

# Магний и остеопороз: современные представления и перспективы

Расширенный реферат статьи Castiglioni S., Cazzaniga A., Albisetti W., Maier J.A. Magnesium and Osteoporosis: Current State of Knowledge and Future Research Directions // *Nutrients*, 2013, 5, 3022–3033.

Подготовлен Ю.П. Сыч

## Введение

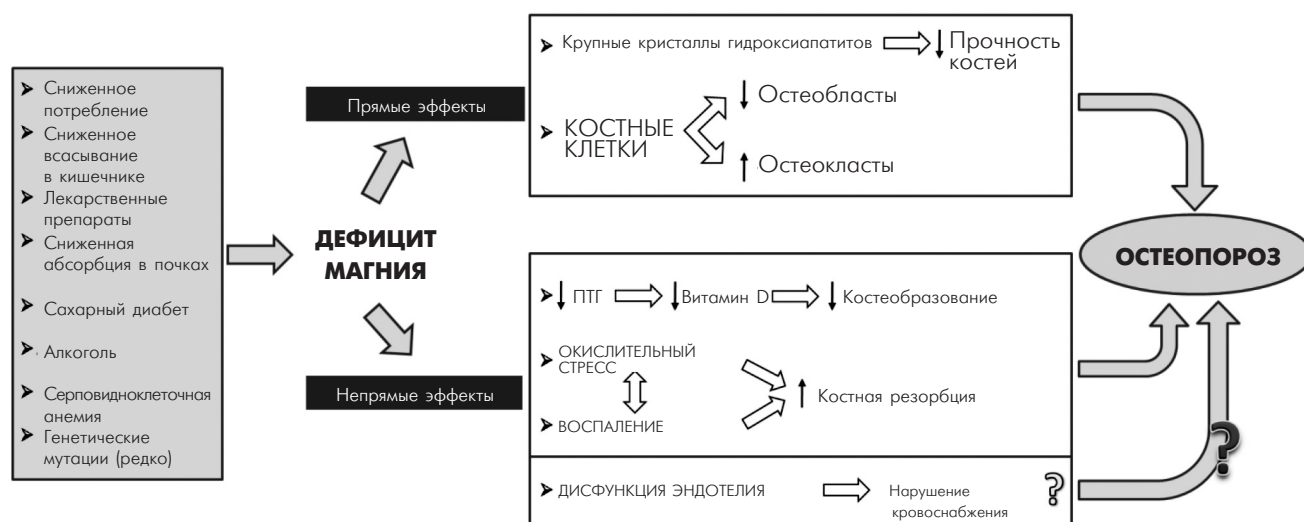
Остеопороз — многофакторное заболевание, характеризующееся потерей костной массы за счет ухудшения микроархитектоники костей в результате дисбаланса между резорбцией и новообразованием костной ткани. Снижение костной плотности сопровождается повышением риска переломов, приводящих к инвалидизации и даже смерти [1]. Остеопорозом страдают миллионы людей в мире, в основном женщины в постменопаузе [2]. По предварительным оценкам, в Европе к 2050 г. остеопорозом будут страдать 30 млн людей [3]. Терапия остеопороза включает в себя два основных класса препаратов: анаболики, индуцирующие новообразование костной ткани, и антирезорбтивные препараты, препятствующие костной резорбции. Помимо этого, пациентам с остеопорозом рекомен-

дованы регулярные физические нагрузки, отказ от алкоголя и курения и сбалансированное питание [1]. Поскольку остеопороз связан с пиковой костной плотностью, определяемой факторами созревания скелета [4], все больший интерес вызывают способы профилактики развития остеопороза в старшем возрасте. В частности, к ним относятся особенности питания. Правильное питание особенно актуально в молодом возрасте до окончания полного созревания скелета. Помимо кальция и витамина D, в профилактике остеопороза важную роль играют и другие составляющие пищи, такие как фитоэстрогены, флавоноиды, витамины А, В, С, Е, фолаты, минералы — цинк, медь, селен, железо, фторид железа и магний (Mg) [5]. В частности, была обнаружена взаимосвязь между пиковой костной массой и потреблением Mg —

эссенциального микронутриента с большим спектром метаболических, структурных и регуляторных функций [6].

