

Вплив магнію на ремоделювання кісткової тканини

І.Г. Літовка, В.Я. Березовський

Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України; e-mail: litir@biph.kiev.ua

В огляді сучасної літератури представлено дані про вплив магнію на органічний та неорганічний матрикс кісткової тканини. Наведені результати дають підстави вважати, що магній є важливим елементом у формуванні кісткової тканини. Він може запобігати її передчасному руйнуванню та сприяти відновленню. Порушення його балансу є одним з етіологічних факторів для стану кісткової тканини.

Ключові слова: магній; кісткова тканина; ремоделювання.

Кісткова тканина (КТ) є основним депо мінеральних речовин, зокрема кальцію та магнію. Це забезпечує міцність скелету та дає змогу стабільно підтримувати мінеральний гомеостазис за умов дефіциту надходження мінеральних речовин із їжею [1,2]. Вміст Mg в організмі людини займає четверте місце після кальцію, калію і натрію. Він є найбільш поширеним у хрящі та кістковій тканині на початкових стадіях утворення кісток [3], а його кількість динамічно регулюється інтенсивністю остеогенезу. Близько 60% Mg міститься в кістках, де він разом із кальцієм та фосфором є структурною складовою мінерального матриксу КТ. Решта – 40% в тканинах із високою метаболічною активністю (нервова тканина, м'язи, печінка, надниркові залози, нирки). У сироватці крові циркулює лише незначна його кількість – близько 0,3%. За своїм значенням в організмі Mg подібний до кальцію, хоча є його функціональним антагоністом. Він бере участь у понад 300 ферментативних реакцій [4,5]. Більшість внутрішньоклітинних процесів залежить від наявності іонів Mg, який активує процеси окисного фосфорильовання в мітохондріях та синтез білка, регулює поляризацію клітинних мембран, електричну активність нервової тканини, гліколіз, трансмембранне перенесення калію та кальцію.

© І.Г. Літовка, В.Я. Березовський

Останнім часом Mg визнають важливим чинником для фізіологічного стану КТ [6]. Як антагоніст кальцію він забезпечує генерацію біоелектричних потенціалів. Іони Mg, разом із НАДФ та молекулярним киснем задіяні в гідроксилуванні вітаміну D₃ до 25-ОН-D₃ і в подальшій його модифікації до найбільш активного метаболіту вітаміну D – 1,25-(ОН)₂-D₃ (кальцитріолу), основна біологічна роль якого – стимуляція всмоктування кальцію і фосфору в кишечнику. Дефіцит кальцитріолу уповільнює репарацію КТ і порушує її ремоделювання. Тобто Mg відіграє роль ключового елемента в регуляції мінерального метаболізму КТ.

Магній впливає на процеси кісткового ремоделювання, стимулюючи активність остеобластів і підвищуючи остеогенез. Він сприяє підвищенню чутливості рецепторів клітин КТ до дії паратиреоїдного гормону (ПТГ), внаслідок чого, ймовірно, знижується його секреція [7]. Добова потреба в Mg для дорослої людини становить 10 мг / кг маси тіла, зростаючи до 15 мг / кг у період активного росту і під час вагітності. Значна його частина всмоктується в проксимальних відділах тонкої кишки. Вважають, що існує єдина транспортна система для кальцію і магнію, оскільки в умовах надлишку першого гальмується всмоктування другого [8]. Доцільно розглянути два варіанти змін стану

КТ – при дефіциті Mg та при його надлишку в організмі.

Зміни стану кісткової тканини за умов низького вмісту магнію

Дефіцит Mg – поширене явище, найчастіше пов'язане з недостатнім надходженням іона з шлунково-кишкового тракту при мінімальному вмісті його у продуктах харчування або порушеннях всмоктування. Встановлено, що нестача Mg супроводжується зниженням активності кількох ферментів (фосфатаз, АТФаз), утворенням неактивних форм вітаміну D і як наслідок – зменшенням всмоктування кальцію в кишечнику [9,10].

Недостатня забезпеченість Mg є однією з найважливіших причин порушень структури (дисплазії) КТ. Аналіз взаємозв'язків забезпеченості клітин Mg і станом КТ свідчить, що існують механізми пригнічення синтезу білків внаслідок дестабілізації тРНК, зниження активності гіалуронансинтеаз, підвищення активності металопротеїназ та гіалуронідази і лізиноксидази [11]. При експериментальному дефіциті Mg у гризунів зменшення кісткової маси частково пов'язано зі зниженням активності остеобластів [12]. Відповідно, кількість остеобластів, виявлених гістоморфометричним методом, зменшується [13,14], а вміст двох маркерів функції остеобластів, а саме лужної фосфатази і остеокальцину, знижуються [15]. Водночас збільшується число остеокластів [16]. Слід зазначити, що ці результати *in vivo* були підтверджені дослідженнями *in vitro*.

