

Здоров'я жінки та остеопороз: сучасний погляд на проблему (Огляд літератури)

В. К. Кондратюк¹, Н. Є. Горбань², Н. П. Дзись³, К. О. Кондратюк⁴, Г. А. Дзюба¹

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

³Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

⁴Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Відповідно до формування Всесвітньої організації охорони здоров'я, остеопороз (ОП) визначається як «системне захворювання, котре характеризується низькою кістковою масою в одиниці об'єму та порушенням мікроархітектури кісткової тканини, що призводить до підвищеної крихкості кісток і, як наслідок, до збільшення ризику переломів». Висока та неухильно зростаюча поширеність остеопорозу в світі є підставою називати цю хворобу безмовною епідемією ХХІ століття, яка потребує значних матеріальних ресурсів.

Сьогодні серед неінфекційних захворювань, після хвороб серцево-судинної системи, онкологічної патології та цукрового діабету, ОП посідає четверте місце. Значущість проблеми ОП як для медицини, так і для соціально-економічної сфери життя суспільства неухильно зростає. ОП – величезна складна міждисциплінарна проблема, у вирішенні якої гідне місце повинні посідати доступні, маловитратні та ефективні інструменти. Недостатнє та незбалансоване харчування належить до дуже важливих чинників розвитку остеопенії і ОП; доведено – впливовими факторами є низька забезпеченість вітаміном D, нутритивний дефіцит мікроелементів (Ca, K, Mg) та низька фізична активність. Ефективна профілактика та лікування ОП – складний процес, для реалізації якого потрібен комплексний підхід. Першим кроком у нормалізації кісткового метаболізму є раціональне фізичне навантаження та збалансоване харчування, а у разі неможливості оптимізації дієти оптимальним є вживання препаратів вітаміну D, вітаміну K2, дієтичної добавки з магнієм та препаратів, які містять фітоалексин, що доведено позитивно впливають на метаболізм кісткової тканини. Лікар має можливість ефективно персоналізовано їх застосовувати у комплексній профілактиці і терапії ОП з метою покращення якості життя пацієнта.

Ключові слова: остеопороз, вітамін D, вітамін K, магній, ресвератрол, профілактика, лікування.

Women's health and osteoporosis: a modern view on the problem (Literature review)

V. K. Kondratiuk, N. E. Gorban, N. P. Dzis, K. O. Kondratiuk, G. A. Dzuba

According to the definition of the World Health Organization, osteoporosis (OP) is “a systemic disease which is characterized by low bone mass per unit volume and disruption of the microarchitecture of bone tissue, which leads to increased bone fragility and, as a result, to an increased risk fracture”. The high and steadily growing prevalence of osteoporosis in the world is a reason to call this disease a silent epidemic of the 21st century, which requires significant material resources.

Today, among non-infectious diseases, after the cardiovascular system pathology, oncological pathology and diabetes, OP ranks the fourth place. The importance of the OP problem for both medicine and the social and economic sphere of society is steadily growing. OP is a huge complex interdisciplinary problem, in the solution of which affordable, low-cost and effective tools should be taking into account. Insufficient and unbalanced nutrition is one of the very important factors in the development of osteopenia and OP; it has been proven that low supply of vitamin D, nutritional deficiency of microelements (Ca, K, Mg) and low physical activity are the influential factors.

Effective prevention and treatment of OP is a complex process, the implementation of which requires a comprehensive approach. The first step for normalizing bone metabolism is the rational physical activity and a balanced diet, and if it is impossible to optimize the diet, it is optimal to use vitamin D, vitamin K2, dietary supplements with magnesium, and drugs containing phytoalexin, which have been proven to have a positive effect on bone metabolism. The doctor has the opportunity to use them individually and effectively in the comprehensive prevention and therapy of OP for the improvement of the patient's quality of life.

Keywords: osteoporosis, vitamin D, vitamin K, magnesium, resveratrol, prevention, treatment.

Відповідно до формулювання Всесвітньої організації охорони здоров'я, остеопороз (ОП) визначається як «системне захворювання, котре характеризується низькою кістковою масою в одиниці об'єму та порушенням мікроархітектури кісткової тканини, що призводить до підвищеної крихкості кісток і, як наслідок, до збільшення ризику переломів». Критерій ОП – зниження показника мінеральної щільності кісткової тканини (МЩК) нижче рівня T -2,5 [1].

Значущість проблеми ОП як для медицини, так і для соціально-економічної сфери життя суспільства неухильно зростає. Сьогодні серед неінфекційних захворювань, після хвороб серцево-судинної системи, онкологічної патології та цукрового діабету, ОП посідає четверте місце. У Європі загальна кількість остео-

порушення кісткової тканини, що призводить до підвищеної крихкості кісток і, як наслідок, до збільшення ризику переломів». Критерій ОП – зниження показника мінеральної щільності кісткової тканини (МЩК) нижче рівня T -2,5 [1].

