

Кальций и его синергисты в контексте перименопаузы

О.А.Громова, И.Ю.Торшин

Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление», Москва, Российская Федерация

Нарушения метаболизма костной ткани при менопаузе, возникающие на фоне падения уровней эстрогенов, стимулируют раннее развитие остеопении и остеопороза. Нарушения гомеостаза костной ткани при менопаузе происходят в сложном контексте, включающем (1) нарушения метаболизма других видов соединительной ткани (в частности, суставов, связок, кожи и ее придатков), (2) сложный гормональный дисбаланс (в т.ч. инсулинорезистентность), (3) недостаточную обеспеченность остеотропными макро- и микроэлементами (кальций, магний, медь, цинк, бор и др.). Измерения уровней этих элементов в крови являются информативными биомаркерами оценки состояния кости у пациенток, а восполнение дефицитов этих элементов – эффективной терапевтической стратегией для остеопороза и других нарушений структуры соединительной ткани у женщин в перименопаузе.

Ключевые слова: менопауза, гомеостаз кости, остеопения, остеопороз, Кальцемин Адванс

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю. Кальций и его синергисты в контексте перименопаузы. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2023; 22(6): 73–82. DOI: 10.20953/1726-1678-2023-6-73-82

Calcium and its synergists in the context of perimenopause

O.A.Gromova, I.Yu.Torshin

Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences,
Moscow, Russian Federation

Bone metabolism disorders during menopause, which occur against the background of decreasing estrogen levels, stimulate the early development of osteopenia and osteoporosis. Bone homeostasis disorders in menopause may be impacted by a variety of causes, including (1) metabolic disorders of other types of connective tissue (in particular, joints, ligaments, skin and its appendages), (2) complex hormonal imbalance (including insulin resistance), (3) deficiency of osteotropic macro- and microelements (calcium, magnesium, copper, zinc, boron, etc.). Measurements of blood levels of these elements are informative biomarkers for assessing bone health in patients, and supplementation with these elements is an effective therapeutic strategy for osteoporosis and other connective tissue disorders in perimenopausal women.

Key words: menopause, bone homeostasis, osteopenia, osteoporosis, Calcemin Advance

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Yu. Calcium and its synergists in the context of perimenopause. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2023; 22(6): 73–82. (In Russian). DOI: 10.20953/ 1726-1678-2023-6-73-82

Менопауза, которая обычно наступает в возрасте 50–55 лет, связана с падением уровней эстрогенов в крови вследствие истощения фолликулов яичников. Эстрогены синтезируются в основном яичниками и отчасти периферическими тканями (включая кожу и жировую ткань). Эстрогены хорошо известны своей ролью в росте и регуляции фибробластов. Соответственно, в перименопаузе повышается риск снижения минеральной плотности костей (МПК) и остеопороза, нарушений углеводного и жирового обмена, нарушений слюноотделения и патологий пародонта, характерных нарушений структуры кожи и ее придатков (инволюция кожи, ухудшение структуры и густоты волос, истончение

буккального эпителия), сердечно-сосудистой патологии и др. [1]. Эти изменения тесно связаны с падением уровней эстрогенов и с уровнями кальция, магния, меди, цинка в крови [2]. Поэтому и нарушения структуры кожи и ее придатков, и показатели минерального состава слюны следует рассматривать как перспективные биомаркеры постменопаузального остеопороза.

Кожа – эстроген-зависимый и эстроген-синтезирующий орган. В перименопаузе происходит снижение синтеза гиалуроновой кислоты, коллагена и эластина в фибробластах. При этом повышается активность металлопротеиназ и других ферментов, разрушающих коллаген, эластин и гелевую

Для корреспонденции:

Громова Ольга Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук

Адрес: 119333, Москва, ул. Вавилова, 42

Телефон: (499) 135-2489

E-mail: unesco.gromova@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7663-710X

SPIN-код: 6317-9833, Author ID: 94901, Scopus Author ID: 7003589812

Статья поступила 09.11.2023, принята к печати 25.12.2023

For correspondence:

Olga A. Gromova, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Federal Research Centre "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences

Address: 42 Vavilov str., Moscow, 119333, Russian Federation

Phone: (499) 135-2489

E-mail: unesco.gromova@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7663-710X

SPIN-код: 6317-9833, Author ID: 94901, Scopus Author ID: 7003589812

The article was received 09.11.2023, accepted for publication 25.12.2023

среду соединительной ткани (которая удерживает нутриенты и молекулы воды). В результате кожа «сохнет», деформируется, начинает «провисать» [3]. Внутренние и внешние признаки старения кожи зависимы от качества коллагена, эластина, гелевой основы соединительной ткани. В свою очередь, на структуре соединительной ткани влияет гормональный баланс, состояние метаболизма меди, марганца, цинка, магния, витамина D₃, кальция и других микронутриентов. Эстрогены участвуют в регуляции цикла роста волос, поэтому у женщин в постменопаузе наблюдается уменьшение количества активных волосяных фолликулов [4]. Выпадение волос по женскому типу и лобная фиброзирующая алопеция достоверно ассоциированы и с перименопаузой, и с остеопорозом [2].

Снижение уровней эстрогенов, МПК и кальция ассоциированы с потерей альвеолярной кости верхней и нижней челюстей. Достаточные уровни эстрогенов, оказывая антирезорбтивное действие на ткани пародонта, стимулируя метаболизм фибробластов десен, являются защитным фактором от пародонтита. Женщины в постменопаузе, получавшие заместительную эстрогенную терапию по поводу постменопаузального остеопороза, впоследствии характеризовались меньшей распространенностью тяжелого пародонтита, чем контрольная группа женщин, не получавших такого лечения [1].

Синдром сухости и жжения во рту – многофакторное заболевание, поражающее примерно 10–40% женщин в перименопаузе и связанное с нарушениями состава слюны. Адекватный состав слюны необходим для поддержания здоровья полости рта, защиты пародонта, облегчения пищеварения и обеспечения антибактериальной защиты. Слюнные железы реагируют на падение циркулирующих в крови эстрогенов. В результате в постменопаузе скорость слюноотделения становятся ниже, что предрасполагает к образо-

ванию зубного налета, инфекциям полости рта (кандидоз и др.) и нарушениям распознавания вкуса. Исследуются взаимосвязи между зубным налетом и микробиомом слюны у женщин в пре- и постменопаузе [1]. Минеральный состав слюны также подвержен изменениям во время менопаузы (включая повышение концентрации кальция в слюне, снижение магния), что может привести к более быстрой минерализации атеросклеротических бляшек и повышенному риску пародонтита [2, 5].

В настоящей работе рассмотрены результаты систематического анализа данного комплекса вопросов, включая молекулярные механизмы кальция и костной ткани, роль кальция в поддержке структуры других видов соединительной ткани, уровни кальция как биомаркеры резорбции кости и коморбидных состояний, результаты экспериментальных и клинических исследований препаратов кальция для терапии/профилактики остеопороза, а также остеотропные свойства магния, меди, марганца и бора.

Молекулярные механизмы кальция и костная ткань

Кальций является интегральным компонентом организма человека, и недостаток его потребления приводит к многочисленным сбоям в физиологической активности практически всех типов клеток и всех видов тканей. Принято считать, что «основную ролью» кальция является «поддержка кости». Однако подобного рода утверждения отражают комплекс глубоких заблуждений, наглядно иллюстрируемых фразой вроде «главное в автомобиле – металл» (или «бензин», или «мотор», или «коробка передач» и т.д.) [6].

