткани, как хондроитин сульфат, дерматан сульфат, гепаран сульфат и гепарин), β -галактозилтрансферазы (участвуют в биохимических модификациях и присоединении глюкозаминогликанов) и N-ацетилгалактозаминилтрансферазы (необходимы для синтеза глюкозаминогликана хондроитин сульфата) [22].

Хронический сочетанный дефицит марганца и меди приводит к снижению активности строящих кость остеобластов, увеличению резорбции костного матрикса и, следовательно, снижению плотности и массы костей. Недостаточность потребления меди и марганца приводит к значительному снижению содержания кальция в костях (180 мг/г, дефицит Mn/Cu и 272 мг/г, контроль). Рентгенограммы плечевых костей указали на присутствие многочисленных очагов повреждения кости как при сочетанном дефиците Mn/Cu, так и глубоком дефиците марганца [21].

В эксперименте диетарный дефицит марганца в течение 25 дней приводил к снижению содержания марганца в кости до 2% от контрольной группы. При этом 88% животных проявляли выраженные признаки остеопороза, причем значительно снижалось поглощение сульфата для синтеза уоновых гликозаминогликанов соединительной ткани вследствие снижения активности ряда марганецзависимых гликозилтрансфераз. Восстановление марганца в диете приводило к быстрому возрастанию его содержания в кости и восстановлению нормальной структуры кости [21].

Кремний

Кремний имеет важное значение для формирования скелета и соединительной ткани, так как необходим для синтеза сиалопротеинов кости. Диетическое потребление кремния ассоциировано с МПК [23]. Наблюдения за Фремингемской когортой ($n=2847$, возраст 30–87 лет) показали, что более высокое диетарное потребление кремния соответствовало более высокой МПК у мужчин и женщин до 50 лет [24].

Стронций

Стронций близок по химическим свойствам к кальцию и включается в состав гидроксиапатита, способствуя суще-

ственному увеличению минеральной плотности костной ткани. Препараты на основе солей стронция снижают риск переломов позвоночника на 41% [25], а риск непозвоноковых переломов – на 15% [26].

Бор и костная ткань

Ультрамикроэлемент бор играет важную роль в метаболизме костной ткани. Ежедневное потребление бора в разных странах колеблется от 0,3 до 41 мг/сут [27]; источником бора является диета, обогащенная фруктами, овощами, орехами и бобовыми.

Обнаружена жизненная необходимость микродоз бора на примере влияния на обмен кальция, фосфора и особенно магния. Бор взаимодействует с гидроксильными группами многих органических соединений, включая сахара, полисахариды, аденозин-5-фосфат, пиридоксин, образуя биологически активные соединения. Бор регулирует активность паратгормона. В организме человека около 20 мг бора. Максимально концентрируется в костях, зубной эмали, почках, легких, лимфатических узлах, печени, мышцах, семенниках, мозге [28].

С фармакологической точки зрения препараты бора характеризуются гипохолестеремическим, противовоспалительным, антионкологическим эффектами. Дефицит бора стимулирует развитие таких состояний, как анемия, остео-, ревматоидный артрит, когнитивная дисфункция, остеопороз, мочекаменная болезнь и нарушение обмена половых гормонов.

Результаты экспериментальных и клинических исследований, проводимых с начала 1960-х годов, показали, что препараты бора являются безопасным и эффективным средством для лечения некоторых форм артрита. Дальнейшие исследования подтвердили важность обеспеченности бором для поддержания структуры кости. Так, костная ткань пациентов с более высоким потреблением бора характеризовалась более высокой механической прочностью. В тех географических регионах, где потребление бора составляет менее 1 мг/сут, заболеваемость артритом колеблется от 20 до 70%, в то время как в регионах с потреблением 3–10 мг/сут – не более 10%. Эксперименты с моделями артрита показали эффективность перорального или внутрибрюшинного введения препаратов бора [29].

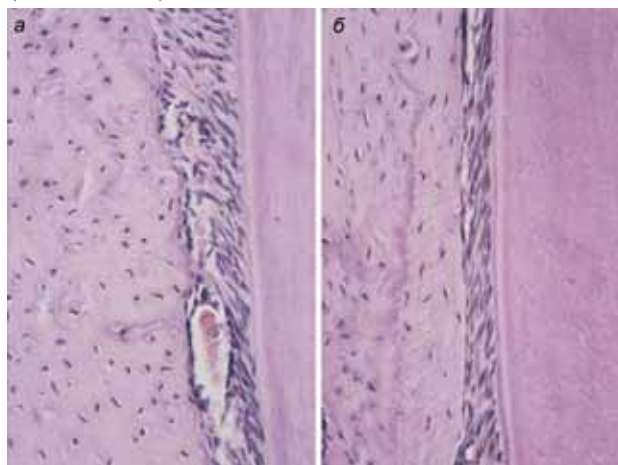
О молекулярно-физиологических механизмах воздействия бора

