



DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-3-0-9

УДК [616.45+616.44+616.43]:[616.71-003+612.67]

# Вклад эндокринной системы в развитие остеопороза у лиц пожилого и старческого возраста (обзор)

С.В. Булгакова<sup>1</sup> , Д.П. Курмаев<sup>1</sup> , М.В. Силютин<sup>2</sup> ,  
Е.А. Воронина<sup>3</sup> , Т.Е. Ничик<sup>4</sup> 

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет», ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара 443099, Российская Федерация.

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Российская Федерация

<sup>3</sup> Министерство социальной защиты населения Кузбасса, Кузнецкий пр., д. 19А, г. Кемерово, 650991, Российская Федерация

<sup>4</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Самарской области «Тольяттинская городская клиническая больница № 1», ул. Октябрьская, д. 68, г. Тольятти, 445009, Российская Федерация  
Автор для переписки: С.В. Булгакова (osteoporosis63@gmail.com)

## Резюме

**Актуальность:** Остеопороз все чаще встречается у лиц пожилого и старческого возраста, сохраняя свою огромную медико-социальную значимость. Влияние гормонов на костный метаболизм не вызывает сомнений. Тем не менее, в настоящее время больше всего данных о действии половых гормонов на костную ткань. По остальным гормонам, порой, остаются противоречивые мнения. **Цель исследования:** На основе литературных данных изучить вклад эндокринной системы в развитие остеопороза у лиц пожилого и старческого возраста. **Материалы и методы:** Проведен анализ литературных данных по поисковым словам – остеопороз, минеральная плотность костной ткани, ФСГ, эстрогены, тестостерон, кортизол, витамин D, IGF1 за 1998-2020 года в компьютерных базах данных: PubMed, Scopus, Medical-Science, Elibrary, Web of Science, Ceeol. **Результаты:** Анализ литературных данных показал, что повышение уровней тиреотропного гормона (ТТГ) играет остеопротективную роль, снижение уровней эстрогена, тестостерона, инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1) и витамина D, а также повышение уровней кортизола, паратиреоидного гормона и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) способствуют потере костной массы у лиц пожилого и старческого возраста. Кроме того, генотип рецептора ФСГ (ФСГР) AA rs6166 связан с низкой минеральной плотностью костной ткани независимо от уровня эстрогена. Поликлональное антитело с ФСГР-связывающей последовательностью против  $\beta$ -субъединицы ФСГ мыши, по-видимому, является эффективным средством для снижения потери костной массы у мышей, подвергнутых овариэктомии. **Заключение:** Необходима ком-

плексная оценка гормонального профиля у лиц пожилого и старческого возраста для выявления причины остеопороза и формирования индивидуальной программы лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий. В настоящее время есть все предпосылки для разработки новых диагностических и терапевтических вмешательств для коррекции низкой костной плотности.

**Ключевые слова:** остеопороз; минеральная плотность костной ткани; ТТГ; ФСГ; эстрогены; тестостерон; кортизол; витамин D; IGF1

**Для цитирования:** Булгакова СВ, Курмаев ДП, Силютин МВ, и др. Вклад эндокринной системы в развитие остеопороза у лиц пожилого и старческого возраста (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(3):308-321. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-3-0-9

## The contribution of the endocrine system to the development of osteoporosis in the elderly and senile (review)

Svetlana V. Bulgakova<sup>1</sup> , Dmitriy P. Kurmaev<sup>1</sup> , Marina V. Silyutina<sup>2</sup> ,  
Elena A. Voronina<sup>3</sup> , Tatyana E. Nichik<sup>4</sup> 

<sup>1</sup> Samara State Medical University,

89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

<sup>2</sup> Burdenko Voronezh State Medical University,

10 Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

<sup>3</sup> Ministry of Social Protection of the Population of Kuzbass,

19A Kuznetskiy Ave., Kemerovo, 650991, Russia

<sup>4</sup> Tolyatti City Clinical Hospital No. 1,

68 Oktyabrskaya St., Tolyatti, 445009, Russia

Corresponding author: Svetlana V. Bulgakova (osteoporosis63@gmail.com)

### Abstract

**Background:** Osteoporosis is increasingly found in the elderly and senile, maintaining its enormous medical and social significance. The effect of hormones on bone metabolism is beyond doubt. However, currently the data on the effect of sex hormones on bone tissue prevails. As for the other hormones, sometimes, there are conflicting opinions. **The aim of the study:** Based on published data, to study the contribution of the endocrine system to the development of osteoporosis in the elderly. **Materials and methods:** Literature data was analyzed using the following search words: osteoporosis, bone mineral density, FSH, estrogens, testosterone, cortisol, vitamin D, IGF1 for 1998-2020 in computer databases PubMed, Scopus, Medical-Science, Elibrary, Web of Science, Ceeol. **Results:** Analysis of the literature showed that the increase of levels of thyroid stimulating hormone (TSH) plays an osteoprotective role; the decrease of levels of estrogen, testosterone, insulin-like growth factor 1 (IGF1) and vitamin D, as well as the increase in the levels of cortisol, parathyroid hormone and follicle-stimulating hormone (FSH) contribute to bone loss in the elderly and senile. In addition, the FSH receptor (FSHR) genotype AA rs6166 is associated with low bone mineral density, regardless of estrogen level. A polyclonal

antibody with an FSHR-binding sequence against mouse  $\beta$ -subunit of FSH is likely to be an effective tool for reducing bone loss in mice subjected to ovariectomy. **Conclusion:** A comprehensive assessment of the hormonal profile in the elderly and senile is needed to identify the causes of osteoporosis and the formation of an individual program of medical diagnostic and rehabilitation measures. Currently, there are all prerequisites for the development of new diagnostic and therapeutic interventions for the correction of low bone density.