На самом деле, в протеоме человека найдено 2150 кальций-зависимых белков и ферментов, активность которых в условиях дефицита кальция значительно снижена. Систематический биоинформационный анализ молекулярно-физиологических ролей этих кальций-зависимых бел-

Таблица. Кальций-зависимые белки, падение активности которых связано с нарушениями метаболизма костной ткани
Table. Calcium-dependent proteins whose activity decline is associated with bone metabolism disorders

Ген / Gene	Белок / Protein	Функция белка / Protein function
ASPN	Белок 1 ассоциированный с периодонтальным лигаментом / Periodontal ligament-associated protein 1	Регулирует минерализацию периодонтального лигамента, принципиально важен для активности трансформирующего фактора роста. Генетические дефекты ассоциированы с повышенным риском остеоартрита и резорбции кости, приводят к патологии межпозвонковых дисков / Regulates periodontal ligament mineralization, fundamentally important for transforming growth factor activity. Gene defects are associated with high risk of osteoarthritis and bone resorption and lead to intervertebral disc pathology
DUOX2	Тироид оксидаза / Dual oxidase 2 (thyroid oxidase 2)	Синтезирует перекись водорода для синтезатиroidных гормонов ферментов тироидной пероксидазы. Дефекты гена приводят к дисморфогенезу щитовидной железы и нарушениям структуры костей / Generates hydrogen peroxide utilized by thyroid peroxidase for the biosynthesis of thyroid hormones. Gene defects result in thyroid dysmorphogenesis and bone structure abnormalities
FBN2	Фибриллин 2 / Fibrillin 2	Структурный компонент эластиновых волокон соединительной ткани. Нарушения активности приводят к дисплазии соединительной ткани (арахнодактилия, сколиоз) / Structural component of connective tissue elastic fibers. Activity disorders lead to connective tissue dysplasia (arachnodactyly, scoliosis)
MGP	Матричный Gla-белок / Matrix Gla protein	Ассоциирован с матричной основой кости и хряща / Associated with bone and cartilage matrix
NELL1	Протеинкиназа C-связывающий белок / Protein kinase C-binding protein	Регулирует рост и дифференциацию остеобластов, принимает участие в минерализации кости / Regulates growth and differentiation of osteoblasts, participates in bone mineralization
BGLAP	Остеокальцин / Osteocalcin	Составляет 1-2% массы кости, связывается с апатитом и кальцием / Constitutes 1-2% of the total bone protein, binds to apatite and calcium
SULF1 SULF2	Внеклеточные сульфатазы / Extracellular sulfatases	Удаляет сульфат-группы с глюкозаминового гелевой (проотеингликановой) основы соединительной ткани (гепаран сульфат протеогликаны) / Remove 6-O-sulfate groups from heparan sulfate proteoglycans (HSPGs)
THBS3	Тромбоспондин 3 / Thrombospondin 3	Белок клеточной адгезии, опосредует взаимодействия клеток с матрицей соединительной ткани кости. Связывает фибриноген, фибронектин, ламинин, коллаген типа V / Protein involved in cell adhesion, mediates cell-to-cell and cell-to-matrix interactions. Binds to fibrinogen, fibronectin, laminin, type V collagen

ков протеома показал, что для нарушения обмена кальция характерны не только остеопороз, но и патологии гемостаза и крови, нарушения развития различных органов, дисфункции щитовидной и паращитовидной железы, дисплазия соединительной ткани, гипертония, атеросклероз, инсулинорезистентность, нарушения функции почек. Показаны перспективы исследований ноотропных, нейропротекторных, гемостатических ролей кальция и применения препаратов кальция в терапии болезней зависимости, аритмии, нарушений иммунитета, воспаления и аллергических реакций [7]. Ионы кальция принимают значительное участие в процессах межклеточной адгезии и формирования структуры соединительной ткани, регуляции клеточного апоптоза и воспаления, синаптической трансмиссии и роста аксонов.

Вкратце, в сложнейших каскадах внутриклеточной передачи сигналов, кальций выступает в качестве эссенциального передатчика сигнала (так называемого «вторичного мессенджера»). Внутри клеток имеются специальные компартменты – хранилища кальция, которые высвобождают Ca^{2+} при передаче внутриклеточного сигнала, мышечном сокращении и других кальций-зависимых процессах. В частности, проведенный анализ позволил идентифицировать Са-зависимые белки (таблица), активность которых падает на фоне дефицита кальция, что стимулирует формирование нарушений метаболизма кости.

Поскольку абсорбция кальция в кишечнике регулируется 1,25-дигидроксивитамином D_3 ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), то в препараты на основе солей кальция часто добавляют различные производные витамина D_3 : холекальциферол и др. Молекула $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ взаимодействует с рецептором витамина D_3 (VDR) в эпителии кишечника. Когда потребление кальция с пищей низкое, абсорбция кальция увеличивается за счет активации VDR. При высоком потреблении кальция с пищей ионы Ca^{2+} всасываются, главным образом, через каналы транспорта кальция в эпителиоцитах. На всасывание кальция влияют многие факторы, включая уровни экспрессии VDR, клаудина, растворимость форм кальция и др. [8].

Кальций и поддержка структуры соединительной ткани

Проведенный биоинформационный анализ кальций-зависимого сегмента протеома человека [9] указал на значительное количество (более 200) кальций-зависимых белков, активность которых принципиально важна именно для поддержания структуры соединительной ткани. Один из наиболее важных примеров – белки-рецепторы факторов роста фибробластов (FGF). FGF индуцируют клеточное деление остеобластов [10]. Анализ генома человека показал наличие более 20 генов FGF. Белки FGF связываются рецепторами FGF (FGFR) 4 различных типов. Сигнальный каскад FGFR достаточно сложен и включает взаимодействия десятков ферментов и других белков. Активность многих из этих ферментов зависит от определенных нутриентных кофакторов – прежде всего кальция, магния, цинка, холина и витамина B_9 (мио-инозитол) [11].

Достаточный уровень биосинтеза коллагена является одним из важнейших показателей нормофизиологического

метаболизма соединительной ткани. Из фундаментальных и клинических исследований известно, что повышение уровня внеклеточного кальция стимулирует синтез/секрецию коллагенов. Системно-биологический анализ кальций-зависимых белков протеома человека позволил сделать вывод, что релевантные молекулярные механизмы воздействия ионов кальция на биосинтез коллагена поддерживаются Са-чувствительным рецептором (CASR) и костным морфогенетическим белком-4 (BMP4). Экспрессия CASR в хрящевой и костной ткани непосредственно регулирует скелетный гомеостаз и метаболизм соединительной ткани. CASR является физиологическим регулятором роста, дифференцировки и выживания фибробластов, остеобластов и остеокластов. Эти клетки производят все компоненты соединительной ткани: коллагеновые волокна, эластиновые волокна и протеингликаны гелеобразной среды. Стимулирование CASR деления фибробластов и остеобластов неизбежно связано с повышением общего уровня активности клеток соединительной ткани, в т.ч. более активным биосинтезом коллагена. Костный морфогенетический белок 4 индуцирует образование хряща и кости, участвует в развитии зубов, формировании конечностей и заживлении переломов [7].

Повышение уровня внеклеточного кальция стимулирует увеличение числа остеобластов и ингибирует образование остеокластов посредством воздействия на уровни экспрессии костных морфогенетических белков. Кроме того, метаболизм соединительной ткани вообще и биосинтез коллагена в частности нуждается в поддержке определенными «остеотропными» микронутриентами. В частности, процесс биосинтеза коллагена нуждается в ионах Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Cu^+ как кофакторах соответствующих ферментов. Анализ также показал нежелательные эффекты препаратов «блокаторы кальциевых каналов», которые ингибируют синтез коллагена I типа и его секрецию фибробластами. Проведенный анализ указывает на перспективные пути повышения эффективности препаратов кальция для нутрициальной поддержки костного метаболизма. Улучшение биосинтеза коллагена – необходимое условие для восстановления структуры кости при срастании переломов, регенерации кости при постменопаузальном, лекарственном остеопорозе, а также при других нарушениях целостности кости [7].

Уровни кальция как биомаркеры резорбции кости и коморбидных состояний

В качестве биомаркеров резорбции кости используются уровни кальция, витамина D_3 , пептидов коллагена, щелочной фосфатазы и др. Однако не все эти биомаркеры позволяют объективно характеризовать состояние костной ткани. Например, корреляционный анализ фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и С-концевых сшитых телопептидов коллагена I типа в менопаузе показал достаточно сложную закономерность. В исследование были включены 164 женщины в перименопаузе, разделенные на три группы: младше 40 лет, 40–50 лет и старше 50 лет. Уровни С-концевых поперечно-сшитых телопептидов коллагена типа I (СТх) различались среди разных возрастных групп, причем уровень увеличивался с увеличением возраста. Уровень ФСГ положительно коррелировал с уровнем СТх ($p < 0,05$) как у жен-

щин до 40 лет, так и у женщин 40–50 лет и не коррелировал у женщин старше 50 лет [12]. Поэтому перспективен поиск новых биомаркеров остеопороза, основанных на более детальном анализе содержания различных форм кальция в биосубстратах.