Бор влияет на активность ряда ферментных каскадов, включая метаболизм стероидных гормонов и гомеостаз кальция, магния и витамина D, также способствуя снижению воспаления, улучшению профиля липидов плазмы и функционирования нейронов [30] (дефицит бора снижает электрическую активность мозга, снижает результаты тестов на двигательную ловкость, внимание и кратковременную память [31]). Бораты могут образовывать сложные эфиры с гидроксильными группами разных соединений, что может являться одним из возможных механизмов осуществления их биологической активности [32]. Повышенное содержание бора в пище увеличивает экспрессию NaBC1 в тощей кишке и понижает в ткани почек [33].

Несмотря на то что детали молекулярных механизмов воздействия бора на физиологические процессы остаются неизвестными, бор оказывает существенное влияние на процессы роста клеток костной ткани и хряща. Так, бор повышает одонтогенную и остеогенную дифференцировку клеток ростка стволовых клеток зубов. Прием пентабората натрия оказывал дозозависимый эффект на активность щелочной фосфатазы и экспрессию генов, связанных с одонтогенезом [34]. Поэтому дефицит бора во время беременности, наряду с дефицитами кальция и других микронутриентов, также будет способствовать нарушениям развития зубов и у беременной, и у ребенка.

Бор дозозависимо влияет на процессы дифференцировки стромальных клеток костного мозга. Концентрации бора в 1, 10 и 100 нг/мл повышали, а уровни более 1000 нг/мл ингибировали дифференцировку клеток ($p < 0,05$). При уровнях бора в 10–100 нг/мл в питательной

Рис. 1. Гистологические образцы альвеолярной (луночной) кости пародонта при разных уровнях потребления бора: а – нормальное потребление бора (3 мг/кг, 9 нед); б – бор-дефицитная диета (0,07 мг/кг, 9 нед).



Примечание. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 400$. При нормальной обеспеченности бором толщина надкостницы выше, и она выстлана зрелыми остеобластами. При дефиците бора толщина надкостницы меньше, и ее поверхность образована незрелыми клетками.

среде культуры клеток костного мозга также повышались уровни белков остеогенеза – остеокальцина, коллагена I типа, белков морфогенеза костей 4, 6 и 7 ($p < 0,05$) [35], а также остеопонтина, сиалопротеина кости (ген BSP), белка Runx2 и др. [36].

Последствия дефицита бора

Экспериментальное исследование эффектов дефицита бора показало, что даже при достаточном содержании кальция в пище недостаток бора приводил к снижению прочности кости. И, наоборот, добавление бора в пищу способствовало повышению прочности костной ткани [37].

Экспериментальная оценка последствий низкого (40 мкг/кг) или достаточного (2 мг/кг) содержания бора в диете в течение 6 нед показала, что дефицит бора снижает фертильность за счет уменьшения числа сайтов, приводящих к успешной имплантации эмбриона, замедления роста blastocysts и увеличения числа тяжелых пороков развития [38].

Дефицит бора в эксперименте приводит к сокращению популяции остеобластов, тормозя формирование пародонта [39]. При приеме бор-дефицитной диеты гистоморфометрические исследования указали на снижение относительного трабекулярного объема кости на 36% к концу 1-й недели и на 63% – через 14 дней эксперимента. К концу 2-й недели эксперимента общая поверхность клеток-остеобластов снизилась на 87%, что говорит о заметном сокращении остеогенеза на фоне дефицита бора [40] (рис. 1).

Биохимические и физиологические последствия дефицита бора и компенсации дефицита были изучены в группе здоровых добровольцев (12 женщин в постменопаузе). Участники сначала принимали бор 0,25 мг/сут на 2000 ккал в течение 119 дней, а затем в 3 мг/сут в течение 48 дней. Добавки бора сокращали потери кальция и магния с мочой и повышали уровни 17β -эстрадиола в сыворотке [41].

Экспериментальные и клинические исследования эффектов компенсации дефицита бора

При приеме внутрь бораты и борная кислота легко и полностью всасываются и быстро распределяются по жидкостям тела посредством пассивной диффузии. Соотношение содержания бора кровь/мягкая ткань составляет 1,0, кровь/кость – 4,0. Период полувыведения боратов составляет приблизительно 21 ч при пероральном или внутривенном введении [32].

