

МИКРОЭЛЕМЕНТЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ОСТЕОПОРОЗА: ФОКУС НА КРЕМНИЙ

И. А. СКРИПНИКОВА^{1*}, А. В. ГУРЬЕВ²

¹ д.м.н., руководитель отдела профилактики остеопороза, ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ РФ;

² старший научный сотрудник отдела профилактики остеопороза, ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ РФ

Обзор посвящен роли микроэлемента кремния в процессе ремоделирования костной ткани и возможности использования кремний-содержащих добавок в комплексной профилактике остеопороза. В экспериментальных исследованиях доказано участие кремния в развитии соединительной ткани, формировании и минерализации костной ткани. В немногих клинических исследованиях продемонстрирован положительный эффект кремний-содержащих добавок на костную массу и маркеры костного метаболизма. Привлекает внимание появление комбинированных соединений, содержащих ортокремниевую кислоту (ОКК), обладающую максимальной биодоступностью. К таким добавкам относится Филвел, в состав которого входит L-карнитин, стабилизирующий ОКК и способствующий улучшению всасывания других микроэлементов, необходимых для обмена костной ткани.

Ввиду того, что потенциальная биологическая роль кремния и доля участия его в остеогенезе изучены не до конца, растущее внимание медицинской общественности к этому важному нутриенту позволит улучшить понимание его роли и места в формировании здоровой костной ткани и использовать для предупреждения развития остеопороза.

Ключевые слова: кремний, кремний-содержащие добавки, ортокремниевая кислота, остеопороз, минеральная плотность кости.



В настоящее время выявлен ряд микронутриентов, принимающих участие в обмене костной ткани человека. Больше всего исследований проведено с кальцием и витамином Д; показана их профилактическая роль в развитии остеопороза (ОП) и связанных с ним переломов.

Однако различия в частоте остеопороза и риске переломов между популяциями объясняются не только разницей в потреблении этих двух элементов питания. Важную роль при этом играют генетические факторы и дефицит эстрогенов у женщин, определяющие скорость костного обмена и снижения костной массы в период постменопаузы, поведенческие факторы риска и пищевые привычки.

Вместе с тем, недостаточность таких витаминов, как В6, В12, С, К и микроэлементов: цинка, бора, магния и меди, марганца, фтора, селена, способствует нарушениям метаболизма костной ткани и снижению костной массы. В последнее время все больше внимания уделяется еще одному важному компоненту формирования и ремоделирования костной ткани — кремнию. Целью данного обзора является определение роли кремния в метаболизме костной ткани и привлечение внимания к изучению этого микроэлемента для дальнейшего использования в комплексной профилактике ОП и связанных с ним переломов.

Кремний — химический элемент с атомным весом 28, который обозначается символом Si (silicon) [1,2]. Кремний относится к числу обязательных (эссенциальных) микроэлементов, принимающих участие в строении отдельных органов и регуляции жизненно важных функций организма. Базовые экспериментальные исследования по содержанию кремния в организме лабораторных животных, в результате которых был сделан вывод об участии этого микроэлемента в развитии соединительной ткани и формировании скелета, относят к началу 70-х годов [3,4].

В опытах, проводимых на цыплятах и грызунах, была показана необходимость достаточного количества кремния для их нормального роста и развития. В случаях недостатка этого микроэлемента у цыплят развивались аномалии, такие как деформация черепа, уменьшение и

истончение костей скелета, приводящих к многочисленным переломам; в единичных случаях у животных отсутствовал гребень. У крыс отмечалась потеря волосяного покрова, появлялись признаки себореи, снижение мышечного тонуса и нарушение структуры эмали зубов [1,5]. В физиологических концентрациях кремний способствовал инкорпорированию кальция в костную ткань крыс в сравнении с животными, имевшими дефицит микроэлемента в сыворотке [6]. В одном исследовании было выявлено небольшое повышение МПК на фоне систематического потребления пищи, богатой кремнием, у растущих крыс [7]. Позднее продемонстрировано влияние кремния на минеральную плотность кости (МПК) у крыс после овариоэктомии. При использовании пищевой добавки, содержащей кремний, усиливалось формирование костной ткани и уменьшалась резорбция у животных с индуцированным постменопаузальным ОП [8].

