

# ОСОБЕННОСТИ ГОМЕОСТАЗА КАЛЬЦИЯ И РОЛЬ ЕГО СОЕДИНЕНИЙ В ТЕРАПИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

Саидамир Аброрович САИДОВ<sup>1</sup>, Анвар Ахмадович МАВЛОНОВ<sup>1</sup>, Тимур Рауфович АЛИМОВ<sup>2</sup>, & Саидазам САИДОВ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра фармакологии и клинической фармации, Ташкентский Фармацевтический Институт, Республика Узбекистан

<sup>2</sup>Лаборатория медицинской генетики, НИИ Гематологии и переливания крови, Республика Узбекистан

<sup>3</sup>Факультет промышленной фармации, Ташкентский Фармацевтический Институт, Республика Узбекистан

**Для цитирования:** Саидамир Аброрович Саидов, Анвар Ахмадович Мавлонов, Тимур Рауфович Алимов, & Саидазам Саидов. Особенности гомеостаза кальция и роль его соединений в терапии экспериментального остеопороза. 2018, vol. 1, issue 1, pp. 43–50.

Статья поступила в редакцию 2 февраля 2018 г.

Рекомендована в печать 20 февраля 2018 г.

**Контактная информация:** Саидазам Саидов, Ташкентский фармацевтический институт, улица Айбек 45, Ташкент, Республика Узбекистан, 100015, тел: +998987745522, E-mail: agzamsaidov@mail.ru

<http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2018-1-9>

## АННОТАЦИЯ

Остеопороз (ОП) – метаболическое заболевание костной ткани, характеризующееся снижением костной массы и связанное с перестройкой микроархитектоники кости, являющееся мультифакториальной патологией. Основа терапии и профилактики остеопороза – препараты, содержащие различные соединения кальция. Кальций, помимо обеспечения минерализации костной ткани, имеет широкий функциональный спектр в организме. К наиболее известным соединениям кальция, широко используемым в терапии остеопороза, как правило, относят карбонат кальция, а также соединения с алендроновой кислотой. Перспективным направлением может стать применение в терапии остеопороза и состояний сопровождающихся дефицитом кальция органических–соединений кальция с альгиновой кислотой, пектата, цитрата и лактата кальция, являющихся не столь исследованными, но обладающих множеством полезных свойств и применяемых в различных отраслях медицины и производстве продуктов питания.

**Ключевые слова:** остеопороз, кальций, альгинат, пектат, лактат.

**Peculiarities of homeostasis of calcium and the role of its compounds in the therapy of experimental osteoporosis**

Saidamir Abrorovich SAIDOV<sup>1</sup>, Anvar Akhmadovich MAVLONOV<sup>1</sup>, Timur Raufovich ALIMOV<sup>2</sup>, & Saidazam SAIDOV<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacy, Tashkent Pharmaceutical Institute, Republic of Uzbekistan

<sup>2</sup>Laboratory of Medical Genetics, Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Republic of Uzbekistan

<sup>3</sup>Faculty of Industrial Pharmacy, Tashkent Pharmaceutical Institute, Republic of Uzbekistan

**Corresponding author:** Saidazam Saidov, Tashkent Pharmaceutical Institute, 45 Aybek street, Tashkent, Republic of Uzbekistan, 100015, tel: +998987745522, E-mail: agzamsaidov@mail.ru

## ANNOTATION

Osteoporosis (OP) is a metabolic disease of bone tissue, characterized by a decrease in bone mass and associated with the restructuring of bone microarchitectonics, which is a multifactorial pathology. The basis of therapy and prevention of osteoporosis - drugs containing various calcium compounds. Calcium, in addition to providing mineralization of bone tissue, has a wide functional spectrum in the body. The most known calcium compounds widely used in the treatment of osteoporosis are usually calcium carbonate, as well as compounds with alendronic acid. A promising direction may be the use



in the therapy of osteoporosis and calcium calcium-alginic acid, pectate, citrate and calcium lactate, which are not so studied, but which have many useful properties and are used in various branches of medicine and food production, accompanied by calcium deficiency.