В эксперименте дополнение бора к пищевым добавкам кальция и витамина D способствовало нормализации

массы тела, увеличению уровней эстрадиола в плазме крови и повышению прочности ткани бедренной кости [42]. Добавление бора в дозах 4, 10, 30, 50 мг/сут на 1 кг массы тела к обычной диете кроликов (люцерна) дозозависимо увеличивало содержание кальция, магния и фосфора в костях и повышало механическую прочность берцовой кости [43].

Добавление к питьевой воде кальция (210 мг/сут), фтора (0,7 мг/сут) и боратов (1,2 мг/сут) в течение 8 нед приводит к значительному положительному воздействию на механические свойства кости [44]. Добавки бора в пищу (50 мг/кг в виде тетрабората натрия) улучшало параметры состояния позвоночной и бедренной костной массы на фоне регулярной нагрузки на беговой дорожке. При приеме тетрабората натрия длина и масса тела, содержание минералов и плотность, трабекулярный и губчатый объемы бедренных и позвоночных костей были значительно выше ($p < 0,005$) [45].

Дотации бора в эксперименте (борная кислота – 5 мг/кг, 5 нед) усиливают позитивные эффекты эстрогенов на костную ткань у крыс с удаленными яичниками при подкожном введении эстрогенов (30 мкг/кг в сутки). Дотации бора способствовали увеличению содержания кальция, фосфора, магния в кости, повышению трабекулярного объема и плотности кости [46, 47].

Добавление 50 мг/кг бора в пищу для кур приводило к значительному увеличению прочности берцовой и бедренной кости на сдвиг [48], улучшало овогенез [49]. Совместное введение бора и витамина D в эмбрионы кур на фоне дефицита витамина D (0,5 мг бора, 0,3 мкг витамина D, 8 сут эмбриогенеза) улучшало выводимость эмбрионов из яиц, минеральное содержание и плотность кости, активизировало зону роста эпифизарной пластины, обеспечивая тем самым более быстрое формирование кости [50].

Препараты бора могут оказывать противовоспалительное действие. В частности, фруктоборат кальция значительно снижает сывороточные уровни С-реактивного белка, тем самым контролируя воспаление, приводящее к потере минеральной плотности костной ткани [51].

Экскреция бора с мочой в группе здоровых добровольцев ($n=18$) составила 0,4–3,5 мг/сут. Прием препаратов бора в дозе 10 мг/сут в течение 4 нед приводило к 84% увеличению уровней бора в моче. В результате приема добавок бора концентрация эстрадиола в плазме достоверно увеличилась от 52 ± 21 до 74 ± 22 пмоль/л ($p < 0,004$) [52].

Витамины группы В

Витамины В₆ (пиридоксин), В₉ (фолаты) и В₁₂ (цианокобаламин) способствуют нормализации фолатного метаболизма и снижению уровней гомоцистеина плазмы крови. Более высокие уровни гомоцистеина ассоциированы с повышенными хрупкостью костей и частотой переломов, в том числе переломов бедра у пожилых [53]. Наблюдения за группой 702 пожилых участников (65–94 года) в течение четырех лет показали, что более низкие уровни гомоцистеина на фоне дефицита фолатов являются фактором риска остеопороза [54]. Наблюдения за пожилыми участниками Фремингемской когорты ($n=1002$) подтверждают взаимосвязь между дефицитом фолатов и остеопорозом [55]. Риск остеопороза также повышается на фоне дефицита ви-

тамина В₁₂ [56]. В Роттердамском исследовании (более 5 тыс. человек, находившихся под наблюдением в течение 7 лет) снижение риска переломов было связано с более высоким потреблением пиридоксина [57].

Фолат- и витамин В₁₂-зависимая пернициозная анемия также является значимым фактором риска развития остеопороза. Наблюдения показали, что у пациентов с пернициозной анемией риск переломов проксимального отдела бедренной кости был повышен в 1,9 раза, переломов позвоночника – 1,8 раза, а также переломов дистального отдела предплечья – в 3 раза по сравнению с популяционным контролем [58].

Витамин С

Эпидемиологические исследования показали, что более низкое потребление витамина С связано с более быстрыми темпами потери костной массы, а более высокое потребление витамина С – с меньшим количеством переломов [59]. Высокое потребление витамина С в пожилом возрасте (более 300 мг/сут) было ассоциировано со значительно меньшей потерей костной массы по сравнению с более низким потреблением витамина [60, 61]. Наблюдения участников Фремингемской когорты, проводимые в течение 15 лет, показали, что более высокое потребление витамина С в составе витаминно-минеральных комплексов

КАЛЬЦЕМИН Больше, чем кальций!