В частности, измерение уровня кальция в слюне – перспективный скрининговый биомаркер остеопороза в постменопаузе. Средний уровень кальция в слюне – $3,20 \pm 0,72$ мкг/мл, но в постменопаузе он был существенно выше – $7,5 \pm 0,90$ мкг/мл ($p = 0,001$). У участниц всех трех групп уровни кальция в слюне отрицательно коррелировали с МПК и с концентрацией эстрогенов в сыворотке крови [13].

Соотношение изотопов кальция $^{44}\text{Ca}/^{42}\text{Ca}$ в крови и моче – весьма перспективный биомаркер для скрининговой диагностики остеопороза, более чувствительный, чем повсеместно используемые уровни «ионизированного» кальция. Женщинам в постменопаузе ($n = 80$, 50–75 лет) была проведена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА),

и результаты для 14 (18%) пациенток соответствовали стандартным диагностическим критериям остеопороза. Значения пропорций $^{44}\text{Ca}/^{42}\text{Ca}$ в крови ($p < 0,001$) и моче ($p = 0,004$) значимо различались у женщин с остеопорозом и без него (в крови: $-0,99 \pm 0,10$ и $-0,84 \pm 0,14$; в моче: $+0,10 \pm 0,21$ и $+0,35 \pm 0,33$ соответственно). В то же время концентрация кальция в крови не показала статистически достоверных различий между группами (без остеопороза: $2,39 \pm 0,10$ ммоль/л, остеопороз: $2,43 \pm 0,10$ ммоль/л, $p = 0,12$). Более того, значения пропорций $^{44}\text{Ca}/^{42}\text{Ca}$ в крови и в моче статистически значимо ($p = 0,031$) коррелировали с результатами измерения МПК методом ДРА, подтверждая тем самым, что обе пропорции изотопов $^{44}\text{Ca}/^{42}\text{Ca}$ являются биомаркерами остеопороза. Соотношения изотопов кальция также коррелировали и с другим биомаркерами, связанными с минерализацией и деминерализацией костной ткани (Са в моче, Са/креатинин в моче, С-реактивный белок и пептиды коллагена СТХ/P1NP в крови). Пороговые значения для распознавания

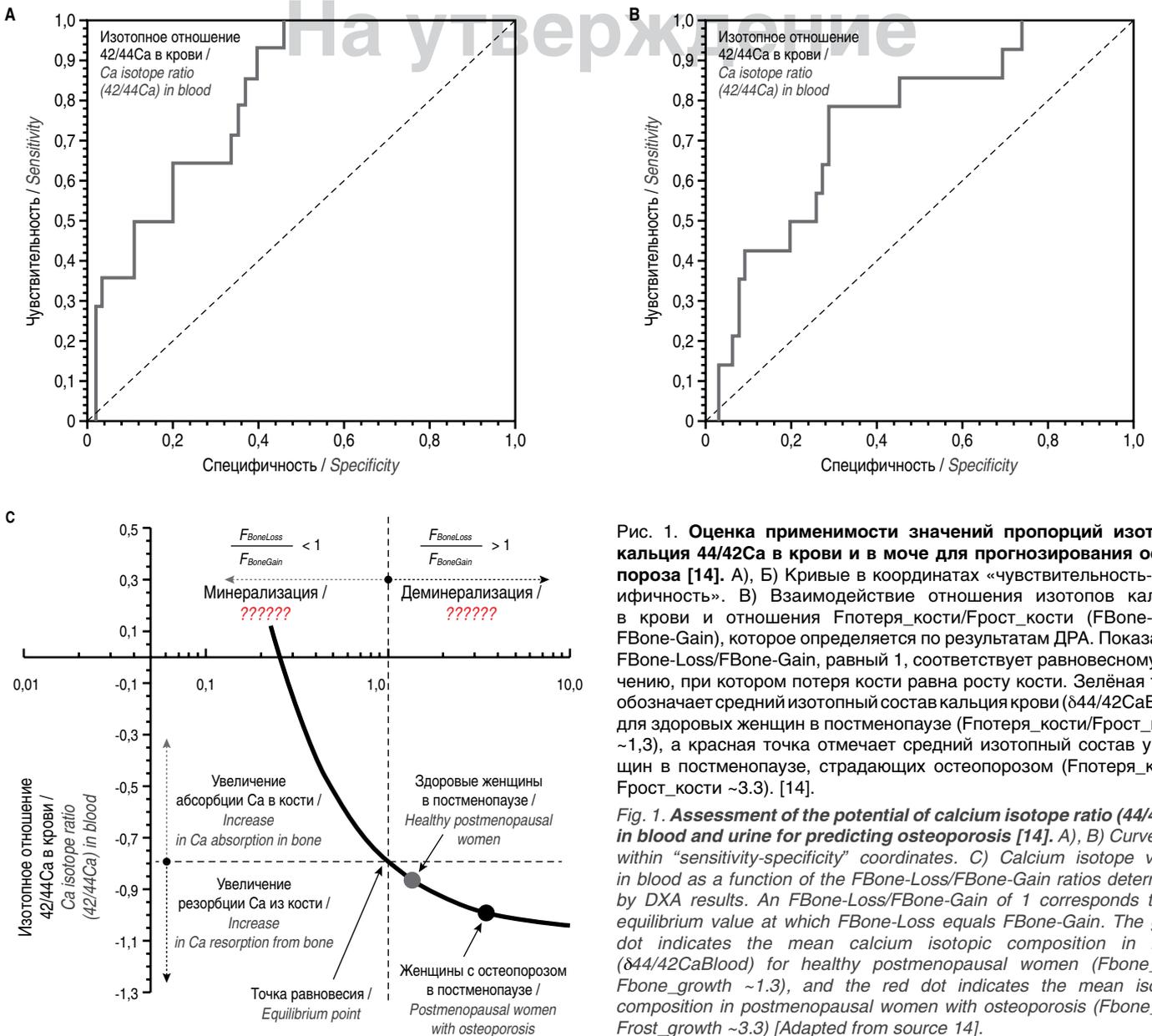


Рис. 1. Оценка применимости значений пропорций изотопов кальция $^{44}/^{42}\text{Ca}$ в крови и в моче для прогнозирования остеопороза [14]. А), Б) Кривые в координатах «чувствительность-специфичность». В) Взаимодействие отношения изотопов кальция в крови и отношения $F_{\text{потеря_кости}}/F_{\text{рост_кости}}$ ($F_{\text{Bone-Loss}}/F_{\text{Bone-Gain}}$), которое определяется по результатам ДРА. Показатель $F_{\text{Bone-Loss}}/F_{\text{Bone-Gain}}$, равный 1, соответствует равному значению, при котором потеря кости равна росту кости. Зеленая точка обозначает средний изотопный состав кальция крови ($\delta^{44}/^{42}\text{Ca}_{\text{Blood}}$) для здоровых женщин в постменопаузе ($F_{\text{Bone-Loss}}/F_{\text{Bone-Gain}} \sim 1,3$), а красная точка отмечает средний изотопный состав у женщин в постменопаузе, страдающих остеопорозом ($F_{\text{Bone-Loss}}/F_{\text{Bone-Gain}} \sim 3,3$). [14].

Fig. 1. Assessment of the potential of calcium isotope ratio ($^{44}/^{42}\text{Ca}$) in blood and urine for predicting osteoporosis [14]. A), B) Curves are within "sensitivity-specificity" coordinates. C) Calcium isotope values in blood as a function of the $F_{\text{Bone-Loss}}/F_{\text{Bone-Gain}}$ ratios determined by DXA results. An $F_{\text{Bone-Loss}}/F_{\text{Bone-Gain}}$ of 1 corresponds to the equilibrium value at which $F_{\text{Bone-Loss}}$ equals $F_{\text{Bone-Gain}}$. The green dot indicates the mean calcium isotopic composition in blood ($\delta^{44}/^{42}\text{Ca}_{\text{Blood}}$) for healthy postmenopausal women ($F_{\text{Bone-Loss}}/F_{\text{Bone-Gain}} \sim 1.3$), and the red dot indicates the mean isotopic composition in postmenopausal women with osteoporosis ($F_{\text{Bone-Loss}}/F_{\text{Bone-Gain}} \sim 3.3$) [Adapted from source 14].

