

Роль витаминов и минеральных веществ в остеогенезе и профилактике остеопатии у детей

В.Б.Спиричев

НИИ питания РАМН, Москва

Представлен обзор литературы и результатов собственных исследований по проблеме алиментарной профилактики остеопатий у детей. Освещена роль кальция и его оптимального соотношения с фосфором, активных метаболитов витамина D, других микронутриентов и витаминов, в частности, аскорбиновой кислоты, B₂, B₆ и K, и ряда микроэлементов, в том числе магния, цинка, меди, марганца, бора, кремния и фтора. Совокупность имеющихся данных позволяет полагать, что профилактика остеопатий не может сводиться только к дополнительному приему кальция и витамина D, а должна основываться на оптимизации потребления всего комплекса макро- и микронутриентов, участвующих в процессах остеогенеза и ремоделирования костной ткани.

Ключевые слова: гомеостаз кальция, остеопороз, полигиповитаминоз, магний, витамин D

Role of vitamins and minerals in osteogenesis and prevention of osteopathy in children

V.B.Spirichev

Institute of Nutrition, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The article deals with the review of literature and own studies concerning alimentary prevention of osteopathy in children, elucidating the role of Ca and its optimal proportion with phosphorus, active metabolites of vitamin D, and other micronutrients and vitamins, in particular, ascorbic acid, vitamins B₂, B₆ and K, as well as a series of trace elements including magnesium, zinc, copper, manganese, boron, silicon, and fluorine. The integrity of the available data makes it possible to suggest that prevention of osteopathies cannot not be limited only to an additional intake of calcium and vitamin D, but should be based on an optimal intake of the whole complex of macro- and micronutrients participating in the processes of osteogenesis and remodelling of the bone tissue.

Key words: calcium homeostasis, osteoporosis, polyhypovitaminosis, magnesium, vitamin D

Среди факторов, оказывающих решающее влияние на процессы остеогенеза, рост и формирование скелета, достижение им оптимальной, генетически детерминированной пиковой массы, важная роль принадлежит правильному питанию и, прежде всего, надежному обеспечению растущего организма всеми незаменимыми витаминами и минеральными веществами.

Роль кальция в организме

Общеизвестна роль кальция в формировании и поддержании структуры костной ткани: кальций вместе с фосфатом входит в состав основного минерального вещества кост-

тей – оксиапатита и дентина зубов. Однако функции кальция в организме не ограничиваются только этой опорно-структурной ролью. Двухвалентные ионы кальция участвуют в образовании связей и контактов между отдельными клетками, играя тем самым важную роль в регуляции их роста и дифференцировки. Они же придают стабильность клеточным мембранам, образуя связи между отрицательно заряженными группами фосфолипидов, структурных белков и гликопротеидов. Кальций необходим для нормального проведения нервных импульсов и сократительной деятельности мышц; он является важнейшим компонентом системы свертывания крови и механизма действия ряда гормонов, принимает участие во всасывании жиров [1].

В организме новорожденного общее количество кальция составляет всего около 25 г, тогда как ко времени достижения скелетом зрелости эта величина возрастает до 1000–1200 г. В период ростового спурта подростки наращивают до 37% общей массы костей, что подчеркивает интенсивность процессов обмена кальция в этот период и диктует необходимость в оптимальном обеспечении им растущего организма.

Из общего количества кальция, присутствующего в ор-

Для корреспонденции:

Спиричев Владимир Борисович, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, руководитель лаборатории витаминов и минеральных веществ НИИ питания РАМН

Адрес: 109240, Москва, Устьинский пр-д, 2/14
Телефон: (095) 298-1855, 298-1877

Статья поступила 12.10.2002 г., принята к печати 27.12.2002 г.

ганизме, 98,9% находится в костях, 0,51% – в зубах, 0,51% – в мягких тканях, 0,08% – в плазме крови и внеклеточной жидкости. Приблизительно половина кальция плазмы связана с сывороточными белками, главным образом, с альбумином. Другую половину составляет ультрафильтруемый кальций, способный проходить через целлофановую мембрану.

Концентрация общего (свободного и связанного) кальция в плазме крови у здорового ребенка в норме составляет 2,2–2,6 ммоль/л (9,5–10,5 мг/100 мл), а свободного или ионизированного – 0,6–0,7 ммоль/л. Стабильное поддержание концентрации кальция в указанных пределах имеет исключительно важное значение. Уменьшение уровня ионизированного кальция ниже 0,6 ммоль/л ведет к нарушениям минерализации костей, снижению и утрате мышечного тонуса, повышенной возбудимости двигательных нейронов и титаническим судорогам. С другой стороны, гиперкальциемия оказывает повреждающее действие на многие ферментные системы и клеточные функции, вызывает нарушения сердечной деятельности, кальциноз (обызвествление) почек, сердца, аорты, коронарных сосудов с необратимым расстройством их функций.

Процесс роста и формирования скелета не сводится к простому увеличению массы костной ткани и степени ее минерализации. Скелет, как любой другой орган или ткань, находится в состоянии постоянного самообновления, ремоделирования, являющегося результатом двух параллельных процессов: резорбции (рассасывания уже существующей, преобразованной кости), осуществляемой остеокластами, и образования (моделирования) костной ткани остеобластами. В результате в период интенсивного роста у детей и подростков состав скелета полностью обновляется за 1–2 года.

Параллельно идущие резорбция и образование костной ткани при доминировании второго из этих процессов обеспечивают точное воспроизведение тонкой и специфической внутренней архитектуры костей при увеличении их размеров в процессе роста.

Кроме того, резорбция преобразованных участков кости играет важную роль не только в обновлении скелета, но также в поддержании гомеостаза кальция в организме. Резорбция усиливается, когда уровень кальция в крови по той или иной причине обнаруживает тенденцию к снижению. Освобождаемый из подвергающихся рассасыванию участков кости кальций поступает в кровоток, восполняя его временно возникший дефицит. Таким образом, скелет выполняет функцию депо этого элемента.

В силу указанных особенностей обмена кальция потребность как растущего, так и закончившего рост организма в кальции намного превышает среднесуточную величину его абсолютного прироста, отложения в скелете, или ретенции, а обмен этого элемента в организме складывается из нескольких мощных и разнонаправленных потоков [2]:

- всасывание в тонкой кишке и поступление в кровоток;
- перенос кровью и отложение в скелете (минерализация);
- освобождение, мобилизация из кости в кровоток;
- поступление в мягкие ткани (нервная, мышечная и др.) и выход из них в кровоток;
- секреция из крови в просвет кишечника и удаление с экскрементами (основной путь выведения кальция из организма);

- секреция с мочой и обратная реабсорбция в почечных канальцах (с мочой выделяется не более 20–30% кальция, выводимого из организма).

Обмен кальция в организме находится под жестким регулирующим контролем сложной, многоуровневой гормональной системы, важнейшими компонентами которой являются витамин D и его активная гормональная форма: 1,25-дигидроксивитамин D (кальцитриол), паратиреоидный гормон, тирокальцитонин, гормон роста, половые гормоны, пролактин, инсулин и ряд других. Именно благодаря четкому взаимодействию этих регуляторов организму удается связать воедино перечисленные выше мощные (за сутки через организм ребенка в зависимости от его возраста проходит от 400–500 до 800–1200 мг кальция) и разнонаправленные потоки кальция, поддерживая при этом постоянство уровня этого элемента в плазме и обеспечивая организм нужными его количествами при всех возможных (в пределах допустимого) колебаниях поступления с пищей и изменениях физиологической потребности в нем организма [2, 3].