**Keywords:** osteoporosis; bone mineral density; TSH; FSH; estrogens; testosterone; cortisol; vitamin D; IGF1

**For citation:** Bulgakova SV, Kurmaev DP, Silyutina MV, et al. The contribution of the endocrine system to the development of osteoporosis in the elderly and senile (review). *Research Results in Biomedicine*. 2021;7(3):308-321. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-3-0-9

**Введение.** Определение остеопороза впервые было дано Международным консенсусом в 1993 году как системное метаболическое заболевание скелета, основными признаками которого являются низкая костная масса и нарушение ее микроархитектоники, что приводит к хрупкости костей, которая проявляется переломами при незначительной травме [1]. Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), T-критерий минеральной плотности костной ткани (МПКТ) 2,5 стандартных отклонений (СО) или менее указывает на остеопороз, тогда как остеопения определяется при значениях в диапазоне от -1 до -2,49 [2].

Скелет человека обновляется каждые 10 лет посредством процесса, называемого ремоделированием, при котором старая кость заменяется новой. Это происходит в локусах ремоделирования, где при четко определенных временных и пространственно-связанных событиях сначала стимулируются остеокласты (ОК) для повторной резорбции части минерализованной кости, с последующим апоптозом. Остеобласты (ОБ), в свою очередь, появляются для создания и минерализации новой костной ткани. В скелете молодого взрослого человека существует количественный баланс между количеством костеобразования и резорбцией. При моделировании кости, в отличие от ремоделирования, резорбция и костеобразование не связаны во времени или в пространстве. Этот процесс важен

для роста и развития костной ткани, происходит после механического напряжения и направлен на формирование костей и оптимизацию их формы и структуры. Каждое событие, которое способно уменьшить костеобразование или увеличить резорбцию, может снизить МПКТ [3].

Связанные с остеопорозом переломы все чаще встречаются у женщин после 55 лет, а также у мужчин после 65 лет, что указывает на негативное влияние старения на метаболизм костной ткани. Старение влияет на баланс ремоделирования в зависимости от пола. У женщин это связано с усилением костной резорбции, а у мужчин – с уменьшением костеобразования и интенсивности метаболизма костной ткани [4]. Влияние гормонов на метаболизм ОБ и ОК не ограничивается только половыми гормонами, как показывают доклинические исследования, ряд других гормонов, уровень которых варьирует с возрастом, также способны влиять на него.

**Цель исследования.** Целью данного обзора является изучение вклада эндокринной системы в развитие остеопороза у лиц пожилого и старческого возраста.

**Материалы и методы исследования.** Проведен анализ литературных данных по поисковым словам – остеопороз, минеральная плотность костной ткани, ФСТ, эстрогены, тестостерон, кортизол, витамин D, IGF1 за 1998-2020 года в компьютерных базах данных: PubMed, Scopus, Medical-Science, Elibrary, Web of Science, Ceel.

## Результаты и их обсуждение

### 1. Доклинические данные

Равновесие между резорбцией костной ткани и костеобразованием во время ремоделирования обусловлено сбалансированной активностью ОК и ОБ. Этот баланс, в основном, регулируется активатором рецепторов ядерного фактора -КВ-лиганд (RANKL)/RANK (его рецептор)/остеопротегерин (OPG) (запускающий остеокластогенез) и Wnt/ $\beta$ -катенином (запускающим остеобластогенез). Также было признано, что некоторые цитокины играют роль в таком балансе, поскольку провоспалительные (например, IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ ), высвобождаемые ОБ и Т-клетками, могут ускорять резорбцию костной ткани. Было обнаружено, что гормоны щитовидной железы, глюкокортикоиды (ГК), половые гормоны, гонадотропины, паратиреоидный гормон (ПТГ), витамин D и инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF1) модулируют пути RANKL / RANK / OPG, Wnt /  $\beta$ -catenin или высвобождение цитокинов [5].

#### 1.1. Гормоны щитовидной железы и тиреотропный гормон

Тиреотоксикоз связан с потерей костной массы. Это было впервые обнаружено в исследованиях *in vitro*, показавших влияние гормонов щитовидной железы (Т3 и Т4) на резорбцию и костеобразование [6]. Однако ремоделирование кости не страдает у мышей с отсутствием рецепторов к гормонам щитовидной железы (TR)  $\alpha$ 1/ $\beta$ , что указывает на то, что гормоны щитовидной железы не могут напрямую влиять на метаболизм костной ткани. Рецептор тиреотропного гормона (ТТГ) (ТТГР) экспрессируется в предшественниках ОК и ОБ. Снижение экспрессии ТТГР на 50% вызывает остеопороз и очаговый остеосклероз у эутиреоидных нулевых мышей. Кроме того, было обнаружено, что ТТГ препятствует образованию и выживанию ОК, действуя на передачу сигналов JNC/c-jun и NFkB, запускаемых RANKL и TNF $\alpha$ , как показывают данные культур ОК или ОБ, инкубированных с рекомбинантным человеческим ТТГ. Он также ингиби-

рует дифференцировку ОК, подавляя передачу сигналов Wnt и VEGF. Эти данные подтверждают гипотезу о прямом влиянии ТТГ на метаболизм костной ткани. В частности, ТТГ непосредственно снижает ремоделирование кости, воздействуя как на образование и выживание ОК, так и на дифференцировку ОБ [3, 7].

#### 1.2. Глюкокортикоиды и адrenomортикотропный гормон

ГК влияют на метаболизм костной ткани, главным образом воздействуя на ОБ, так как метаболизм ОК, по-видимому, не зависит от их влияния. Соответственно, было предположено, что ингибирование костеобразования является основной причиной глюкокортикоид-индуцированного остеопороза. Исследование *in vitro* показало, что дексаметазон ингибировал остеогенез и экспрессию остеогенных белков (щелочной фосфатазы (ALP) и остеокальцина (OCN)) путем подавления фосфорилирования пути PI3K/Akt [8]. ГК могут снизить созревание ОБ, продолжительность их жизни и активное функционирование. Кроме того, ГК могут вызывать остеонекроз или аваскулярный некроз, вызывая апоптоз ОБ, уменьшая костную массу, приток крови к кости и гидратацию. Иммуногистохимическая оценка показала, что остециты, которые являются окончательно дифференцированными ОБ, также подвергаются аутофагии или апоптозу после воздействия ГК [9].