Низький вміст позаклітинного Mg пригнічує ріст остеобластів внаслідок збільшення виділення оксиду азоту за рахунок активізації індукованої синтази оксиду азоту [17]. При цьому збільшується кількість остеокластів [18]. Водночас уповільнюється синтез всіх структурних молекул (включаючи протеоглікани, глікозаміноглікани, колаген та еластин). Оскільки синтез структурних молекул, необхідних для відновлення сполучної тканини, сповільнюється, то процеси відновлення

гальмуються, що спричиняє послаблення механічних характеристик тканини. Одним із механізмів таких змін може бути те, що Mg^{2+} модулюють активність біосинтетичних ферментів, зокрема, гіалуронансинтеази HAS1, HAS2 і HAS3, які містять цей іон в активному центрі. Показано, що дія інгібіторів гіалуронідази залежить від концентрації іонів Mg [19]. Дефіцит Mg знижує активність гіалуронансинтеаз, проте підвищує дію гіалуронідази (інгібітори зменшують свій вплив при нестачі Mg). Обидва процеси погіршують механічні властивості фібрилгіалуронану і призводять до часткової деградації аморфної речовини, що утворює основу позаклітинного матриксу КТ.

При хронічному дефіциті Mg порушується найважливіший аспект мінерального балансу КТ – співвідношення Mg/Ca. Дефіцит Mg уповільнює обмінні процеси в КТ та інтенсивно депонує токсичні метали (насамперед, кадмій і свинець). Внаслідок накопичення токсичних елементів страждає також функція суглобів - зменшується обсяг рухів, деформуються суглоби кінцівок і хребта. Епідеміологічні дослідження, проведені у різних країнах, показали, що більш високе значення співвідношення Mg/Ca у дієті корелює з низькою частотою проявів остеопорозу [2,20]. Ці дані підтвердились у спеціально проведених експериментах. Виявилось, що дієта з 7% Mg, від нормального рівня його споживання, призводить до значної гіпомагніємії, гіпокальціємії і розвитку остеопорозу у курчат. Морфологічно підтверджено, що дефіцит Mg у кормах спричиняє дефекти щільності КТ. Водночас компенсація дефіциту Mg відновлює її структуру [21]. У схожих дослідженнях на тваринах з обмеженням Mg в дієті спостерігали розвиток остеопорозу, крихкості та зниження механічних властивостей КТ [22].

Суттєва нестача Mg у раціоні щурів (Mg <0,0002% при фізіологічній нормі 0,05%) гальмує ріст кісток, викликає остеопенію і крихкості скелета. Така ступінь дефіциту

Mg не зустрічається в клінічній практиці. Проте в експериментах на щурах дієтичний брак Mg створюють при 10, 25 і 50% від рекомендованих потреб. За таких умов відбувається втрата маси КТ, зменшується кількість остеобластів і зростає остеокластів. Як у тварин, так і у людей низький вміст ПТГ і 1,25 (ОН)₂ - вітаміну D у сироватці крові пов'язують зі сповільненням утворення і ремодельовання КТ.

За допомогою імуногістохімічних методів виявлено зростання вмісту фосфору, фактора некрозу пухлини- α (TNF-α) і інтерлейкіна 1-β (IL1-β) при дефіциті Mg. Додаткові дослідження з оцінки ступеня наявності активатора рецептора ліганда кВ ядерного фактора (RANKL) та остеопротегерину (OPG), виявили зниження OPG і збільшення RANKL, що призводить до зростання резорбції КТ. Ці та інші результати підтверджують роль дефіциту Mg в порушеннях кісткового та мінерального обміну і ризику розвитку остеопорозу [16].