**Keywords:** osteoporosis, calcium, alginate, pectate, lactate.

**Экспериментал остеопорозни даволашда калций гомеостази ва бирикмаларининг хусусиятлари**

**Саидамир Аброрович САИДОВ<sup>1</sup>, Анвар Ахмадович МАВЛОНОВ<sup>1</sup>, Тимур Рауфович АЛИМОВ<sup>2</sup>, & Саидазам САИДОВ<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> *Фармакология ва клиник фармация кафедраси, Тошкент фармацевтика институти, Ўзбекистон Республикаси*

<sup>2</sup> *Тиббиёт генетикаси лабораторияси, Гематология ва қон қуйиш ИТТ, Ўзбекистон Республикаси*

<sup>3</sup> *Саноат фармацияси факултети, Тошкент фармацевтика институти, Ўзбекистон Республикаси*

**Мурожаат:** Саидазам Саидов, Тошкент фармацевтика институти, Ойбек кўчаси 45 уй, Тошкент, Ўзбекистон Республикаси, 100015, тел: +998987745522, E-mail: agzamsaidov@mail.ru

## **АННОТАЦИЯ**

Остеопороз (ОП) - суяк тўқимасининг метаболик касаллиги, мултифакториал патология бўлиб суяк массасининг пасайиши ва суяк микроархитектоникаси қайта ташкил топиши билан характерланади. Остеопорозни даволаш ва олдини олиш асослари - турли калций бирикмаларини ўз ичига олган препаратлар. Калций, суяк тўқимасини минерализация қилиш билан бир қаторда, танадаги кенг функционал спектрга эга. Остеопорозни даволашда кенг қўлланиладиган калций бирикмаларига, одатда калций карбонат, шунингдек, алендрон кислота бирикмалари қиради. Остеопорозни даволашда ва калций етишмовчилиги билан кечадиган холатларда етарли даражада ўрганилмаган, лекин фойдали хусусиятларга эга ва тиббиётнинг турли сохаларида шунингдек озиқ-овқат махсулотларида қўлланиладиган алгин кислота, пектат, цитрат ва лактат калций билан органик калций бирикмалари, умид берувчи йуналиш бўлиши мумкин.

**Калит сўзлар:** остеопороз, калций, алгинат, пектат, лактат.

## **Введение**

По мере увеличения средней продолжительности жизни в мире, доля населения пожилого и преклонного возраста неуклонно растет в различных странах мира. В соответствии с этим увеличивается и процент заболеваний связанных именно с возрастными метаболическими нарушениями гомеостаза организма. Достойное место среди данной группы заболеваний занимает остеопороз. По определению ВОЗ – остеопороз (ОП) – метаболическое заболевание костной ткани, характеризующееся снижением костной массы и связанное с перестройкой микроархитектоники кости, ведущее к понижению прочности кости и повышению риска переломов [13]. Эффективное лечение данной мультифакториальной патологии, вероятность развития которой со временем, по-видимому, будет только нарастать, также продолжит оставаться актуальной проблемой. Один из факторов определяющих увеличение вероятности развития остеопороза – повышение продолжительности жизни, как и для многих других заболеваний, ассоциированных с возрастной нейроэндокринной инволюцией. Профилактика и лечение остеопороза, несомненно, не потеряют своей актуальности, как минимум в ближайшем будущем. В терапии и профилактике остеопороза достойное место занимают препараты, содержащие различные соединения кальция [20]. Цель исследования. Провести обзор литературы, кратко освещающей особенности этиопатогенеза ОП, обмена кальция в норме и при данной патологии, а также посвященной структуре и особенностям, известных к настоящему времени, соединений кальция применяемых при терапии ОП и особенностям их фармакокинетики.

## **Этиология и патогенез остеопороза**

Риски возникновения остеопороза можно разделить на модифицируемые и немодифицируемые. При этом, если к немодифицируемым факторам обычно относят: женский пол и раннюю менопаузу, гипогонадизм у мужчин, возраст старше 65 лет, изначально низкую минеральную плотность кости и пиковую костную массу (или низкую массу тела), семейный анамнез остеопороза, то из числа модифицируемых факторов в первую очередь следует упомянуть недостаточное потребление кальция и витамина D, а также низкие физическую массу тела и индекс массы тела, соматическую патологию, вредные привычки, склонность к

падениям и прочие причины [9].

Одним из ключевых вопросов при освещении проблемы этиопатогенеза остеопороза является выявление особенностей нарушения фосфорно-кальциевого обмена, центральное место в котором отводится гомеостазу в организме.

Как известно кальций в организме распределяется между внеклеточным и внутриклеточными пулами. Регуляция уровня кальция происходит в весьма узком диапазоне кальциотропными гормонами: паратгормоном (ПТГ), кальцитонином (КТ) и витамином D. Кальций, помимо обеспечения минерализации костной ткани, имеет широкий функциональный спектр в организме: от обеспечения функциональной активности сердечной и скелетной мускулатуры, участия в регуляции сосудистого тонуса, передаче нервного возбуждения, регуляции транспорта электролитов, в частности ионного обмена через клеточные мембраны и в поддержании их стабильности. Также кальций принимает участие в процессе свертывания крови, активируя VII, XIX и X факторы свертывания крови, в процессах гликогенолиза и глюконеогенеза и выполняет множество других ролей в регуляции обменных процессов и выполнении разнообразных физиологических функций.