субъектов, страдающих остеопорозом, составили 0,85 для $^{44}\text{Ca}/^{42}\text{Ca}$ в крови (чувствительность 100%, специфичность 55%) и 0,16 для $^{44}\text{Ca}/^{42}\text{Ca}$ в моче (чувствительность 79%, специфичность 71%) (рис. 1) [14].

Уровень кальция в крови является связующим звеном между воспалительной резорбцией костей и сердечно-сосудистой патологией. Эпидемиологические исследования указали на взаимосвязь между хроническими состояниями, связанными с резорбцией кости (постменопаузальный остеопороз, повреждение спинного мозга, ревматоидный артрит и остеоартрит) и повышенным риском ишемической болезни сердца (ИБС). Использование антирезорбтивных препаратов после перелома бедра, во время ревматоидного артрита и до начала интенсивной терапии привело к снижению смертности от ИБС и других сердечно-сосудистых заболеваний [15].

Провоспалительные цитокины активируют паратиреоидный кальций-чувствительный рецептор CaSR, который, экспрессируясь в паращитовидной железе и почечных канальцах почек, регулирует внеклеточные уровни ионов кальция. Напомним, что в паращитовидной железе CaSR контролирует гомеостаз кальция, регулируя высвобождение паратиреоидного гормона. В почках CaSR оказывает ингибирующее действие на реабсорбцию кальция, калия, натрия. Активируя паратиреоидный CaSR, провоспалительные цитокины приводят к гипокальциемическому гипопаратиреозу и гиперкальциурии. Чувствительность рецепторов CaSR к воспалительным цитокинам может быть фактором, снижающим сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [15].

Сравнение группы женщин в постменопаузе ($n = 70$, 45–65 лет, группа II) и женщин репродуктивного возраста ($n = 70$, 25–45 лет, группа I) указало на ассоциации между уровнями кальция в сыворотке крови и индексом массы тела (ИМТ). Средний ИМТ женщин репродуктивного возраста составил $23,05 \pm 4,43 \text{ кг/м}^2$, постменопаузального – $29,01 \pm 3,12 \text{ кг/м}^2$ ($p < 0,05$). Кальций сыворотки у женщин репродуктивного возраста составлял $10,95 \pm 0,77 \text{ мг/дл}$, а у женщин в постменопаузе был достоверно ниже ($7,99 \pm 0,55 \text{ мг/дл}$, $p < 0,05$) [16].

Низкие уровни $25(\text{OH})\text{D}_3$, ионизированного кальция и высокие уровни индекса инсулинорезистентности HOMA-IR у женщин в менопаузе связаны с нарушениями гемореологии. В частности, у пациенток с дефицитом витамина D_3 ($25(\text{OH})\text{D}_3 < 29 \text{ нг/мл}$) наблюдались меньшая деформируемость эритроцитов, более высокая агрегация эритроцитов и более высокий HOMA-IR. У пациенток с более низким уровнем ионизированного кальция ($< 1,24 \text{ ммоль/л}$) также наблюдалась более высокая агрегация эритроцитов [17].

Экспериментальные и клинические исследования препаратов кальция для терапии/профилактики остеопороза при менопаузе

Эпидемиологическое исследование когорты женщин в постменопаузе ($n = 1215$, $64,3 \pm 7,5$ года, остеопороз зарегистрирован у 15%) показало, что пациентки с остеопорозом потребляют большое количество овощей, но недостаточно молочных продуктов и кальция. В целом по когорте пациентки с остеопорозом достоверно ($p < 0,02$) потребляли больше растительных белков ($21,3 \pm 0,4 \text{ г/сутки}$, без остео-

пороза: $19,6 \pm 0,2 \text{ г/сутки}$), клетчатки ($18,2 \pm 0,5 \text{ г/сутки}$, без остеопороза: $16,5 \pm 0,2 \text{ г/сутки}$), и меньше белков животного происхождения ($40,0 \pm 1,1 \text{ г/сутки}$, без остеопороза: $42,8 \pm 0,4 \text{ г/сутки}$), кальция ($928 \pm 30 \text{ мг/сутки}$, без остеопороза: $1010 \pm 12 \text{ мг/сутки}$) и молочных продуктов ($175 \pm 12 \text{ г/сутки}$, без остеопороза: $215 \pm 5 \text{ г/сутки}$). Женщины с менопаузальным остеопорозом характеризовались более частой приверженностью к использованию преимущественно овощей в диете (ОШ 1,50; 95% ДИ 0,99–2,26). Женщины, принимавшие препараты кальция, потребляли, как правило, и достоверно больше молочных продуктов [18].

Для компенсации дефицита кальция часто рекомендуют прием специальных пищевых продуктов. Например, обогащенная кальцием тыква влияет на уровень лептина в сыворотке и содержание жира в модели постменопаузального остеопороза у крыс. Ежедневный прием здоровыми женщинами в постменопаузе молока, обогащенного кальцием и витамином D, вызывает значительное увеличение МПК шейки бедра и оказывает благоприятное влияние на профиль глюкозы и липидов [19]. Однако поступление кальция с пищевыми продуктами не стандартизировано ни по количеству поступающего кальция (которое весьма зависит от условий производства каждого конкретного продукта), ни по количественному и качественному содержанию других компонентов, которые могут влиять на всасывание кальция (например, фитатов).

Поэтому для терапии и профилактики остеопороза в менопаузе более рациональным является прием препаратов кальция, стандартизированных по всем аспектам количественного и качественного состава. Дотации кальция в виде солей стимулируют уменьшение потери МПК у женщин в перименопаузе ($n = 1490$; возраст 42–52 года), в т.ч. с меньшей годовой потерей МПК шейки бедра (–0,0032, плацебо: –0,0040 г/см²/год; $p < 0,001$) и МПК поясничного отдела позвоночника (–0,0046, плацебо: –0,0053 г/см²/год, $p = 0,021$) [20].

Длительное применение цитрата кальция способствует нормализации возрастных повышений уровней паратгормона сыворотки и снижает возрастные потери костной массы. В рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования 177 женщин в постменопаузе получали 1600 мг/сутки цитрата кальция в течение 4 лет с проведением медицинского осмотра каждые полгода. При сравнении с группой плацебо была отмечена положительная динамика МПК костной ткани всего организма. В конце 1-го года отмечено увеличение МПК позвоночника на 2% ($p < 0,001$), бедренной кости – на 1,3% ($p = 0,003$), костной ткани всего тела – на 0,4% ($p = 0,002$). Положительная динамика сохранялась и к 4-му году исследования [21].

В крупномасштабном клинико-эпидемиологическом исследовании ($n = 2041$) уровень потребления кальция и витамина D_3 был ассоциирован с риском наступления ранней менопаузы (до 45 лет). Данная патология затрагивает около 10% женщин и связана с более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, остеопении и остеопороза. После поправок на возраст, курение и другие факторы у женщин с более высоким потреблением витамина D_3 с пищей ($> 725 \text{ МЕ/сут}$) риск ранней менопаузы был на 17% ниже, чем у женщин с самым низким потреблением (ОШ 0,83; 95% ДИ

0,72–0,95; $p = 0,03$). Потребление кальция с пищей в самом высоком квинтиле (>1246 мг/сутки) по сравнению с самым низким квинтилем (<556 мг/сутки) было связано со снижением риска ранней менопаузы на 13% (ОШ 0,87; 95% ДИ 0,76–1,00; $p = 0,03$) [22].

Мета-анализ 7 рандомизированных исследований ($n = 12\,620$) подтвердил, что ежедневный прием 800 МЕ витамина D₃ и 1200 мг кальция per os снижает риск переломов бедра в среднем на 31% (ОШ = 0,69; 95% ДИ 0,58–0,82; $p < 0,0001$). Эффективность ежедневного приема 800 МЕ витамина D₃ и 1000 мг кальция не была продемонстрирована (ОШ = 1,08; 95% ДИ 0,74–1,56; $p = 0,7$) [23].