Потребность в кальции и источники его поступления

В связи с повышенной потребностью в кальции для формирования скелета в период усиленного роста рекомендуемая норма его потребления для детей в возрасте от 1 года до 3 лет согласно действующим в Российской Федерации нормам [4], установлена на том же уровне, что и для взрослого человека: 800 мг/сут. Для более старших детей нормы выше и составляют: для детей в возрасте 4–6 лет 900–1000 мг, 7–10 лет – 1100 мг и 11–17 лет – 1200 мг в сутки.

Наилучшим пищевым источником кальция являются молоко и молочные продукты: кефир, ацидофилин, йогурты, сыр, творог. Содержание кальция в них достигает 100–150 мг в 100 г. Тем не менее, чтобы получить необходимые 800 мг или тем более 1200 мг кальция за счет этих продуктов, потребуется выпивать 0,65–1,0 л молока или съесть 650–800 г творога в день. Другой богатый источник кальция – бобы, содержащие 100–150 мг этого элемента в 100 г. Однако в России они не относятся к традиционным продуктам.

Содержание кальция в хлебе, крупах, мясе, рыбе и овощах невелико (10–50 мг/100 г) и не может удовлетворить по-

Таблица 1. Пищевые источники кальция

Продукты	Содержание кальция, мг/100 г	Количество продукта, содержащее РНП кальция (800–1200 мг)
Сыры:		
твердые	900–1000	90–120 г
мягкие	750	100–160 г
плавленые	450–750	100–260 г
Молоко, кисломолочные продукты	120	650–1000 г
Творог	120–150	650–800 г
Хлеб	20–40	2–6 кг
Рыба	20–50	1,5–6,0 кг
Мясо, птица	10–20	4–12 кг
Картофель	10	8–12 кг
Овощи, ягоды, фрукты	20–50	1,5–6,0 кг
Фасоль, горох	100–150	0,5–1,2 кг
Соя	300	250–350 г

РНП – рекомендуемые нормы потребления.

требность растущего организма в этом элементе при обычном уровне их потребления (табл. 1). Вследствие этого поступление кальция с пищей у детей часто оказывается недостаточным.

Всасывание кальция в кишечнике

Всасывание кальция происходит преимущественно в тонкой кишке. Оно осуществляется с помощью двух независимых друг от друга транспортных механизмов, один из которых обеспечивает перенос этого элемента по концентрационному градиенту, когда концентрация кальция в просвете кишечника выше, чем в плазме крови, а другой – против градиента, когда его концентрация в просвете ниже, чем в плазме (так называемый активный транспорт) [1].

Необходимость этих механизмов обусловлена тем, что липопротеиновые мембраны клеток, в том числе и клеток слизистой оболочки тонкой кишки, плохо проницаемы для ионизированного кальция, в связи с чем его перенос через эти клетки требует существования специальных каналов или молекул-переносчиков. Перенос кальция против концентрационного градиента сопряжен, кроме того, с затратой энергии, и поэтому зависит от доставки кислорода, глюкозы и других ее источников.

Всасывание кальция в кишечнике решающим образом зависит от обеспеченности организма витамином D, который преобразуется в почках в гормон кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D), необходимый для нормального функционирования систем транспорта кальция в кишечнике. Всасыванию кальция способствуют белок пищи, лактоза (молочный сахар), лимонная кислота, среднецепочечные триглицериды, некоторые аминокислоты. Стимулирующее действие белков может быть связано с тем, что появляющиеся в результате их расщепления аминокислоты образуют с кальцием хорошо растворимые и легко всасываемые комплексы. Аналогичен механизм действия лимонной кислоты. Лактоза, подвергаясь сбраживанию, поддерживает в кишечнике низкие значения pH, что препятствует образованию нерастворимых фосфорно-кальциевых солей.

К алиментарным факторам, затрудняющим всасывание кальция и способным в известных условиях нарушать его утилизацию, относится избыточное содержание в пище фитиновой кислоты, фосфатов, жиров и щавелевой кислоты, которые могут связывать кальций в виде нерастворимых соединений, плохо всасываемых в кишечнике. Фитиновой (инозитфосфорной) кислотой особенно богаты злаки – рожь, пшеница, овес. Однако в процессе брожения при выпечке хлеба, под действием содержащейся в дрожжах фитазы фитиновая кислота расщепляется, что значительно снижает ее способность связывать кальций.

Избыточное содержание неорганических фосфатов в пище также затрудняет всасывание кальция. Оптимальным для всасывания является соотношение кальция и фосфора 1 : 1. Изменение этого соотношения в сторону фосфора не только существенно нарушает всасывание кальция, но и, как было показано на экспериментальных животных, может повлечь за собой более опасные последствия, выражающиеся в гиперфосфатемии, гипокальциемии, уменьшении минеральной плотности костей, обызвествлении и нарушении функций жизненно важных органов: сердца, почек, аорты и др. [5].

Щавелевая кислота, содержащаяся в овощах и фруктах, может ухудшать всасывание кальция, однако ее содержание обычно не настолько велико, чтобы существенно влиять на этот процесс. Более реально опасность избыточного потребления жиров, при переваривании которых образуются жирные кислоты, способные связывать в виде нерастворимых солей и выводить с калом значительное количество кальция. Этим объясняется остеомаляция у детей с нарушением всасывания жиров. Желчные кислоты, способствуя всасыванию жирных кислот, улучшают утилизацию кальция.

При соблюдении всех оптимальных условий кальций пищи всасывается достаточно полно, особенно из молока и молочных продуктов. Одинаково хорошо утилизируется кальций из его солей – фосфатов, лактата, глюконата, карбоната и др.

Несмотря на полноту всасывания, большая часть кальция выводится с калом за счет его экскреции с пищеварительными соками: за день в просвет кишечника у детей разного возраста может выделяться от 150 до 500 мг кальция. Кроме того, часть кальция попадает в просвет вместе со слущивающимся эпителием слизистой оболочки тонкой кишки. С калом обычно удаляется до 70–80% кальция, поступающего с пищей. Остальное выводится с мочой и потом.

Оптимизация потребления кальция как условие формирования прочного скелета

Недостаточное потребление кальция в детском и подростковом возрасте нарушает нормальное развитие скелета и препятствует достижению оптимальной, генетически predetermined пиковой массы и плотности костей, существенно увеличивая тем самым риск и тяжесть последующего развития остеопороза. Установлено, что недостаточное потребление кальция в раннем возрасте может быть ответственно за уменьшение пиковой массы костей на 5–10%, что увеличивает частоту перелома шейки бедра в последующей жизни на 50% [6]. В ретроспективном исследовании было показано, что у женщин, употреблявших в детском и подростковом возрасте больше молока и молочных продуктов, в постклимактерическом периоде наблюдалась более высокая минеральная плотность костей, чем у женщин, детский рацион которых был беден этими продуктами [7]. Особенно наглядно эта зависимость была продемонстрирована в исследованиях на индийских детях, содержание кальция в рационе которых варьировалось за счет добавки его карбоната. При суточном потреблении 300 мг кальция (основной рацион без добавок) прирост ширины коркового слоя метакарпальной и бедренной костей за 6 мес составил соответственно 6 и 5%. Увеличение потребления кальция всего лишь на 50 мг, т.е. до 350 мг в сутки, привело к двукратному (!) увеличению этих показателей: до 12 и 10% соответственно. При потреблении 400 мг кальция в сутки прибавка составляла 23 и 16%, а при 560 мг – 39 и 21% [8].