Содержит кальций, витамин D₃ и остеотропные минералы: цинк, марганец, медь, бор и магний^{1,2}.

Краткая инструкция по применению препарата Кальцемин.

Показания к применению: Профилактика и комплексное лечение остеопороза различного генеза. Для восполнения дефицита кальция и микроэлементов у подростков, у женщин в период беременности и грудного вскармливания.
Противопоказания к применению препарата КАЛЬЦЕМИН: мочекаменная болезнь; гиперкальциемия; гиперкальциурия; повышенная чувствительность к компонентам препарата. **Применение препарата КАЛЬЦЕМИН при беременности и кормлении грудью.** Возможно назначение препарата Кальцемин при беременности и в период лактации по показаниям. При применении в период грудного вскармливания следует учитывать, что колекальциферол и его метаболиты выделяются с грудным молоком. **Применение при нарушениях функции почек.** Противопоказано применение препарата при мочекаменной болезни, гиперкальциурии. **Применение у детей.** Препарат назначают детям старше 5 лет. Особые указания. При применении препарата не следует превышать рекомендованные дозы, т.к. повышенное потребление кальция может угнетать всасывание в кишечнике железа, цинка и других необходимых минералов. **Передозировка.** Симптомы: запоры, тошнота, рвота; возможно также развитие гиперкальциемии и гиперкальциурии, приводящие к накоплению кальция в мягких тканях и необратимым изменениям в почках и сердечно-сосудистой системе. **Лекарственное взаимодействие.** Данные о лекарственном взаимодействии препарата Кальцемин не предоставлены. **Условия отпуска из аптек.** Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска. **Условия и сроки хранения.** Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре от 15° до 30°С. Срок годности – 3 года. РУ П N015890/01 от 30.06.09

Кальцемин: РУ МЗ России П N015890/01 16.10.2009

Кальцемин Адванс: РУ МЗ России П N015747/01 26.05.2009

Рекламный материал для медицинских и фармацевтических работников

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Кальцемин

² Инструкция по медицинскому применению препарата Кальцемин Адванс



150 Years
Science For A Better Life®
150 Лет Науки Для Лучшей Жизни

Поколения лекарственных препаратов кальция		
Поколение	Композиция	Примеры
I	Препараты кальция	Кальция глюконат Кальция карбонат Кальция цитрат Кальция карбонат + кальция лактоглюконат
II	Кальций + витамин D ₃	Кальция карбонат + колекальциферол Кальция гидрофосфат + кальция цитрат + колекальциферол
III	Кальций + витамин D ₃ + синергисты (соли остеотропных минералов)	Кальция карбонат + кальция цитрат + колекальциферол + магний, марганец, медь, цинк, бор (Кальцецин Адванс)



приводило к достоверному снижению частоты переломов бедра ($p<0,04$) и непозвоночных переломов ($p<0,05$) [62]. Употребление витаминов С и Е в составе витаминно-минеральных комплексов достоверно снижало резорбцию кости в соответствии с уровнями С-терминального телопептида, известного биомаркера костного обмена [63].

Витамин К

Витамин К (менахион, филлохинон) необходим для карбоксилирования многих белков и, в частности, остеокальцина – основного структурного белка кости. Дефицит витамина приводит к снижению карбоксилирования остеокальцина и, следовательно, нарушает структуру костной ткани [64]. В рандомизированном исследовании женщины получали 200 мкг/сут филлохинона (витамин К₁), витамина D и кальция, что приводило к более выраженному повышению МПК по сравнению с приемом только кальция и витамина D [65]. Метаанализ семи проведенных в Японии исследований показал, что прием менахинона (витамин К₂) снижает риск переломов позвонков на 60% (отношение шансов – ОШ 0,40; 95% доверительный интервал – ДИ 0,25–0,65), риск переломов бедра – 67% (ОШ 0,23; 95% ДИ 0,12–0,47) и риск непозвоноковых переломов – 71% (ОШ 0,19; 95% ДИ 0,11–0,35) [66].

Каротиноиды

Каротиноиды α-, β-, γ-каротин и β-криптоксантин могут трансформироваться в витамин А, известный фактор роста тканей; каротиноиды ликопин, лютеин, зеаксантин являются антиоксидантами, но в ретинол (витамин А) не трансформируются. По сравнению с женщинами с нормальной МПК более низкие концентрации ликопина и криптоксантина были обнаружены в сыворотке крови женщин с остеопорозом [67]. В исследовании «Инициатива по охране здоровья женщин» более высокие уровни β-каротина были ассоциированы с более высокой МПК [68]. Более высокое потребление каротинов и ликопина снижается частоту переломов на 46% у женщин и 34% – у мужчин при наблюдениях в течение 15 лет в рамках исследования Фремингемской когорты [62].