Кальций в организме находится в свободной и связанной форме. Из них концентрация общего кальция составляет от 2,1 до 2,6 ммоль/л или от 8,5 до 10,5 мг/100 мл, а его содержание в ионизированной форме от 1,1 до 1,3 ммоль/л (4,4-5,2 мг/100мл). Биологически активен ионизированный кальций, а находящийся в связанном состоянии, входящий в состав фракции общего кальция, выполняет функцию депо данного микроэлемента [15].

Внеклеточный кальций, составляющий около 1% или примерно 900 г, от всего кальция организма и при этом его концентрация во внеклеточной жидкости находится на уровне 10-3М, составляя примерно около 70% от его содержания в плазме крови. Причем около половины от всего внеклеточного кальция находится в ионизированной форме, а остальная часть - в связанном состоянии, до 40% из которого находится в комплексе с белками, а другая часть связана с фосфатами и цитратами [15].

Кальций, находящийся в митохондриях и микросомах, составляющий до 90-99% от всей его внутриклеточной формы, связан с органическими и неорганическими фосфатами, а в цитоплазме клетки – с кальциймодулином. Концентрация внутриклеточного кальция в цитозоле при этом равна примерно 10-6 М [15]. Внутриклеточный кальций принимает участие в передаче сигналов внутри клетки и задействован в процессах роста и клеточного цикла [6]. При этом его концентрация внутри клетки на несколько порядков ниже, чем у внеклеточного кальция.

Из поступающих в организм в норме в сутки 1000 мг кальция, всасывается только около трети, а остальное выводится с калом из организма, а еще около 200 мг кальция экскретируется с мочой, что свидетельствует о значительной роли данных органов в регуляции кальция.

По современным литературным данным наиболее оптимальным способом терапии остеопороза можно считать комплексный подход, сочетающий применение медикаментов и физических факторов, направленных на торможение резорбтивных процессов и стимуляцию остеосинтеза [17].

Однако гораздо более значительное влияние на распространенность данной патологии оказывает влияние эффективности применяемых профилактических мер. По данным авторов уменьшение реального потребления кальция с пищей и потребление продуктов или напитков способствующих «вымыванию» кальция из костной ткани является одной из причин увеличения распространенности остеопороза [17].

Значение препаратов кальция в терапии остеопороза

В настоящее время комплексное лечение остеопороза включает в себя использование препаратов с антирезорбтивным эффектом, как правило, представленными бифосфонатами и препаратами кальция – в качестве основы терапии.

Существует несколько путей восполнения кальция:

- Обогащение диеты продуктами, содержащими кальций и витамин D
- Назначение БАД и витамина
- Прием комбинированных препаратов кальция содержащих витамин D

По результатам проведенного В. Dawson-Hughes et al. (Osteoporosisint. 1988/8/S30-S34) анализа, длительная, сочетанная с приемом витамина D профилактика ОП препаратами кальция, профилактика приводит к снижению частоты переломов костей в различных участках скелета на 25-70%. Эти данные подтверждаются и опубликованным метаанализом применения кальция и витамина D (Lancet 09/ 2007) продемонстрировал уменьшение риска возникновения переломов на 12% и уменьшение потерь МПКТ на 0,54% [4, 27].

По мнению экспертов Американского национального фонда по изучению остеопороза (National Osteoporosis Foundation) применение препаратов кальция не требует обязательного



определения МПКТ. Прием препаратов кальция экономически обоснован даже у женщин с нормальной МПКТ, как и комплексный прием кальция и витамина D<sub>2</sub> у пациентов с дефицитом витамина D, который практически на треть может снизить риск переломов [1]. Также, эти же исследователи считают, необходимым рекомендовать адекватное потребление препаратов кальция, независимо от приема других антиостеопоротических лекарственных средств, всем лицам, перешагнувшим 65-летний рубеж, независимо от пола. По данным авторов, особенно возрастает роль приема соединений кальция в терапии и профилактике остеопороза у лиц пожилого возраста.

Различные соединения кальция обладают различной фармакокинетикой и биодоступностью, что усложняет вопрос выбора препаратов для профилактики и лечения ОП. При применении препаратов кальция необходимо учитывать и возможные осложнения и различные последствия повышения концентрации кальция в сосудистом русле, к числу которых можно отнести как нефролитиаз [24].