Аналогичные данные были получены в процессе 18-месячного наблюдения за 162 семилетними китайскими детьми, получавшими с основным рационом 280 мг кальция в день. В двойном слепом опыте на двух рандомизированных группах было установлено, что дополнительный прием в течение 18 мес 300 мг кальция в день в виде карбоната значительно увеличивал прирост минерального содержания и плотности костей по сравнению с контрольной группой, получавшей плацебо [9].

Изучение обмена кальция у детей в период роста выявило наличие положительной корреляции между потреблением кальция и его ретенцией, а также существование так называемого *порога насыщения*, ниже которого ретенция является функцией потребления, а выше – остается постоянной, независимо от дальнейшего увеличения поступления кальция с пищей. В период роста ретенция кальция практически полностью определяется его накоплением в скелете, поэтому указанные закономерности характеризуют не что иное, как взаимосвязь уровня потребления кальция и увеличения минеральной массы костей. Это означает, что кальций, поступающий в количествах ниже порога насыщения, не может обеспечить полное насыщение им растущего скелета, которое может быть достигнуто только при поступлении кальция в объеме, соответствующем пороговому уровню или превышающему его. Только в этом случае поступление кальция с пищей перестает быть лимитирующим фактором, и скорость роста скелета будет зависеть уже не от его потребления, а от того, что запрограммировано геномом, и дальнейшее увеличение потребления кальция уже не может вести к его дополнительному накоплению в костях.

В связи с этим приобретают особое значение величины порогов насыщающего потребления кальция для различных возрастных групп, определенные V.Matkovic и соавт. R.Heaney [10] на основе анализа результатов 517 балансовых исследований обмена (потребления, экскреции и ретенции) кальция у младенцев, детей в возрасте от 2 до 8 лет, подростков (9–17 лет) и молодых взрослых людей (18–25 лет). Величины этих порогов и соответствующие им уровни ретенции кальция для перечисленных выше возрастных групп, приведенные в табл. 2, существенно превышают рекомендуемые нормы, принятые в Российской Федерации [4], США [11] и ряде других стран. Это может означать, что существующие нормы потребления кальция в детском, подростковом и юношеском периодах могут быть недостаточны для достижения оптимальной массы и плотности костей, а их увеличение могло бы способствовать более интенсивному росту этих показателей. Данное предположение получило подтверждение в исследованиях пар монозиготных 6–14-летних близнецов в США, в которых было показано, что дети, получавшие в течение 3 лет дополнительно к базовому рациону в среднем по 700 мг кальция в день (с общим потреблением кальция составляло 1600 мг в сутки), имели существенно более высокую минеральную плотность костей, чем их близнецы, находившиеся на таком же рационе, но без добавки (потребление кальция 900 мг в сутки, т.е. даже несколько выше рекомендуемой нормы). Обусловленный добавкой прирост минеральной плотности предплечья составил 5,1%, позвоночника – 2,8% и проксимальной части бедренной кости – 3,2% по сравнению с контрольной группой близнецов [12]. По мнению V.Matkovic, результаты этих исследований достаточно убедительны, чтобы рекомендовать такие изменения в привычках

питания, которые могли бы увеличить потребление кальция в течение критического периода роста и обеспечить увеличение пиковой массы костей на 6–10%, что, как было отмечено выше, достаточно для *двукратного* снижения риска переломов в более поздние периоды жизни [6].

Наряду с уже упомянутыми выше исследованиями, способность дополнительного потребления кальция увеличивать массу костей у детей и подростков была продемонстрирована и в ряде других работ, однако при этом были выявлены некоторые ограничения. В одном из этих исследований положительное влияние добавок кальция на массу костей имело место у девочек 12–13 лет, привычный рацион которых был беден этим элементом. В противном случае эффект от добавок отсутствовал [13]. Сходные результаты были получены у девочек предпубертатного возраста (в среднем 8 лет) [14, 15].

Важность поддержания потребления кальция на уровне, обеспечивающем нормальную минерализацию, не вызывает сомнений. Вопрос о том, может ли прием кальция в количествах, превышающих этот уровень, принести дополнительную пользу, остается предметом серьезной дискуссии. Нет полного согласия и в отношении оптимальной величины этой дополнительной кальциевой нагрузки.

Оптимизация потребления магния

Потребление детьми кальция должно быть четко сбалансировано с поступлением другого важного щелочноземельного макроэлемента – **магния**.

Как и кальций, магний входит в состав минеральной основы костной ткани. Вместе с тем, подобно кальцию, он принимает участие во многих процессах обмена веществ. Ферменты, в состав активного, каталитического центра которых входит ион магния, играют важную роль в обеспечении организма энергией, транспорте различных веществ через клеточные оболочки, синтезе белков и нуклеиновых кислот.

Рекомендуемая норма потребления магния детьми первого года жизни составляет 55–70 мг в сутки, 1–7 лет – 150–250 мг, 7–17 лет – 250–300 мг [4].

Содержание магния в основных продуктах питания достаточно велико. Особенно богаты им продукты растительного происхождения, на которые обычно приходится $\frac{2}{3}$ всего магния, поступающего с пищей. Кроме того, определенное количество магния может поступать с питьевой водой.

К сожалению, типичный рацион детей в России беден овощами и не обеспечивает организм необходимыми количествами магния.

Недостаток последнего приводит к быстрой утомляемости, мышечной слабости, склонности к судорогам, апатии и депрессивным состояниям.

Длительный недостаток магния усиливает отложения солей кальция в стенках кровеносных сосудов, почках, ухудшает работу сердечной мышцы.

По мнению ряда исследователей, недостаток магния может являться одной из причин повышенной частоты сердечно-сосудистых заболеваний в географических регионах с мягкой водой, бедной кальцием и магнием [1].

Магний играет важную роль в процессах остеогенеза и может непосредственно влиять на функцию костных клеток, обмен витамина D, кальция, а также на образование и рост кри-

Таблица 2. Пороги насыщающего потребления кальция и достигаемые при этом уровни его ретенции в различные периоды роста

Возрастная группа	Порог насыщения, мг/сут	Ретенция, мг/сут	Рекомендуемые нормы потребления, мг/сут	
			Россия (1989)	США (2001)
1-й год жизни	1090	500	400–600	500
2–8 лет	1390	246	800–1100	500–800
9–17 лет	1480	396	1100–1200	1300
18–25	960	114	800	1000

сталлов оксиапатита. Одним из ярких проявлений дефицита магния является гипокальциемия, резистентная к действию витамина D и его гормональных форм [11, 16].

Недостаток магния у детей первых лет жизни может быть причиной рахита, не поддающегося лечению витамином D. В таком случае необходимо назначение этого витамина в комплексе с солями магния.

Недостаточность магния может развиваться в результате его чрезмерных потерь при хронических расстройствах кишечника, особенно у детей.

Витамин D и его активные метаболиты

Огромную роль в обеспечении организма кальцием играет витамин D [2, 3, 17].

Этот витамин образуется в коже из 7-дегидрохолестерина под действием УФ-лучей. Именно поэтому недостаточное пребывание на солнце часто может приводить к дефициту данного витамина.