Поскольку не всегда можно экстраполировать результаты исследований животных на человеческую популяцию, изучались эффекты кремния в культуре клеток и в организме человека. На примере клеточных линий остеобластов и стромальных стволовых клеток костного мозга человека было показано, что ортокремниевая кислота (ОКК) в физиологической концентрации активизирует дифференцировку остеобластов и повышает уровень маркеров формирования кости, включая коллаген I типа — главный органический компонент костного матрикса [9,10]. Значимость кремния для поддержания нормального состояния опорно-двигательной системы была подтверждена в ходе эпидемиологических исследований когорты взрослого населения США и Англии [11]. Полное отсутствие кремния в рационе рассматривалось в качестве одной из основных причин остеопении, распространенной среди обитателей стран Северной Африки [12].

Кремний не синтезируется в организме, и основными источниками его для человека являются твердые пище-

*e-mail: ISkripnikova@gnicpm.ru

вые продукты, с которыми поступает до 70-80% микроэлемента и вода (20-30%) [9]. Иногда кремний поступает в организм человека через органы дыхания при наличии вредных профессиональных факторов на производстве, связанном с переработкой неорганических соединений. Из пищевых продуктов в виде ОКК кремний всасывается в тонком кишечнике на 50 — 80% [13].

В природе кремний существует в виде диоксида кремния, силикатов и алюмосиликатов, однако человеческий организм усваивает только водорастворимую форму — ОКК, которая содержится в некоторых растениях и в воде. В некоторых реках, а также в скважинах диоксид кремния присутствует в виде чрезвычайно мелко диспергированных коллоидных частиц, которые не обладают каталитической активностью в организме человека. Другие природные источники воды содержат ОКК, куда она попадает вследствие эрозии почвы. Но современные очистительные системы центрального водоснабжения разрушают ОКК, которая является крайне нестабильным соединением. Она быстро полимеризуется и превращается в гель и в таком состоянии не всасывается в тонком кишечнике, где происходит максимальная абсорбция микроэлемента.

В организме здорового человека содержится, по данным разных авторов, от 1 до 2,5 гр. кремния [2,14]; при этом усваивается 9 — 14 мг/сут, выделяется с мочой около 9мг/сут [15]. Более 40% кремния удаляется из организма через органы выделительной системы, причем количество кремния в моче положительно коррелирует с содержанием в пищевых продуктах [9].

Количество потребляемого кремния у людей, проживающих в Европейских странах, составляет 20–50 мг/сут [5,16], а среди живущих в Китае и Индии 140 — 204 мг/сут [1,17]. Высокий уровень потребления кремния у последних объясняется преимущественно вегетарианским рационом жителей восточного полушария. В настоящее время не разработаны нормы потребления кремния и только в одном исследовании, проведенном в Финляндии, были установлены нормативные значения для детского и взрослого контингентов, составляющие 27 мг/сут. и 29 мг/сут., соответственно [1]. Токсические дозы кремния, поступающего в пищеварительный тракт, не идентифицированы, поскольку они в 1000 раз превышают нормы пищевого потребления микроэлемента [18]. Однако в экспериментальных исследованиях на индюках было показано, что очень высокое содержание кремния в диете снижает абсорбцию кальция в кишечнике [7].

В исследовании, проведенных в Англии и Северной Америке, было показано, что поступление кремния в организм уменьшается с возрастом и у женщин в постменопаузальном периоде составляет 18 мг/сут, что существенно ниже потребляемого населением в целом 30—40 мг/сут. [14,19]. Потребление кремния ежегодно уменьшается около 0,1 мг/год [1]. Примечательно, что у женщин в постменопаузальном периоде выявлен более низкий уровень усвояемости кремния по сравнению с женщинами в репродуктивном периоде.

Основными источниками кремния для детей являются злаковые растения. Важным источником биологически активного кремния для взрослых считается пиво [20] и биодоступность пивного кремния достигает 50% [1]. Согласно данным Национального института здоровья США (НИН) кремний, содержащийся в пиве в форме ОКК, способствует укреплению и оздоровлению костной системы. Однако в безалкогольном пиве помимо полезных вита-

минов и микроэлементов содержатся солод и хмель, которые способствуют увеличению массы тела и развитию ожирения. А пиво, содержащее алкоголь, при чрезмерном употреблении, помимо ожирения, способствует развитию пивного алкоголизма, что делает недопустимой рекомендацию по широкому использованию пивных напитков с целью восполнения недостатка кремния.