Мета-анализ 17 исследований ($n = 2537$) показал, что фармакодинамическая модель максимального эффекта (показатель E_{max}) может использоваться для описания динамики изменения МПК при приеме кальция. Используя этот подход, было обнаружено, что возраст и потребление кальция являются ключевыми факторами, влияющими на эффективность и начало изменения МПК. Модель предполагает, что 60-летняя женщина, принимающая 800 мг элементарного кальция в сутки, может достичь максимальной скорости увеличения МПК на 2,4%, а время достижения 50% от этого максимума (аналог фармакодинамического показателя EC₅₀) составило 9,4 мес. [24] (рис. 2).

В том же мета-анализе было показано, что увеличение максимального значения эффекта происходит на 0,0817% в год у женщин в возрасте от 50 до 83 лет. Для интервала доз кальция от 250 до 2000 мг/сутки время начала лечения выражалось степенной функцией $9,44 \cdot (\text{доза}/800)^{-1,33}$ мес. Двухлетний прием кальция в дозах 700, 1200 и 2000 мг/сутки привел к максимальной эффективности в сохранении МПК (68, 81 и 90% соответственно). Это указывает на то, что эффективность приема кальциевых препаратов достигает плато ($>80\%$ E_{max}) при дозе 1200 мг/сутки (рис. 3). Учитывая полученные фармакодинамические оценки, женщинам в период менопаузы рекомендуется назначать 1200 мг/сутки солей кальция, чтобы уменьшить потерю костной массы [24].

При приеме в течение 12 мес, дотации 5 г/сут кальция-коллаген желата (500 мг элементарного кальция, 200 МЕ витамина D₃), уменьшали потерю костной массы у женщин в постменопаузе по сравнению с эффектами контрольного препарата (500 мг кальция и 200 МЕ витамина D₃). Потеря МПК всего тела у женщин, принимавших кальция-коллаген желат, была значительно ниже, чем в контрольной группе, через 12 мес. у тех, кто завершил исследование и анализ ИТТ, соответственно (СС: -1,33% и -0,33% против контроля: -3,75% и -2,17%; $p = 0,026$, $p = 0,035$). Через 6 месяцев, в группе принимавших кальция-коллаген желат наблюдались значительно сниженные уровни склеростина и тартрат-резистентной изоформы кислой фосфатазы 5b (TRAP5b) ($p < 0,05$) и более высокое соотношение костноспецифическая щелочная фосфатаза/TRAP5b ($p < 0,05$), чем в контроле [21].

Магний и остеопороз

Одной из принципиально важных нутрициальных потребностей кости является обеспеченность магнием – элементом, регулирующим минерализацию, равномерный рост, гибкость и прочность костной ткани и увеличивающим репа-

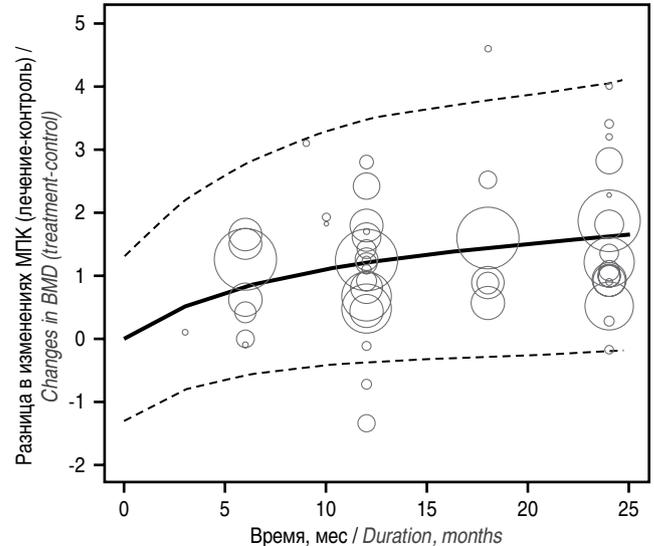


Рис. 2. Мета-анализ: изменения МПК при различной длительности приема препаратов кальция. Пунктирная линия обозначает 90% доверительный интервал смоделированных данных. Сплошная линия представляет собой медианное значение смоделированных данных. Полые точки – это данные наблюдений, а размер символа отражает соответствующий размер выборки каждого исследования [24].

Fig. 2. Meta-analysis: changes in bone mineral density (BMD) with different durations of calcium supplementation. The dotted line represents the 90% confidence interval of the simulated data. The solid line represents the median value of the simulated data. The hollow dots represent the observational data, and the symbol size reflects the corresponding sample size of each study [Adapted from source 24].

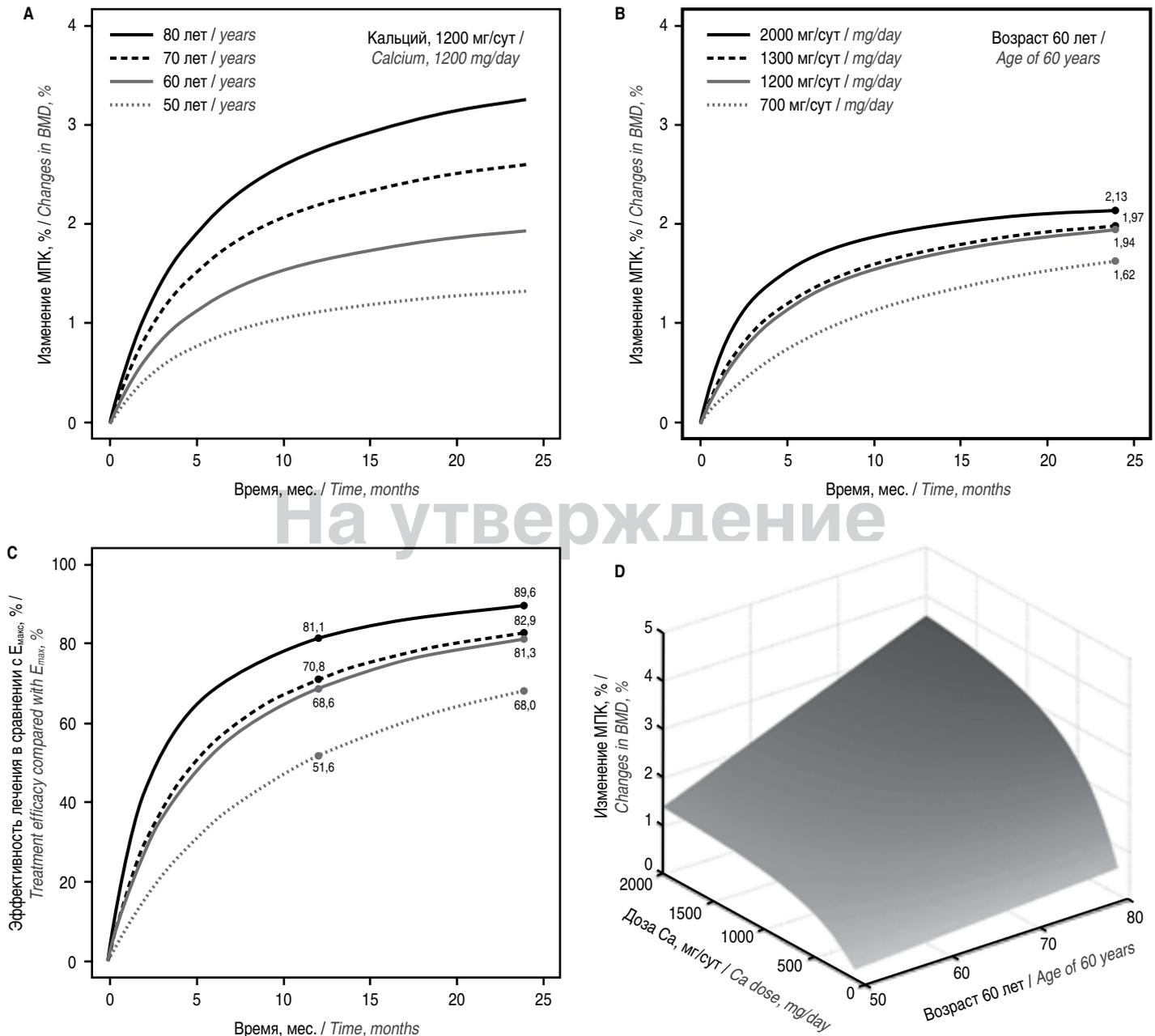
ративный потенциал костей. И наоборот, дефицит магния в организме препятствует успешной терапии остеопении и остеопороза. Среди различных тканей организма основным депо магния является именно костная ткань (до 60% от общего количества магния в организме) [25].