Наведені дані дають змогу зробити висновок про найбільш імовірні механізми впливу дефіциту Mg на сполучну тканину – це:

- посилення деградації колагенових волокон;

- синтез дефектного колагену через порушення структури і зборки колагенових волокон;

- порушення співвідношення колагенових і еластичних волокон зі збільшення останніх;
- уповільнення синтезу всіх структурних молекул сполучної тканини;

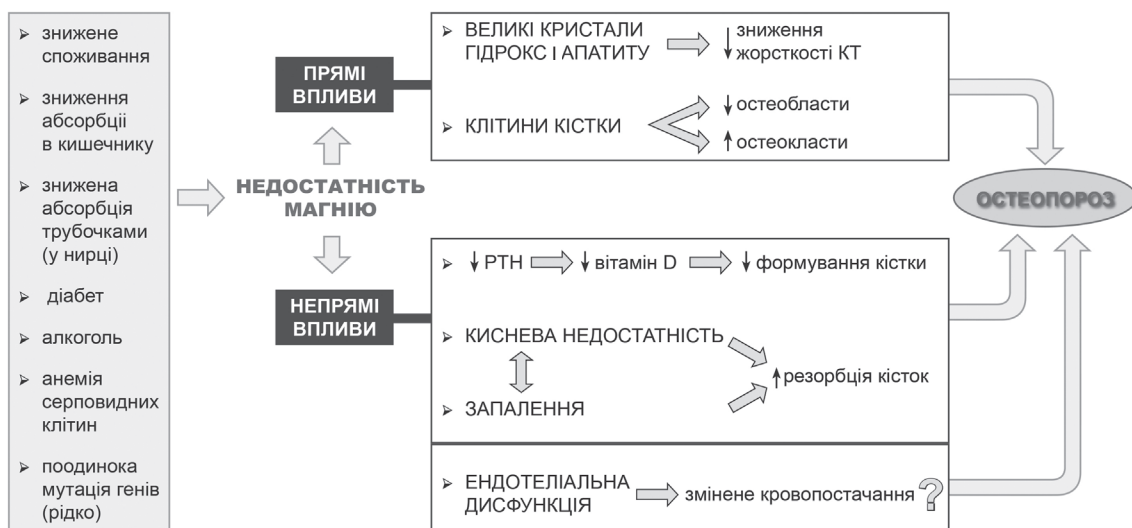
- зміна структури кристалів апатиту;
- зміна вмісту ПТГ, 1,25 (ОН)₂ D викликає слабе запалення. Вважають, що ПТГ знижує вміст Mg в сироватці крові, переводячи його у тканини;

- ендотеліальна дисфункція, при відомому зв'язку між запаленням та втратою кісткової маси [23].

Нещодавно опубліковано схему можливих зв'язків дефіциту Mg²⁺ та ймовірних процесів у КТ, яка наводиться нижче та ілюструє можливі причини і наслідки такого стану (рисунок).

Зміни стану кісткової тканини за умов надмірного вмісту Mg

Варто розглянути також дані, що стосуються впливу надмірного вмісту Mg на стан КТ. Показано, що збільшена концентрація Mg у раціоні щурів після оваріоектомії підвищує вміст остеокальцину, зменшує концентрацію



Вплив дефіциту магнію на кісткову тканину [23]

ПТГ та дезоксипіридолініну, сприяє зростанню міцності кісток і їх опірності до переломів [24]. Більш високе споживання Mg з харчовими продуктами або ліками підвищує мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) як у чоловіків, так і у жінок. Додаткове споживання Mg позитивно впливає на щільність кісткової маси [25]. Захисна дія підвищеного надходження Mg на якість КТ була задокументована у здорових жінок за допомогою методу ультразвукового вимірювання щільності п'яткової кістки [26]. Позитивний ефект додавання Mg на накопичення кісткової маси стегнової кістки показаний групою авторів на практично здорових дівчатах [27].

Оцінка споживання Mg позитивно корелювала з МЩКТ після поправок на вік, калорійність дієти і наявність у ній кальцію та вітаміну D, на індекс маси тіла, куріння, алкоголь, фізичну активність, використання тiazидних діуретиків та естрогенвмісних препаратів [28,29]. Слід відмітити вищу вірогідність впливу Mg на організм жінок, що має свої біологічні підстави.

Показано, що харчування матері під час вагітності істотно впливає на МЩКТ майбутньої дитини. Діти, матері яких під час вагітності отримували їжу з надлишком Mg, калію, фосфору і кальцію, мали значно вищі значення МЩКТ (шийка стегнової кістки + 5,5%, поперекового відділу хребта + 12%, всього тіла + 7%) протягом 8 років спостережень після народження [30].