К перечню продуктов, богатых соединениями кремния, относятся злаки, рис, гречка, кукуруза и кукурузное масло, фасоль, некоторые фрукты (бананы) и овощи (красный и болгарский перец, тыква), орехи, минеральная вода [20,21,22]. Необходимо отметить, что пища с высоким содержанием волокон (фрукты и овощи) снижает всасываемость минералов в пищеварительном тракте, включая кремний.

Дефицит кремния в организме развивается при ежедневном поступлении менее 5мг в сутки [2]. Причинами его дефицита в организме современного человека могут быть избыточное потребление углеводов и рафинированной пищи, пониженная кислотность желудочного сока. Согласно санитарно-эпидемиологическим правилам и нормативам СанПиН 2.1.4.1074-01 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества», в питьевой воде содержание кремния не должно превышать 10 мг/л. Несмотря на рекомендации пить не менее 2-литров жидкости в день, пожилые люди пьют мало воды, не употребляют пиво и редко используют растительную пищу, содержащую кремний, поэтому могут испытывать дефицит этого микроэлемента. Биодоступность кремния снижается в состоянии гипокинезии или иммобилизации, тогда как избыточное его расходование происходит при быстром росте и выраженных физических нагрузках организма [2]. Nielsen F.N. было показано, что низкое содержание кальция в диете повышает всасываемость кремния. Эти результаты наводили на мысль, что кальций и кремний конкурируют за один и тот же путь абсорбции в кишечнике, и нерастворимая форма кальция снижает биодоступность кремния. Магний аналогично снижает всасываемость кремния, образуя нерастворимые силикаты [23]. Поэтому продукты и препараты, содержащие эти микроэлементы, необходимо принимать в разное время.

Роль кремния в костном ремоделировании и развитии соединительной ткани.

Кремний необходим для образования и нормального развития соединительной ткани, которая широко представлена во всех органах, но в большей степени в костях, хрящах, сухожилиях, хрусталике глаза, сосудах, клапанном аппарате сердца, коже и ее дериватах — волосах и ногтях [4].

На стадии формирования костной ткани концентрация его соединений оказывается в 25 раз выше, чем в прилегающих областях, уменьшаясь по мере повышения степени минерализации костного матрикса [3,20]. Согласно предположению Е. М. Carlisle основная функция кремния в ремоделировании костной ткани сводится к улучшению минерализации вновь образованного матрикса [24]. Поскольку при измерении маркеров костного обмена в сыворотке крови показатели костной резорбции достоверно не менялись, а уровень маркеров костеобразования повышался, можно предположить, что кремний стимулирует минерализацию, не влияя на скорость костного обмена. Известно, что коллагеновый матрикс еще не сформиро-

ванной кости обладает пьезоэлектрическими свойствами и генерирует электрические потенциалы при действии нагрузки на кость. Минерализация кости развивается в электроотрицательных областях, которые образуются вследствие компрессии [19,25]. В связи с этим, возможно, кремний играет роль в электромеханическом процессе минерализации, но точная биологическая роль кремния остается неизвестной.

Кремний обнаружен в составе поли- и мукополисахаридов; он присутствует в структуре гликозаминогликанов — хондроитинсульфата и гиалуроновой кислоты [1]. ОКК обеспечивает связь между полисахаридными цепями гликозаминогликанов и их взаимодействие с белками соединительной ткани [3,26].

Данный микроэлемент способствует формированию компонентов матрикса соединительной ткани, обеспечивая физико-химические свойства кости путем активации одних ферментов (таких как лизилоксидаза) и ингибирования других (ацетилхолинэстераза, сукцинатдегидрогеназа, гиалуронидаза) [27]. Входя в структуру коллагеновых фибрилл, ОКК способствует сохранению эластичности и гибкости соединительной ткани. Вероятно, она может регулировать активность гена, кодирующего молекулу коллагена первого типа, одновременно выступая в роли кофактора пролил гидроксилазы (prolylhydroxylase) — фермента, необходимого для его синтеза [1,28].