поротичних переломів становить 2,7 млн, а витрати на їхнє лікування сягають 36 млрд євро [2, 3].

Кістки є надзвичайно щільною спеціалізованою формою сполучної тканини. Кісткова тканина виконує в організмі життєво важливі функції:

- механічну (кістки входять до складу опорно-рухового апарату),
- захисну (кістки утворюють каркас для внутрішніх органів та є вмістилищем для кісткового мозку),
- метаболічну (депо та баланс кальцію і фосфору в організмі) [4, 5].

Кісткова тканина – динамічна система, котра має властивості ремоделювання. Саме завдяки цій особливості кісткова тканина росте, відновлюється після травм, адаптується до навантаження, реагує на зміни навколишнього та внутрішнього середовища.

Саме у дитячому та підлітковому віці кістки піддаються масивному ремоделюванню. У цей час кісткове утворення переважає над кістковим руйнуванням (резорбцією). Існують гендерні відмінності у формуванні пікової кісткової маси. Так, у хлопчиків накопичення кісткової маси триває і після пубертату. У дівчаток максимальне накопичення кісткової маси настає раніше ($\pm 1-2$ роки від початку менархе) [6–9].

У пубертатному та ранньому репродуктивному віці доведено наявність домінуючого впливу статевих гормонів на формування пікової кісткової маси. Накопичення кісткової маси є інтенсивним у пубертатному віці з досягненням максимуму до 20 років, подальшою стабілізацією та прогресивною її втратою після 35 років. На тлі дефіциту статевих гормонів при аменорей порушується формування пікової кісткової маси, а також можливий розвиток остеопенії та ОП. Відповідно до сучасних рекомендацій всім хворим при аменорей (дефіциті естрогенів) показано проведення остеоденситометрії [10–12].

Недостатнє та незбалансоване харчування належать до дуже важливих чинників порушення цього процесу та розвитку остеопенії і ОП. Доведено, що при обмеженні споживання їжі через страх ожиріння кісткова маса знижується і її значення корелюють зі ступенем зменшення маси тіла. Вважають, що, окрім зміщення кісткового обміну у бік переважання катаболічних процесів над анаболічними, у пацієток із обмеженнями у харчуванні виникає дисбаланс осі «соматотропний гормон – соматомедин С». Це призводить до порушення синтезу інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) печінкою та зниження кісткової щільності.

Жінки з крайньою формою такого обмеженого харчування – нервовою анорексією, як правило, мають остеопенічний синдром та низький рівень естрогенів у крові. За допомогою гістоморфометрії у них виявляють зменшення кількості трабекул і товщини кортикального шару, вираженість яких залежить від тривалості захворювання [12–15].

Доведеними причинами порушення накопичення пікової кісткової маси є нутритивна недостатність остеотропних мікроелементів (дефіцит Са, К, Mg), низька забезпеченість вітаміном D, низька фізична активність, різні патологічні стани, тривале вживання деяких лікарських засобів (глюкокортикостероїди тощо). З ризиком розвитку ОП асоційований широкий спектр ендокрин-

них, ниркових, шлунково-кишкових, ревматичних, онкогематологічних захворювань, тривале вживання лікарських засобів (глюкокортикостероїдів, тиреоїдних гормонів, антиконвульсантів, цитостатиків тощо) [16–18].

З віком час, який потрібний на ремоделювання кісткової тканини, збільшується. Втрата кісткової маси у жінок розпочинається приблизно у 35–40 років і становить 0,7–1,3% на рік; з настанням періоду менопаузи, а також у перші 5–10 років постменопаузи цей показник зростає до 3–7% на рік. Отже, у перші роки постменопаузи жінка може втратити до 9–35% кісткової маси, а потім втрати знову стабілізуються на рівні 1% на рік.

При настанні періоду постменопаузи у жінок така втрата різко прискорюється – до 2–3% на рік, і так триває до віку 65–70 років, після чого швидкість знову сповільнюється до 0,3–0,5% на рік. У постменопаузальний період ОП уражає від третини до половини всіх жінок [19].

Головною причиною ОП у жінок є дефіцит естрогенів. У дослідженнях було встановлено, що замісна терапія препаратами естрогену дозволяє ефективно знизити темпи втрати кісткової маси і частоту виникнення переломів. Дефіцит естрогенів призводить до зменшення продукування кальцитоніну, у результаті прискорюється і посилюється деструкція кісткової тканини [21, 22].