Наиболее известными неорганическими соединениями кальция являются карбонат кальция, цитрат кальция. Также весьма распространены соединения кальция с алендроновой кислотой.

Имеются сведения о преимуществах цитрата кальция перед карбонатом. Считается, что он более эффективно: снижает процент потерь запасов кальция с мочой в организме женщин, повышает его содержание в крови и уменьшает секрецию паратгормона, ответственного за усиление вымывания кальция из организма. Некоторые из данных особенностей связывают с кислотностью желудка у пожилого человека. У пациентов с хлоргидрией, а также принимающих препараты-ингибиторы протонной помпы или блокаторы гистаминовых рецепторов II типа - цитрат кальция может стать препаратом выбора [5], что особенно важно в пожилом возрасте, в котором наиболее часто встречается как пониженная кислотность желудочной секреции, так и повышается вероятность понижения минеральной плотности костной ткани и возникновения остеопороза.

В литературе встречаются результаты исследования соединений не только цитрата кальция, но и соединений с лимонной кислотой других минералов, например калия. Так, например, использование цитрата калия помогает предотвращать активацию остеокластогенеза, посредством воздействия на кислотно-основное состояние межклеточной жидкости в костной ткани [25].

Еще одним доводом в пользу приема цитрата кальция может служить то, что он не взаимодействует с соляной кислотой желудка, в отличие от нейтрализующего её карбоната и соответственно не способствует вздутию живота и развитию метеоризма [5].

Также более высокая усвояемость цитрата кальция отмечена после оперативных вмешательств на желудочно-кишечном тракте [29]. Также более высокая, в среднем по выборке на 20%, усвояемость кальция из его соединения с цитратом, по сравнению с карбонатом, подтверждается и проведенным Sakhaee K., Bhuket T., Adams-Huet B. And Rao D.S. (1999) метаанализом [5].

Также, наряду с другими соединениями кальция исследователями изучается и эффективность использования кальция лактата, который известен как компонент, используемый в пищевой промышленности и присутствующий в пищевых продуктах, а также являющийся естественным метаболитом кишечной микрофлоры, в связи, с чем имеется мнение, что применение кальция в данном виде может приводить к полноценному усвоению как кальция, так и лактата. Также, лактат кальция известен в качестве компонента жевательной резинки, который способствует реминерализации зубов (SudaR.etal, 2006) [28].

По данным авторов лактат кальция успешно справился не только с гипокальциемией и потерей минеральной плотности костной ткани, вызванной овариоэктомией и наблюдаемой, несмотря на проводимую терапию эстрогенами [5].

По данным экспериментальных исследований биоусвояемость лактата, глюконата и цитрата кальция, находится на сопоставимом уровне и является одной из наиболее высоких, что подтверждается, а присутствие их в одном растворе обеспечивает высокую биодоступность йоднизированной формы кальция [5].

По данным литературы известно о лучшей усвояемости препаратов содержащих ионизированный кальций. Одной из таких форм получающих в последнее время все большее распространение в различных сферах нашей жизни, в число которых входит как пищевая промышленность, так и при создании биополимеров и полимерных гелей используемых в частности в микробиологической индустрии и в стоматологии [10, 12, 16], а также в фармакологии и медицине, является соединение природного происхождения – альгинат кальция, представляющий собой без азотистый полисахарид [7]. Источником различных соединений альгиновой кислоты являются ламинариевые водоросли, которые давно нашли свое применение в кулинарии и при изготовлении кондитерских изделий, выпечки и пр. (рис. 1) [19].

Альгинат входит в семейство неразветвленных бинарных (двойных) сополимеров состоящих из, связанных (1–4) гликозидными связями, остатков бета-D-маннурановой (M) или ее C-5 эпимера альфа-L-гулурановой кислоты (G), соединенных 1-4 глюкозидными связями (рис. 2). По данным исследователей в том числе и Augst A.D., Kong H.J., Mooney D.J. (2006) альгинат биосовместим, не иммуногенен, гидрофилен и способен образовывать длинные цепи [7, 22].