Высказывается мнение о наличии некоего кофактора, возможно, алиментарного происхождения, способного оказывать влияние на концентрацию кремния в костной ткани. Среди претендентов называется витамин К, принимающий участие в процессе γ -карбоксилирования остеокальцина — витамин К-зависимого белка, синтезируемого остеоцитами при формировании костной ткани и играющего немаловажную роль в регулировании минерализации скелета [29]. Дефицит витамина К чреват развитием остеопении и повышением риска переломов [5], в то время как его использование в качестве пищевой добавки повышает показатели прочности кости [20,30,31]. Не исключено, что промежуточным звеном между ними являются минеральные элементы, в числе которых может быть и кремний [5].

Влияние кремний-содержащих добавок на костную массу.

После того, как была показана потенциальная роль кремния в костном ремоделировании, был проведен ряд клинических исследований по изучению влияния кремния в составе пищевых добавок на костную массу и прочность костной ткани (Табл.1). В двух эпидемиологических исследованиях показано повышение МПК при использовании диеты с высоким содержанием кремния. Во Фраммингемском когортном исследовании при потреблении пищи, содержащей кремний, отмечено достоверное повышение МПК в бедре как у женщин в пременопаузе, так и у мужчин, однако у женщин в постменопаузальном периоде МПК не изменялась [19].

В другом проспективном исследовании Aberdeen Prospective Osteoporosis Screening Study (APOSS) была также продемонстрирована положительная ассоциация с МПК позвоночника и шейки бедра с содержанием кремния в пище у пременопаузальных женщин и постменопаузальных, принимающих заместительную гормональную терапию (ЗГТ). Слабо положительная связь наблюдалась у женщин в постменопаузе, которые в прошлом принимали

ЗГТ, и полностью отсутствовала у тех, кто никогда не использовал ЗГТ [32].

Высказываемое мнение, что эстрогены и кремний потенцируют действие друг друга. В сравнительном исследовании применяли кремний в виде внутримышечной инъекции monomethyl trisilanol в количестве 50 мг. 2 раза/нед в течение 4 месяцев, этидронат, фторид натрия и комплексную добавку, включающую 1000 мг кальция, 500 МЕ витамина D в сутки и магний. В результате терапии МПК бедренной кости была выше у пациентов, получавших кремний, в то время как МПК позвоночника оказалась выше среди получавших этидронат и комплексную добавку с кальцием, магнием и витамином D [33].

В другом открытом контролируемом исследовании женщины в постменопаузе были разделены на 3 группы получающие кремний в разных формах: 1 группа — парентерально по 16,5 мг/

Таблица 1.

Клинические исследования, доказывающие связь кремния с МПК

Исследования	Методы	Результаты
Добавки, содержащие кремний		
Schiano et al. ⁽³³⁾	Пациенты с ОП; перорально, 5,5 мг/сут × 20 дней в месяц, в течение 3-х месяцев (n=14) или в/м 16,5 мг/неделю в течение 4-х месяцев (n=16)	↑ объем трабекулярной кости
Eisinger & Clairret ⁽³²⁾	Женщины с ОП (n=8); в/м 100мг/нед в течение 4 месяцев	↑ МПК проксимального отдела бедра (4,7 ± 6,3%) по сравнению с фторидом натрия и этидронатом
Reffitt et al., (неопубликов). 2002г.,	Женщины с остеопенией (n=6); перорально, 28 мг Si/сут в течение 12 недель	↑ МПК позвоночника (2,5%)
Spector et al. ⁽³⁴⁾	Женщины с остеопенией (n=114); перорально, 0, 3, 6,12 мг Si/сут хс-ОКК + Ca (1000 мг/сут) и витамин D3 (800 ME)	↑ маркеров костного формирования с увеличением дозы Si и значимое ↑ МПК бедра при использовании дозы 6 мг/сут.
Эпидемиологические исследования		
Jugdaohsingh et al. ⁽¹⁹⁾	Фраммингемское когортное исследование (Cross-sectional); 1251 мужчин и 1596 женщин (306 в пременопаузальном периоде).	Корреляция ↑ МПК с высоким содержанием Si в пище у мужчин, пременопаузальных женщин, но не у женщин в постменопаузе.
Macdonald et al. ⁽³¹⁾	«Cross-sectional» исследование из Aberdeen Prospective Osteoporosis Screening Study (APOSS, UK); 3199 пременопаузальных женщин в ранней постменопаузе.	Потребление Si позитивно ассоциировалось с МПК позвоночника и шейки бедра у пременопаузальных женщин и постменопаузальных женщин, принимающих ЗГТ.