Наоборот, адrenomортикотропный гормон (АКТГ), как было показано, оказывает защитное действие против глюкокортикоид-индуцированного остеонекроза [9]. Tourkova I.L. et al. (2017) оценили возможность инкубации с АКТГ влиять на дифференцировку ОБ человека. Воздействие АКТГ приводило к усилению остеогенеза за счет ускорения экспрессии специфичных для кости генов (например, коллагена I, бигликана, рецептора витамина D и TGF- $\beta$ ) [10]. Подобные результаты были также подтверждены в другом исследовании [11].

#### 1.3. Половые гормоны и гонадотропины

Эстрогены издавна считались ингибиторами резорбции костной ткани, пре-

пятствующими дифференцировке ОК [12, 13]. Доказательства *in vitro* подтверждают модулирующую роль эстрогенов в высвобождении воспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ ) из ОБ и Т-клеток. Они также могут препятствовать дифференцировке ОК, воздействуя на их предшественников [4]. Основные молекулярные механизмы данного действия не совсем ясны, тем не менее, они отрабатываются на моделях мышей со специфической делецией рецептора эстрогена (ER) в отдельных костных клетках. Действительно, селективный нокаут ER $\alpha$  в ОК у самок мышей (но не у самцов) вызывает остеопороз, подобный постменопаузе. Эстрогены, по-видимому, напрямую регулируют продолжительность жизни ОК с помощью системы Fas/FasL. Сходным образом, делеция ER $\alpha$  в предшественниках ОБ приводит к снижению прироста периостальной кости, массы кортикальной кости. Считается, что это является результатом эстрогензависимого усиления пути Wnt/ $\beta$ -catenin, что, в свою очередь, приводит к пролиферации и дифференцировке клеток-предшественников ОБ. Кроме того, система OPG/RANKL, видимо, является одним из медиаторов ER $\alpha$ -нисходящего пути [14].

Андрогены могут влиять на метаболизм костной ткани либо напрямую, связывая их специфический рецептор (AR), либо косвенно, воздействуя на ER после их ароматизации. AR был идентифицирован в культивируемых ОБ плода человека, где он способствует пролиферации и дифференцировке клеток путем ингибирования их апоптоза с помощью IL-1 $\beta$  и опосредованных FGF эффектов. Андрогены также, по-видимому, косвенно подавляют пролиферацию ОК, поскольку гипогонадизм, обусловленный орхиэктомией, приводит к пролиферации остеоцитов. Действительно, гипотестостеронемия повышает секрецию RANKL предшественниками ОБ, что, в свою очередь, стимулирует пролиферацию ОК [15].

Есть данные о потере костной массы у мышей с овариэктомией, но не у мышей, подвергающихся овариэктомии плюс ги-

пофизэктомии. Эти наблюдения привели к предположению о возможной роли фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в метаболизме костной ткани. У мышей с овариэктомией, нокаутированных по рецепторам ФСГ (ФСGR) и нокаутом ФСГ $\beta$ , не происходит потери костной массы, что позволяет предположить, что путь ФСГ/ФСGR участвует в патогенезе остеопороза. Эксперименты *in-vitro* показали, что ФСГ стимулирует ОК с помощью Gi2-сцепленного ФСGR, запускает пути MEK / Erk, NF $\kappa$ B и Akt, усиливая остеокластогенез и резорбцию костной ткани [16]. Пептидное поликлональное антитело длиной 13 аминокислот, способное селективно связывать и ингибировать субъединицу ФСГ $\beta$ , использовали в исследованиях на животных для изучения возможной роли ФСГ в профилактике остеопороза. Ингибирование эффекта ФСГ успешно препятствовало образованию остеокластов *in vitro*. При введении мышам, подвергшимся овариэктомии, антитело против ФСГ $\beta$  значительно ослабляло потерю костной массы, стимулируя образование костной ткани и ингибируя резорбцию [17]. Необходимо дальнейшее изучение этих результатов в клинической практике для создания нового антиостеопоротического препарата.

Имеются скудные данные о влиянии лютеинизирующего гормона (ЛГ) на метаболизм костной ткани. ЛГ-рецепторы (ЛГР) экспрессируются в ОБ. В отличие от ФСГ, мыши, нокаутированные по ЛГР, имеют меньшую костную массу по сравнению с животными дикого типа, что, по-видимому, является вторичным по отношению к подавленной продукции гонадных стероидов [18].

#### **1.4. Паратиреоидный гормон и витамин D**

Гормон паращитовидной железы (ПТГ) оказывает существенное влияние на метаболизм костной ткани, вызывая как резорбцию кости, так и ее образование, в зависимости от того, какие типы клеток активированы, и от временного характера активации. Стимулируя экспрессию RANKL и RANK и ингибируя секрецию

ОРГ, он усиливает остеокластогенез и резорбцию кости, в основном способствуя потере кортикальной костной ткани [3, 4].

Витамин D играет остеопротективную роль, воздействуя, главным образом, на ОБ. Кроме того, известно, что рецептор витамина D экспрессируется как в остеоцитах, так и в ОБ. В связи с этим, введение витамина D способствует увеличению костной массы, подавляя резорбцию костной ткани. Действительно, условное нокаутирование этого рецептора в ОБ блокирует действие витамина D. Также было обнаружено, что повышенные уровни витамина D улучшают формирование костной ткани, вызывая дифференцировку ОБ [19].

### **1.5. Инсулиноподобный фактор роста 1**

ОБ экспрессируют рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1) (IGF1R), активация которого усиливает остеобластогенез путем запуска пути PI3K/Akt. Соответственно, стимуляция IGF1R в пре-osteобластах стимулирует синтез коллагена I типа и экспрессию остеогенного белка (ALP и OCN) *in vitro*. Точно так же данные *in vivo* показали, что IGF1 также играет роль в отложении костного матрикса. Эксперименты *ex-vivo* на ОК показывают, что IGF1 усиливает их активность и резорбцию костной ткани. Инактивация оси IGF в остеоцитах нарушает морфологию кортикальной кости и указывает на роль гормона в формировании периостальной кости. Таким образом, IGF1 влияет на костную ткань, воздействуя на ОБ, остеоциты и ОК. В целом, остеопротективная роль была доказана, в связи с обнаружением низких уровней IGF1 при потере костной массы [20, 21].