Флавоноиды

Флавоноид кверцетин является сильным антиоксидантом и тормозит дифференциацию и активность остеокластов [69] – клеток, осуществляющих резорбцию кости [70, 71]. Исследование когорты близнецов показало, что более

высокое потребление кверцетина связано с более высокой МПК позвоночника. Более высокое потребление антоцианина также было положительно ассоциировано с повышением МПК позвоночника, костей таза и бедра [72].

Омега-3-жирные кислоты

Хроническое воспаление нарушает физиологическое протекание процесса ремоделирования кости. В крупномасштабных клинических исследованиях было показано, что более высокие уровни С-реактивного белка, известного маркера воспаления, связаны со сниженной минеральной плотностью костной ткани. Факторы, способствующие снижению уровней С-реактивного белка (т.е. снижающие системное воспаление), также улучшают баланс между резорбцией и формированием кости [51]. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), участвуя в каскаде арахидоновой кислоты и снижая уровни провоспалительных простагландинов, способствуют снижению уровней провоспалительных цитокинов, стимулирующих активацию остеокластов и резорбцию кости [73].

Более высокое диетарное потребление омега-3-ПНЖК соответствует повышению МПК бедра [74] и поясничного отдела позвоночника [75]. Положительная ассоциация была найдена между диетарным потреблением омега-3-ПНЖК и МПК в исследовании группы 78 здоровых добровольцев 16–22 лет [76]. В то же время более высокое соотношение омега-6 к омега-3 при потреблении омега-ПНЖК с пищей стимулирует воспаление и соответствует снижению МПК [77, 78].

Заключение

Возможности абсолютного восполнения дефицитов микроэлементов, необходимых для функционирования костной ткани, существенно расширяются при использовании специальных микронутриентных препаратов. Например, непереносимость лактозы у индивидуального пациента может способствовать возникновению дефицита кальция вследствие ограничений на прием молочных продуктов, так что для этого пациента становится необходимым прием специальных препаратов кальция. В настоящей работе показано, что поддержанию здоровья костной системы способствуют такие микроэлементы, как магний, железо, медь, марганец, кремний, стронций, бор и ряд других микронутриентов: витамины В₆, В₉ (фолаты), В₁₂, С, К, каротиноиды, флавоноиды, омега-3-ПНЖК (рис. 2).

Магний, марганец, медь, цинк и бор принято называть остеотропными минералами. Они способствуют синтезу коллагена и эластина (см. рис. 2). Известно, что костный матрикс на 90% состоит из коллагена [79], который, в свою очередь, входит не только в состав костной ткани, но и всех соединительных тканей, включая суставные связки и кожный покров.

Следует отметить, что для микронутриентной коррекции используют разные поколения препаратов (см. таблицу). К I поколению препаратов магния принято относить неорганические композиции: карбонат кальция, оксиды, сульфат, хлорид и т.д.; ко II – органические соли кальция и синергидных микроэлементов: цитрат кальция, оротат магния, пироглутамат магния, глицинат меди. Биодоступность органических солей магния почти на порядок выше, чем неорганических. Кроме того, неорганические формы элементов (сульфат цинка, карбонат кальция, оксид магния и др.) хуже переносятся и чаще дают диспептические

осложнения (диарея, рвота, рези в животе). К III поколению относятся препараты на основе органических солей кальция и микроэлементов в сочетании с такими синергистами, как витамин D, изофлавоны сои и другие растительные экстракты. Компоненты препаратов III поколения не только имеют высокую биодоступность, но и способствуют улучшению усвоения кальция в организме.