Існують також дані, що естрогени змінюють чутливість кісткової тканини до паратиреоїдних гормонів, чим уповільнюють її резорбцію та інгібують колагеназну активність макрофагів як попередників остеокластів. У зв'язку зі зниженням синтезу естрогенів і прогестерону остеобласти позбавляються їхньої стимулювальної дії, тоді як остеокласти продовжують функціонувати у звичайному темпі – виникає десинхронізація процесів утворення і руйнування кістки з уповільненням і ослабленням кісткоутворення. У результаті губчаста речовина кістки починає швидко «танути».

Окрім естрогенів й інші статеві гормони також впливають на формування та резорбцію кісткової тканини. Андрогени чинять анаболічну дію на кісткову тканину, виступаючи стимуляторами кісткоутворення. Важлива роль андрогенів і у збільшенні сили та міцності м'язів скелета.

Дефіцит андрогенів також призводить до розвитку ОП. Адекватний рівень андрогенів є обов'язковою умовою досягнення пікової маси кісткової тканини та збільшення механічної щільності кісток скелета [23, 24].

З настанням менопаузи зменшення кісткової маси проходить дві стадії:

- *прискорена втрата*, яка починається протягом перших трьох років з моменту менопаузи і триває 5–8 років (стадії 0; 1-а та 2-а, за класифікацією репродуктивного старіння Staging of Reproductive Aging Workshop – STRAW);
- *тривала втрата* кісткової маси, що повільно розвивається та триває протягом усієї 2-ї стадії за STRAW [25–27].

Механізм виникнення остеопенії та ОП пов'язують зі зміною продукування $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, оскільки дефіцит естрогенів спричинює зниження синтезу активного метаболіту вітаміну D і зменшує абсорбцію кальцію у кишечнику. Зменшуються кількість і активність остеогенних клітин, без яких не може відбуватися оновлення кістко-

вого матриксу. Основними причинами цього вважають зниження надходження кальцію через порушення його абсорбції у кишечнику і дефіцит вітаміну D з наступним розвитком вторинного гіперпаратиреозу [28, 29].

Кальцій – головний елемент у кістковій тканині, у зв'язку з чим його надходження з їжею та повноцінне засвоєння мають велике значення протягом усього життя, оскільки сприяють підтримці щільності кісткової тканини. Також кальцій посилює антирезорбтивний вплив естрогенів на кістки. Дані численних досліджень підтвердили існування прямої кореляції між вживанням кальцію та збільшенням МЩК. Біодоступність кальцію, що надходить з їжею, у середньому становить близько 30% з високою індивідуальною варіабельністю [30, 31].

Основним регулятором активної абсорбції кальцію в організмі є вітамін D, який у формі активних метаболітів бере безпосередню участь у регуляції процесів ремоделювання кістки, всмоктування кальцію у кишечнику та екскреції його нирками. У фізіологічних умовах рівень кишкової абсорбції кальцію не перевищує 20–30%, а застосування вітаміну D збільшує її до 60–80% [31, 32].

Кальцій після всмоктування у кров розподіляється по системах і органах, насамперед надходить до кісток, де бере участь у процесі мінералізації, а також до нирок. У нормі у дорослих здорових людей процес формування та резорбції кістки збалансований. У літньому віці через посилення процесів резорбції на тлі розвитку недостатності вітаміну D зазначений баланс порушується, і виведення кальцію з кістки нерідко перевищує його надходження [30–32].

Гіповітаміноз D асоціюється з від'ємним кальцієвим балансом, зниженням мінералізації кісткової тканини, а також із м'язовою слабкістю та болем у спині. Дефіцит вітаміну D зазвичай є результатом недостатності сонячного світла або дефіциту споживання продуктів, що містять вітамін D (жирної риби, овочів, злаків). Недостатність або дефіцит цього вітаміну зумовлюють вторинний гіперпаратиреоз, який своєю чергою призводить до підвищення кісткового метаболізму. Разом з цим вітамін D сприяє збереженню м'язової сили та зниженню ризику падінь [28, 29, 31, 32].

Важливо підкреслити, що навіть за достатнього надходження з продуктами харчування рівень вітаміну D може виявитися недостатнім, і в цьому випадку буде потрібно його вживання у вигляді спеціальних пероральних форм. Однією з таких є Декап®, європейський таблетований препарат вітаміну D, діючою речовиною якого є холекальциферол.

Холекальциферол – це форма вітаміну D, що виробляється в організмі людини, тому речовина рекомендована як потенційний терапевтичний додаток при остеопенії та ОП. Саме холекальциферол має більш високу ефективність у досягненні та збереженні цільових рівнів 25(ОН)D у сироватці крові, демонструє низьку токсичність, має широкий терапевтичний діапазон та дозволяє застосування у високих дозах. Таблетки Декап® представлені у двох дозуваннях – 2000 МО та 5000 МО, це дозволяє підібрати необхідну дозу як для здорових людей, так і для пацієнтів груп ризику стосовно ОП.