## **2. Гормональные изменения у лиц пожилого и старческого возраста**

### **2.1. Гормоны щитовидной железы и тиреотропный гормон**

Последние данные свидетельствуют о том, что уровни ТТГ в сыворотке крови возрастают у пожилых людей. Масштабное американское исследование National Health and Nutritional Examination Survey III (NHANES) показало, что сывороточные уровни ТТГ и антител к пероксидазе щитовидной железы (ТРОАб) и тиреоглобулину (ТгАб) увеличивается с возрастом как у мужчин, так и у женщин [22]. Кроме того, оба исследования Cardiovascular Health Study (CVHS All Stars Surveys) и Busselton выявили значительное повышение уровней ТТГ с возрастом при незначительном или нулевом изменении уровней свободного Т4 в течение 13-летнего периода наблюдения [23, 24].

Поскольку концентрация ТТГ в крови увеличивается с возрастом, необходима переоценка распространенности субклинического гипотиреоза у лиц пожилого и старческого возраста. Действительно, эталонные диапазоны для ТТГ и гормонов щитовидной железы получены в основном на популяции более молодого населения, а возрастные диапазоны не используются в обычной клинической практике. Обнаружено, что при использовании единого эталонного диапазона ТТГ во всех возрастных группах в исследовании NHANES, субклинический гипотиреоз был выявлен у 70% пожилых людей, что может привести к неправильной терапии [25]. Точные механизмы, лежащие в основе изменения функции щитовидной железы у пожилых людей, не совсем ясны. Биологическая активность ТТГ может снижаться с возрастом, возможно, вследствие изменений гликозилирования ТТГ или связанного с возрастом снижения чувствительности щитовидной железы к ТТГ [3, 4]. Тем не менее, в связи с остеопротективным эффектом ТТГ следует избегать его подавления с помощью L-тироксина для лечения субклинического гипотиреоза и узлов щитовидной железы у лиц пожилого и старческого возраста [26].

Исследование NHANES показало распространенность субклинического и явного гипертиреоза в популяции – 1,3%. Это же исследование обнаружило явное увеличение распространенности гипертиреоза в возрастной группе старше 70 лет – 4-7% [22]. Это может быть связано с тем, что при старении в районах с дефицитом йода увеличивается количество автономно функционирующих узлов щитовидной железы.

Исследование NHANES показало распространенность субклинического и явного гипертиреоза в популяции – 1,3%. Это же исследование обнаружило явное увеличение распространенности гипертиреоза в возрастной группе старше 70 лет – 4-7% [22]. Это может быть связано с тем, что при старении в районах с дефицитом йода увеличивается количество автономно функционирующих узлов щитовидной железы.

лезы. Следовательно, распространенность дисфункции щитовидной железы (несколько повышенный или сниженный ТТГ), увеличивается у лиц пожилого и старческого возраста. Тем не менее, необходимы дополнительные исследования для определения являются ли эти изменения частью здорового старения или биомаркером основного заболевания [3].

## 2.2. Глюкокортикоиды

Ряд изменений происходят в деятельности надпочечников во время старения: увеличивается секреция ГК и снижается продукция андрогенов и альдостерона надпочечниками. Изменяется и циркадный ритм секреции: более низкий утренний пик и повышенный вечерний и ночной уровни. Кроме того, наблюдается снижение отрицательной обратной связи по оси гипоталамус-гипофиз-надпочечник (НРА), которая может быть связана с несколькими факторами, такими как сосудистые компоненты, снижение количества рецепторов глюкокортикоидов в головном мозге, изменение клиренса кортизола в гематоэнцефалическом барьере или в спинномозговой жидкости СМЖ [27].

## 2.3. Половые гормоны и гонадотропины

Широко признано, что у женщин эстрогены сыворотки крови падают, а гонадотропины быстро повышаются после менопаузы в результате первичной недостаточности яичников. Аналогичным образом, уровни половых гормонов у мужчин снижаются при старении. Известно, что у мужчин ежегодно происходит снижение уровней тестостерона примерно на 1-2%. Циркулирующий тестостерон связан высоким сродством с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ) и альбумином, и только 0,5–3% остается свободным, представляя биологически активную фракцию. Концентрация ГСПГ увеличивается с возрастом, что означает, что концентрация свободного тестостерона уменьшается [13, 28]. Исследование, проведенное Decaroli M.C. et al (2017), показало, что уровень общего тестостерона в сыворотке крови снижается на 2,7%, в то

время как ГСПГ увеличивается на 2,7% у мужчин в возрасте 55-68 лет [29].

Сочетание симптомов низкого тестостерона и гипогонадизма у пожилых мужчин определяется как «гипогонадизм с поздним началом» (ЛОН). Европейское исследование мужского старения (EMAS) определило строгие критерии для диагностики ЛОН. Они включают в себя одновременное присутствие низкого уровня тестостерона в сыворотке крови (общий <11 нмоль/л и свободный <220 пмоль/л), что должно быть подтверждено как минимум дважды, и три половых симптома (эректильная дисфункция, снижение утренней эрекции и снижение сексуальных мыслей). Таким образом, когда используются только биохимические критерии (т.е. уровень тестостерона ниже нижнего предела референтного диапазона молодых мужчин), распространенность гипогонадизма выше. Согласно строгим критериям EMAS, распространенность ЛОН составляет около 2% среди мужчин в возрасте 40-80 лет [30].