Литература

- Zofkova I, Nemcikova P, Matucha P. Trace elements and bone health. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51 (8): 1555–61.
- Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Vitamin D and vascular calcification. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18 (1): 41–6.
- Schaafsma A, de Vries PJ, Saris WH. Delay of natural bone loss by higher intakes of specific minerals and vitamins. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2001; 41 (4): 225–49.
- Lakshkar NJ, Lee IH, Kim HW et al. Bone formation controlled by biologically relevant inorganic ions: role and controlled delivery from phosphate-based glasses. *Adv Drug Deliv Rev* 2013; 65 (4): 405–20.
- De Francisco AL, Rodriguez M. Magnesium – its role in CKD. *Nefrologia* 2013; 33 (3): 389–99.
- Торишин ИЮ, Громова ОА. Молекулярные механизмы дефицита магния в недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Рос. мед. журн.* 2008; 2: 62–7.
- Swaminathan R. Nutritional factors in osteoporosis. *Int J Clin Pract* 1999; 53 (7): 540.
- Partier R, Hioco D, Leblanc R. Metabolism of magnesium and its relation to that of calcium. I. Apropos of a study of magnesium balance in the normal man, in osteopathies and nephropathies. *Rev Fr Endocrinol Clin* 1963; 4: 93–135.
- Ryder KM, Shorr RI, Bush AJ et al. Magnesium intake from food and supplements is associated with bone mineral density in healthy older white subjects. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1875–80.
- Jones G, Riley MD, Dwyer T. Maternal diet during pregnancy is associated with bone mineral density in children: a longitudinal study. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54 (10): 749–56.
- Smoliar VI. Effect of iron-deficient diets on the formation of bone tissue. *Vopr Pitan* 1984; 5: 55–9.
- Diaz-Castro J, Lopez-Frias MR, Campos MS et al. Severe nutritional iron-deficiency anaemia has a negative effect on some bone turnover biomarkers in rats. *Eur J Nutr* 2012; 51 (2): 241–7.
- Jorgensen L, Skjelbakken T, Locher ML et al. Anemia and the risk of non-vertebral fractures: the Tromso Study. *Osteoporos Int* 2010; 21 (10): 1761–8.
- Kaitila I, Peltonen L, Kuivaniemi H et al. A skeletal and connective tissue disorder associated with lysyl oxidase deficiency and abnormal copper metabolism. *Prog Clin Biol Res* 1982; 104: 307–15.
- Smoliar VI, Binashevskii EV. Effect of copper deficiency on growth and bone tissue formation. *Vopr Pitan* 1988; 6: 28–32.
- Jonas J, Burns J, Abel EW et al. Impaired mechanical strength of bone in experimental copper deficiency. *Ann Nutr Metab* 1993; 37 (5): 245–52.
- Opsahl W, Zeronian H, Ellison M et al. Role of copper in collagen cross-linking and its influence on selected mechanical properties of chick bone and tendon. *J Nutr* 1982; 112 (4): 708–16.
- O'Dell BL. Roles for iron and copper in connective tissue biosynthesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1981; 294 (1071): 91–104.
- Lowe NM, Fraser WD, Jackson MJ. Is there a potential therapeutic value of copper and zinc for osteoporosis? *Proc Nutr Soc* 2002; 61 (2): 181–5.
- Gallup WD, Norris LC. The essentialness of manganese for the normal development of bone. *Science* 1938; 87 (2245): 18–9.
- Strause LG, Hegenauer J, Saltman P et al. Effects of long-term dietary manganese and copper deficiency on rat skeleton. *J Nutr* 1986; 116 (1): 135–41.
- Керимкулова Н.В., Торишин ИЮ, Громова ОА. и др. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов синергидного воздействия железа, марганца и меди на соединительную ткань. *Гинекология*. 2012; 6: 51–60.
- Jugdaohsingh R. Silicon and bone health. *J Nutr Health Aging* 2007; 11: 99–110.
- Jugdaohsingh R, Tucker KL, Qiao N et al. Dietary silicon intake is positively associated with bone mineral density in men and premenopausal women of the Framingham Offspring cohort. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 297–307.
- Meunier PJ, Roux C, Seeman E et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459–68.
- Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1687–95.
- Nagbii MR, Samman S. The role of boron in nutrition and metabolism. *Prog Food Nutr Sci* 1993; 17 (4): 331–49.
- Ребров В.Г., Громова ОА. Витамины, макро- и микроэлементы. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2008.
- Neunham RE. Essentiality of boron for healthy bones and joints. *Environ Health Perspect* 1994; (Suppl. 102): 83–5.