Единственным богатым природным источником витамина D является рыбий жир. Небольшие количества этого витамина могут содержаться в яичных желтках. Все остальные продукты питания практически лишены витамина D. В связи с этим в ряде стран его специально добавляют в некоторые продукты, например, в маргарин.

Действующие в настоящее время в Российской Федерации рекомендации устанавливают норму потребления витамина D для детей первых 3 лет жизни на уровне 400 МЕ, или 10 мкг, для детей старшего возраста и взрослых эта норма гораздо ниже: 100 МЕ, или 2,5 мкг [4]. В США рекомендуемая норма потребления витамина D для детей всех возрастов и взрослых до 50 лет установлена на одном уровне 200 МЕ, или 5 мкг в сутки [11].

Витамин D, поступающий с пищей, всасывается в тонкой кишке. Для его нормального всасывания необходимо присутствие в пище достаточного количества жира. Нарушения секреции желчи при заболеваниях печени и желчного пузыря существенно затрудняют всасывание витамина D, что влечет за собой в конечном итоге и нарушение всасывания кальция.

Недостаточное образование витамина D в коже, низкое его содержание в пище и плохое всасывание в кишечнике – основные причины, существенно ухудшающие обеспеченность детского организма этим витамином.

Как известно, витамин D осуществляет свои регулирующие функции в обмене кальция в форме образующегося из него в почках гормона – кальцитриола. Именно этот гормон усиливает всасывание кальция в кишечнике, а если этого недостаточно, то способствует поступлению кальция в кровь из костей, обеспечивая тем самым поддержание постоянной концентрации этого элемента в плазме крови.

В свою очередь синтез кальцитриола находится под жестким контролем ряда регулирующих факторов и гормональных систем. Мощное стимулирующее воздействие на синтез кальцитриола оказывают паратиреоидный гормон, секреция которого при снижении концентрации кальция в крови резко возрастает, а также гормон роста, половые гормоны и инсулин.

В результате действия всех этих факторов синтез кальцитриола, а соответственно и всасывание кальция в кишечнике оказываются прочно увязанными с потребностями организма.

Они особенно усиливаются в период активного роста, а также при недостаточном содержании кальция в пище и снижаются, когда потребность организма в этом элементе полностью удовлетворена.

Наиболее надежным и специфичным показателем обеспеченности детского организма витамином D является уровень в крови его основной циркулирующей (транспортной) формы, образующейся в печени, 25-оксикальциферола, или 25-оксивитамина D 25(OH)D, определяемого методом радиоконкурентного связывания [17, 18]. В норме концентрация этого метаболита у здоровых детей, обеспеченных витамином D, находится в пределах 15–40 нг/мл, повышаясь летом, благодаря инсоляции, до 25–40 нг/мл и снижаясь зимой до 15–25 нг/мл. Уменьшение этого показателя до 10 нг/мл свидетельствует о маргинальной обеспеченности организма витамином D. Уровень 5 нг/мл и ниже соответствует состоянию D-авитаминоза [17].

В 1980–1990 гг. нами с использованием упомянутого выше метода была исследована обеспеченность витамином D детей разного возраста в различных регионах России. При обследовании в 1986–1987 гг. в Казани 259 детей в возрасте от 1 мес до 3 лет установлено, что концентрация 25(OH)D в сыворотке крови 156 детей, не получавших препаратов витамина D, составила в среднем $28,9 \pm 3,4$ нг/мл, а у 103 детей, получавших дополнительно к рациону по 400 МЕ витамина D в сутки, – $38,4 \pm 6,3$ нг/мл, т.е. на 30% выше. Недостаточная обеспеченность ($25(OH)D < 10$ нг/мл) выявлялась у 7,5% (21) обследованных детей, как не получавших дополнительно витамин D, так и получавших его [19].

В Москве у 26 здоровых детей 3–15 лет концентрация 25(OH)D в сыворотке крови составила в среднем $37,2 \pm 2,3$ нг/мл, а кальция $2,48 \pm 0,29$ ммоль/л [20].

В Молдавии у 18 детей 4–14 лет эти показатели были равны соответственно $31,5 \pm 2,0$ нг/мл и $2,69 \pm 0,12$ ммоль/л [21].

На Камчатке у 20 детей первого года жизни, обследованных в июле–августе, концентрация 25(OH)D составила в среднем 49 ± 7 нг/мл (пределы индивидуальных колебаний 10–130 нг/мл) и была ниже нижней границы нормы только у 1 обследуемого. В то же время концентрация кальция в сыворотке крови этих детей составила в среднем $2,28 \pm 0,05$ ммоль/л ($2,05$ – $2,55$ ммоль/л) и была ниже $2,2$ ммоль/л у $\frac{1}{3}$ обследуемых.

При обследовании в то же время 15 детей 3–7 лет концентрация 25(OH)D и кальция у всех обследованных находилась в пределах нормы, составляя соответственно 30 ± 2 нг/мл (20 – 43 нг/мл) и $2,6 \pm 0,03$ ммоль/л (данные публикуются впервые).

Значительно чаще недостаточная обеспеченность витамином D и кальцием наблюдается в северных регионах, что обусловлено слабой инсоляцией и некоторыми особенностями питания, (коренное население этих регионов часто отвергает употребление в пищу молока и молочных продуктов).

Так, при обследовании в зимнее время (февраль 1993 г., Норильск) 11 детей первых 3 лет жизни концентрация 25(OH)D у них составила в среднем только 17 ± 3 нг/мл и была ниже 15 нг/мл у половины детей, и ниже 10 нг/мл у 18% обследованных.

Сходные данные были получены при обследовании 27 детей старше 7 лет: средний уровень 25(OH)D в сыворотке 18 ± 1 нг/мл, ниже 15 нг/мл – у 30 детей и ниже 10 нг/мл – у 15% детей. При этом концентрация кальция в сыворотке крови была ниже $2,2$ ммоль/л у 73% детей первых 3 лет жизни и у 50% детей старше 7 лет. Количество детей с гипокальциемией

(< 2 ммоль/л) составило в этих двух группах 27 и 21% соответственно (данные публикуются впервые).

При сопоставлении обеспеченности витамином D и уровня кальция в крови рожениц и новорожденных детей в Казани и Нарьян-Маре (Ненецкий национальный округ) оказалось, что концентрация 25(OH)D и кальция в венозной крови рожениц и пуповинной крови новорожденных в Нарьян-Маре в 1,5–2,0 раза ниже, чем у обследованных в Казани.

У обследованных на исходе полярной зимы (в мае) воспитанников (3–7 лет) детского сада в Нарьян-Маре концентрация 25(OH)D составила $16,0 \pm 2,3$ нг/мл и была ниже 10 нг/мл у 4 из 14 детей, в том числе у одного ребенка она была на уровне глубокого дефицита (5,2 нг/мл). Концентрация кальция у обследуемых составила в среднем $2,02 \pm 0,02$ ммоль/л и была ниже 2,0 ммоль/л более чем у половины детей.

У детей более старшего возраста (8–17 лет), учащихся школ-интернатов в Нарьян-Маре и пос. Тельвиски концентрация 25(OH)D в мае была равна $17,5 \pm 0,9$ нг/мл, кальция – $2,05 \pm 0,02$ ммоль/л [22].