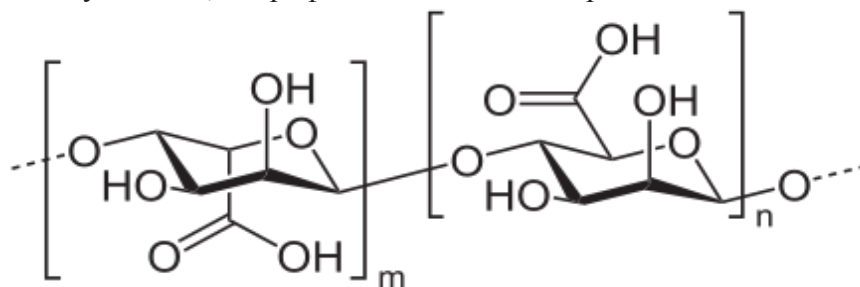


Рис. 1. Структура альгиновой кислоты

([https://ru.wikipedia.org/wiki/Альгиновая\\_кислота](https://ru.wikipedia.org/wiki/Альгиновая_кислота))

Как правило, альгинат кальция входит в состав биологически активных добавок, содержащих этот источник биодоступного кальция [2]. Альгинат кальция известен как соединение, входящее в состав препаратов, применяющихся при лечении заболеваний ЖКТ, выполняя ту же роль, что и антацидные препараты – для защиты слизистой желудка и предотвращения рефлюкса [3]. Альгинаты обладают способностью связывать тяжелые металлы и по данным литературы их можно использовать в качестве энтеросорбентов [21] и при токсическом поражении организма и способны к коррекции иммунного ответа [8].

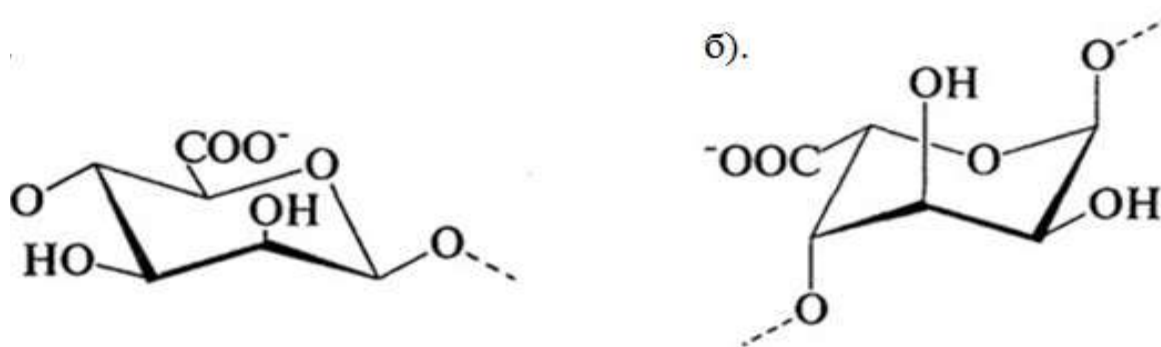


Рис. 2. Структурные фрагменты альгинатов: а). 1,4-бета-D-маннуронат (конформация<sup>4</sup>C<sub>1</sub>); б). 1,4-альфа-L-гулунорат (конформация<sup>4</sup>C<sub>1</sub>).

(<http://helpiks.org/5-109312.html>)

По данным исследователя Института биологии моря им. А.В. Жирмунского Дальневосточного отделения РАН, Савченко О.В. (2006, 2014) альгинаты обладают ионообменными свойствами, а их использование может способствовать выведению таких тяжелых металлов и из костной ткани как свинец, кадмий, барий и стронций [18].

Также по данным авторов альгинат кальция, является одним из наиболее перспективных материалов, которые могут быть использованы в качестве структурного компонента при создании барьерных мембран, используемых при ремоделирования кости [7].

По данным литературы известно, что соединение альгинат кальция обладает противовоспалительными, иммуномодулирующими, детоксикационными, антимикробными свойствами, противовирусной и противогрибковой активностью. Проведенные авторами исследования доказывают эффективность применения данного соединения при лечении хронических периодонтитов [1].

Применение альгината кальция в качестве источника кальция может стать перспективным направлением при профилактике и терапии патологий сопровождающихся понижением минеральной плотности кости – остеопении или остеопорозе. Эффективность применения альгинатов в медицине обосновано их хорошей переносимостью и безвредностью [1].

Также внимание исследователей привлекает изучение биологических свойств еще одного

некрахмального полисахарида – пектата кальция, источником которого, как и для соединений альгиновой кислоты являются ламинариевые водоросли.

Пектин – кислый растительный полисахарид, главная углеводородная цепь которого состоит из 1,4-связанных альфа-D-галактоуроновой кислоты, причем часть карбоксильных групп в макромолекулах этерефицирована метанолом [22] (рис. 3.).

Пектин – кислый растительный полисахарид, главная углеводородная цепь которого состоит из 1,4-связанных альфа-D-галактоуроновой кислоты, причем часть карбоксильных групп в макромолекулах этерефицирована метанолом [22] (рис. 3.).