Кроме того, показано увеличение как ЛГ, так и ФСГ, на 1,1% и 3,5% в год соответственно, подтверждая, таким образом, первичную природу ЛОН [3]. Соответственно, общее количество клеток Сертоли и Лейдига уменьшается примерно до половины числа, наблюдаемого в яичке молодого человека. Однако и ожирение, и хронические заболевания (например, сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, сердечно-сосудистые и хронические обструктивные заболевания легких) играют важную роль в снижении секреции тестостерона при старении [3]. Ожирение как причина низкого тестостерона у пожилых людей встречается чаще. EMAS показал, что 73% пациентов с ЛОН имеют ожирение или избыточный вес [30]. Эта форма гипогонадизма характеризуется низким тестостероном с низким или субнормальным уровнем ЛГ в сыворотке (вторичный гипогонадизм).

В последние годы возрос интерес к роли ФСГ в метаболизме костной ткани. Как показывают доклинические данные,

ФСГ усиливает остеокластогенез и способствует потере костной массы. Поэтому повышение уровня ФСГ, наблюдаемое у женщин в постменопаузе, играет большую роль в патогенезе остеопороза [4]. Соответственно, генотип AA rs6166 ФСГР, кодирующий более чувствительный ФСГР, связан с более низкой костной плотностью, независимо от уровня циркулирующего эстрогена [31]. Таким образом, генотип rs6166 ФСГР может быть выбран в качестве диагностического инструмента для стратификации риска развития остеопороза у женского пола. Роль этого полиморфизма при остеопорозе у мужчин требует более глубокого изучения.

Увеличение ФСГ также характерно для пожилых мужчин. Ряд исследований, проведенных у мужчин старшего возраста, выявили отрицательную связь ФСГ с МПКТ в поясничном отделе позвоночника, шейке бедра и бедре независимо от уровня тестостерона, что подтверждает отрицательное влияние ФСГ на костную плотность [32].

Разработанное поликлональное антитело с FSHR-связывающей способностью  $\beta$ -субъединицы ФСГ мышцы имеет перспективу дальнейшего исследования для разработки антиостеопоротического препарата [17].

#### 2.4. Паратиреоидный гормон и витамин D

Установлено, что частота первичного и вторичного гиперпаратиреоза увеличивается с возрастом. Первичный гиперпаратиреоз (ПГП) возрастает до 5:1 после 75 лет. В большинстве случаев ПГП вызывается одной аденомой околощитовидной железы (75–85%), тогда как в 15–20% случаев гиперплазия поражает более одной околощитовидной железы. Вторичный гиперпаратиреоз часто встречается как из-за высокой распространенности дефицита витамина D, так и из-за снижения функции почек. Действительно, снижение абсорбции кальция из-за дефицита витамина D приводит к увеличению секреции ПТГ для поддержания гомеостаза макроэлемента [33].

Витамин D, в основном, вырабатывается в коже благодаря воздействию солнечного ультрафиолета на 7-дегидрохолестерин. Затем для активации требуется два гидроксирования. Первое происходит в печени с помощью 25-гидроксилазы (CYP2R1) с продукцией 25-гидроксивитамина D (25(OH)D), который обычно считается лучшим маркером статуса витамина D, второе – в почках с помощью 1-альфа-гидроксилазы (CYP27B1) до 1,25 дигидроксивитамина D (1,25(OH)<sub>2</sub>D). Дефицит витамина D является распространенным явлением среди лиц пожилого и старческого возраста. Многие факторы влияют на выработку и активность витамина D при старении. Прежде всего, пожилые люди проводят меньше времени на свежем воздухе, особенно если они проживают в социальных учреждениях. Кроме того, кожная способность вырабатывать витамин D у пожилых людей, по оценкам, составляет около 25% от возраста 20-30 лет, при воздействии такого же количества солнечного света. Это снижение, по видимому, связано со снижением концентрации 7-дегидрохолестерина в коже [34]. Дефицит витамина D может способствовать снижению всасывания кальция. Действительно, кишечная абсорбция кальция уменьшается с возрастом, и развитие кишечной резистентности к 1,25(OH)<sub>2</sub>D может способствовать снижению абсорбции этого макроэлемента. Кроме того, почечная функция снижается при старении, и это сопровождается нарушением гидроксирования от 25(OH)D до 1,25(OH)<sub>2</sub>D [35, 36]. Одновременно со снижением почечной продукции 1,25(OH)<sub>2</sub>D наблюдается также возрастное снижение количества почечного рецептора витамина D (VDR) и эпителиальных кальциевых (Ca<sup>2+</sup>) каналов, экспрессии TRPV5, что снижает эффективность реабсорбции кальция почками [37].

#### 2.5. Инсулиноподобный фактор роста 1

Давно известно, что сывороточный IGF1 снижается с возрастом [21]. Ряд кли-

нических исследований связывают снижение IGF1 у пожилых людей с низкой МПКТ. Так, исследование Framingham Osteoporosis, проведенное у мужчин и женщин в возрасте 72–74 лет, показало, что высокие уровни IGF1 ассоциированы с большей МПКТ у пожилых женщин [38]. Кроме того, низкие уровни IGF1 коррелируют с повышенным риском переломов [39]. Другие исследования не подтверждают эти данные [20].

Однако следует учитывать, что помимо гормональных изменений, некоторые другие факторы также могут влиять на метаболизм костной ткани при старении. Так, было показано, что хроническое воспаление, сопровождающее старение, способствует потере костной массы [40], повышенный уровень интерлейкина-31, провоспалительного цитокина, у женщин в постменопаузе ассоциируется с низкой костной плотностью [41].

**Заключение.** Таким образом, с возрастом повышение уровня ТТГ играет остеопротективную роль, снижение уровня эстрогена, тестостерона, IGF1 и витамина D и повышение уровней кортизола, паратиреоидного гормона и ФСГ способствуют потере костной массы у лиц пожилого и старческого возраста. Необходима комплексная оценка гормонального профиля у лиц пожилого и старческого возраста для выявления причины остеопороза и формирования индивидуальной программы лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий. Кроме того, в настоящее время есть все предпосылки для разработки новых диагностических и терапевтических вмешательств для коррекции остеопороза.