Виявлено важливу роль іонів Mg при остеогенезі та ремоделюванні КТ [31,32]. Групою науковців [33] було проведено систематичне дослідження впливу різних концентрацій магнію на кісткову клітину. Для цього культури нормальних остеобластів людини обробляли Mg^{2+} в концентраціях 1, 2 та 3 моль/л протягом 24, 48 та 72 год. Вивчали його вплив на життєздатність та функціонування остеобластів людини. Було показано, що Mg^{2+} стимулює остеогенез через підвищення активності остеобластів. Іони Mg викликали

вірогідне підвищення життєздатності клітин та їх диференціації, зростання активності лужної фосфатази та вмісту остеокальцину в остеобластах. Стимулююча дія була залежна від концентрації Mg та тривалістю впливу. Це дослідження є унікальним тому, що в ньому виявлено дозозалежні ефекти іонів Mg на остеобласти людини, зокрема відносно проліферації та функції клітин. Автори роботи вважають, що слід продовжити тестування меж концентрації іонів Mg, оскільки найефективніша з них ще не виявлена.

Клініко-експериментальні дослідження показали, що концентрація Mg відіграє важливу роль у біомеханічних властивостях КТ. Hoffler і співавт. [34] опублікували ґрунтовне дослідження, в якому детально оцінили мікротвердість вологих трабекул КТ людини і її варіації пов'язані з віком і статтю. Вони тестували інтерстиціальну тканину малогомілкової кістки на поверхнях, перпендикулярних до анатомічної осі, і виявили, що мікротвердість, мінеральна складова і механічна міцність кістки залежні від віку і статі. Кістки з низьким вмістом Mg були оцінені як остеопоротичні, з тонкою зоною епіфізарного росту, непропорційно широкою шийкою стегнової кістки і аномальними мікроструктурними характеристиками [35,36].

Ретельний контроль за вмістом Mg має вирішальне значення для фізіологічного стану КТ [37]. На основі експериментальних і епідеміологічних досліджень встановлено, що і недостатній, і надмірний вміст Mg негативно впливають на КТ. Дефіцит Mg створює умови для розвитку остеопорозу, крім того негативно змінює структуру кристалів і основні елементи КТ. При цьому зменшується секреція і активність ПТГ та виникають перші незначні ознаки запалення. Показано, що при низькій концентрації Mg зростає експресія гена іонного транспортера SLC41A1 (сольват-транспортер типу 41.1): в експерименті у мишей на безмагнієвій дієті

експресія мРНК гена SLC41A1 збільшувалась у нирках, кишечнику і серці [38].

Механізми, відповідальні за дефекти мінералізації, що виникають при підвищенні концентрації Mg менше досліджені. Вважають, що висока концентрація магнію призводить до вад мінералізації за рахунок заміщення кальцію на Mg у структурі кристалів гідроксіапатиту [8,39] і пригнічує утворення позаклітинного матриксу та підтримує проліферацію хондроцитів [40]. Надлишок позаклітинного Mg інгібує не тільки осадження мінералізованої матриці мезенхімальних стромальних клітин [41] та остеобластів, але пригнічує надлишкову мінералізацію [42,43], викликану дією кальцію у пре-хондрогенних клітинах [44].

Відомо, що біодоступність Mg в організмі регулюється низкою генів, серед яких найбільш важливі TRPM6 і TRPM7. Білок TRPM6 (від англ. transient receptor potential cation channel 6) є іонним каналом, що транспортує двовалентні катіони. Він специфічно взаємодіє з іншим магнійпроникним каналом - TRPM7, що призводить до утворення функціональних комплексів TRPM6 / TRPM7 на поверхні клітини [45]. Мутації в TRPM6 можуть спричинити гіпомагнезію і вторинну гіпокальціємію [46]. TRPM7 відповідальний за вміст Mg, пов'язаний з емоційним стресом під дією катехоламінів [47].

Нещодавно [48] було вивчено вплив високої концентрації позаклітинного Mg на остеогенну диференціацію мезенхімальних стромальних / стовбурових клітин (МСКс) і роль транспортера магнію SLC41A1 у процесі мінералізації. Показано, що мезенхімальні стромальні клітини (МСК), отримані з кісткового мозку мишей лінії BALB / з або комерційно придбаних людських МСК, оброблені остеогенним індукційним середовищем, що містило 5,8 моль/л хлориду магнію, змінюють свої властивості. Для його отримання використовували фарбу