Разом з кальцієм та вітаміном D для нормального розвитку та формування скелета, підтримання його

структури та профілактики ОП важливі й інші вітаміни та мінерали. Суттєвою є підтримка необхідного рівня надходження вітаміну K2 для доставки кальцію до кісткової тканини та його подальшого утримання у кістках. Це протидіє розвитку остеопенії, ОП та знижує ризик переломів [33, 34].

Вітамін K2 активує остеокальцин (ОК), який регулює засвоєння кальцію у кістковій тканині. Спочатку за наявності активної форми вітаміну D утворюється неактивний ОК, який за допомогою вітаміну K2 піддається карбоксилюванню [2] і трансформується в активну, карбоксилювану форму – активний ОК. Останній отримує спорідненість до іонів кальцію та у кістковому матриксі зв'язується з гідроксіапатитом, який є основним мінеральним компонентом кістки [34, 35].

Численні дослідження продемонстрували, що вітаміни D3 і K2 справляють синергетичний ефект, тому їх слід використовувати разом для запобігання переломам як у здорових осіб, так і у пацієнтів з остеопорозом. Поєднання вживання вітамінів K2 і D3 приводить до збільшення кількості активного остеокальцину у 3,7 раза. Це не тільки сприяє засвоєнню кальцію під час побудови нової кісткової тканини, але й гарантовано перешкоджає розвитку кальцинозу у тканинах та органах.

На відміну від низки жиророзчинних поживних речовин, вітамін K2 накопичується печінкою в обмеженій кількості. Тому організм для нормального функціонування потребує його достатнього щоденного надходження з харчовими продуктами (переважно тваринного походження) або з дієтичними добавками [33–35].

Вітамін K2 існує у декількох хімічних формах – МК-4 та МК-7. Саме МК-7 (менахінон) є біоактивною формою, яка циркулює у крові понад 70 год. Препарат Кадван® (м'які желатинові мінікапсули) має у складі менахінон МК-7 та рекомендується у якості частини раціону як додаткове джерело вітаміну K2 для забезпечення його достатнього рівня в організмі, протидії ризикам, що супроводжують дефіцит цього нутрієнта. Тому раціональним є вживання препарату Кадван® після перенесених травм та переломів, а також з метою протидії розвитку остеопенії та ОП.

Не менш важливим є додаткове споживання вітаміну K2 для попередження накопичення кальцію в легенях, аорті, серцевому клапані, суглобах, інших внутрішніх органах та м'яких тканинах.

Рекомендована добова доза з метою усунення дефіциту вітаміну K2 становить 45 мкг. Саме таку дозу містить кожна м'яка капсула європейського препарату Кадван®. Ефективну тривалість курсу вживання K2 визначає лікар індивідуально для кожного пацієнта.

Дослідження ролі магнію у гомеостазі кістки проводять понад 70 років. Близько 60% загального вмісту магнію в організмі знаходиться у кістках – це головне його депо в організмі. У разі дефіциту магнію відбувається порушення процесів ремоделювання кісткової тканини. У результаті зменшуються обсяг губчастої кістки, максимальне навантаження і модуль пружності кісток, помітно зменшується товщина кортикального шару кістки, з'являються мікротріщини трабекул. Синтез 1,25-дигідроксивітаміну D відбувається під контролем магній-залежної гідроксилази. При дефі-

циті магнію концентрація 1,25-дигідроксिवітаміну D у сироватці значно знижена [36–39].

У середньому жінки споживають лише 68% магнію від добової норми, що свідчить про суттєвий дієтичний дефіцит у більшості жінок. За результатами плацебо-контрольованого дослідження, регулярне додаткове вживання магнію протягом року сприяло збільшенню мінеральної щільності кісток у жінок у постменопаузі, тоді як у групі, яка отримувала плацебо, цей показник продовжував знижуватися [38, 39].

Для відновлення нормального рівня магнію, що є важливим у комплексній профілактиці остеопенії та ОП, доцільно призначити комбінацію магнію гліцинату та піридоксаль-5-фосфату.

Магнію гліцинат (хелатна форма магнію) – це елементарний магній, тісно зчеплений з гліцином. Магнію гліцинат знаходиться на верхівці рейтингу сполук магнію – хелатна форма забезпечує високу біодоступність і добру переносимість. Піридоксаль-5-фосфат – це біологічно активна форма вітаміну B6, яка не потребує додаткових перетворень в організмі.