Серьезные проблемы с обеспеченностью витамином D и кальцием возникают у недоношенных, что создает дополнительные трудности при их выхаживании [23]. В наших исследованиях совместно с кафедрой педиатрии (зав. – проф. С.В.Мальцев) Казанского института усовершенствования врачей было показано, что концентрация 25(OH)D в сыворотке крови недоношенных детей в первые недели жизни оказывается в 2 раза ниже, чем у доношенных (соответственно $23,6 \pm 2,6$ и $40,1 \pm 5,1$ нг/мл). В течение последующих 1–2 мес

жизни концентрация 25(OH)D у детей, находящихся на вскармливании только грудным молоком, продолжает снижаться (до $13,0 \pm 1,0$ нг/мл). Назначение этим детям 400 МЕ витамина D в сутки не предотвращает снижения концентрации 25(OH)D, тогда как введение в рацион ребенка дополнительных источников кальция (глюконат кальция, кальцинированный творог), увеличивающее потребление этого элемента с 90 до 120–170 мг на 1 кг массы тела ребенка как в сочетании с витамином D, так и без этого витамина, предотвращает постнатальное снижение концентрации 25(OH)D и способствует повышению концентрации кальция в сыворотке крови с $2,20 \pm 0,05$ до $2,40–2,46$ ммоль/л [24, 25].

Эти данные подчеркивают ведущую роль дефицита кальция в развитии остеопении недоношенных. Одновременно они свидетельствуют, что недостаток кальция (и фосфора), стимулируя образование гормональной формы витамина D $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, может усиливать расходование его и без того незначительных запасов у недоношенных, не успевших получить от матери достаточных количеств этого витамина.

Существенные нарушения обеспеченности витамином D и кальцием могут возникать у детей, получающих фенобарбиталовые препараты по поводу судорожных состояний. Так, у 53 детей 4–14 лет, получавших длительное время фенобарбитал, концентрация 25(OH)D в сыворотке крови была снижена соответственно до $10,8 \pm 0,5$ нг/мл и $2,18 \pm 0,12$ ммоль/л, по сравнению с $31,5 \pm 2,0$ нг/мл и $2,69 \pm 0,12$ ммоль/л у 18 детей того же возраста, лечившихся противосудорожными препаратами небарбитурового происхождения [21]. Причиной этих из-

менений может служить усиленная деградация витамина D в печени под влиянием индуцируемых фенобарбитуратами многоцелевых оксидаз.

Значительное снижение концентрации 25(OH)D и кальция крови, обусловленное нарушениями обмена витамина D в печени и почках, выявлено у детей при хроническом гломеруло-нефрите и хронической почечной недостаточности различного происхождения [20, 26, 27].

Значение других витаминов и минеральных веществ для профилактики остеопороза

Наряду с кальцием и витамином D важное значение для нормального развития и формирования скелета, поддержания его структуры и профилактики остеопороза имеют другие витамины и минеральные вещества.

Сказанное в первую очередь относится к витаминам С, В₂, В₆ и К, а из макро- и микроэлементов – к магнию, цинку, меди, марганцу, кремнию, фтору, бору и др.

Что касается витаминов С и В₆, то их значение для остеогенеза определяется, в частности, их ролью в синтезе и созревании важнейшего белка костной ткани – коллагена, образующего соединительнотканые волокна, придающие костям упругость к деформации, и формирующего так называемые центры нуклеации (зародышеобразования), облегчающие пространственно ориентированное, упорядоченное отложение кристаллов основного минерального вещества костей – оксипатита.

Конкретная роль аскорбиновой кислоты (витамина С) в этом процессе состоит в том, что она непосредственно участвует в процессе созревания коллагена, катализируя гидроксирование остатков пролина в молекуле коллагена в оксипролин [29].

Наряду с участием в синтезе и созревании коллагена, аскорбиновая кислота играет важную роль в образовании транспортной формы витамина D: 25-оксивитамина D (25-OHD) в печени и активных гормональных форм этого витамина: 1,25-дигидрокси-25-оксивитамина D (1,25(OH)₂D) и 24,25-дигидрокси-25-оксивитамина D (24,25(OH)₂D) в почках.

В наших совместных с И.Н.Сергеевым и Ким Рен Ха (Северная Корея) исследованиях было показано, что дефицит аскорбиновой кислоты снижает на 30% концентрацию 25 OHD в крови морских свинок, что обусловлено нарушением синтеза этого метаболита в печени при недостаточности витамина С. Одновременно дефицит этого витамина снижает активность 1 α -гидроксилазы в почках, в результате чего способность к синтезу 1,25(OH)₂D снижается в 2–4 раза. В результате этого дефицит витамина С, даже при нормальной обеспеченности экспериментальных животных витамином D, вызывает у них проявления D-гиповитаминоза, выражающиеся в гипокальциемии, снижении всасывания кальция в кишечнике и минеральной насыщенности скелета. Дефицит аскорбиновой кислоты усугубляет проявления недостаточности витамина D у морских свинок, лишенных этого витамина, и препятствует полной нормализации кальциевого гомеостаза и состояния скелета у этих животных при лечебном введении им витамина D [30].

Сходные эффекты имеют место и при дефиците витамина В₂, который в форме флавинадениндинуклеотида входит в состав монооксигеназ, катализирующих синтез транспортной и гормональных форм витамина D. Недостаток этого витамина у

крыс снижал концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови в 2 раза. Одновременно в 2,7 раза снижался синтез в почках 24,25(OH)₂D. Эти нарушения синтеза активных форм витамина D приводили к снижению уровня кальция в крови и минеральной плотности костей у крыс как обеспеченных витамином D, так и лишенных этого витамина [31].

Результаты этих исследований свидетельствуют, что необходимым условием реализации витамином D его функций по поддержанию гомеостаза кальция и ремоделированию скелета является оптимальное обеспечение организма витаминами С и В₂, принимающими непосредственное участие в образовании активных форм витамина D. Недостаток этих витаминов, даже при нормальном снабжении организма кальцием и витамином D, делает невозможным реализацию их функции по поддержанию нормальной структуры и минеральной насыщенности скелета [32].

Правильность этого вывода, сделанного на основе экспериментальных исследований, убедительно подтверждается многочисленными клиническими наблюдениями о крайне низкой эффективности витамина D в профилактике и лечении рахита у детей, плохо обеспеченных аскорбиновой кислотой и витаминами группы В [33].

Установлено также, что длительный дефицит витамина С способен приводить к изменениям скелета, квалифицируемым как остеопороз [34]. В большом числе эпидемиологических исследований продемонстрирована положительная корреляция между уровнем потребления витамина С и плотностью скелета [35–37].

Наряду с витамином С существенная роль в поддержании структуры и прочности скелета принадлежит витамину В₆, который в форме пиридоксальфосфата, вместе с ионом меди входит в состав лизилоксидазы, фермента, обеспечивающего образование поперечных «сшивков» между соседними белковыми цепями коллагена, что придает волокнам этого белка особую прочность [38].

Имеющееся в литературе сообщение о низкой обеспеченности витамином В₆ людей с частыми переломами шейки бедра [39] согласуется с представлением, что недостаток этого витамина может повышать риск и тяжесть остеопоротических изменений, в связи с чем поддержание оптимальной обеспеченности организма этим витамином также входит в систему общегигиенических мер профилактики костных изменений [40].

Наряду с витаминами D, С и В₆ в последние годы внимание исследователей, занятых изучением проблемы остеопороза, все больше привлекает витамин К [17, 41].