При хроническом дефиците магния нарушается важнейший аспект минерального обмена костной ткани – отношение Mg:Ca. При снижении соотношения Mg:Ca в сторону дефицита магния обменные процессы в кости замедлены, быстрее депонируются токсичные металлы (кадмий, свинец и др.). Эпидемиологические исследования частоты остеопороза в различных странах показали, что более высокое значение отношения Mg:Ca в питании соответствует более низкой встречаемости остеопороза [26].

Более высокое диетарное потребление магния соответствует повышенной МПК. 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, ИМТ, курение, алкоголь, физическую активность, использование тиазидных диуретиков и эстроген-содержащих препаратов ($p = 0,05$) [27].

Медь, цинк и остеопороз

Медь-зависимые ферменты участвуют в модификации лизиновых остатков коллагена и эластина, ковалентные «сшивки» которых формируются в ходе биосинтеза коллагеновых и эластиновых фибрилл. В частности, медь, являясь кофактором фермента лизилоксидазы (ген LOX), имеет



На утверждение

Рис. 3. Мета-анализ: моделирование эффективности препаратов кальция [24]. (а) у женщин четырех возрастных групп 50, 60, 70 и 80 лет), получающих одну и ту же дозу кальция (1200 мг/сут). (б) Моделирование эффективности четырех дозировок 700, 1200, 1300 и 2000 мг/сут среди женщин в возрасте 60 лет. (в) Процент эффективности, соответствующий приему кальция в дозах 700, 1200, 1300 и 2000 мг/сут, по сравнению с E_{max} . Выделены 1- и 2-летние проценты. (г) Трехмерная поверхность для описания взаимосвязи между возрастом, дозировкой и эффективностью препаратов кальция. [адаптировано с источника 24].

Fig. 3. Meta-analysis: model simulation of the efficacy of calcium supplements [24]. (a) in women of four age groups (50, 60, 70 and 80 years old) receiving the same dose of calcium (1200 mg/day). (b) Model simulation of the efficacy of four doses (700, 1200, 1300 and 2000 mg/day) among women aged 60 years. (c) Efficacy percentage corresponding to calcium supplementation at doses of 700, 1200, 1300, and 2000 mg/day compared with E_{max} . 1- and 2-year interest rates are highlighted. (d) Three-dimensional surface to describe the relationship between age, dosage, and efficacy of calcium supplements. [Adapted from source 24].

важное значение для формирования внутри- и межмолекулярных поперечных связей в коллагене. Поэтому одним из факторов, способствующих потере МПК, являются субклинические дефициты цинка и меди, возникающие вследствие уменьшенного потребления или нарушений всасывания этих микроэлементов в организме [28].

Недостаточное поступление меди с пищей связано с нарушениями остеогенеза, хрупкостью костей, патологией

легких и сердечно-сосудистой системы [29]. В эксперименте нутрициальный дефицит меди приводил к нарушению структуры коллагена и снижению таких механических свойств кости, как устойчивость к скручиванию и к угловой деформации ($p < 0,05$) [30].

Сниженные концентрации меди в крови отрицательно влияют на МПК в менопаузе. В исследовании женщин в постменопаузе с остеопорозом ($n = 23$) или остеопенией

($n = 28$) диагнозы ставились на основе Т-оценки шейки бедренной кости и результатов двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Среднее потребление магния, цинка и кальция с пищей у женщин в постменопаузе с низкой плотностью костей было значительно ниже рекомендуемой диетической нормы. В частности, средние уровни цинка в сыворотке ($p = 0,001$) и меди ($p = 0,000$) были значительно ниже нормального диапазона [31].

И наоборот, *дотации меди положительно влияют на метаболизм костей*, что подтверждено в обзоре 10 клинических исследований. Исследования, в которых анализировался прием стандартизированных препаратов меди (2,5–3 мг/сутки), показали хорошие результаты с точки зрения замедления потери МПК и снижения маркеров резорбции кости [32].

Марганец и остеопороз

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 женщин относятся дерматиты, инсулинорезистентность, жировой гепатоз, остеопения и остеопороз [33].

В эксперименте эффекты долгосрочного дефицита марганца и меди в диете включают снижение минерализации в сочетании с увеличением резорбции кости [34]. Этот эффект осуществляется за счет падения активности Mn-зависимых ферментов, принимающих участие в синтезе глюкозаминогликанов и других углеводных компонентов протеогликанов. К этим ферментам относятся Mn-галактозилксилосил глюконозилтрансферазы (в биосинтезе таких гликозаминогликанов, как хондроитин сульфат, дерматан сульфат, гепаран сульфат и гепарин), Mn-β-галактозилтрансферазы (участвуют в биохимических модификациях и присоединении глюкозаминогликанов) и Mn-N-ацетилгалактозаминил-трансферазы (необходимы для синтеза глюкозаминогликана хондроитинсульфата) [35].

Хронический сочетанный дефицит марганца и меди приводит к снижению активности остеобластов (клетки, строящие кость), 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 при сочетанном дефиците Mn/Cu [34].

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 гликозаминогликанов соединительной ткани вследствие снижения активности ряда марганец-зависимых гликозилтрансфераз. Восстановление марганца в диете приводило к быстрому возрастанию его содержания в кости и восстановлению нормальной структуры кости [36].

Бор и остеопороз

Ультрамикроэлемент бор играет особую роль в метаболизме костной ткани. Экспериментальное исследование эффектов дефицита бора показало, что даже при достаточном содержании кальция в пище дефицит бора приводил к снижению прочности кости. И наоборот, добавление бора в пищу способствовало повышению прочности костной ткани [37]. Дефицит бора в эксперименте приводит к сокращению популяции остеобластов, тормозя формирование пародонта [38]. 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-osteoblastов снизилась на 87%, что указывает на заметное сокращение остеогенеза на фоне дефицита бора [39].

Бор влияет на активность ряда ферментных каскадов, включая метаболизм стероидных гормонов и гомеостаз кальция, магния и витамина D3, также способствуя снижению воспаления, улучшению профиля липидов плазмы и функционирования нейронов [40]. Бораты могут образовывать сложные эфиры с гидроксильными группами различных соединений, что может являться одним из возможных механизмов осуществления их биологической активности [41]. Повышенное содержание бора в пище повышает экспрессию борат транспортера (NaBC1) в тощей кишке и понижает – в ткани почек [42].

Концентрации бора в сыворотке крови достоверно снижены у постменопаузальных женщин с остеопорозом ($n = 45$, старше 47 лет). Участницы были разделены на группу клинически здоровых женщин в постменопаузе и группу женщин с остеопорозом, но без хронических заболеваний почек, печени или сахарного диабета. Установлено достоверная разница в концентрациях бора и фосфора в крови и моче между группами [43].

Биохимические и физиологические последствия дефицита бора и компенсации его дефицита были изучены в группе здоровых женщин в постменопаузе ($n = 12$). Участницы сначала принимали бор 0,25 мг/сутки/2000 ккал в течение 119 дней, а затем 3 мг/сутки в течение 48 дней. Дотации бора сокращали потери кальция и магния с мочой и повышали уровни 17-β-эстрадиола в сыворотке [44].

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 [45].

Ежедневное потребление бора в питьевой воде в дозе 1 мг/л положительно влияет на метаболизм костной ткани у женщин в постменопаузе ($n = 53$, 55–60 лет). Проведено сравнение участниц, живущих в регионах с высоким (≥ 1 мг/л) или с низким (< 1 мг/л) содержанием бора в питьевой воде. Уровни остеокальцина в сыворотке у женщин в постменопаузе, подвергшихся воздействию бора, были значительно выше, чем в контрольной группе ($p \leq 0,05$). Напомним, что остеокальцин – информативный маркер формирования кости, который высвобождается остеобластами в кровотоке в процессе остеосинтеза [46].