Пероральна комбінована форма Магнель® поєднує у кожній капсулі 75 мг елементарного магнію (у формі гліцинату) та 5 мг піридоксаль-5-фосфату. Такий склад дозволяє застосувати дробне (триразове) вживання магнію, яке забезпечує більш високий рівень засвоєння мікроелементу у кишечнику, ніж вживання такої самої дози магнію сумарно та одноразово протягом доби.

Саме тому Магнель® дає можливість швидкого відновлення рівня магнію і рекомендований як частина схеми профілактики остеопенії та ОП.

У цьому самому аспекті активно вивчається ресвератрол – антиоксидант рослинного походження. Це природний фітоалексин, який міститься у багатьох продуктах – винограді, горіхах, какао-бобах, ягодах та інших рослинах. Незважаючи на таку поширеність джерел ресвератролу, експерти радять звернути увагу на коріння гірчаку японського (*Polygonum cuspidatum*), давно відомого зі східної медицини та нещодавно оціненого як потужне джерело високоочищеного транс-ресвератролу. І хоча ресвератрол відомий вже давно, детальне вивчення його фармакологічних властивостей почалося після того, як у 1992 р. S. Renaud та M. de Lorgeril опублікували результати своїх досліджень, згодом охарактеризованих як «французький парадокс» [40].

Результати множинних досліджень свідчать, що ресвератрол, впливаючи на певні гени, що регулюють

багато ключових функцій в організмі, має цілий комплекс й інших позитивних ефектів: протизапальний, антиагрегантний, антиканцерогенний, гепатопротекторний тощо [40–44].

Фітоалексин ресвератрол має властивість зв'язуватися з рецепторами естрогенів, що позитивно впливає на метаболізм та ремоделювання кісткової тканини. Доведено, що активація естрогенних рецепторів під дією ресвератролу приводить, з одного боку, до підвищення функціональної активності остеобластів та остеоцитів, а з іншого – до інгібування остеокластогенезу. Зміна концентрації TGF- β (трансформівного фактора росту β) під дією ресвератролу також сприяє зменшенню вираженості кісткової резорбції внаслідок інгібування диференціювання остеокластів.

Вживання ресвератролу зумовлює зростання мінеральної щільності кістки та покращення кісткової мікроархітекτονіки без негативного впливу на ендометрій. Це дає підстави розглядати ресвератрол як важливий потенційний засіб профілактики та лікування ОП [46–50].

В Україні вже першим препаратом транс-ресвератролу з екстракту коріння гірчаку японського став Реверс®, одна капсула якого містить 250 мг високоочищеного транс-ресвератролу. Реверс® призначають дорослим по 1–2 капсули 1 раз на добу зранку під час споживання їжі. Стартовий курс вживання – не менш ніж 2 міс, при цьому індивідуальну добову дозу визначає лікар.

Пріоритетний принцип сучасної медичної практики – «лікувати не хворобу, а хворого» – стверджує індивідуальний підхід до кожного конкретного пацієнта. Такий персоналізований підхід базується на доведених патогенетичних механізмах і нових ефективних технологіях діагностики, лікування та профілактики ОП. У цьому аспекті на сьогодні накопичений величезний успішний практичний досвід застосування препаратів вітамінів D, K2, кальцію, магнію та ресвератролу [29–31, 38, 39, 44–49].

Добову схему дозування та тривалість курсу лікування має визначати лікар індивідуально для кожного пацієнта, урахувавши фактори ризику розвитку остеопенії та ОП, а також базуючись на результатах аналізів, об'єктивних даних, показниках денситометрії (таблиця).

Важливо розуміти, що персоналізована медицина не означає створення та застосування «універсальної диво-таблетки». Навпаки, базуючись на результатах лабораторної та інструментальної діагностики, ми маємо виявляти пацієнтів груп ризику виникнення захворювання (профілактика) та груп хворих на ОП

Результати лабораторних та інструментальних досліджень, рекомендовані добові дози препаратів

Лабораторні та інструментальні дослідження			Що вживати					
Кальцій	Вітамін D	Щільність кісток	Вітамін D	Вітамін K2	Магній	Ресвератрол	Кальцій	Біфосфонати
			ДЕКАП®	КАДВАН®	МАГНЕЛЬ®	РЕВЕРС®		
2,18-2,6 ммоль/л	> 75 нмоль/л	Мінус 1 та >	2000 МО	45 мкг	225 мг	250 мг	-	-
↓	75-50 нмоль/л	Від мінус 1 до мінус 2,5	5000 МО	45 мкг	225 мг	250 мг – 500 мг	1000 мг	-
↓↓	< 50 нмоль/л	Від мінус 2,5	5000-10 000 МО	45 мкг	225 мг	500 мг	2000-3000 мг	.+

ОСТЕОПОРОЗ "ТИХА ЕПІДЕМІЯ" XXI СТОЛІТТЯ



Забезпечуємо
персоналізований підхід
до профілактики остеопенії
та остеопорозу

(лікування), індивідуально формувати етапність та тривалість застосування дієвих засобів, пропонуючи пацієнтам максимально ефективну схему.