## Магний и кости: молекулярные, биохимические и клеточные аспекты

Примерно 60 % всего Mg в организме находится в костях. Одна треть скелетного Mg содержится в кортикальной костной ткани на поверхности гидроксиапатита или в виде гидратационной оболочки вокруг кристалла [7]. Это резервуар обменного Mg, используемого для поддержания внеклеточных концентраций этого катиона [6]. Содержание Mg на поверхности костей связано с сывороточным Mg: оно повышается при увеличении нагрузки Mg, например при хронических заболеваниях почек [8]. Большая часть костного Mg, вероятно, находится в кристаллах



**Рисунок.** Известные механизмы взаимосвязи дефицита Mg и остеопороза. Одни и те же механизмы описаны у животных и человека. Поскольку в ремоделировании костей важную роль играет васкуляризация, мы также предположили, что индуцированная магнием эндотелиальная дисфункция тоже вносит свой вклад в уменьшение костной массы

гидроксиапатита и высвобождается при резорбции костей. Помимо своей структурной функции, в составе кристаллов Mg необходим для функционирования всех живых клеток, в том числе остеобластов и остеокластов. Внутриклеточный Mg необходим для работы АТФ — основного источника энергии клеток; он является кофактором ферментов, принимающих участие в обмене липидов, белков и синтезе нуклеиновых кислот. Благодаря своему положительному заряду Mg стабилизирует клеточные мембраны. Он выступает в роли антагониста кальция [9] и сигнального фактора [10]. Неудивительно, что нарушение гомеостаза Mg влияет на функции клеток и тканей.

### Дефицит магния и остеопороз: экспериментальные данные

В экспериментах с разными видами животных было установлено, что ограничение потребления Mg вызывает остеопороз [11] с тяжелыми нарушениями механических свойств костей [12, 13].

Недостаточное поступление Mg влияет на костную плотность посредством нескольких прямых и непрямых механизмов (см. **рисунки**). Дефицит Mg быстро приводит к развитию гипомагниемии, что стимулирует высвобождение буферного Mg с поверхности костей. В условиях дефицита Mg новообразованные кристаллы апатита оказываются крупнее, и это уменьшает прочность костей [14], также тормозится дифференциация хрящевой и костной ткани [15], снижается количество и активность остеобластов [16–19], но при этом количество и активность остеокластов увеличиваются [11, 20].

Помимо прямого воздействия на структуру и функцию скелета, дефицит Mg влияет на обмен двух главных регуляторов кальциевого гомеостаза: паратиреоидного гормона (ПТГ) и 1,25(OH)<sub>2</sub>-витамина D, вызывая гипокальциемию, нарушение секреции ПТГ и

чувствительности к нему периферических тканей [21]. Это приводит к снижению сывороточных концентраций 1,25(OH)<sub>2</sub>-витамина D [11, 18]. Важно отметить, что функционирование фермента 25-гидроксиолекальциферол-1-гидроксилазы, участвующей в образовании активных форм витамина D, также требует Mg [22].

Гипомагниемия усиливает воспалительные реакции [23], при этом существует взаимосвязь между выраженностью воспаления и потерями костной ткани [24]. У грызунов с дефицитом Mg повышены уровни воспалительных цитокинов TNF $\alpha$ , IL-1s и IL-6 в сыворотке и в костном мозге [23]. Эти цитокины подавляют активность остеобластов и стимулируют остеокласты.

Недостаток Mg усиливает процессы окисления и окислительный стресс [25], что также потенцирует активность остеокластов и угнетает остеобласты [26].