Метаболическая роль витамина К обусловлена его участием в процессе так называемого γ -карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты в составе ряда белков, что придает этим белкам способность прочно связывать кальций. К числу этих белков относятся протромбин и ряд других белковых факторов свертывания крови, чем объясняется давно и хорошо изученная функция витамина К в процессах гемокоагуляции [17].

К ним же относится и ряд сравнительно недавно открытых белков костной ткани и прежде всего остеокальцин приобретающий в результате катализируемого с участием витамина К γ -карбоксилирования высокое специфическое сродство к иону кальция в молекуле оксипатита [42]. Наряду с γ -карбоксилированием остеокальцина витамин К оказывает существенное влияние на другие параметры обмена веществ костной ткани,

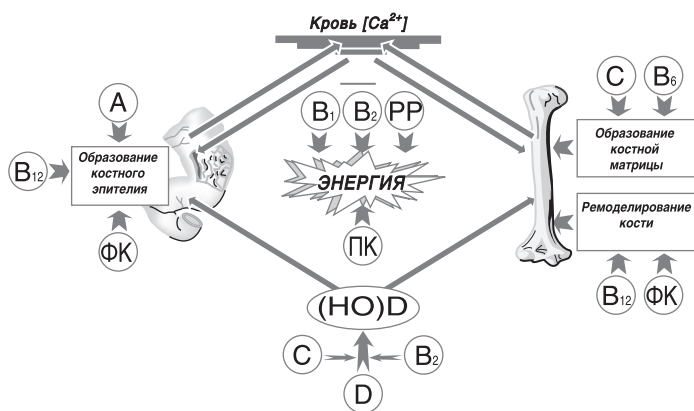


Рисунок. Витамины в обмене кальция и ремоделировании кости. ПК – пантотеновая кислота; ФК – фолиевая кислота.

в частности, на экскрецию кальция с мочой, характеризующую скорость резорбции скелета [43].

Результаты большого числа обсервационных исследований дают основание полагать, что недостаток витамина К может служить одним из факторов, повышающих риск развития остеопороза. Уровень витамина К в сыворотке крови положительно коррелирует с плотностью костей [44], у пациентов с частыми переломами позвонков или шейки бедра содержание этого витамина в сыворотке крови более низкое [45].

Хотя бо́льшая часть такого рода исследований выполнена у женщин старшего возраста, тем не менее нет оснований сомневаться в важной роли витамина К для нормального развития скелета в период его активного роста у детей и подростков. В этой связи приобретает большой научный и практический интерес изучение реальной обеспеченности витамином К детей разного возраста и возможной роли его недостаточного потребления (если таковое имеет место) в развитии остеопатий у детей.

Наряду с витаминами D, C, B₂, B₆ и K, принимающими непосредственное участие в процессе остеогенеза, немаловажное значение для нормального осуществления этих процессов имеют и другие витамины, в частности, витамин А, ответственный за развитие и дифференцировку кишечного эпителия, осуществляющего всасывание кальция и других пищевых веществ. Поскольку время жизни энтероцитов кишечного тракта, подвергающихся постоянному слущиванию, составляет всего 2–3 сут, то их непрерывная регенерация является необходимым условием постоянного поддержания нормальной структуры и всасывательной функции кишечного эпителия, в том числе его способности всасывать кальций, фосфор и различные витамины, а это в свою очередь зависит от нормальной обеспеченности организма фолиевой кислотой и витамином B₁₂, ответственными за процессы клеточной пролиферации.

Аналогичным образом эти витамины необходимы для поддержания и роста популяции остеобластов и остеокластов, осуществляющих образование и ремоделирование костной ткани. И, наконец, все рассмотренные выше процессы: всасывание в кишечнике, осуществляемое по механизму активного энергозависимого транспорта, рост и обновление энтероцитов кишечника и костных клеток, синтез коллагена и других белков костной ткани, требуют для своего осуществления непрерывного притока энергии, источником которой служат процессы биологического окисления. Неотъемлемыми участниками последних являются витамин B₁, ниацин (витамин PP), пантотеновая кислота и уже упоминавшийся ранее витамин B₂ (см. рисунок).

Что касается макро- и микроэлементов, то наряду с кальцием и магнием существенная роль в обеспечении процессов остеогенеза принадлежит меди, цинку, марганцу и, возможно, также кремнию и бору.

Значение меди для нормального развития скелета обусловлено ее кофакторной ролью в уже упоминавшейся витамин B₆-зависимой лизилоксидазе, ферменте, ответственном за образование поперечных связей («сшивок») в волокнах костного коллагена [38, 46].

Содержание меди наиболее высоко в говяжьей печени, гречневой и овсяной крупах, овощах, фруктах. В коровьем молоке и молочных продуктах уровень меди низок, в связи с чем однообразное молочное питание чревато возникновением ее дефицита [46, 47].

Хотя предполагать возможность глубокого дефицита меди у населения экономически развитых стран, очевидно, нет оснований, тем не менее умеренный недостаток этого элемента, по-видимому, может иметь место. При изучении содержания меди в рационах жителей США и Европы оно оказалось ниже рекомендуемого 1 мг в сутки у 30% обследуемых.

Дефицит меди у детей и подростков ведет к снижению минеральной плотности скелета и переломам [46].

Задержка роста и деформации скелета – характерное проявление дефицита другого важного микроэлемента – цинка [46, 48, 49]. Поскольку этот микроэлемент входит в состав более 350 различных ферментов, в настоящее время трудно связать эти изменения с его какими-либо конкретными биохимическими функциями. Однако известно, что комплексы цинка с остатками аминокислоты цистеина, образующие характерные изгибы белковой цепи, так называемые «цинковые пальцы», являются характерной особенностью структуры ядерных рецепторов гормональной формы витамина D, кальцитриола, 1,25(OH)₂D₃ [48].

В свете этих данных особый интерес приобретают результаты недавних исследований И.Я.Коня и соавт., выявивших недостаточное содержание меди и цинка (5,56 и 0,49 мг в сутки соответственно при рекомендуемой норме потребления 6,4 и 0,80 мг) в рационах детских дошкольных учреждений Москвы, а также сниженный уровень этих микроэлементов в волосах у 41 и 80% дошкольников соответственно [50, 51].

Роль марганца в процессах остеогенеза может быть обусловлена его влиянием на активность гликозилтрансфераз и ксилозилтрансфераз, участвующих в синтезе протеогликанов костно-хрящевой ткани [46].

Показано, что дефицит марганца нарушает рост и развитие скелета у различных животных, а его включение вместе с кальцием в диету улучшает минеральную плотность костей [46, 52].

Функциональную роль бора в процессах остеогенеза связывают с его возможным влиянием на обмен витамина D, кальция и эстрогенов [46, 53].

Конкретные функции кремния в организме человека до сих пор не установлены. В исследованиях на экспериментальных животных показано, что кремний, по-видимому, участвует в образовании костей у цыплят и крыс, повышая активность пролилгидроксилазы, играющей важную роль в образовании коллагена. Кости крыс, лишенных кремния, отличаются сниженным содержанием оксипролина и более низкой активностью щелочной фосфатазы [46].