ВИСНОВКИ

Висока та неухильно зростаюча поширеність остеопорозу (ОП) у світі є підставою називати цю хворобу «безмовною епідемією ХХІ століття». ОП – величезна складна міждисциплінарна проблема, у вирішенні якої гідне місце мають посидати доступні, маловитратні та ефективні інструменти.

Ефективна профілактика та лікування ОП – складний процес, для реалізації якого потрібен комплексний підхід. Першим кроком у нормалізації кісткового обміну є раціональне фізичне навантаження та збалансоване харчування, а у разі неможливості оптимізації дієти оптимальним є вживання вітаміну D3 (Декап[®]), вітаміну K2 (Кадван[®]), магнію (Магнель[®]) та ресвератролу (Реверс[®]), які доведено позитивно впливають на метаболізм кісткової тканини. Лікар має можливість ефективно персоналізовано їх застосовувати у комплексній профілактиці і терапії ОП з метою покращення якості життя пацієнта.

Відомості про авторів

Кондратюк Валентина Костянтинівна – д-р мед. наук, проф., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 334-53-87. *E-mail: kondratiuk1968valentina@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6220-2116

Горбань Наталія Євгенівна – д-р мед. наук, головн. наук. співроб., ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (050) 547-16-92. *E-mail: n.gorban@i.ua*

ORCID: 0000-0001-8175-6579

Дзись Наталія Петрівна – д-р мед. наук, проф., Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (067) 986-18-82. *E-mail: o.trohimovich@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8396-171X

Кондратюк Катерина Олексіївна – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 353-98-94. *E-mail: kate.kondratiuk88@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5915-1821

Дзюба Галина Анастолівна – канд. мед. наук, доц., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 608-65-21. *E-mail: dzuba_ga88@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-2807-6352

Information about the authors

Kondratiuk Valentyna K. – MD, PhD, DSc, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, tel.: (050) 334-53-87. *E-mail: kondratiuk1968valentina@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6220-2116

Gorban Natalia Ye. – MD, PhD, DSc, Chief Researcher, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, tel.: (050) 547-16-92. *E-mail: n.gorban@i.ua*

ORCID: 0000-0001-8175-6579

Dzis Natalia P. – MD, PhD, DSc, Professor, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia; tel.: (067) 986-18-82. *E-mail: nata.d55svet90@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8396-171X

Kondratiuk Kateryna O. – MD, PhD, Associate Professor, OO Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 353-98-94. *E-mail: kate.kondratiuk88@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5915-1821

Dzuba Galina A. – MD, PhD, Associate Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, tel.: (050) 608-65-21. *E-mail: dzuba_ga88@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-2807-6352

ПОСИЛАННЯ

- World Health Organization. WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis. Prevention and management of osteoporosis : report of a WHO scientific group [Internet]. Geneva: WHO; 2003. 192 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42841>.
- Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). Arch Osteoporos. 2013;8(1):136. doi: 10.1007/s11657-013-0136-1.
- International Osteoporosis Foundation. Broken bones, broken lives: a roadmap to solve the fragility fracture crisis in Europe [Internet]. 2017. Available from: <http://share.iofbonehealth.org/Material/Reports/EU.pdf>.
- Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. Clin J Am Soc Nephrol: CJASN. 2008;3(3):S131-9.
- Lopes D, Martins-Cruz C, Oliveira MB, Mano JF. Bone physiology as inspiration for tissue regenerative therapies. Biomaterials. 2018;185:240-75. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.09.028.
- Katsimbri P. The biology of normal bone remodelling. Eur J Cancer Care (Engl). 2017;26(6). doi: 10.1111/ecc.12740.
- Siddiqui JA, Partridge NC. Physiological Bone Remodeling: Systemic Regulation and Growth Factor Involvement. Physiology (Bethesda). 2016;31(3):233-45. doi: 10.1152/physiol.00061.2014.
- Hart NH, Newton RU, Tan J, Rantalainen T, Chivers P, Stafarikas A, Nimphius S. Biological basis of bone strength: anatomy, physiology and measurement. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2020;20(3):347-71.
- Maltzev SV, Mansurova GSh, Kolesnichenko TV, Zotov NA. Bone mineral density in children in different age periods. Pract Med. 2013;75(6):106-8.
- Behary P, Cominos AN. Bone Perspectives in Functional Hypothalamic Amenorrhoea: An Update and Future Avenues. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:923791. doi: 10.3389/fendo.2022.923791.
- Indirli R, Lanzi V, Mantovani G, Arosio M, Ferrante E. Bone health in functional hypothalamic amenorrhoea: What the endocrinologist needs to know. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:946695. doi: 10.3389/fendo.2022.946695.
- Lopes MP, Robinson L, Stubbs B, Dos Santos Alvarenga M, Arajo Martini L,