- Devirian TA, Volpe SL. The physiological effects of dietary boron. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2003; 43 (2): 219–31.
- Penland JG. The importance of boron nutrition for brain and psychological function. *Biol Trace Elem Res* 1998; 66 (1–3): 299–317.
- Murray FJ. A comparative review of the pharmacokinetics of boric acid in rodents and humans. *Biol Trace Elem Res* 1998; 66 (1–3): 331–41.
- Liao SF, Monague JS, Lindemann MD et al. Dietary supplementation of boron differentially alters expression of borate transporter (NaBCI) mRNA by jejunum and kidney of growing pigs. *Biol Trace Elem Res* 2011; 143 (2): 901–12.
- Tasli PN, Dogan A, Demirci S, Sabin F. Boron enhances odontogenic and osteogenic differentiation of human tooth germ stem cells (bTGSCs) in vitro. *Biol Trace Elem Res* 2013; 153 (1–3): 419–27.
- Ying X, Cheng S, Wang W et al. Effect of boron on osteogenic differentiation of human bone marrow stromal cells. *Biol Trace Elem Res* 2011; 144 (1–3): 306–15.
- Hakki SS, Bozkurt BS, Hakki EE. Boron regulates mineralized tissue-associated proteins in osteoblasts (MC3T3-E1). *J Trace Elem Med Biol* 2010; 24 (4): 243–50.
- Nagbii MR, Torkaman G, Mofid M. Effects of boron and calcium supplementation on mechanical properties of bone in rats. *Biofactors* 2006; 28 (3–4): 195–201.
- Lamoue I, Taubeneck MW, Muniz J et al. Assessing the effects of low boron diets on embryonic and fetal development in rodents using in vitro and in vivo model systems. *Biol Trace Elem Res* 1998; 66 (1–3): 271–98.
- Gorustovich AA, Steimetz T, Nielsen FH, Guglielmotti MB. A histomorphometric study of alveolar bone modelling and remodelling in mice fed a boron-deficient diet. *Arch Oral Biol* 2008; 53 (7): 677–82.
- Gorustovich AA, Steimetz T, Nielsen FH, Guglielmotti MB. Histomorphometric study of alveolar bone healing in rats fed a boron-deficient diet. *Anat Rec (Hoboken)* 2008; 291 (4): 441–7.
- Nielsen FH. Biochemical and physiologic consequences of boron deprivation in humans. *Environ Health Perspect* 1994; (Suppl. 102): 59–63.
- Nagbii MR, Ebrabimpour Y, Darvishi P et al. Effect of consumption of fatty acids, calcium, vitamin D and boron with regular physical activity on bone mechanical properties and corresponding metabolic hormones in rats. *Indian J Exp Biol* 2012; 50 (3): 223–31.
- Hakki SS, Dundar N, Kayis SA et al. Boron enhances strength and alters mineral composition of bone in rabbits fed a high energy diet. *J Trace Elem Med Biol* 2013; 27 (2): 148–53.
- Ghanizadeh G, Babaei M, Nagbii MR et al. The effect of supplementation of calcium, vitamin D, boron, and increased fluoride intake on bone mechanical properties and metabolic hormones in rat. *Toxicol Ind Health* 2014; 30 (3): 211–7.
- Rico H, Crespo E, Hernandez ER et al. Influence of boron supplementation on vertebral and femoral bone mass in rats on strenuous treadmill exercise. A morphometric, densitometric, and histomorphometric study. *J Clin Densitom* 2002; 5 (2): 187–92.
- Sheng MH, Taper LJ, Veit H et al. Dietary boron supplementation enhanced the action of estrogen, but not that of parathyroid hormone, to improve trabecular bone quality in ovariectomized rats. *Biol Trace Elem Res* 2001; 82 (1–3): 109–23.
- Sheng MH, Taper LJ, Veit H et al. Dietary boron supplementation enhances the effects of estrogen on bone mineral balance in ovariectomized rats. *Biol Trace Elem Res* 2001; 81 (1): 29–45.
- Wilson JH, Ruszler PL. Effects of boron on growing pullets. *Biol Trace Elem Res* 1997; 56 (3): 287–94.
- Qin X, Klandorf H. Effect of dietary boron supplementation on egg production, shell quality, and calcium metabolism in aged broiler breeder hens. *Poult Sci* 1991; 70 (10): 2131–8.
- King N, Odom TW, Sampson HW, Yersin AG. The effect of in ovo boron supplementation on bone mineralization of the vitamin D-deficient chicken embryo. *Biol Trace Elem Res* 1991; 31 (3): 223–33.
- Scorei ID, Scorei RI. Calcium fructoborate helps control inflammation associated with diminished bone health. *Biol Trace Elem Res* 2013; 155 (3): 315–21.
- Nagbii MR, Samman S. The effect of boron supplementation on its urinary excretion and selected cardiovascular risk factors in healthy male subjects. *Biol Trace Elem Res* 1997; 56 (3): 273–86.
- Gjesdal CG, Vollset SE, Ueland PM et al. Plasma total homocysteine level and bone mineral density: the Hordaland Homocysteine Study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 88–94.