Что касается фтора, то согласно современным представлениям, этот микроэлемент не является незаменимым, т.е. абсолютно необходимым, жизненно важным для нормального роста и развития пищевым веществом. Однако, по классификации Совета по пище и питанию США, он занимает почетное место элемента, «полезного для человека». Такую позицию он заслужил, поскольку является единственным пищевым веществом, убедительно демонстрирующим способность уменьшать частоту и тяжесть кариеса зубов у детей и взрослых. Именно поэтому в ряде стран, в частности, в США и некоторых европейских странах, фтор специально добавляют к питьевой воде в количестве 0,7–1,0 мг/л [48].

Оптимальная суточная доза потребления фтора из всех его источников составляет для детей в возрасте 1–3 лет 0,7 мг, 4–8 лет – 1 мг, 9–13 лет – 2 мг, 14–18 лет – 3 мг [11].

В костях и зубах откладывается 99% фтора, поступающего в организм с питьевой водой, продуктами питания и из зубных паст. Длительное регулярное потребление фтора в количествах, даже ненамного превышающих указанные выше, может приводить к флюорозу, избыточному отложению фтора в зубной эмали и костях, нарушающему их структуру и прочность [11].

Исследования по применению препаратов фтора и его сочетаний с кальцием для профилактики и лечения остеопороза не дали пока однозначных результатов.

Поскольку четкая граница между дозами фтора, обеспечивающими оптимальную защиту от кариеса и способными вызывать проявления флюороза, по-видимому, отсутствует [11], дополнительное обогащение детского рациона этим микроэлементом или регулярное использование содержащих его добавок в регионах, не эндемичных по дефициту фтора, вряд ли представляется целесообразным.

Заключение

Совокупность рассмотренных данных убедительно свидетельствует, что процессы остеогенеза находятся под контролем и воздействием большого числа эндогенных и экзогенных факторов. К числу последних относятся рассмотренные выше макро- и микронутриенты, недостаточное поступление каждого из которых может оказаться лимитирующим звеном, тормозящим или нарушающим нормальное развитие растущего скелета.

В связи с этим приобретают особое значение результаты исследований пищевого статуса детского и взрослого населения различных регионов Российской Федерации, демонстрирующие массовое распространение полигиповитаминозных состояний у детей всех возрастных групп, сочетающихся с недостаточным потреблением кальция, железа, йода и ряда других микроэлементов [28].

Выполненное нами прямое аналитическое определение общепринятых биохимических показателей обеспеченности организма витаминами (по их уровню в крови, моче и активности соответствующих витаминзависимых ферментов) у детей 2–7 лет в Москве, Оренбурге, Якутии и Камчатской области выявило недостаток витаминов С, В₆ и фолиевой кислоты у 23–27%, А и В – у 36–40%, Е, В₂ и каротина – у 47–53% обследуемых. Среди школьников Екате-

ринбурга, Уфы, Йошкар-Олы, Норильска недостаток витамина С имел место у 63%, В₁ и В₂ – у 52–58%, В₆ – у 70% детей [28].

При обследовании весной 2001 г школьников Москвы недостаток аскорбиновой кислоты обнаруживался у 38%, В₂ – у 79% и В₆ – у 64% учащихся (данные публикуются впервые).

Учитывая широкое распространение полигиповитаминозных состояний среди детского населения России, следует подчеркнуть, что алиментарная профилактика остеопатий и обеспечение нормального развития костной системы у детей не могут сводиться только к дополнительному приему витамина D и кальция, а должны основываться на оптимизации потребления всего комплекса макро- и микронутриентов, так или иначе участвующих в сложных процессах остеогенеза и ремоделирования костной ткани.

С этой целью могут использоваться как соответствующие витаминно-минеральные препараты или биологически активные добавки, так и специализированные продукты питания, дополнительно обогащенные достаточно полным набором недостающих макро- и микроэлементов.

При выборе подобных продуктов и препаратов следует обращать внимание на набор и дозировку содержащихся в них компонентов, которые должны быть точно указаны на этикетке и находиться в пределах рекомендуемых норм потребления для соответствующих возрастных групп детей.

Желательно, чтобы набор витаминов и минеральных элементов в такого рода комплексах был достаточно полным и прежде всего содержал те микронутриенты, дефицит которых реально наиболее распространен. Это, безусловно, относится к витаминам D, С, В₁, В₂, В₆, фолиевой кислоте, кальцию и магнию.

Доза кальция в подобного рода продуктах и препаратах, на наш взгляд, не должна быть ниже 150–200 мг, поскольку меньшие количества не могут эффективно обогащать рацион этим элементом, рекомендуемая норма потребления которого для детей разного возраста составляет, как упоминалось, от 800 до 1400 мг в сутки.

Что касается витаминов, то для целей коррекции и профилактики (не лечения) остеопатий при их регулярном приеме достаточна дозировка от 30–50 до 100% рекомендуемой суточной нормы потребления.

Литература

1. Спиричев В.Б. Минеральные вещества и их роль в поддержании гомеостаза. В Справочнике по диетологии. Под ред. В.А.Тутельяна, М.А.Самсонова. М.: Медицина 2002; 59–76.
2. Спиричев В.Б. Новые данные об обмене и механизма действия витамина D и их практические аспекты. Казанский медицинский журнал 1976; 57: 5: 406–419.
3. Спиричев В.Б. Патогенез и профилактика рахита в свете современных представлений об обмене и механизме действия витамина D. Педиатрия 1977; 12: 69–72. 1978; 1: 70–71.
4. Нормы физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для различных групп населения СССР. Министерство здравоохранения СССР. М. 1991.
5. Спиричев В.Б., Белаковский С.М. Фосфор в рационе современного человека и возможные последствия его несбалансированного с кальцием потребления. Вопросы питания 1989; 1: 4–9.
6. Matkovic V., Ilich J.Z. Calcium requirements for growth: Are current recommendations adequate? Nutr Rev 1993; 51: 6, 171–180.