Примечания: ↑ = повышение; хс-ОКК = холин-стабильная форма ОКК; в/м-внутримышечно

нед в течение 4 месяцев, 2 группа — по 27,5 мг/нед перорально в течение 3 месяцев, в контрольной группе пациенты получали диету, богатую кальцием и витамином D, без добавления сапиментов. У пациентов обеих групп, получающих кремний, МПК бедра оказалась значимо выше, чем у контрольной группы. При гистологическом исследовании биопсийных образцов было выявлено не только подавление резорбции костной ткани, но и увеличение объема трабекулярной кости [34].

В РКИ при исследовании трех разных доз кремния (3, 6 и 12 мг) у постменопаузальных женщин, назначаемых вместе с препаратами кальция и витамина D3, через 12 месяцев терапии у пациентов, получавших кремний, МПК сохранялась неизменной, в то время как в группе плацебо снижалась. Разница между группами не была статистически значимой, по-видимому из-за использования в исследовании небольших доз кремния по сравнению со средним содержанием кремния в рационе американцев (20–50 мг в день). Помимо МПК изучались маркеры костного обмена при использовании добавок с кремнием. В одном исследовании не было отмечено каких-либо значимых изменений маркеров, во втором выявлено достоверное повышение маркера костного образования P1NP (procollagen type I N-terminal propeptide), но другие показатели костного образования и разрушения кости не повышались [35].

На сегодняшний день доказан терапевтический эффект при употреблении 10 мг холин-стабилизирующей ОКК у женщин с остеопенией и ОП, связанный с повышением МПК при использовании средней дозы — 6 мг в сутки и увеличением уровня маркеров костеобразования, особенно P1NP [36].

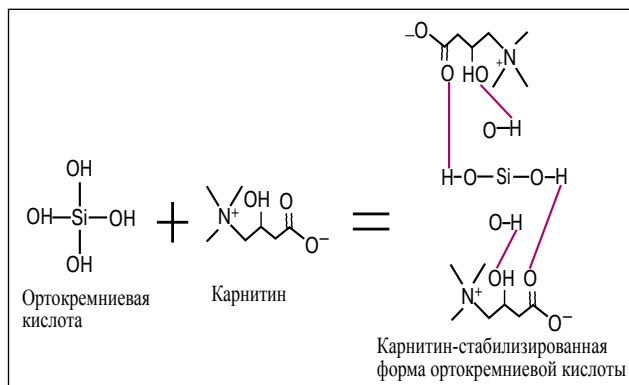
Добавки, содержащие кремний, применяются в разных областях. Исследования биологической активности органических соединений кремния, проведенные еще в СССР, позволили синтезировать вещества, обладающие ярко выраженными нейротропными, ранозаживляющими, противоопухолевыми и иммуностимулирующими действиями. Из группы силатранов — кремний-содержащих соединений с циклической структурой на сегодняшний день хорошо зарекомендовал себя препарат 1-(хлорметил)силатран, широко используемый в косметологии как средство для стимуляции роста волос.

В распоряжении врачей имеется довольно широкий спектр биологически активных добавок (БАД) на основе органических соединений кремния природного происхождения. Однако большинство добавок содержат значительно менее 5 мг кремния, притом в плохо усвояемой и нестабильной форме.

В числе сапиментов, перспективных для комплексного обеспечения нормального формирования и ремоделирования костной ткани, называется БАД Филвел (в Европе используется под названием Silidyne), который в отличие от других добавок, содержит кремний в оптимальной для усвоения, ОКК (H₄SiO₄). Филвел применяется в жидком виде, 8—10 капель в 200 мл воды или сока предпочтительно утром, перед завтраком и более удобен для приема пожилыми людьми, чем традиционно используемые капсулы.

В состав Филвела, помимо кремния (5 мг), входят L-карнитин (250 мг), цинк (4,5 мг), бор (0,6 мг), марганец (0,4 мг), селен (55 мкг). L-карнитин — это аминокислота, которая способствует окислению жиров и повышению сопротивляемости организма мышечной усталости. Благодаря соединению с ней, ОКК длительно сохраняет свою

активность и легко всасывается в желудочно-кишечном тракте, способствуя повышению усвояемости других микроэлементов, входящих в состав этого препарата. В составе L-карнитина C₇H₁₅NO₃ находятся алкильная и гидроксильная группы, взаимодействующие с гидроксильными группами ОКК и препятствующие ее полимеризации (Рис. 1).