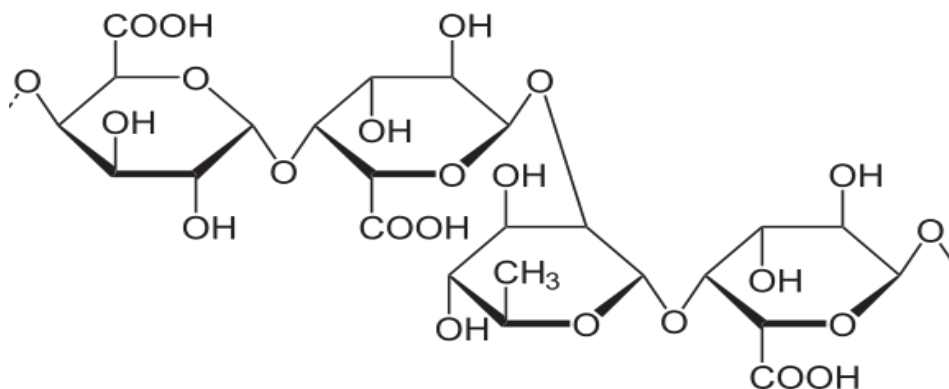


Рис. 3. Структура пектина

(<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Pektin3.svg>)

Различают высокометоксилированные пектины (ВМП), в которых доля звеньев галактоуроновой кислоты с метоксилированными карбоксильными группами 50% и низкометоксилированные в которых доля данных метоксилированных связей ниже. Известно о способности низкометоксилированных пектинов образовывать связи, как с кальцием, так и с альгинатом натрия в присутствии ионов кальция [22,23, 26].

Применение пектата кальция по данным исследователей способствовало ускорению регенеративных процессов при его применении в составе комплексной противоязвенной терапии в эксперименте. Также было показано, что профилактическое употребление пектата кальция способно повышать резистентность слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к агрессивным факторам ульцерогенеза у подопытных особей в экспериментальном исследовании [11, 14].

Не стоит, и забывать и про усвояемость кальция при приеме его в соединениях с пектиновой и альгиновой кислотой, которая была по данным Савченко О.В. (2006) достигает значений сопоставимых с другими препаратами кальция, а также приводит к повышению уровня кальция в крови, костях и внутренних органах подопытных животных в эксперименте и не оказывает негативного влияния на микроэлементный состав у условно-здоровых лиц [17, 18].

#### **Заключение:**

Проведенный обзор литературы показал, что:

- исследование эффективности применения препаратов содержащих соединения природного происхождения – цитрат, альгината, пектата и лактат кальция является, новым, оптимальным и перспективным направлением в восполнении недостатка кальция при проведении терапии и профилактики остеопороза и других кальций-дефицитных состояний.
- соединения альгината и пектата также обладают способностью нормализовывать работу иммунной системы, способны ускорять выведение токсинов и обладают абсорбирующими свойствами, а также восстанавливают нормальную функциональную способность желудочно-кишечного тракта.

#### **Благодарность:**

Выражаю благодарность своему научному руководителю, д.м.н. Саидову Саидамиру Аброровичу.

#### **Список литературы:**

1. Aletdinova, S. M., Gerasimova, L. P., & Valeeva, G. R. (2012). Effektivnost' metodiki kompleksnogo lecheniya preparatom kal'cilan hronicheskikh apikal'nyh periodontitov v stadii obostreniya [Efficacy of the method of complex treatment with calcinan preparation of chronic apical periodontitis in the stage of exacerbation]. Meditsinskiy vestnik Bashkortostana. 7(5), 29-32.
2. Bepalov, V. G. (2010). Al'ginat kal'ciya. Istochnik rastvorimyh pishchevyh volokon i kal'ciya



[Calcium alginate. Source of soluble dietary fiber and calcium]. Moskva 26 s.

3. Bordin, D. S., Masharova, A. A., & Kozhurina, T. S. (2008). Lechenie gastroezhofageal'noj refluksnoj bolezni al'ginatami [Treatment of gastroesophageal reflux disease with alginates]. *Lechashchij vrach*, 6, 93-4.

4. Vertkin, A. L., Alekseeva, L. I., Naumov, A. V., Ivanov, V. S., SHamuilova, M. M., & Mendel', O. I. (2008). Osteoartroz v praktike vracha-terapevta [Osteoarthritis in the practice of a physician-therapist]. *RMZH*, 16(7), 476-480.