7. Sandler R.B., Slemenda C. et al. Postmenopausal bone density and milk consumption in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 1985; 42: 270–274.
8. Rajalakshmi R., Sail S.S. et al. The effect of supplements varying in carotene and calcium content on the physical, biochemical and skeletal status of preschool children. *Br J Nutr* 1973; 30: 77–86.
9. Lee W.T.K. et al. Double-blind, controlled calcium supplementation and bone mineral accretion in children accustomed to a low-calcium diet. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 744–750.
10. Matkovic V., Heaney R.P. Calcium balance during human growth: evidence for threshold behavior. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 992–996.
11. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. Institute of Medicine, National Academy Press, Washington, DC, 1997.
12. Johnston C.C., Miller J.Z., Slemenda C.W. et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992; 327: 82–87.
13. Molgaard C., Thomsen B.L., Michaelsen K.F. The effects of calcium supplementation on size adjusted BMC in 12–13 y old girls depends on habitual calcium intake. BONE – 2nd joint meeting of the American Society for Bone and Mineral Research and the International Bone and Mineral Society. 1998, Dec.1–6: S387 (abstract).
14. Bonjour J.P., Carrie A.L., Ferrari S. et al. Calcium-enriched foods and bone mass growth in prepubertal girls: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Invest* 1997; 99: 1287–1294.
15. Carter L.M., Whiting S.J. Effect of calcium supplementation is greater in prepubertal girls with low calcium intake. *Nutr Rev* 1997; 55: 371–373.
16. Cohen L. Recent data on magnesium osteoporosis. *Magnes Res* 1998; 1: 85–87.
17. Спиричев В.Б., Конь И.Я. Биологическая роль жирорастворимых витаминов. Итоги науки и техники. Физиология человека и животных. М. 1989; 37.
18. Князева Т.А., Переверзева О.Г., Спиричев В.Б. и др. Определение 25-оксивитамина D в сыворотке крови методом конкурентного связывания с белком. Вопросы медицинской химии 1983; 3: 130–134.
19. Мальцев С.В., Спиричев В.Б., Шакирова Э.М. и др. Роль дефицита витамина D в развитии рахита у детей раннего возраста. Вопросы охраны материнства и детства 1987; 6: 35–38.
20. Цыбышева А.К., Бурков И.В., Блажевич Н.В. и др. Обеспеченность витамином D детей в терминальной стадии хронической почечной недостаточности и ее коррекция. Вопросы медицинской химии 1988; 34: 4: 112–117.
21. Могоряну П.Д., Спиричев В.Б., Переверзева О.Г. и др. Здравоохранение (Молдавия) 1983; 6: 20–21.
22. Блажевич Н.В., Спиричев В.Б., Переверзева О.Г. и др. Особенности кальций-фосфорного обмена и обеспеченность витамином D в условиях Крайнего Севера. Вопросы питания 1983; 1: 17–22.
23. Студеникин В.М. Рахит недоношенных детей. Вопросы современной педиатрии 2002; 1: 2: 46–49.
24. Шакирова Э.М., Мальцев С.В., Переверзева О.Г. и др. Обеспеченность недоношенных детей витамином D и вопросы ранней диагностики рахита. Вопросы охраны материнства и детства 1983; 1: 30–35.
25. Шакирова Э.М., Переверзева О.Г. Обеспеченность витамином D недоношенных детей и состояние фосфорно-кальциевого обмена при различных видах вскармливания и профилактики рахита. Вопросы питания 1990; 2: 37–40.
26. Руснак Ф.И. Обеспеченность витамином D и состояние фосфорно-кальциевого обмена при ренальных и глюкокортикоидных остеопатиях у детей. Вопросы питания 1984; 3: 71–72.
27. Сергеев И.Н., Плетичый К.Д., Руснак Ф.И., Спиричев В.Б. Развитие D-витаминной недостаточности и иммунологических нарушений при гломерулонефрите у детей. Вопросы питания 1990; 4: 28–31.
28. Спиричев В.Б. Обеспеченность витаминами детей в России. Вопросы питания 1996; 5: 45–54.
29. Pinnell S.R. Regulation of collagen biosynthesis by ascorbic acid: A review. *Yale J Biol Med* 1985; 58: 553–559.
30. Сергеев И.Н., Архапчев Ю.П., Ким Рен Ха и др. Влияние аскорбиновой кислоты на обмен 25-оксивитамина D₃ в почках и рецепцию 1,25-диоксивитамина D₃ в слизистой оболочке тонкого кишечника у морских свинок. Биохимия 1987; 52: 11: 1867–1874.
31. Сергеев И.Н., Ким Рён Ха, Архапчев Ю.П. и др. Обмен 25-оксивитамина D в почках и ядерные рецепторы 1,25-диоксивитамина D₃ в слизистой оболочке тонкой кишки у крыс при недостаточности витамина B₂. Вопросы медицинской химии 1987; 6: 96–103.
32. Сергеев И.Н., Ким Рён Ха, Спиричев В.Б. Теоретические и клинические аспекты науки о питании. Труды института питания АМН СССР. 1986; 7: 179–187.
33. Тажибаев Ш.С. Значение питания в этиологии, патогенезе и профилактике рахита. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук, М. 1984.
34. Lynch S.R., Berelowitz I., Seftel H.C. et al. Osteoporosis in Johannesburg Bantu males: its relationship to siderosis and ascorbic acid deficiency. *Am J Clin Nutr* 1967; 20: 799–807.
35. Freudenheim J.L., Johnson N.E., Smith E.L. Relationships between usual nutrient intake and bone-mineral content of women 35–65 years of age: longitudinal and cross-sectional analysis. *Am J Clin Nutr* 1986; 44: 863–876.
36. Odaland L.M., Mason R.L., Alexeff A.I. Bone density and dietary findings of 409 Tennessee subjects. I. Bone density consideration. *Am J Clin Nutr* 1972; 25: 905–907.
37. Sowers M.R., Wallace R.B., Lemke J.H. Correlates of mid-radius bone density among postmenopausal women: a community study. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 1045–1053.
38. Masse P.G., Yamauchi M., Mahuren J.D. et al. Connective tissue integrity is lost in vitamin B-6-deficient chicks. *J Nutr* 1995; 125: 26–34.
39. Reynolds T.M., Marshall P.D., Brain A.M. Hip fracture patients may be vitamin B₆ deficient. *Acta Orthop Scand* 1992; 83: 635–638.
40. Weber P. The Role of Vitamins in the prevention of osteoporosis – a Brief Status Report. *Int J Vitam Nutr Res* 1999; 69: 3: 194–197.
41. Weber P. Management of osteoporosis: is there a role for vitamin K? *Internat J Vit Nutr Res* 1997; 67: 350–356.
42. Robey P.G., Borkey A.L. GLA-containing proteins. In: Osteoporosis, edited by Marcus R., Feldman, D., Lesley, J., Academic Press 1996; 142–146.
43. Vermeer C., Knapen M.H.J., Jie K.-S.G., Grobbee D.E. Physiological importance of extra-hepatic vitamin K-dependent carboxylation reactions. *Ann NY Acad Sci* 1992; 669: 21–33.
44. Tamatani M., Moromoto S., Nakajima M. et al. Participation of decreased circulating levels of vitamin K in bone mineral loss of elderly men. *J Bone Mineral Res* 1995; 10: 248.
45. Hodges, S.J., Akesson, K., Vergnaud, P. et al. Circulating levels of vitamin K1 and K2 decreased in elderly women with hip fracture. *J Bone Mineral Res* 1993; 8: 1241–1245.
46. Dietary Reference intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. Institute of Medicine, National Academy Press, Washington, DC, 2001.
47. Dorner K., Dziadzka S., Hohn A. et al. Longitudinal manganese and copper balances in young infants and preterm infants fed on breast milk and adopted cow's milk formulas. *Br J Nutr* 1989; 61: 559–572.
48. Present Knowledge in Nutrition. 7th Ed., Eds. Zigler E.E., Filer L.J. ILSI Press. Washington, DC, 1996.
49. Brown K.H., Peerson J.M. Allen L.H. Effect of Zinc supplementation on children's growth: A meta-analysis of intervention trials. *Bibl Nutr Dieta* 1998; 54: 76–83.
50. Копытько М.В., Шагова М.В., Алешко-Ожевский Ю.П. и др. Изучение обеспеченности цинком и медью детей дошкольного возраста г.Москвы с помощью неинвазивных методов. Педиатрия 2000; 6: 21–25.
51. Копытько М.В., Конь И.Я., Алешко-Ожевский Ю.П. и др. Изучение обеспеченности цинком, медью и селеном московских детей дошкольного возраста. Гигиена и санитария 2001; 1: 19–25.
52. Freeland-Graves J., Turnbund J.R. Deliberations and paradigms for manganese and molybdenum dietary recommendations. *J Nutr* 1996; 126: 2435–2440.
53. Nielsen F.H. The justification for providing dietary guidance for the nutritional intake of boron. *Biol Trace Elem Res* 1998; 66: 319–330.