#### **Информация о финансировании**

*Финансирование данной работы не проводилось.*

#### **Financial support**

*No financial support has been provided for this work.*

#### **Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### **Conflict of interests**

*The authors have no conflict of interest to declare.*

#### **Список литературы**

1. Noh JY, Yang Y, Jung H. Molecular Mechanisms and Emerging Therapeutics for Osteoporosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(20):7623. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21207623>
2. Sözen T, Özişik L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. *European Journal of Rheumatology*. 2017;4(1):46-56. DOI: <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2016.048>
3. Cannarella R, Barbagallo F, Condorelli RA, et al. Osteoporosis from an Endocrine Perspective: The Role of Hormonal Changes in the Elderly. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(10):1564. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8101564>
4. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *The Lancet*. 2019;393(10169):364-376. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32112-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32112-3)
5. Brunetti G, D'Amato G, Chiarito M, et al. An update on the role of RANKL-RANK/osteoprotegerin and WNT- $\beta$ -catenin signaling pathways in pediatric diseases. *World Journal of Pediatrics*. 2019;15:4-11. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12519-018-0198-7>
6. Delitala AP, Scuteri A, Doria C. Thyroid Hormone Diseases and Osteoporosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(4):1034. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9041034>
7. Eller-Vainicher C, Falchetti A, Gennari L, et al. Diagnosis of endocrine disease: Evaluation of bone fragility in endocrine disorders. *European Journal of Endocrinology*. 2019;180:R213-R232. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0991>
8. Pan JM, Wu LG, Cai JW, et al. Dexamethasone suppresses osteogenesis of osteoblast via the PI3K/Akt signaling pathway in vitro and in vivo. *Journal of Receptors and Signal Transduction*. 2019;39:80-86. DOI: <https://doi.org/10.1080/10799893.2019.1625061>
9. Lane NE. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: New Insights into the Pathophysiology and Treatments. *Current Osteoporosis Reports*. 2019;17:1-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11914-019-00498-x>
10. Tourkova IL, Liu L, Sutjarit N, et al. Adrenocorticotrophic hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D3 enhance human osteogenesis in vitro by synergistically accelerating the ex-

- pression of bone-specific genes. *Laboratory Investigation*. 2017;97:1072-1083. DOI: <https://doi.org/10.1038/labinvest.2017.62>.
11. Föger-Samwald U, Dovjak P, Azizi-Semrad U, et al. Osteoporosis: Pathophysiology and therapeutic options. *EXCLI Journal*. 2020;19:1017-1037. DOI: <https://doi.org/10.17179/excli2020-2591>
12. Шафиева ИА, Булгакова СВ, Василькова ЕВ, и др. Влияние эстрогенгестагенной терапии на минеральную костную плотность, состояние тканей пародонтального комплекса, клинические проявления суставного синдрома у женщин в постменопаузе. *Медицинский Совет*. 2020;(3):139-142. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-139-142>
13. Булгакова СВ, Романчук НП. Половые гормоны и когнитивные функции: современные данные. *Бюллетень науки и практики*. 2020;6(3):69-95. DOI: <https://doi.org/10.33619/2414-2948/52/09>
14. Rozenberg S, Al-Daghri N, Aubertin-Leheudre M. Is there a role for menopausal hormone therapy in the management of postmenopausal osteoporosis? *Osteoporosis International*. 2020;31(12):2271-2286. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05497-8>
15. Tremollieres F. Assessment and hormonal management of osteoporosis. *Climacteric*. 2019;22(2):122-126. DOI: <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1555582>
16. Das N, Kumar TR. Molecular regulation of follicle-stimulating hormone synthesis, secretion and action. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2018;60(3):R131-R155. DOI: <https://doi.org/10.1530/JME-17-0308>
17. Ulloa-Aguirre A, Zariñán T, Jardón-Valadez E, et al. Structure-Function Relationships of the Follicle-Stimulating Hormone Receptor. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:707. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00707>
18. Pouresmaeili F, Kamalidehghan B, Kamarehei M, et al. A comprehensive overview on osteoporosis and its risk factors. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2018;14:2029-2049. DOI: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S138000>
19. Nakamichi Y, Udagawa N, Horibe K, et al. VDR in Osteoblast-Lineage Cells Primarily Mediates Vitamin D Treatment-Induced Increase in Bone Mass by Suppressing Bone Resorption. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017;32(6):1297-1308. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3096>
20. Yakar S, Werner H, Rosen CJ. Insulin-like growth factors: Actions on the skeleton. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2018;61(1):T115-T137. DOI: <https://doi.org/10.1530/jme-17-0298>
21. Булгакова СВ, Тренева ЕВ, Захарова НО, и др. Старение и гормон роста: предположения и факты (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019;64(12):708-715. DOI: [10.18821/0869-2084-2019-64-12-708-715](https://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-12-708-715)
22. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T (4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002;87(2):489-499. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182>
23. Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, et al. Age-related changes in thyroid function: A longitudinal study of a community-based cohort. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97(5):1554-1562. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3020>
24. Waring AC, Harrison S, Samuels MH, et al. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. Thyroid function and mortality in older men: A prospective study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97(3):862-870. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2684>
25. Compston J, Cooper A, Cooper C, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Archives of Osteoporosis*. 2017;12(1):43. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11657-017-0324-5>
26. Brancatella A, Marcocci C. TSH suppressive therapy and bone. *Endocrine Connections*. 2020;9(7):R158-R172. DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-20-0167>
27. Van den Beld AW, Kaufman J-M, Zillickens MC, et al. The physiology of endocrine systems with aging. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2018;6(8):647-658. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30026-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30026-3)
28. Golds G, Houdek D, Amason T. Male Hypogonadism and Osteoporosis: The Effects, Clinical Consequences, and Treatment of Testosterone Deficiency in Bone Health. *International Journal of Endocrinology*. 2017;2017:4602129. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/4602129>
29. Decaroli MC, Rochira V. Aging and sex hormones in males. *Virulence*. 2017;8(5):545-