Заключение

В перименопаузе женщины чаще всего обращают внимание не на состояние костей, а на ускоренно старение кожи, расслоение ногтей, ломкость и выпадение волос, пародонтоз, достаточно быстрое увеличение массы тела, т.е. на очевидные внешние признаки менопаузы. Начинают применяться аппаратные методики и прочие косметологические средства для улучшения кожи, визиты к стоматологам, специальные диеты «для похудения», биологически активные добавки [47]. В результате метаболические нарушения, приводящие к остеопорозу, зачастую упускаются из виду, поскольку считается, что остеопороз возникает значительно позже, чем менопауза.

Между тем развитие нарушений структуры кожи и кости в менопаузе может тормозиться посредством дотаций микронутриентов, поддерживающих структуру и функцию различных видов соединительной ткани. К этим элементам относятся кальций и его «остеотропные» синергисты – магний, цинк, медь, марганец, бор, витамин D₃. Устранение повсеместно распространенных дефицитов этих микронутриентов – весьма важное направление для торможения развития постменопаузального остеопороза.

Данные микронутриенты представлены в составе витаминно-минерального комплекса Кальцецин® Адванс – комбинированного препарата, содержащего остеотропные микро- и макроэлементы. Обогащение пищи данным составом способствует формированию костной ткани, снижению резорбцию кости и увеличению МПК. В инструкции к данному препарату указано, что прием препарата не увеличивает содержание оксалатов и кальция в моче, следовательно, не вызывает риска образования камней в почках. Показания препарата Кальцецин® Адванс включают профилактику и комплексную терапию остеопороза у женщин в период менопаузы.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература / References

1. Suri V, Suri V. Menopause and oral health. *J MidlifeHealth*. 2014 Jul;5(3):115-20. DOI: 10.4103/0976-7800.141187
2. Kamp E, Ashraf M, Musbahi E, DeGiovanni C. Menopause, skin and common dermatoses. Part 1: hair disorders. *Clin Exp Dermatol*. 2022 Dec;47(12):2110-2116. DOI: 10.1111/ced.15327
3. Акатова ЕВ, Аникин ВВ, Арсентьев ВГ, Арутюнов ГП, Баранов АА, Бутолин ЕГ, и др. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани (проект клинических рекомендаций). *Терапия*. 2019;5(7/33):9-42. / Akatova EV, Anikin VV, Arsentyev VG, Arutyunov GP, Baranov AA, Butolin EG, et al. Undifferentiated connective tissue dysplasia (the project of guidelines). *Therapy*. 2019;5(7/33):9-42. DOI: 10.18565/therapy.2019.7.9-42 (In Russian).
4. Громова ОА, Торшин ИЮ. Витамин D – смена парадигмы. М.: Торус Пресс, 2015. / Gromova OA, Torshin IYu. Vitamin D – a paradigm change. M.: Torus Press Publ, 2015. (In Russian).
5. Liu YF, Kim Y, Yoo T, Han P, Inman JC. Burning mouth syndrome: a systematic review of treatments. *Oral Dis*. 2018 Apr;24(3):325-334. DOI: 10.1111/odi.12660
6. Торшин ИЮ, Громова ОА. 25 мгновений молекулярной фармакологии. О развитии клинико-фармакологического мышления. М.: А-Гриф, 2012. / Torshin IYu, Gromova OA. 25 mgnovenii molekulyarnoi farmakologii. O razvitii kliniko-farmakologicheskogo myshleniya. M.: A-Grif Publ, 2012. (In Russian).
7. Громова ОА, Торшин ИЮ, Томилова ИК. Кальций и биосинтез коллагена: систематический анализ молекулярных механизмов воздействия. *РМЖ*. 2016;15:1009-1017. / Gromova OA, Torshin IYu, Tomilova IK. Calcium and collagen biosynthesis: a systematic analysis of the molecular mechanisms of action, breast cancer. *RMJ*. 2016;15:1009-1017. (In Russian).
8. Fleet JC. Vitamin D-Mediated Regulation of Intestinal Calcium Absorption. *Nutrients*. 2022 Aug 16;14(16):3351. DOI: 10.3390/nu14163351
9. Громова ОА, Торшин ИЮ, Тетруашвили НК. Современные аспекты применения кальция и витамина D₃ при беременности. *Гинекология*. 2016;18(4): 16-25. / Gromova OA, Torshin IYu, Tetruashvili NK. Modern aspects of the use of calcium and vitamin D3 during pregnancy. *Gynecology*. 2016;18(4):16-25. (In Russian).
10. Moursi AM, Winnard PL, Winnard AV, Rubenstrunk JM, Mooney MP. Fibroblast growth factor 2 induces increased calvarial osteoblast proliferation and cranial suture fusion. *Cleft Palate Craniofac J*. 2002 Sep;39(5):487-96. DOI: 10.1597/1545-1569_2002_039_0487_fgfiic_2.0.co_2
11. Zhang X, Ibrahim OA, Olsen SK, Umemori H, Mohammadi M, Ornitz DM. Receptor specificity of the fibroblast growth factor family. The complete mammalian FGF family. *J Biol Chem*. 2006 Jun 9;281(23):15694-700. DOI: 10.1074/jbc.M601252200
12. Wang B, Song Y, Chen Y, Wang ES, Zheng D, Qu F, et al. Correlation analysis for follicle-stimulating hormone and C-terminal cross-linked telopeptides of type I collagen in menopausal transition women with osteoporosis. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Feb 15;8(2):2417-22.
13. Wasti A, Wasti J, Singh R. Estimation of salivary calcium level as a screening tool for the osteoporosis in the post-menopausal women: A prospective study. *Indian J Dent Res*. 2020 Mar-Apr;31(2):252-256. DOI: 10.4103/ijdr.IJDR_879_19
14. Eisenhauer A, Müller M, Heuser A, Kolevica A, Glüer CC, Both M, et al. Calcium isotope ratios in blood and urine: A new biomarker for the diagnosis of osteoporosis. *Bone Rep*. 2019 Mar 16;10:100200. DOI: 10.1016/j.bonr.2019.100200
15. Klein GL. Is calcium a link between inflammatory bone resorption and heart disease? *Elife*. 2022 Dec 29;11:e83841. DOI: 10.7554/eLife.83841
16. Akhter T, Nessa A, Hasan MR, Sharmin A, Yeasmin F, Afroz L, et al. Study on Body Mass Index and Serum Calcium Level in Postmenopausal Women. *Mymensingh Med J*. 2022 Apr;31(2):367-371. PMID: 35383752
17. Farber PL, Dias A, Freitas T, Pinho AC, Viggiano D, Saldanha C, Silva-Herdade AS. Evaluation of hemorheological parameters as biomarkers of calcium metabolism and insulin resistance in postmenopausal women. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2021;77(4):395-410. DOI: 10.3233/CH-200956
18. Lanyan A, Marques-Vidal P, Gonzalez-Rodriguez E, Hans D, Lamy O. Postmenopausal women with osteoporosis consume high amounts of vegetables but insufficient dairy products and calcium to benefit from their virtues: the CoLaus/OsteoLaus cohort. *Osteoporos Int*. 2020 May;31(5):875-886. DOI: 10.1007/s00198-019-05225-x
19. Reyes-Garcia R, Mendoza N, Palacios S, Salas N, Quesada-Charneco M, Garcia-Martin A, et al. Effects of Daily Intake of Calcium and Vitamin D-Enriched Milk in Healthy Postmenopausal Women: A Randomized, Controlled, Double-Blind Nutritional Study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018 May;27(5):561-568. DOI: 10.1089/jwh.2017.6655
20. Bailey RL, Zou P, Wallace TC, McCabe GP, Craig BA, Jun S, et al. Calcium Supplement Use Is Associated With Less Bone Mineral Density Loss, But Does Not Lessen the Risk of Bone Fracture Across the Menopause Transition: Data From