Для поддержания здоровья костной ткани ей необходимо адекватное кровоснабжение. Уменьшение объема и количества кровеносных сосудов в кости наблюдается при сенильном остеопорозе [27, 28]. В целом, экспериментальные данные у животных указывают на то, что недостаток Mg в пище является фактором риска развития остеопороза.

### Дефицит магния и остеопороз: исследования у человека

Мониторинговые программы в Европе и Северной Америке выявили недостаточное потребление населением Mg [29], которое ведет к субклиническому дефициту этого микроэлемента. Как можно улучшить эту ситуацию? Поскольку Mg содержится в хлорофилле растений, его прекрасным источником являются зеленые и листовые овощи. Кроме этого, в больших количествах Mg содержится в орехах, семенных и необработанных зернах и некоторых бобовых.

Но питание решает не все. Описаны редкие случаи гипомагниемии, связанные с наследственны-

ми мутациями единичных генов [30] (см. **таблицу**). Эти редкие состояния способствовали идентификации некоторых молекулярных механизмов, участвующих в поддержании гомеостаза Mg. В ходе этих исследований были выявлены шесть различных регионов генома, которые содержат варианты, ответственные за низкое содержание Mg в крови [31], но описан из них только один локус — TRPM6 [32]. Дальнейшие исследования в этой области помогут лучше понять процессы регуляции всасывания и распределения Mg в организме человека.

Поскольку гомеостаз Mg регулируется сложной сетью транспортеров в кишечнике и почках, не удивительно, что дефицит Mg сопровождается хроническими заболеваниями этих органов [32]. Он также имеет место при сахарном диабете, серповидно-клеточной анемии, лечении некоторыми классами диуретиков, антибиотиков и противоопухолевых препаратов [33, 34], часто встречается среди пожилых людей и больных алкоголизмом. Некоторые из этих состояний сопровождаются повышением концентрации С-реактивного белка — маркера воспаления, а между потреблением Mg и уровнем этого белка существует обратная корреляционная связь [35].

У человека, как и у животных, дефицит Mg способствует развитию остеопороза, в том числе постменопаузального [4, 37]. Низкие сывороточные концентрации Mg ассоциированы с остеопенией у взрослых с серповидно-клеточной анемией [36]. Потребление Mg положительно коррелировало с минеральной плотностью костей у участников Фрамингемского исследования [38]. Однако у темнокожих людей такой закономерности выявлено не было, что свидетельствует о расовых различиях в метаболизме Mg [39]. Кроме того известно, что дополнительный прием Mg оказывает благотворное действие на костную ткань у женщин в постменопаузе [40, 41].

Один из подходов в профилактике остеопороза заключается в

**Таблица.** Наследственные заболевания, сопровождающиеся гипомагниемией. Кратко описаны функции белков «дикого» типа

Заболевание	Ссылка OMIM*	Ген	Белок
Рецессивная семейная гипермагниемия с гиперкальциурией и нефрокальцинозом	248250 248190	CLDN16 CLDN19	Клаудин-16 и Клаудин-19 Функция: соединительная Локализация: восходящая часть петли Генле и извитые каналцы почек Участвует в параклеточном эпителиальном транспорте
Рецессивная гипермагниемия с вторичной гиперкальциурией	602074	TRPM6	TRPM6 Функция: катионный канал и α-киназа Локализация: кишечник и дистальные извитые каналцы почек Участвует в чрезклеточной реабсорбции Mg в эпителиальных клетках
Доминантная почечная гипомагниемия	154020	FXD2	FXD2 Функция: γ-субъединица Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> АТФазы Локализация: базолатеральная мембрана проксимальных и дистальных каналцев почек Участвует в чрезклеточной реабсорбции Mg
Рецессивная почечная гипомагниемия	131530	EGF	EGF Функция: фактор роста и магниотропный гормон Участвует в стимуляции реабсорбции Mg в дистальных извитых каналцах почек через активацию TRPM6
Доминантная гипомагниемия	607803	CNNM2	CNNM2 Функция: транспортер металлов Локализация: повсеместно; толстая восходящая часть петли Генле и базолатеральная мембрана дистальных каналцев почек Участвует в почечной реабсорбции Mg
Аутосомно-доминантная миокимия с гипомагниемией	176260	KCNA1	Kv1.1 Функция: вольтаж-зависимые K <sup>+</sup> каналы Локализация: повсеместно; в дистальных извитых каналцах почек Участвует в почечной реабсорбции Mg