570. DOI: <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1259053>
30. Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, et al. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: Results from the European Male Aging Study (EMAS). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97(5):1508-1516. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2513>
31. Zaidi M, Lizneva D, Kim SM, et al. FSH, Bone Mass, Body Fat, and Biological Aging. *Endocrinology*. 2018;159(10):3503-3514. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2018-00601>
32. Hsu B, Naganathan V, Bleicher K, et al. Reproductive Hormones and Longitudinal Change in Bone Mineral Density and Incident Fracture Risk in Older Men: The Concord Health and Aging in Men Project. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2015;30(9):1701-1708. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2493>
33. Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2018;103(11):3993-4004. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01225>
34. Sosa Henriquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. Cholecalciferol or Calcifediol in the Management of Vitamin D Deficiency. *Nutrients*. 2020;12(6):1617. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12061617>
35. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, et al. Association between calcium or Vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults a systematic review and meta-analysis. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2017;318(24):2466-2482. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.19344>
36. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2019;104(5):1595-1622. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00221>
37. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocrine Reviews*. 2019;40(4):1109-1151. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00126>
38. Langlois JA, Rosen CJ, Visser M, et al. Association between insulin-like growth factor I and bone mineral density in older women and men: The Framingham Heart Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1998;83(12):4257-4262. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.12.5308>
39. Lindsey RC, Rundle CH, Mohan S. Role of IGF1 and EFN-EPH signaling in skeletal metabolism. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2018;61(1):T87-T102. DOI: <https://doi.org/10.1530/JME-17-0284>
40. Ciccarelli F, De Martinis M, Ginaldi L. Glucocorticoids in Patients with Rheumatic Diseases: Friends or Enemies of Bone? *Current Medicinal Chemistry*. 2015;22(5):596-603. DOI: <https://doi.org/10.2174/0929867321666141106125051>
41. Ginaldi L, De Martinis M, Ciccarelli F, et al. Increased levels of interleukin 31 (IL-31) in osteoporosis. *BMC Immunology*. 2015;16:60. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12865-015-0125-9>

### References

1. Noh JY, Yang Y, Jung H. Molecular Mechanisms and Emerging Therapeutics for Osteoporosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(20):7623. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21207623>
2. Sözen T, Özişik L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. *European Journal of Rheumatology*. 2017;4(1):46-56. DOI: <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2016.048>
3. Cannarella R, Barbagallo F, Condorelli RA, et al. Osteoporosis from an Endocrine Perspective: The Role of Hormonal Changes in the Elderly. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(10):1564. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8101564>
4. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *The Lancet*. 2019;393(10169):364-376. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32112-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32112-3)
5. Brunetti G, D'Amato G, Chiarito M, et al. An update on the role of RANKL-RANK/osteoprotegerin and WNT- $\beta$ -catenin signaling pathways in pediatric diseases. *World Journal of Pediatrics*. 2019;15:4-11. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12519-018-0198-7>
6. Delitala AP, Scuteri A, Doria C. Thyroid Hormone Diseases and Osteoporosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(4):1034. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9041034>
7. Eller-Vainicher C, Falchetti A, Gennari L, et al. Diagnosis of endocrine disease: Evaluation of bone fragility in endocrine disorders. *European Journal of Endocrinology*. 2019;180:R213-R232. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0991>

8. Pan JM, Wu LG, Cai JW, et al. Dexamethasone suppresses osteogenesis of osteoblast via the PI3K/Akt signaling pathway in vitro and in vivo. *Journal of Receptors and Signal Transduction*. 2019;39:80-86. DOI: <https://doi.org/10.1080/10799893.2019.1625061>.
9. Lane NE. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: New Insights into the Pathophysiology and Treatments. *Current Osteoporosis Reports*. 2019;17:1-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11914-019-00498-x>.
10. Tourkova IL, Liu L, Sutjarit N, et al. Adrenocorticotrophic hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D3 enhance human osteogenesis in vitro by synergistically accelerating the expression of bone-specific genes. *Laboratory Investigation*. 2017;97:1072-1083. DOI: <https://doi.org/10.1038/labinvest.2017.62>.
11. Föger-Samwald U, Dovjak P, Azizi-Semrad U, et al. Osteoporosis: Pathophysiology and therapeutic options. *EXCLI Journal*. 2020;19:1017-1037. DOI: <https://doi.org/10.17179/excli2020-2591>.
12. Shafieva IA, Bulgakova SV, Vasilkova EV, et al. The influence of HRT on bone mineral density, condition of parodontal complex tissue, clinical implications of articulated syndrome in postmenopausal women. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2020;(3):139-142. Russian. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-139-142>
13. Bulgakova SV, Romanchuk PI. Sex Hormones and Cognitive Functions: Current Data]. *Bulletin of Science and Practice*. 2020;6(3):69-95. Russian. DOI: <https://doi.org/10.33619/2414-2948/52/09>
14. Rozenberg S, Al-Daghri N, Aubertin-Leheudre M. Is there a role for menopausal hormone therapy in the management of postmenopausal osteoporosis? *Osteoporosis International*. 2020;31(12):2271-2286. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05497-8>
15. Tremollieres F. Assessment and hormonal management of osteoporosis. *Climacteric*. 2019;22(2):122-126. DOI: <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1555582>
16. Das N, Kumar TR. Molecular regulation of follicle-stimulating hormone synthesis, secretion and action. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2018;60(3):R131-R155. DOI: <https://doi.org/10.1530/JME-17-0308>
17. Ulloa-Aguirre A, Zariñán T, Jardón-Valadez E, et al. Structure-Function Relationships of the Follicle-Stimulating Hormone Receptor. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:707. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00707>
18. Pouresmaeli F, Kamalidehghan B, Kamarehei M, et al. A comprehensive overview on osteoporosis and its risk factors. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2018;14:2029-2049. DOI: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S138000>
19. Nakamichi Y, Udagawa N, Horibe K, et al. VDR in Osteoblast-Lineage Cells Primarily Mediates Vitamin D Treatment-Induced Increase in Bone Mass by Suppressing Bone Resorption. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017;32(6):1297-1308. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3096>
20. Yakar S, Werner H, Rosen CJ. Insulin-like growth factors: Actions on the skeleton. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2018;61(1):T115-T137. DOI: <https://doi.org/10.1530/jme-17-0298>
21. Bulgakova SV, Treneva EV, Zakharova NO, et al. Aging and growth hormone: assumptions and facts (literature review). *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2019;64(12):708-715. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-12-708-715>
22. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T (4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002;87(2):489-499. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182>
23. Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, et al. Age-related changes in thyroid function: A longitudinal study of a community-based cohort. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97(5):1554-1562. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3020>
24. Waring AC, Harrison S, Samuels MH, et al. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. Thyroid function and mortality in older men: A prospective study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97(3):862-870. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2684>
25. Compston J, Cooper A, Cooper C, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Archives of Osteoporosis*. 2017;12(1):43. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11657-017-0324-5>
26. Brancatella A, Marcocci C. TSH suppressive therapy and bone. *Endocrine Connections*. 2020;9(7):R158-R172. DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-20-0167>