- the Study of Women's Health Across the Nation. *JBMR Plus*. 2019 Nov 15; 4(1):e10246. DOI: 10.1002/jbmr.10246
21. Riggs BL, O'Fallon WM, Muhs J, O'Connor MK, Kumar R, Melton LJ 3rd. Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover, and bone loss in elderly women. *J Bone Miner Res*. 1998 Feb;13(2):168-74. DOI: 10.1359/jbmr.1998.13.2.168
 22. Purdue-Smithe AC, Whitcomb BW, Szegda KL, Boutot ME, Manson JE, Hankinson SE, et al. Vitamin D and calcium intake and risk of early menopause. *Am J Clin Nutr*. 2017 Jun;105(6):1493-1501. DOI: 10.3945/ajcn.116.145607
 23. Manoj P, Derwin R, George S. What is the impact of daily oral supplementation of vitamin D₃ (cholecalciferol) plus calcium on the incidence of hip fracture in older people? A systematic review and meta-analysis. *Int J Older People Nurs*. 2023 Jan;18(1):e12492. DOI: 10.1111/opn.12492
 24. Wu J, Xu L, Lv Y, Dong L, Zheng Q, Li L. Quantitative analysis of efficacy and associated factors of calcium intake on bone mineral density in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2017 Jun;28(6):2003-2010. DOI: 10.1007/s00198-017-3993-4
 25. Громова ОА, Торшин ИЮ. Магний и «болезни цивилизации». М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. / Gromova OA, Torshin IYu. Magnesium and "diseases of civilization". M.: GEOTAR-Media Publ, 2018. (In Russian).
 26. Громова ОА, Калачева АГ, Торшин ИЮ, Гришина ТР, Семенов ВА. Диагностика дефицита магния, концентрации магния в биосубстратах в норме и при различной патологии. *Кардиология*. 2014;54(10):63-71. / Gromova OA, Kalacheva AG, Torshin IYu, Grishina TR, Semenov VA. Diagnosis of magnesium deficiency, magnesium concentrations in biosubstrates are normal and under various pathologies. *Cardiology*. 2014;54(10):63-71. (In Russian).
 27. Ryder KM, Shorr RI, Bush AJ, Kritchevsky SB, Harris T, Stone K, et al. Magnesium intake from food and supplements is associated with bone mineral density in healthy older white subjects. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Nov;53(11):1875-80. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53561.x
 28. Kaitila II, Peltonen L, Kuivaniemi H, Palotie A, Elo J, Kivirikko KI. A skeletal and connective tissue disorder associated with lysyl oxidase deficiency and abnormal copper metabolism. *Prog Clin Biol Res*. 1982;104:307-15.
 29. Смоляр ВИ, Биняшевский ЭВ. Влияние недостатка меди на рост и развитие костной ткани. *Вопр. питания*. 1988;6:28-32. / Smoliar VI, Biniashvskii EV. Vliianie nedostatka medi na rost i formirovanie kostnoĭ tkani. *Vopr Pitan*. 1988;6:28-32. (In Russian).
 30. Jonas J, Burns J, Abel EW, Cresswell MJ, Strain JJ, Paterson CR. Impaired mechanical strength of bone in experimental copper deficiency. *Ann Nutr Metab*. 1993;37(5):245-52. DOI: 10.1159/000177774
 31. Mahdavi-Roshan M, Ebrahimi M, Ebrahimi A. Copper, magnesium, zinc and calcium status in osteopenic and osteoporotic post-menopausal women. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2015 Jan-Apr;12(1):18-21. DOI: 10.11138/ccmbm/2015.12.1.018
 32. Rondanelli M, Faliva MA, Infantino V, Gasparri C, Iannello G, Perna S, et al. Copper as Dietary Supplement for Bone Metabolism: A Review. *Nutrients*. 2021 Jun 29; 13(7):2246. DOI: 10.3390/nu13072246. PMID: 34210051
 33. Громова ОА, Андреева ЕН, Торшин ИЮ, Тапильская НИ, Уварова ЕВ. Системно-биологический анализ ролей марганца в акушерстве и гинекологии: репродуктивное здоровье женщины, регуляция менструального цикла и профилактика пороков развития плода. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020;19(1):103-113. / Gromova OA, Andreeva EN, Torshin IYu, Tapii'skaya NI, Uvarova EV. A systemic biological analysis of the role of manganese in obstetrics and gynaecology: women's reproductive health, menstrual cycle regulation and prevention of fetal malformations. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2020;19(1):103-113. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-1-103-113 (In Russian).
 34. Strause LG, Hegenauer J, Saltman P, Cone R, Resnick D. Effects of long-term dietary manganese and copper deficiency on rat skeleton. *J Nutr*. 1986 Jan; 116(1):135-41. DOI: 10.1093/jn/116.1.135
 35. Керимкулова НВ, Торшин ИЮ, Громова ОА, Серов ВН, Никифорова НВ. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов синергидного воздействия железа, марганца и меди на соединительную ткань. *Гинекология*. 2012;6:51-60. / Kerimkulova NV, Torshin IYu, Gromova OA, Serov VN, Nikiforova NV. Systematic analysis of the molecular physiological effects of the synergistic effects of iron, manganese and copper on connective tissue. *Gynecology*. 2012;6:51-60. (In Russian).
 36. Bolze MS, Reeves RD, Lindbeck FE, Kemp SF, Elders MJ. Influence of manganese on growth, somatomedin and glycosaminoglycan metabolism. *J Nutr*. 1985 Mar; 115(3):352-8. DOI: 10.1093/jn/115.3.352
 37. Naghii 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. DOI: 10.1002/biof.5520280306
 38. 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 Jul;53(7):677-82. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2008.01.011
 39. 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 Apr;291(4):441-7. DOI: 10.1002/ar.20672
 40. Murray FJ. A comparative review of the pharmacokinetics of boric acid in rodents and humans. *Biol Trace Elem Res*. 1998 Winter;66(1-3):331-41. DOI: 10.1007/BF02783146
 41. Liao SF, Monegue JS, Lindemann MD, Cromwell GL, Matthews JC. Dietary supplementation of boron differentially alters expression of borate transporter (NaBC1) mRNA by jejunum and kidney of growing pigs. *Biol Trace Elem Res*. 2011 Nov;143(2):901-12. DOI: 10.1007/s12011-010-8936-2
 42. José Ramón V, Mora Mora M, Marino Alarcón O, Hernández G, Josefina Linares L, Urdaneta Romero H, et al. Estudio comparativo de la excreción urinaria de boro, calcio, magnesio y fósforo en mujeres posmenopáusicas con y sin osteoporosis [Comparative study of the urinary excretion of boron, calcium, magnesium and phosphorus in postmenopausal women with and without osteoporosis]. *Invest Clin*. 2012 Mar;53(1):3-15. Spanish.
 43. Nielsen FH. Biochemical and physiologic consequences of boron deprivation in humans. *Environ Health Perspect*. 1994 Nov;102 Suppl 7(Suppl 7):59-63. DOI: 10.1289/ehp.94102s759
 44. Scorei ID, Scorei RI. Calcium fructoborate helps control inflammation associated with diminished bone health. *Biol Trace Elem Res*. 2013 Dec;155(3):315-21. DOI: 10.1007/s12011-013-9800-y
 45. Boyacioglu O, Orenay-Boyacioglu S, Yildirim H, Korkmaz M. Boron intake, osteocalcin polymorphism and serum level in postmenopausal osteoporosis. *J Trace Elem Med Biol*. 2018 Jul;48:52-56. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.03.005
 46. Ших ЕВ, Махова АА, Ших НВ, Марин ТВ, Жукова ОВ. Выбор фитострогенов и конструирование рациональных комбинаций с микронутриентами у пациенток в перименопаузе. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2023;22(1):83-90. / Shikh EV, Makhova AA, Shikh NV, Marin TV, Zhukova OV. Selection of phytoestrogens and development of rational combinations with micronutrients in perimenopausal patients. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2023;22(1):83-90. DOI: 10.20953/1726-1678-2023-1-83-90 (In Russian).

Информация о соавторах:

Торшин Иван Юрьевич, кандидат физико-математических наук, кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН
 ORCID: 0000-0002-2659-7998
 Scopus Author ID: 7003300274

Information about co-author:

Ivan Yu. Torshin, PhD in Chemistry, Senior Researcher, Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences
 ORCID: 0000-0002-2659-7998
 Scopus Author ID: 7003300274