\*OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man (База данных «Менделеевское наследование у человека»)

обеспечении здоровой пиковой костной массы. Интересно, что количество Mg в пище в подростковом периоде положительно коррелирует с плотностью костей во взрослом возрасте [42, 43]. Mg также является независимым предиктором костной плотности у молодых пловцов [44].

Механизмы развития эффектов дефицита Mg в костной ткани у человека аналогичны таковым у животных:

- (i) недостаток Mg непосредственно изменяет структуру костей за счет изменения структуры кристаллов апатитов и функций клеток костной ткани. В частности, у женщин с остеопорозом и дефицитом Mg кристаллы апатита в трабекулярной кости крупнее и лучше организованы, чем у женщин с нормальным содержанием Mg, а заместительная гормональная терапия у таких женщин повышает содержание Mg в костях и снижает индекс кристалличности [45]. Здесь следует напомнить, что чем крупнее кристаллы апатита, тем меньшую нагрузку способны выдерживать кости;
- (ii) дефицит Mg сопровождается снижением секреции ПТГ, индукции тканевой резистентности к ПТГ и снижению уровня витамина D [11, 46]. Интересно,

- что дополнительный прием Mg у женщин в постменопаузе с дефицитом витамина D восстанавливает как уровень этого витамина, так и нормальные концентрации ПТГ [47]. Нормализация концентрации 1,25(OH)<sub>2</sub>-витамина D при приеме Mg отмечена и у детей с сахарным диабетом [48];
- (iii) дефицит Mg сопровождается слабым воспалительным процессом [4, 34], а воспалительные цитокины стимулируют ремоделирование костей и вызывают остеопению [23];
- (iv) дефицит Mg усиливает эндотелиальную дисфункцию [49], а здоровый эндотелий необходим для поддержания нормальной костной ткани [50];
- (v) «западный» тип питания у взрослых людей вызывает слабый ацидоз, который с возрастом усиливается. Установлено, что метаболический ацидоз приводит к вымыванию кальция из костей, подавляет активность остеобластов и стимулирует остеокласты, таким образом способствуя развитию остеопороза [51]. В свою очередь, «нейтрализующая» диета улучшает микроархитектонику и плотность костей [52]. Очевидно, что буферные свойства Mg смягчают влияние на костную ткань ацидоза, вызванного «западной» диетой [53].

Несмотря на известную пользу Mg для костной ткани, Исследование здоровья женщин (Women's Health Initiative Study) представило тревожные данные о том, что женщины в постменопаузе с максимальным потреблением Mg имели наибольшую частоту переломов запястья [5]. Эти результаты подтверждаются данными о том, что избыток Mg может негативно влиять на костный метаболизм и функцию околощитовидных желез, приводя к дефектам минерализации. В частности, в большом количестве Mg тормозит образование кристаллов гидроксиапатита и конкурирует с кальцием за связывание с пирофосфатом, образуя нерастворимую соль, которая не расщепляется ферментным путем [54]. Это приводит к развитию остеомалиции и имеет место при почечной остеодистрофии, а также при адинамической болезни костей [54]. У пациентов с хронической почечной недостаточностью или находящихся на гемодиализе концентрации Mg в сыворотке часто повышены и коррелируют со степенью дефектов минерализации костей [54]. Интригующие результаты были получены в исследованиях у недоношенных новорожденных с остеопенией вследствие введе-

ния матерям MgSO<sub>4</sub> по поводу преждевременных родов [55, 56]. Поскольку Mg является антагонистом кальция [9], очевидно, что высокие концентрации Mg нарушают соотношение кальция к Mg и функции клеток, в частности дифференцировку остеобластов [57].