алізарин Red S для визначення наявності кальцієвого осадження. Ефективність остеогенної диференціації порівнювали з ефективністю МСК у нормальному середовищі диференціації з 0,8 моль/л хлориду магнію. Нокдаун гена SLC41A1 в MSCs здійснювали трансфекцією siRNA, використовуючи Lipofectamine RNAiMAX, а також оцінювали ефективність диференціації MSCs, оброблених siRNA. Виявлено, що висока концентрація позаклітинних іонів Mg пригнічувала мінералізацію mMSK та hMSK. Крім того, значно знижувалась експресія генів ранніх маркерів, включаючи лужну фосфатазу - на 3-й та 6-й день після індукції, osterix (Sp7) на 6-й день і колаген α -1 типу I (Colla1) на 6-й день і 9-й день після індукції. Водночас висока концентрація Mg значно підвищувала експресію гена пізніх маркерів, включаючи остеокальцин на 3, 6 і 9 -й день після індукції, остеопонтин на 6-й і 9-й день після індукції і кістковий морфогенетичний білок 2 (Bmp2) на 9-й день після індукції. Аналогічним чином висока концентрація Mg пригнічувала мінералізацію hMSC у процесі остеогенної індукції протягом 28 днів. Показано, що висока концентрація Mg значно знижувала експресію гена osterix (Sp7) на 14-й день і підвищувала експресію гена остеонектин після 7-го дня.

Таким чином, висока концентрація позаклітинного Mg модулює експресію гена МСК під час остеогенної диференціації і пригнічує процес мінералізації. Ідентифіковано транспортер магнію SLC41A1, який регулює взаємодію Mg і МСК під час остеогенної диференціації. Нокдаун SLC41A1 сприяє мінералізації під час остеогенезу. Передбачається, що специфічний для тканин SLC41A1 може бути використаний для лікування втрати КТ. Автори дослідження вважають, що слід проявляти обережність при створенні магнієвих сплавів для імплантації.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ТА ВИСНОВКИ

При виникненні остеопорозу або остеохондрозу і лікарі, і хворі, в першу чергу, намагаються зупинити процес використання препаратів кальцію, вітаміну D3 у різних співвідношеннях. Проте сполучна тканина людини може повноцінно функціонувати лише за умов певного співвідношення вмісту Ca/Mg. Наявність необхідної кількості Mg сприяє засвоєнню Ca і вітамінів, обов'язкових для фізіологічного ремоделювання кісток і хрящів.

Складність виявлення дефіциту Mg в організмі пацієнта полягає у тому, що він здійснюється лише методом атомної абсорбції еритроцитів, який потребує складної та коштовної апаратури. Тому за умов підозри на такий стан потрібно у першу чергу звернути увагу на якість харчування хворого, яке може бути першопричиною розвитку патології.

Дослідженнями, проведеними в Європі і США, встановлено, що показники вмісту Mg у їжі є нижчими за рекомендовані. Особливо дефіцитними на Mg є так звані «діти західного типу» (<30-50% від рекомендованого вмісту Mg). У США за останні 100 років вживання Mg скоротилося з 500 мг за добу до 175-225 мг, що пов'язано з підвищеним використанням добрив і споживанням оброблених продуктів харчування. Згідно з рекомендаціями Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA), рекомендуються такі норми добового надходження Mg: діти віком 1-3 роки – 80 мг, 4-8 років – 130 мг, 9-13 років – 240 мг, юнаки й чоловіки віком 14 років і старше – 420 мг, дівчата віком 14-18 років – 360 мг, дорослі чоловіки й жінки – 420 і 320 мг відповідно, жінки під час вагітності і годування груддю – 400 мг. Підвищене споживання Mg вагітними зумовлено найбільшим накопиченням цього мікроелемента маткою і плацентою. При нестачі Mg виникає фетоплацентарна недостатність, що виявляється аномаліями розвитку і патологією пла-

центи, пуповини, виникненням гестозів та екстрагенітальної патології у матері. Внаслідок цих патологічних процесів розвивається гіпоксія, яка може викликати ішемічно-гіпоксичне ураження ЦНС плода та новонародженого, порушення синтезу амінокислот та мікроциркуляції, геморагічні інфаркти, ішемію паренхіматозних органів. Дефіцит Mg також асоціюється з синдромом раптової смерті новонародженого (СВСН). Деякі форми СВСН можуть розвинути внаслідок хронічного дефіциту Mg у матері, викликаючи дефіцит цього мікроелемента у новонародженого і приводячи до порушення терморегуляції і зміни температурної точки. Профілактика СВСН, викликаного нестачею Mg, у новонародженого може бути проведена за допомогою замісної терапії Mg у матері [49].