Комбинация биодоступной формы кремния с другими микроэлементами: цинком, селеном, марганцем, бором и L-карнитином улучшает регенерацию и энергетический обмен не только в костной, но и хрящевой ткани, сосудах сердца и головного мозга, в коже и ее дериватах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Меры по профилактике переломов, связанных с остеопорозом, должны быть комплексными и включать, помимо специальных антиостеопоротических препаратов, дозированную физическую нагрузку и правильное питание, сбалансированное по содержанию кальция, витамина D, белков и микроэлементов. Среди эссенциальных нутриентов важную роль в формировании и минерализации костной ткани, а также в развитии соединительной ткани играет кремний. В последнее время возросло количество экспериментальных и клинических исследований, в которых показано положительное влияние кремний-содержащих добавок на МПК и активно обсуждается возможность использования их в комплексной профилактике остеопороза. Однако потенциальная биологическая роль кремния и доля участия его в остеогенезе изучены не до конца. Растущее внимание медицинской общественности к этому важному нутриенту позволит улучшить понимание его роли и места в здоровье костной ткани.

SUMMARY

The present review of literature is focusing on the role of the trace element silicon in the process of remodeling of bone tissue and exploring the possibility of using the silicon-containing supplements in the complex prevention of osteoporosis. The experimental studies had proved the involvement of silicon in the development of connective tissue, formation and mineralization of bone tissue. A few clinical trials showed a positive effect of silicon supplements on the bone mass and markers of a bone metabolism. Because the potential biological role of silicon in osteogenesis was not completely studied the growing attention of the scientific medical community to this important nutrient will improve the understanding of its role and place in the formation of healthy bone tissue, and its use to prevent the development of osteoporosis.

Keywords: *silicon, silicon supplements, orthosilicic acid, osteoporosis, mineral bone density.*