Обобщая вышесказанное, можно заключить, что для нормального функционирования костной ткани необходим какой-то оптимальный диапазон концентраций Mg в крови и в кости. Для создания корректных рекомендаций по потреблению Mg с пищей и его применению в качестве материала ортопедических имплантов необходимы дальнейшие исследования как *in vitro*, так и *in vivo*.

**Дальнейшие перспективы**  
Магний можно считать «забытым» электролитом, которому, в отличие от кальция, посвящено не так много исследований и публикаций. Несмотря на то что гипомagneмизма широко распространена в развитых странах, содержание Mg в крови оценивается редко. Практическое значение имеет оценка соотношения Mg/кальций, но с этим параметром пока проведено только одно исследование, которое показало, это соотношение этих элементов в сыворотке и волосах является независимым предиктором плотности костной ткани [58]. Также неизученным вопросом остается роль Mg в сложных молекулярных механизмах поддержания гомеостаза костной ткани, таких как сигнальный путь Wnt-белков (определяет пролиферацию, апоптоз, дифференцировку и функцию остеобластов) [59, 60]. Другой сферой изучения остается применение мезенхимальных стволовых клеток (MSC) в ортопедической хирургии и влияние Mg на выживание этих клеток [61]. Также плохо изучено влияние Mg на остециты, которые в настоящее время рассматриваются как механические «дирижеры» ремоделирования костей [62].

## Заключение

Несмотря на фрагментарность, большинство экспериментальных и клинических данных указывают на то, что Mg принимает участие в регуляции здоровья костей. Оптимизация потребления Mg может стать эффективным и недорогим способом профилактики остеопороза у людей с доказанным дефицитом Mg, хотя его широкое применение пока не оправдано вследствие существующих рисков, связанных с его избытком [5, 57].

## Литература

- Rachner T.D., Khosla S., Hofbauer L.C. Osteoporosis: Now and the future // *Lancet* 2011, 377, 1276–1287.
- Nieves J.W. Osteoporosis: The role of micronutrients // *Am. J. Clin. Nutr.* 2005, 81, 1232S–1239S.
- Strom O., Borgstrom F., Kanis J.A., Compston J., Cooper C., McCloskey E.V., Jonsson B. Osteoporosis: Burden, health care provision and opportunities in the EU: A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA) // *Arch. Osteoporos.* 2011, 6, 59–155.
- Song Y., Li T.Y., van Dam R.M., Manson J.E., Hu F.B. Magnesium intake and plasma concentrations of markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in women // *Am. J. Clin. Nutr.* 2007, 85, 1068–1074.
- Nieves J.W. Skeletal effects of nutrients and nutraceuticals, beyond calcium and vitamin D // *Osteoporos. Int.* 2013, 24, 771–786.
- Jahnen-Dechent W., Ketteler M. Magnesium basics // *Clin. Kidney J.* 2012, 5, i3–i14.
- Alfrey A.C., Miller N.L. Bone magnesium pools in uremia // *J. Clin. Investig.* 1973, 52, 3019–3027.
- Cunningham J., Rodriguez M., Messa P. Magnesium in chronic kidney disease Stages 3 and 4 and in dialysis patients // *Clin. Kidney J.* 2012, 5, i39–i51.
- Iseri L.T., French J.H. Magnesium: Nature's physiologic calcium blocker // *Am. Heart J.* 1984, 108, 188–193.
- Li F.Y., Chaigne-Delalande B., Kanellopoulou C., Davis J.C., Matthews H.F., Douek D.C., Cohen J.I., Uzel G., Su H.C., Lenardo M.J. Second messenger role for Mg<sup>2+</sup> revealed by human T-cell immunodeficiency // *Nature* 2011, 475, 471–476.
- Rude R.K., Singer F.R., Gruber H.E. Skeletal and hormonal effects of magnesium deficiency // *J. Am. Coll. Nutr.* 2009, 28, 131–141.
- Boskey A.L., Rimnac C.M., Bansal M., Federman M., Lian J., Boyan B.D. Effect of short-term hypomagnesemia on the chemical and mechanical prop-

erties of rat bone // *J. Orthop. Res.* 1992, 10, 774–783.