5. Gromova, O. A., Torshin, I. YU., Gogoleva, I. V., Grishina, T. R., & Kerimkulova, N. V. (2012). Organicheskie soli kal'ciya: perspektivy ispol'zovaniya v klinicheskoy praktike [Organic calcium salts: prospects for use in clinical practice]. *RMZH*, 20(28), 1407-1411.

6. Gromova, O. A., Torshin, I. YU., Tomilova, I. K., & Oshchepkova, E. V. (2011). Vozmozhna li profilaktika kal'cifikacii sosudov preparatami kal'ciya i vitamina D3? [Is it possible to prevent calcification of blood vessels with calcium and vitamin D3?]. *Zemskij vrach*, (3).

7. Gurin, A. N., Fedotov, A. YU., Deev, R. V., & Komlev, V. S. (2013). Napravlennaya regeneraciya kostnoj tkani s ispol'zovaniem bar'ernoj membrany na osnove al'ginata natriya i oktakal'cievogo fosfata [Directed regeneration of bone tissue using a barrier membrane based on sodium alginate and octacalcium phosphate]. *Geny i kletki*, 8(4).

8. Danilec, M. G., Bel'skij, YU. P., Bel'skaya, N. V., Trofimova, E. S., Uchasova, E. G., Ligacheva, A. A., ... & Hotimchenko, YU. S. (2011). Vliyanie al'ginata kal'ciya na Th1 i Th2 immunnyj otvet [Effect of calcium alginate on Th1 and Th2 immune response]. *Biomedicina*, 1(3).

9. Deduh, N. V., & Pobel, E. A. (2013). Kostnaya tkan' v norme i pri osteoporoze: preparaty kal'ciya i vitamina D (obzor literatury) [Bone tissue in norm and with osteoporosis: preparations of calcium and vitamin D (literature review)]. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie*, (3), 92-98.

10. Demakov, B., Maksimova, Yu., & Maksimov, A. Yu. (2008). Immobilizaciya kletok mikroorganizmov: biotekhnologicheskie aspekty [Immobilization of microorganism cells: biotechnological aspects]. *Biotekhnologiya*, (2), 30.

11. Efimova, L. A., Krylova, S. G., Zueva, E. P., Hotimchenko, YU. S., & Hotimchenko, M. YU. (2009). Eksperimental'noe issledovanie protivovospalitel'nogo i anal'geziruyushchego dejstviya nekrahmal'nogo polisaharida pektata kal'ciya [An experimental study of the anti-inflammatory and analgesic effects of a non-starch calcium pectate polysaccharide]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*, 73(4), 23-26.

12. Kambulova, YU. V., & Sokolovskaya, I. A. (2014). Vliyanie kompleksov pektina i al'ginata natriya na srukturoobrazovanie belkovykh kremov [Effect of pectin and sodium alginate complexes on the structure formation of protein creams]. *Universum: tekhnicheskie nauki*, (9 (10)).

13. Klimova, ZH. A., Zaft, A. A., & Zaft, V. B. (2014). Sovremennaya laboratornaya diagnostika osteoporoza [Modern laboratory diagnostics of osteoporosis]. *Mezhdunarodnyj ehndokrinologicheskij zhurnal*, (7 (63)).

14. Krylova, S. G., Fomina, T. I., Efimova, L. A., Zueva, E. P., Hotimchenko, M. YU., Razina, T. G., ... & Hotimchenko, YU. S. (2009). Protivoyazvennoe dejstvie pektata kal'ciya na modeli hronicheskogo yazvennogo processa slizistoj zheludka u krys [Antiulcer action of calcium pectate on the model of chronic ulcerative process of gastric mucosa in rats]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*, 72(2), 35-38.

15. Masalova, N. N., & Zaharenko, R. V. (2009). Sostoyanie fosforno-kal'cievogo obmena i kostnogo metabolizma v norme i pri narushenii funkcii shchitovidnoj zhelezy [The state of phosphorus-calcium metabolism and bone metabolism in norm and in violation of thyroid function]. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*, (2).

16. Petrovich, YU. A., Gurin, A. N., Turin, N. A., & Kichenko, S. M. (2008). Perspektivy primeneniya v stomatologii polifunkcional'nyh biopolimerov hitozana i al'ginata [Prospects for the use in the dentistry of polyfunctional biopolymers chitosan and alginate]. *Rossijskij stomatologicheskij zhurnal*, (2), 67-73.

17. Rudenko, EH. V., Serdyuchenko, N. S., Fomin, O. YU., Trushina, A. S., Rudenko, E. V., & Sukalo, S. L. (2014). Klinicheskij opyt primeneniya kapsul Kal'cij-D3-MIK v komplekse s magnitolazernoju terapiju dlya profilaktiki osteoporoza [Clinical experience of the use of calcium-D3-mik capsules in combination with magnetolaser therapy for the prevention of osteoporosis]. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e*, (4 (10)).