За оновленими нормами фізіологічних потреб в енергії і харчових речовинах для різних груп населення Російської Федерації добове споживання Mg становить для дітей у віці 0-3 міс. 55 мг, 4-6 - 60; 7-12 міс. - 70; 1-3 років - 80 мг; 3-7 - 200; 7-11 - 250; 11-14 - 300, 14-18 років - 400 мг (для дорослих вона відповідає 300-400 мг / добу) [50]. Потреба в Mg зростає при збільшенні фізичного та інтелектуального навантаження, при стресі. Цей мікроелемент не виробляється в організмі і надходить з їжею або в складі лікарських препаратів. Аліментарними джерелами Mg є зелені листові овочі, цільнозернові продукти (вівсяна, гречана, пшоняна крупи), горіхи, насіння, соя, морська капуста, кальмари і банани. Молоко містить 27-28% Mg від потреб у харчуванні дітей у віці до 5 років [51]. Встановлено, що вживання кока-коли, солодоців, великої кількості кофеїну, шоколаду, використання барвників в їжі призводить практично до негайного виділення Mg з сечею [52].

Наведені матеріали досліджень різних авторів відносно ролі Mg свідчать, що йому належить істотна роль у формуванні фізіологічної структури КТ та повноцінності її функції. Порушення балансу Mg є одним

з етіологічних факторів для змін ремоделювання КТ. Контроль стану КТ на підставі концентрації мікроелементів в кістковій системі взагалі і магнію зокрема, що відбуваються з віком має велике значення для розуміння сутності метаболічних процесів. Дані літератури з цього питання висвітлюють, головним чином, кількісні характеристики мікроелементів у КТ людини і лабораторних тварин на стадії ембріонального і раннього постембріонального періоду і в дуже малому обсязі питання обміну мікроелементів за умова фізіологічної та особливо репаративної регенерації кістки. Врахування всіх сучасних даних про роль Mg у підтриманні фізіологічного стану КТ дає змогу розробити відповідні заходи для оптимізації її стану на всіх етапах онтогенезу.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

И.Г. Литовка, В.А. Березовский

ВЛИЯНИЕ МАГНИЯ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ

В обзоре современной литературы представлены данные о влиянии магния на органический и неорганический матрикс костной ткани. Приведенные результаты дают основания полагать, что магний является важным медиатором в формировании костной ткани. Он может предотвращать преждевременное ее разрушение и способствовать восстановлению. Нарушение его баланса является одним из этиологических факторов для состояния костной ткани.

Ключевые слова: магний; костная ткань; ремоделирование.

I.G. Litovka, V.A. Berezovskii

EFFECT OF MAGNESIUM ON BONE TISSUE REMODELING

In a review of the current literature for the 2000-2017 period, there was presented data on the effect of magnesium on organic and inorganic matrix of bone tissue. These results suggest that magnesium is an important mediator in the formation of bone

tissue. It can prevent the premature destruction of bone and promote its recovery. Violation of his balance is one of the etiological factors for the condition of bone tissue.

Key words: magnesium; bone tissue; remodeling.

O.O. Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Science of Ukraine, Kyiv; e-mail: litir@biph.kiev.ua

REFERENCES

1. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev.* 2000; 21: 115–37.
2. De Francisco AL, Rodriguez M. Magnesium — its role in CKD. *Nefrologia.* 2013; 33 (3): 389-99.
3. Vormann J. Magnesium: nutrition and metabolism. *Mol Aspects Med.* 2003; 24:27-37.
4. Krokhavev AA, Alekseeva LA. Modern concepts of the role of magnesium in the human body and the disturbances of its metabolism. *Therap Arch.* 1996; 38(10): 9-15. [Russian].
5. Lakhkar NJ, Lee IH, Kim HW, Salih V, Wall IB, Knowles JC. 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.
6. Wu L, Luthringer BJ, Feyerabend F. Effects of extracellular magnesium on the differentiation and function of human osteoclasts. *Acta Biomater.* 2014; 10:2843-54.
7. Rude RK. Magnesium deficiency: a cause of heterogeneous disease in humans. *J Bone Miner Res.* 1998;13:749-58.
8. Hussain A, Bessho K, Takahashi K, et al. Magnesium calcium phosphate as a novel component enhances mechanical/physical properties of gelatin scaffold and osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells. *Tissue Eng Part A.* 2012;18:768-74.
9. Kozlovsky AA. Hypokalemia and hypomagnesemia and their correction in children and adolescents. *Clin Pract and health.* 2013; 2/2:21-36. [Russian].
10. Nieves JW. Skeletal effects of nutrients and nutraceuticals, beyond calcium and vitamin D. *Osteoporos. Int.* 2013;24:771-86. doi: 10.1007/s00198-012-2214-4.
11. Torshin IYu, Gromova OA. Molecular mechanisms of magnesium deficiency in undifferentiated connective tissue dysplasia. *Ross J.* 2008, 2: 62-7. [Russian].
12. Rude RK, Gruber HE. Magnesium deficiency and osteoporosis: Animal and human observations. *J Nutr Biochem.* 2004;15:710–16. doi: 10.1016/j.jnutbio.2004.08.001. [PubMed] [Cross Ref].
13. Rude RK, Kirchen ME, Gruber HE, Meyer MH, Luck JS, Crawford DL. Magnesium deficiency-induced osteoporosis in the rat: Uncoupling of bone formation and bone resorption. *Magnes Res.* 1999;12:257–67 [PubMed].
14. Rude RK, Gruber HE, Wie LY, Frausto A, Mills BG. Magnesium deficiency: Effect on bone and mineral