- Belluci M.M., Giro G., del Barrio R.A., Pereira R.M., Marcantonio E., Orrico S.R. Effects of magnesium intake deficiency on bone metabolism and bone tissue around osseointegrated implants // *Clin. Oral Implants Res.* 2011, 22, 716–721.
- 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.
- Schwartz R., Reddi A.H. Influence of magnesium depletion on matrix-induced endochondral bone formation // *Calcif. Tissue Int.* 1979, 29, 15–20.
- Rude R.K., Gruber H.E. Magnesium deficiency and osteoporosis: Animal and human observations // *J. Nutr. Biochem.* 2004, 15, 710–716.
- Rude R.K., Kirchen M.E., Gruber H.E., Meyer M.H., Luck J.S., Crawford D.L. Magnesium deficiency-induced osteoporosis in the rat: Uncoupling of bone formation and bone resorption // *Magnesium Res.* 1999, 12, 257–267.
- Rude R.K., Gruber H.E., Wie L.Y., Frausto A., Mills B.G. Magnesium deficiency: Effect on bone and mineral metabolism in the mouse // *Calcif. Tissue Int.* 2003, 72, 32–41.
- Leidi M., Delleria F., Mariotti M., Banfi G., Crapanzano C., Albisetti W., Maier J.A. Nitric oxide mediates low magnesium inhibition of osteoblast-like cell proliferation // *J. Nutr. Biochem.* 2012, 23, 1224–1229.
- Belluci M.M., Schoenmaker T., Rossa-Junior C., Orrico S.R., de Vries T.J., Everts V. Magnesium deficiency results in an increased formation of osteoclasts // *J. Nutr. Biochem.* 2013, doi: 10.1016/j.jnutbio.2012.12.008.
- Pironi L., Malucelli E., Guidetti M., Lanzoni E., Farruggia G., Pinna A.D., Barbiroli D., Iotti S. The complex relationship between magnesium and serum parathyroid hormone: A study in patients with chronic intestinal failure // *Magnesium Res.* 2009, 22, 37–43.
- Gray R.W., Omdahl J.L., Ghazarian J.G., DeLuca H.F. 25-Hydroxycholecalciferol-1 hydroxylase. Subcellular location and properties // *J. Biol. Chem.* 1972, 247, 7528–7532.
- Mazur A., Maier J.A., Rock E., Gueux E., Nowacki W., Rayssiguier Y. Magnesium and the inflammatory response: Potential physiopathological implications // *Arch. Biochem. Biophys.* 2007, 458, 48–56.
- Baker-LePain J.C., Nakamura M.C., Lane N.E. Effects of inflammation on bone: An update // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011, 23, 389–395.
- Wolf F.I., Trapani V., Simonacci M., Boninsegna A., Mazur A., Maier J.A. Magnesium deficiency affects mammary epithelial cell proliferation: Involvement of oxidative stress // *Nutr. Cancer* 2009, 61, 131–136.