- et al. Associations between bone mineral density, body composition and amenorrhoea in females with eating disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Eat Disord.* 2022;10(1):173. doi: 10.1186/s40337-022-00694-8.
13. Fazeli PK, Klibanski A. Effects of Anorexia Nervosa on Bone Metabolism. *Endocr Rev.* 2018;39(6):895-910.
14. Thavaraputta S, Fazeli PK. Estrogen for the Treatment of Low Bone Mineral Density in Anorexia Nervosa. *J Psychiatr Brain Sci.* 2022;7(3):e220004. doi: 10.20900/jpbs.20220004.
15. Fazeli PK. Low bone mineral density in anorexia nervosa: Treatments and challenges. *Clin Rev Bone Miner Metab.* 2019;17(2):65-76. doi: 10.1007/s12018-019-09260-4.
16. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe JM, Lewis R, et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int.* 2016;27(4):1281-386. doi: 10.1007/s00198-015-3440-3.
17. Laurent MR, Goemaere S, Verroken C, Bergmann P, Body JJ, Bruyère O, et al. Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis in Adults: Consensus Recommendations From the Belgian Bone Club. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:908727. doi: 10.3389/fendo.2022.908727.
18. Sobh MM, Abdalbari M, Elnagar S, Nagy E, Elshabrawy N, Abdelsalam M, et al. Secondary Osteoporosis and Metabolic Bone Diseases. *J Clin Med.* 2022;11(9):2382. doi: 10.3390/jcm11092382.
19. Povoroznyuk W, Grigorieva NV. Menopause and osteoporosis. *Kyiv: Express;* 2002. 356 p.
20. Pylypchuk IS, Pylypchuk II. Osteoporosis and the quality of life of women in the XXI century. In: Challenges and achievements of medical science and education. 2020, p. 253-75. doi: 10.30525/978-9934-26-024-7-13.
21. Emmanuelle NE, Marie-Cécile V, Florence T, Jean-François A, Françoise L, Coralie F, et al. Critical Role of Estrogens on Bone Homeostasis in Both Male and Female: From Physiology to Medical Implications. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1568. doi: 10.3390/ijms22041568.
22. Mills EG, Yang L, Nielsen MF, Kassem M, Dhillon WS, Comninou AN. The Relationship Between Bone and Reproductive Hormones Beyond Estrogens and Androgens. *Endocr Rev.* 2021;42(6):691-719. doi: 10.1210/edrv/bnab015.
23. Cheng CH, Chen LR, Chen KH. Osteoporosis Due to Hormone Imbalance: An Overview of the Effects of Estrogen Deficiency and Glucocorticoid Overuse on Bone Turnover. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1376. doi: 10.3390/ijms23031376.
24. Almeida M, Laurent MR, Dubois V, Claessens F, O'Brien CA, Bouillon R, et al. Estrogens and Androgens in Skeletal Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev.* 2017;97(1):135-87. doi: 10.1152/physrev.00033.2015.
25. Starrach T, Santl A, Seifert-Klaus VR. Perimenopausal Bone Loss Is Associated with Ovulatory Activity-Results of the PeKnO Study (Perimenopausal Bone Density and Ovulation). *Diagnostics (Basel).* 2022;12(2):305. doi: 10.3390/diagnostics12020305.
26. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2022;33(10):2049-102. doi: 10.1007/s00198-021-05900-y.
27. Bhatnagar A, Kekatpure AL. Postmenopausal Osteoporosis: A Literature Review. *Cureus.* 2022;14(9):e29367. doi: 10.7759/cureus.29367.
28. Lips P, van Schoor NM. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(4):585-91. doi: 10.1016/j.beem.2011.05.002.
29. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev.* 2019;40(4):1109-51. doi: 10.1210/er.2018-00126.
30. National Institutes of Health. Office of Dietary Supplements – Calcium [Internet]. 2019. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Calcium-Health-Professional/>.
31. Holick MF. Calcium and vitamin D. *Diagnostics and therapeutics.* *Clin Lab Med.* 2000;20(3):569-90.
32. Degli Esposti L, Girardi A, Saragoni S, Sella S, Andretta M, Rossini M, Giannini S; on the behalf of the Study group. Use of antiosteoporotic drugs and calcium/vitamin D in patients with fragility fractures: impact on re-fracture and mortality risk. *Endocrine.* 2019;64(2):367-77. doi: 10.1007/s12020-018-1824-9.