ЛИТЕРАТУРА

- Jugdaohsingh R. Silicon and bone health. *J. Nutr. Health Aging.* 2007; 11(2): 99–110.
- Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, микро- и макроэлементы – М: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 960с.
- Price C.T., Koval K.J., Langford J. R. Silicon: A Review of Its Potential Role in the Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Int. Endocrinol* 2013; Volume 2013. Article ID 316783. P6.
- Martin K. R. The chemistry of silica and its potential health benefits. *Journal of Nutrition, Health and Aging.* 2007;11(2): 94–98.
- Jugdaohsingh R., Calomme M. R., Robinson K., et al. Increased longitudinal growth in rats on a silicon-depleted diet. *Bone.* 2008; 43(3):596–606.
- Seaborn C. D., Nielsen F. H. Dietary silicon affects acid and alkaline phosphatase and 45calcium uptake in bone of rats. *Journal of Trace Elements in Experimental Medicine.* 1994; 7(1):11–18.
- Kayongo-Male H., Julson J. L. Effects of high levels of dietary silicon on bone development of growing rats and turkeys fed semi-purified diets. *Biological Trace Element Research.* 2008; 123(1–3):191–201.
- Kim M. H., Bae Y. J., Choi M. K., et al. Silicon supplementation improves the bone mineral density of calcium-deficient ovariectomized rats by reducing bone resorption. *Biological Trace Element Research.* 2009;128(3):239–247.
- Jugdaohsingh R, Anderson SH, Tucker KL, et al. Dietary silicon intake and absorption. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:887–893.
- Reffitt D. M., Ogston N., Jugdaohsingh R., et al. Orthosilicic acid stimulates collagen type 1 synthesis and osteoblastic differentiation in human osteoblast-like cells in vitro. *Bone.* 2003;32 (2):127–135.
- Sripanyakorn S., Jugdaohsingh R., Dissayabutr W., et al. The comparative absorption of silicon from different foods and food supplements. *Br J Nutr.* 2009; 102(6): 825–834.
- Charnot A. Osteoporosis and osteomaliation at the African population. *Prod. Pharm.* 1959;3:126.
- Laane Henk-Maarten. Humans: beneficial or essential? — http://www.perma-guard.com.pl/uploads/files/de_for_humans.pdf
- Скальный А.В., Рудаков И.А. Биозлементы в медицине – М.: Оникс 21 век; Мир, 2004. 272с.
- Кудрин Л.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А. и др. Иммунофармакология микроэлементов – М.: КМК, 2000. 537с.
- McNaughton S.A., Bolton-Smith C., Mishra G.D., et al. Dietary silicon intake in post-menopausal women. *Br J Nutr.* 2005;94:813–817.
- Anasuya A, Vapurao S, Paranjape PK. Fluoride and silicon intake in normal and endemic fluorotic areas. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* 1996;10:149–155.
- Aguilar F., Dusemund B., Galtier P., et al. Scientific opinion: monomethylsilanetriol added for nutritional purposes to food supplements. *European Food Safety Authority Journal.* 2009; 950:1–12.
- Jugdaohsingh R, Tucker KL, Qiao N, et al. Dietary silicon intake is positively associated with bone mineral density in men and premenopausal women of the Framingham offspring cohort. *J Bone Miner Res.* 2004;19(2):297–307.
- Price Ch.T., Langford J.R., Liporace F.A.. Essential Nutrients for Bone Health and a Review of their Availability in the Average North American Diet. *The Open Orthopaedics Journal.* 2012; 6:143-149.
- Pennington JAT. Silicon in foods and diets. *Food Additives and Contaminants.* 1991;8:97–118.
- Powell J.J., McNaughton S.A., Jugdaohsingh R., et al. A provisional database for the silicon content of foods in the United Kingdom. *Brit. J Nutr.* 2005;94:804–812.
- Nielsen F.H. Nutritional requirements for boron, silicon, vanadium, nickel, and arsenic: current knowledge and speculation. *The FASEB Journal.* 1991;5:2661–2667.
- Carlisle E. M. Silicon: a possible factor in bone calcification. *Science.* 1970;167(3916):279–280.
- Miclaui T., Bozic K. J., Tay B., et al. Bone injury, regeneration, and repair. /Orthopedic Basic Science: Foundations of Clinical Practice. T. A. Einhorn, R. J. O’Keefe, and J.A. Buckwalter, Eds., pp. 331–348, American Academy of Orthopedic Surgeons, Rosemont, Ill, USA, 2007.
- Nielsen FH, Sandstead HH. Are nickel, vanadium, silicon, fluorine, and tin essential for man? A review. *Am J Clin Nutr.* 1974;27(5):515-20.
- Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, микро- и макроэлементы – М: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 960с.
- Schwarz K. A bound form of silicon in glycosaminoglycans and polyuronides. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA.* 1973;70:1608–1612.
- Booth S.L. Vitamin K and the Skeleton. *Nutritional aspects of Osteoporosis.* Edited by Burckhardt P., Dawson-Hughes B., Heaney R.P. Academic Press. 2001. 273–284.
- Bügel S. Vitamin K and bone health in adult humans. In: Litwack G, editor. *Vitamins and Hormones: Vitamin K.* London: Elsevier; 2008. pp. 393–416.
- National Academy of Sciences. A Report of the Panel on Micronutrients. *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc.* Washington DC: National Academy Press; 2001.
- Macdonald HM, Hardcastle AE, Jugdaohsingh R, et al. Dietary silicon intake is associated with bone mineral density in premenopausal women and postmenopausal women taking HRT. *Journal of Bone Mineral Research.* 2005;20:393.
- Eisinger J., Clairet D. Effects of silicon, fluoride, etidronate and magnesium on bone mineral density: a retrospective study. *Magnesium Research.* 1993;6(3): 247–249.
- Schiano A., Eisinger F., Detolle P., et al. Silicium, tissu osseux et immunité *Revue du Rhumatisme.* 1979;46:483–486.
- Spector T. D., Calomme M. R., Anderson S. H., et al. Choline-stabilized orthosilicic acid supplementation as an adjunct to calcium/vitamin D3 stimulates markers of bone formation in osteopenic females: a randomized, placebo-controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2008; 9 (85) — <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/9/85>
- Spector TD., Calomme MR., Anderson S., et al. Effect of bone turnover and BMD of low dose oral silicon as an adjunct to calcium/vitamin D3 in a randomized placebo-controlled trial. *Journal of Bone Mineral Research.* 2005;20:172.