- metabolism in the mouse. *Calcif Tiss Int.* 2003;72:32–41. doi: 10.1007/s00223-001-1091-1. [PubMed] [Cross Ref].
15. Creedon A, Flynn A, Cashman K. The effect of moderately and severely restricted dietary magnesium intakes on bone composition and bone metabolism in the rat. *Br J Nutr.* 1999;82:63–71. [PubMed].
 16. Rude RK, Singer FR, Gruber HE. Skeletal and hormonal effects of magnesium deficiency. *J Am Coll Nutr.* 2009. – 28(2); 131-41.
 17. Leidi M, Dellera F, Mariotti M, Banfi G, Crapanzano C, Albisetti W, Maier JA. Nitric oxide mediates low magnesium inhibition of osteoblast-like cell proliferation. *J Nutr Biochem.* 2012;23:1224–29. doi: 10.1016/j.jnutbio.2011.06.016. [PubMed] [Cross Ref].
 18. Belluci MM, Schoenmaker T, Rossa-Junior C, Orrico SR, de Vries TJ, Everts V. Magnesium deficiency results in an increased formation of osteoclasts. *J Nutr Biochem.* 2013 doi: 10.1016/j.jnutbio.2012.12.008. [PubMed] [Cross Ref].
 19. Mio K, Carrette O, Maibach HI. et al. Evidence that the serum inhibitor of hyaluronidase may be a member of the inter-alpha-inhibitor family. *J Biol Chem.* 2000; 275(42): 32413-21.
 20. Swaminathan R. Nutritional factors in osteoporosis. *Int J Clin Pract.* 1999; 53(7): 540-46.
 21. Parlier 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.
 22. Rude RK, Singer FR, Gruber HE. Skeletal and hormonal effects of magnesium deficiency. *J Am Coll Nutr.* 2009;28:131–41. doi: 10.1080/07315724.2009.10719764. [PubMed] [Cross Ref].
 23. Castiglioni S, Cazzaniga A, Albisetti W, Maier J. Magnesium and Osteoporosis: Current State of Knowledge and Future Research Directions. *Nutrients.* 2013; 5:3022–33. Published online 2013 Jul 31. doi: 10.3390/nu5083022.
 24. Toba Y, Kajita Y, Masuyama R, et al. Dietary magnesium supplementation affects bone metabolism and dynamic strength of bone in ovariectomized rats. *J Nutr.* 2000; 130:216–20.
 25. Tucker KL, Hannan MT, Chen H, Cupples LA, Wilson PW, Kiel DP. Potassium, magnesium, and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69: 727–36.
 26. Kim MH, Yeon JY, Choi MK, Bae YJ. Evaluation of magnesium intake and its relation with bone quality in healthy young women. *Biol Trace Elem Res.* 2011;144:109–17.
 27. Carpenter TO, DeLucia MC, Zhang JH, Bejnerowicz G, Tartamella L, Dziura J, Petersen KF, Befroy D, Cohen D. A randomized controlled study of effects of dietary magnesium oxide supplementation on bone mineral content in healthy girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:4866–72.
 28. Ryder K. M., Shorr R. I., Bush A. J., Kritchevsky S. B., Harris T., Stone K., Cauley J., Tylavsky F. A. 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.
 29. Song CH, Barrett-Connor E, Chung JH, Kim SH, Kim KS. Associations of calcium and magnesium in serum and hair with bone mineral density in premenopausal women. *Biol Trace Elem Res.* 2007;118:1–9. doi: 10.1007/s12011-007-0011-2. [PubMed] [Cross Ref].
 30. 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.
 31. Mackie EJ. Osteoblasts: novel roles in orchestration of skeletal architecture. *Int J Biochem Cell Biol.* 2003; 35:1301-05, doi: 10.1016/S1357-2725(03)00107-9.
 32. Sul YT, Johansson C, Albrektsson T. Which surface properties enhance bone response to implants? Comparison of oxidized magnesium, TiUnite, and Osseotite implant surfaces. *Int J Prosthodont* 2006; 19: 319-28.
 33. He LY, Zhang XM, Liu B, Tian Y, Ma WH. Effect of magnesium ion on human osteoblast activity. *Braz J Med Biol Res.* 2016;49(7). pii: S0100-879X2016000700604. doi: 10.1590/1414-431X20165257.
 34. Hoffer CE, Moore KE, Kozloff K. Age, gender, and bone lamellae elastic moduli. *J of Orthopaed Res.* 2000; 18:432-37.
 35. Keaveny TM., Morgan EF., Yeh OC. Bone mechanics. in: M. Kutz (Ed.) *Biomedical Engineering and Design Handbook.* McGraw-Hill, New York; 2009:221–43.
 36. Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J.* 2012;5:i3–i14. doi: 10.1093/ndtplus/sfr163.
 37. Romani AM. Cellular magnesium homeostasis. *Arch Biochem Biophys.* 2011;512:1–23.
 38. Goytain A, Quamme GA. Functional characterization of human SLC41A1, a Mg²⁺ transporter with similarity to prokaryotic MgtE Mg²⁺ transporters. *Physiol Genomics.* 2005; 21(3): 337-42.
 39. Roy ME, Nishimoto SK. Matrix Gla protein binding to hydroxyapatite is dependent on the ionic environment: calcium enhances binding affinity but phosphate and magnesium decrease affinity. *Bone.* 2002;31:296–302.
 40. Feyerabend F, Witte F, Kammal M, et al. Unphysiologically high magnesium concentrations support chondrocyte proliferation and redifferentiation. *Tiss Eng.* 2006;12: 3545–56.
 41. Zhang L, Yang C, Li J. High extracellular magnesium inhibits mineralized matrix deposition and modulates intracellular calcium signaling in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014; 450:1390–95.
 42. Liu YS, Liu YA, Huang CJ, et al. Mechanosensitive TRPM7 mediates shear stress and modulates osteogenic differentiation of mesenchymal stromal cells through Osterix pathway. *Sci Rep.* 2015; 5:16522. doi: 10.1038/srep16522.[PMC free article] [PubMed] [Cross Ref].