26. Garrett I.R., Boyce B.F., Oreffo R.O., Bonewald L., Poser J., Mundy G.R. Oxygen-derived free radicals stimulate osteoclastic bone resorption in rodent bone in vitro and in vivo // *J. Clin. Investig.* 1990, 85, 632–639.
27. Ding W.G., Yan W.H., Wei Z.X., Liu J.B. Difference in intrasosseous blood vessel volume and number in osteoporotic model mice induced by spinal cord injury and sciatic nerve resection // *J. Bone Miner. Metab.* 2012, 30, 400–407.
28. Prisby R.D., Ramsey M.W., Behnke B.J., Dominguez J.M., Donato A.J., Allen M.R., Delp M.D. Aging reduces skeletal blood flow, endothelium-dependent vasodilation, and NO bioavailability in rats // *J. Bone Miner. Res.* 2007, 22, 1280–1288.
29. Rosanoff A., Weaver C.M., Rude R.K. Suboptimal magnesium status in the United States: Are the health consequences underestimated? // *Nutr. Rev.* 2012, 70, 153–164.
30. Naderi A.S., Reilly R.F. Hereditary etiologies of hypomagnesemia // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2008, 4, 80–89.
31. Meyer T.E., Verwoert G.C., Hwang S.J., Glazer N.L., Smith A.V., van Rooij F.J., Ehret G.B., Boerwinkle E., Felix J.F., Leak T.S., et al. Genome-wide association studies of serum magnesium, potassium, and sodium concentrations identify six loci influencing serum magnesium levels // *PLoS Genet.* 2010, 6, doi: 10.1371/journal.pgen.1001045.
32. Runnels L.W. TRPM6 and TRPM7: A Mul-TRP-PLIK-cation of channel functions // *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2011, 12, 42–53.
33. Geiger H., Wanner C. Magnesium in diseases // *Clin. Kidney Dis.* 2012, 5, i25–i38.
34. Rodriguez-Moran M., Simental Mendia L.E., Zambrano-Galvan G., Guerrero-Romero, F. The role of magnesium in type 2 diabetes: A brief clinical-based review // *Magnes. Res.* 2011, 24, 156–162.
35. Chacko S.A., Song Y., Nathan L., Tinker L., de Boer I.H., Tyllavsky F., Wallace R., Liu S. Relations of dietary magnesium intake to biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in an ethnically diverse cohort of postmenopausal women // *Diabetes Care* 2010, 33, 304–310.
36. Elshal M.F., Bernawi A.E., Al-Ghamdy M.A., Jalal J.A. The association of bone mineral density and parathyroid hormone with serum magnesium in adult patients with sickle-cell anaemia // *Arch. Med. Sci.* 2012, 8, 270–276.
37. Saito N., Tabata N., Saito S., Andou Y., Onaga Y., Iwamitsu A., Sakamoto M., Hori T., Sayama H., Kawakita T. Bone mineral density, serum albumin and serum magnesium // *J. Am. Coll. Nutr.* 2004, 23, 701S–703S.
38. Tucker K.L., Hannan M.T., Chen H., Cupples L.A., Wilson P.W., Kiel D.P. 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, 727–736.
39. Ryder K.M., Shorr R.I., Bush A.J., Kritchevsky S.B., Harris T., Stone K., Cauley J., Tyllavsky 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, 1875–1880.
40. Stendig-Lindberg G., Koeller W., Bauer A., Rob P.M. Experimentally induced prolonged magnesium deficiency causes osteoporosis in the rat // *Eur. J. Intern. Med.* 2004, 15, 97–107.
41. Tranquilli A.L., Lucino E., Garzetti G.G., Romani C. Calcium, phosphorus and magnesium intakes correlate with bone mineral content in postmenopausal women // *Gynecol. Endocrinol.* 1994, 8, 55–58.
42. Wang M.C., Moore E.C., Crawford P.B., Hudes M., Sabry Z.I., Marcus R., Bachrach L.K. Influence of pre-adolescent diet on quantitative ultrasound measurements of the calcaneus in young adult women // *Osteoporos. Int.* 1999, 9, 532–535.