54. Ravaglia G, Forti P, Maioli F et al. Folate, but not homocysteine, predicts the risk of fracture in elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 1458–62.
55. McLean RR, Jacques PF, Selhub J et al. Plasma B vitamins, homocysteine, and their relation with bone loss and hip fracture in elderly men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2206–12.
56. Tucker KL, Hamman MT, Qiao N et al. Low plasma vitamin B12 is associated with lower BMD: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 152–8.
57. Baines M, Kredan MB, Davison A et al. The association between cysteine, bone turnover, and low bone mass. *Calcif Tissue Int* 2007; 81: 450–4.
58. Goeris JB, Kim CH, Atkinson EJ et al. Risk of fractures in patients with pernicious anemia. *J Bone Miner Res* 1992; 7 (5): 573–9.
59. New SA, Bolton-Smith C, Grubb DA, Reid DM. Nutritional influences on bone mineral density: a cross-sectional study in premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1831–9.
60. Tucker KL, Chen H, Hamman MT et al. Bone mineral density and dietary patterns in older adults: the Framingham Osteoporosis Study. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 245–52.
61. Sabni S, Hamman MT, Gagnon D et al. High vitamin C intake is associated with lower 4-year bone loss in elderly men. *J Nutr* 2008; 138: 1931–8.
62. Sabni S, Hamman MT, Blumberg J et al. Protective effect of total carotenoid and lycopene intake on the risk of hip fracture: a 17-year follow-up from the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1086–94.
63. Pasco JA, Henry MJ, Wilkinson LK et al. Antioxidant vitamin supplements and markers of bone turnover in a community sample of nonsmoking women. *J Womens Health (Larchmt)* 2006; 15: 295–300.
64. Binkley N, Harke J, Krueger D et al. Vitamin K treatment reduces undercarboxylated osteocalcin but does not alter bone turnover, density, or geometry in healthy postmenopausal North American women. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 983–91.
65. Bolton-Smith C, McMurdo ME, Paterson CR et al. Two year randomized controlled trial of vitamin K₁ (phylloquinone) and vitamin D₃ plus calcium on the bone health of older women. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 509–19.
66. Cockayne S, Adamson J, Lambam-New S et al. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1256–61.
67. Yang Z, Zhang Z, Penniston KL et al. Serum carotenoid concentrations in postmenopausal women from the United States with and without osteoporosis. *Int J Vitam Nutr Res* 2008; 78: 105–11.
68. Wolf RL, Cauley JA, Pettinger M et al. Lack of a relation between vitamin and mineral antioxidants and bone mineral density: results from the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 581–8.
69. Woo JT, Nakagawa H, Notoya M et al. Quercetin suppresses bone resorption by inhibiting the differentiation and activation of osteoclasts. *Biol Pharm Bull* 2004; 27: 504–9.
70. Boots AW, Haenen GR, Bast A. Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical. *Eur J Pharmacol* 2008; 585: 325–37.
71. Wattel A, Kamel S, Prouillet C et al. Flavonoid quercetin decreases osteoclastic differentiation induced by RANKL via a mechanism involving NF kappa B and AP-1. *J Cell Biochem* 2004; 92: 285–95.
72. Hardcastle AC, Aucott L, Reid DM, Macdonald HM. Associations between dietary flavonoid intakes and bone health in a Scottish population. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 941–7.
73. Miggiano GA, Gagliardi L. Diet, nutrition and bone health. *Clin Ter* 2005; 156 (1–2): 47–56.
74. Salari P, Rezaie A, Larjani B, Abdollahi M. A systematic review of the impact of n-3 fatty acids in bone health and osteoporosis. *Med Sci Monit* 2008; 14: 37–44.
75. Jarvinen R, Tuppurainen M, Erkkila AT et al. Associations of dietary polyunsaturated fatty acids with bone mineral density in elderly women. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66: 496–503.
76. Hogstrom M, Nordstrom P, Nordstrom A. n-3 Fatty acids are positively associated with peak bone mineral density and bone accrual in healthy men: the NO2 Study. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 803–7.
77. Eriksson S, Mellstrom D, Strandvik B. Fatty acid pattern in serum is associated with bone mineralisation in healthy 8-year-old children. *Br J Nutr* 2009; 102: 407–12.
78. Weiss LA, Barrett-Connor E, von Mublen D. Ratio of n-6 to n-3 fatty acids and bone mineral density in older adults: the Rancho Bernardo Study. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 934–8.
79. Дыдыкина И.С., Дыдыкина П.С., Алексеева О.Г. Вклад микроэлементов (меди, марганца, цинка, бора) в здоровье кости: вопросы профилактики и лечения остеопении и остеопороза. *Эффективная фармакотерапия*. 2013; 38.

Пленум Российского общества акушеров-гинекологов



- ▶ ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- ▶ Российское общество акушеров-гинекологов
- ▶ Министерство здравоохранения Краснодарского края
- ▶ Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»



VII
Региональный
научный форум



Геленджик
Кемпински Гранд Отель
25–27 июня 2014

Мать и дитя