43. Leidi M, Deller F, Mariotti M, et al. High magnesium inhibits human osteoblast differentiation in vitro. *Magnes Res.* 2011;24:1–6.
44. Nakatani S, Mano H, Ryanghyok IM, et al. Excess magnesium inhibits excess calcium-induced matrix-mineralization and production of matrix gla protein (MGP) by ATDC5 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;348:1157–62.
45. Chubanov V, Waldegger S, Mederos y Schnitzler M. Disruption of TRPM6/TRPM7 complex formation by a mutation in the TRPM6 gene causes hypomagnesemia with secondary hypocalcemia // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101(9):2894-9.
46. Schlingmann KP., Weber S., Peters M. et al. Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia is caused by mutations in TRPM6, a new member of the TRPM gene family. *Nat Genet.* 2002; 31(2) : 166-70.
47. Wang Z., Hu SY., Lei DL. Effect of chronic stress on PKA and P-CREB expression in hippocampus of rats and the antagonism of antidepressors *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* *Nat Genet.* 2006; 31(5): 767-71.
48. Tsao YT, Shih YY, Liu YA, Liu YS, Lee OK. Knockdown of SLC41A1 magnesium transporter promotes mineralization and attenuates magnesium inhibition during osteogenesis of mesenchymal stromal cells. *Stem Cell Res Ther.* 2017; 8(1):39. doi: 10.1186/s13287-017-0497-2.
49. Polushkina ES., Shmakov RG. Application of magnesium in obstetrics. *Lech doctor.* 2010; 11: 54-6. [Russian].
50. Norms of Physiological Needs for Energy and Food Substances for Different Populations of the Russian Federation // *Method. the river. MR 2.3.1.2432-08. 3.2.1. Balanced diet. M., 2008. 40 pp.* [Russian].
51. Fulgoni VL., Quann EE. National trends in beverage consumption in children from birth to 5 years: analysis of NHANES across three decades. *Nutr J.* 2012;11(1):92.
52. Rychkova TI. Physiological role of magnesium and the significance of its deficiency in the dysplasia of connective tissue in children. *Pediatrics.* 2011; 90 (2):114-20. [Russian].

*Матеріал надійшов
до редакції 05.12.2017*