33. Khalil Z, Alam B, Akbari AR, Sharma H. The Medical Benefits of Vitamin K2 on Calcium-Related Disorders. *Nutrients.* 2021;13(2):691. doi: 10.3390/nu13020691.
34. Fusaro M, Tondolo F, Gasperoni L, Tripepi G, Plebani M, Zaninotto M, et al. The Role of Vitamin K in CKD-MBD. *Curr Osteoporos Rep.* 2022;20(1):65-77. doi: 10.1007/s11914-022-00716-z.
35. Bus K, Sztzerk A. Relationship between Structure and Biological Activity of Various Vitamin K Forms. *Foods.* 2021 Dec 17;10(12):3136. doi: 10.3390/foods10123136.
36. Rude RK, Singer FR, Gruber HE. Skeletal and hormonal effects of magnesium deficiency. *J Am Coll Nutr.* 2009;28(2):131-41. doi: 10.1080/07315724.2009.10719764.
37. Ciosek Ż, Kot K, Kosik-Bogacka D, Łanocha-Arendarczyk N, Rotter I. The Effects of Calcium, Magnesium, Phosphorus, Fluoride, and Lead on Bone Tissue. *Biomolecules.* 2021;11(4):506. doi: 10.3390/biom11040506.
38. Martiniakova M, Babikova M, Mondockova V, Blahova J, Kovacova V, Omelka R. The Role of Macronutrients, Micronutrients and Flavonoid Polyphenols in the Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Nutrients.* 2022;14(3):523. doi: 10.3390/nu14030523.
39. Orchard TS, Larson JC, Alghothani N, Bout-Tabaku S, Cauley JA, Chen Z, et al. Magnesium intake, bone mineral density, and fractures: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(4):926-33. doi: 10.3945/ajcn.113.067488.
40. Pezzuto JM. Resveratrol: Twenty Years of Growth, Development and Controversy. *Biomol Ther (Seoul).* 2019;27(1):1-14. doi: 10.4062/biomolther.2018.176.
41. Truong VL, Jun M, Jeong WS. Role of resveratrol in regulation of cellular defense systems against oxidative stress. *Biofactors.* 2018;44(1):36-49. doi: 10.1002/biof.1399.
42. Novakovic R, Rajkovic J, Gostimirovic M, Gojkovic-Bukarica L, Radunovic N. Resveratrol and Reproductive Health. *Life (Basel).* 2022;12(2):294. doi: 10.3390/life12020294.
43. Ochiai A, Kuroda K. Preconception resveratrol intake against infertility: Friend or foe? *Reprod Med Biol.* 2019;19(2):107-13. doi: 10.1002/rmb2.12303.
44. Rietjens IMCM, Lousse J, Beekmann K. The potential health effects of dietary phytoestrogens. *Br J Pharmacol.* 2017;174(11):1263-80. doi: 10.1111/bph.13622.
45. Kobylka P, Kucinska M, Kujawski J, Lazewski D, Wierchowski M, Murias M. Resveratrol Analogues as Selective Estrogen Signaling Pathway Modulators: Structure-Activity Relationship. *Molecules.* 2022;27(20):6973. doi: 10.3390/molecules27206973.
46. Wong RH, Thang Zaw JJ, Xian CJ, Howe PR. Regular Supplementation With Resveratrol Improves Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Bone Miner Res.* 2020;35(11):2121-31. doi: 10.1002/jbmr.4115.
47. Amaya SC, Savaris RF, Filipovic CJ, Wise JD, Hestermann E, Young SL, Lessey BA. Resveratrol and endometrium: a closer look at an active ingredient of red wine using in vivo and in vitro models. *Reprod Sci.* 2014;21(11):1362-9. doi: 10.1177/1933719114525271.
48. Jayusman PA, Nasruddin NS, Baharin B, Ibrahim N', Ahmad Hairi H, Shuid AN. Overview on postmenopausal osteoporosis and periodontitis: The therapeutic potential of phytoestrogens against alveolar bone loss. *Front Pharmacol.* 2023;14:1120457. doi: 10.3389/fphar.2023.1120457.
49. Yu T, Wang Z, You X, Zhou H, He W, Li B, et al. Resveratrol promotes osteogenesis and alleviates osteoporosis by inhibiting p53. *Aging (Albany NY).* 2020;12(11):10359-69. doi: 10.18632/aging.103262.
50. Wang W, Zhang LM, Guo C, Jian-Feng H. Resveratrol promotes osteoblastic differentiation in a rat model of postmenopausal osteoporosis by regulating autophagy. *Nutr Metab (Lond).* 2020;17:29. doi: 10.1186/s12986-020-00449-9.

Стаття надійшла до редакції 10.03.2023. – Дата першого рішення 17.03.2023. – Стаття подана до друку 21.04.2023