18. Savchenko, O. V. (2014). Vyvedenie tyazhelyh metallov iz organizma s pomoshch'yu ehnterosorbenta na osnove al'ginata kal'ciya [Excretion of heavy metals from the body with enterosorbent based on calcium alginate]. *Ekologiya cheloveka*, (8).

19. Semiletova, E. V., Kalenik, T. K., & Eliseeva, T. I. (2013). Ispol'zovanie al'ginata natriya v proizvodstve konditerskih izdelij funkcional'noj napravlennosti [Use of sodium alginate in the production of confectionery functional orientation]. In *Innovacionnye i sovremennye tekhnologii*

pishchevyh proizvodstv: Materialy mezhdunarodnoj nauchno-tekhnicheskoj konferencii.– Vladivostok: Dal'rybvtuz (pp. 147-149).

20. Sudakov, D. S., Zazerskaya, I. E., Galkina, O. V., & Bogdanova, E. O. (2010). Dozozavisimyj ehffekt vliyaniya potrebleniya kal'ciya na fosforno-kal'cievyj i kostnyj obmeny pri beremennosti [Dose-dependent effect of calcium intake on phosphorus-calcium and bone metabolism in pregnancy]. *Osteoporoz i osteopatii*, (2).

21. Hotimchenko, M. YU., Hozhaenko, E. V., & Kolenchenko, E. A. (2008). Rtut'-svyazyvayushchaya aktivnost' al'ginata kal'ciya [Mercury-binding activity of calcium alginate]. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*, (3).

22. Yusova, A. A., Gusev, I. V., & Lipatova, I. M. (2015). Issledovanie fiziko-mekhanicheskikh i transportnyh svojstv smeshannyh gidrogelej na osnove al'ginata natriya i vysokometoksilirovannogo pektina [Investigation of the physico-mechanical and transport properties of mixed hydrogels based on sodium alginate and high-methoxylated pectin]. *Izvestiya vysshih uchebnyh zavedenij. Seriya: Himiya i himicheskaya tekhnologiya*, 58(4), 58-63.

23. da Silva, M. A., Bierhalz, A. C. K., & Kieckbusch, T. G. (2009). Alginate and pectin composite films crosslinked with Ca<sup>2+</sup> ions: Effect of the plasticizer concentration. *Carbohydrate polymers*, 77(4), 736-742.

24. Girón-Prieto MS, Arias-Santiago S, Del Carmen Cano-García M, Poyatos-Andújar A, de Haro-Muñoz T, Abad-Menor F, Quesada-Charneco M, Arrabal-Polo MÁ, & Arrabal-Martín M (2016). Bone remodeling markers as lithogenic risk factors in patients with osteopenia–osteoporosis. *International urology and nephrology*, 48(11), 1777-1781.

25. Granchi, D., Torreggiani, E., Massa, A., Caudarella, R., Di Pompo, G., & Baldini, N. (2017). Potassium citrate prevents increased osteoclastogenesis resulting from acidic conditions: Implication for the treatment of postmenopausal bone loss. *PloS one*, 12(7), e0181230.

26. Kastner, H., Einhorn-Štoll, U., & Senge, B. (2012). Structure formation in sugar containing pectin gels–Influence of Ca<sup>2+</sup> on the gelation of low-methoxylated pectin at acidic pH. *Food Hydrocolloids*, 27(1), 42-49.

27. Rahme, M., Sharara, S. L., Baddoura, R., Habib, R. H., Halaby, G., Arabi, A., Singh RJ, Kassem M, Mahfoud Z, Hoteit M, Daher RT, Bassil D, El Ferkh K, & El-Hajj Fuleihan G. T. (2017). Impact of Calcium and Two Doses of Vitamin D on Bone Metabolism in the Elderly: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Bone and Mineral Research*, 32(7), 1486-1495.

28. Suda, R., Suzuki, T., Takiguchi, R., Egawa, K., Sano, T., & Hasegawa, K. (2006). The effect of adding calcium lactate to xylitol chewing gum on remineralization of enamel lesions. *Caries research*, 40(1), 43-46.

29. Tondapu, P., Provost, D., Adams-Huet, B., Sims, T., Chang, C., & Sakhaee, K. (2009). Comparison of the absorption of calcium carbonate and calcium citrate after Roux-en-Y gastric bypass. *Obesity surgery*, 19(9), 1256-1261