43. Carpenter T.O., DeLucia M.C., Zhang J.H., Bejnerowicz G., Tartamella L., Dziura J., Petersen K.F., 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, 4866–4872.
44. Matias C.N., Santos D.A., Monteiro C.P., Vasco A.M., Baptista F., Sardinha L.B., Laires M.J., Silva A.M. Magnesium intake mediates the association between bone mineral density and lean soft tissue in elite swimmers // *Magnes. Res.* 2012, 25, 120–125.
45. Cohen L., Kitzes R. Infrared spectroscopy and magnesium content of bone mineral in osteoporotic women // *Isr. J. Med. Sci.* 1981, 17, 1123–1125.
46. Rude R.K., Adams J.S., Ryzan E., Endres D.B., Niimi H., Horst R.L., Haddad J.G., Singer F.R. Low serum concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D in human magnesium deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985, 61, 933–940.
47. Sahota O., Munday M.K., San P., Godber I.M., Hosking D.J. Vitamin D insufficiency and the blunted PTH response in established osteoporosis: The role of magnesium deficiency // *Osteoporos. Int.* 2006, 17, 1013–1021.
48. Saggese G., Federico G., Bertelloni S., Baroncelli G.I., Calisti L. Hypomagnesemia and the parathyroid hormone-vitamin D endocrine system in children with insulin-dependent diabetes mellitus: Effects of Mg administration // *J. Pediatr.* 1991, 118, 220–225.
49. Maier J.A. Endothelial cells and magnesium: Implications in atherosclerosis // *Clin. Sci. (Lond.)* 2012, 122, 397–407.
50. Warburton D.E., Nicol C.W., Gatto S.N., Bredin S.S. Cardiovascular disease and osteoporosis: Balancing risk management // *Vasc. Health Risk Manag.* 2007, 3, 673–689.
51. Arnett T.R. Extracellular pH regulates bone cell function // *J. Nutr.* 2008, 138, 415S–418S.
52. Jehle S., Hulter H.N., Krapf R. Effect of potassium citrate on bone density, microarchitecture, and fracture risk in healthy older adults without osteoporosis: A randomized controlled trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013, 98, 207–217.
53. Weng L., Webster T.J. Nanostructured magnesium has fewer detrimental effects on osteoblast function // *Int. J. Nanomed.* 2013, 8, 1773–1781.
54. Navarro-Gonzalez J.F., Mora-Fernandez C., Garcia-Perez J. Clinical implications of disordered magnesium homeostasis in chronic renal failure and dialysis // *Semin. Dial.* 2009, 22, 37–44.
55. Yokoyama K., Takahashi N., Yada Y., Yasunori K., Kawamata R., Uehara R., Kono Y., Honma Y., Momoi M.Y. Prolonged maternal magnesium administration and bone metabolism in neonates // *Early Hum. Dev.* 2010, 86, 187–191.
56. Kaplan W., Haymond M.W., Karaviti L.P. Osteopenic effects of MgSO<sub>4</sub> in multiple pregnancies // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2006, 19, 1225–1230.
57. Leidi M., Delleria F., Mariotti M., Maier J.A. High magnesium inhibits human osteoblast differentiation in vitro // *Magnes. Res.* 2011, 24, 1–6.
58. Song C.H., Barrett-Connor E., Chung J.H., Kim S.H., Kim K.S. Associations of calcium and magnesium in serum and hair with bone mineral density in premenopausal women // *Biol. Trace Elem. Res.* 2007, 118, 1–9.
59. Clevers H. Wnt/beta-catenin signaling in development and disease // *Cell* 2006, 127, 469–480.
60. Albisetti W., Giarratana L.S., Viganò C., Castiglioni S., Maier, J.A. Sclerostin: A novel player regulating bone mass in inflammation? // *Eur. J. Inflamm.* 2013, in press.
61. Yang C., Yuan G., Zhang J., Tang Z., Zhang X., Dai K. Effects of magnesium alloys extracts on adult human bone marrow-derived stromal cell viability and osteogenic differentiation // *Biomed. Mater.* 2010, 5, doi:10.1088/1748-6041/5/4/045005.