27. Van den Beld AW, Kaufman J-M, Zil-likens MC, et al. The physiology of endocrine systems with aging. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2018;6(8):647-658. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30026-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30026-3)
28. Golds G, Houdek D, Amason T. Male Hypogonadism and Osteoporosis: The Effects, Clinical Consequences, and Treatment of Testosterone Deficiency in Bone Health. *International Journal of Endocrinology*. 2017;2017:4602129. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/4602129>
29. Decaroli MC, Rochira V. Aging and sex hormones in males. *Virulence*. 2017;8(5):545-570. DOI: <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1259053>
30. Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, et al. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: Results from the European Male Aging Study (EMAS). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97(5):1508-1516. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2513>
31. Zaidi M, Lizneva D, Kim SM, et al. FSH, Bone Mass, Body Fat, and Biological Aging. *Endocrinology*. 2018;159(10):3503-3514. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2018-00601>
32. Hsu B, Naganathan V, Bleicher K, et al. Reproductive Hormones and Longitudinal Change in Bone Mineral Density and Incident Fracture Risk in Older Men: The Concord Health and Aging in Men Project. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2015;30(9):1701-1708. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2493>
33. Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2018;103(11):3993-4004. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01225>
34. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. Cholecalciferol or Calcifediol in the Management of Vitamin D Deficiency. *Nutrients*. 2020;12(6):1617. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12061617>
35. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, et al. Association between calcium or Vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults a systematic review and meta-analysis. *JAMA – Journal of the American Medical Association*. 2017;318(24):2466-2482. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.19344>
36. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2019;104(5):1595-1622. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00221>
37. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocrine Reviews*. 2019;40(4):1109-1151. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00126>
38. Langlois JA, Rosen CJ, Visser M, et al. Association between insulin-like growth factor I and bone mineral density in older women and men: The Framingham Heart Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1998;83(12):4257-4262. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.12.5308>
39. Lindsey RC, Rundle CH, Mohan S. Role of IGF1 and EFN-EPH signaling in skeletal metabolism. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2018;61(1):T87-T102. DOI: <https://doi.org/10.1530/JME-17-0284>
40. Ciccarelli F, De Martinis M, Ginaldi L. Glucocorticoids in Patients with Rheumatic Diseases: Friends or Enemies of Bone? *Current Medicinal Chemistry*. 2015;22(5):596-603. DOI: <https://doi.org/10.2174/0929867321666141106125051>
41. Ginaldi L, De Martinis M, Ciccarelli F, et al. Increased levels of interleukin 31 (IL-31) in osteoporosis. *BMC Immunology*. 2015;16:60. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12865-015-0125-9>

Статья поступила в редакцию 13 января 2021 г.  
Поступила после доработки 9 апреля 2021 г.  
Принята к печати 17 мая 2021 г.

Received 13 January 2021  
Revised 9 April 2021  
Accepted 17 May 2021

#### Информация об авторах

**Светлана Викторовна Булгакова**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой гериатрии и возрастной эндокринологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», г. Самара, Российская Федерация, E-mail: [osteoporosis63@gmail.com](mailto:osteoporosis63@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>.

**Дмитрий Петрович Курмаев**, старший лаборант кафедры гериатрии и возрастной эндокринологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», г. Самара, Российская Федерация, E-mail: [geriatry@mail.ru](mailto:geriatry@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4114-5233>.

**Марина Владиславовна Силютина**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры физической и реабилитационной медицины, гериатрии ИДПО, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», г. Воронеж, Российская Федерация, E-mail: [marinad57@mail.ru](mailto:marinad57@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7670-2947>.

**Елена Анатольевна Воронина**, кандидат медицинских наук, Министр социальной защиты населения Кузбасса, Министерство социальной защиты населения Кузбасса, г. Кемерово, Российская Федерация, E-mail: [depart@dsznko.ru](mailto:depart@dsznko.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8915-533X>

**Татьяна Евгеньевна Ничик**, кандидат медицинских наук, заведующая нефрологическим отделением, ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая больница № 1», г. Тольятти, Российская Федерация, E-mail: [depart@dsznko.ru](mailto:depart@dsznko.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0987-3567>.

#### Information about the authors

**Svetlana V. Bulgakova**, Doct. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of

Geriatrics and Age Endocrinology, Samara State Medical University, Samara, Russia, E-mail: [osteoporosis63@gmail.com](mailto:osteoporosis63@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>.

**Dmitriy P. Kurmaev**, Senior Laboratory Assistant at the Department of Geriatrics and Age Endocrinology, Samara State Medical University, Samara, Russia, E-mail: [geriatry@mail.ru](mailto:geriatry@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4114-5233>.

**Marina V. Silyutina**, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Physical and Rehabilitation Medicine, Geriatrics IAPE, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia, E-mail: [marinad57@mail.ru](mailto:marinad57@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7670-2947>.

**Elena A. Voronina**, Cand. Sci. (Medicine), Minister of Social Protection of the Population of Kuzbass, Ministry of Social Protection of the Population of Kuzbass, Kemerovo, Russia, E-mail: [depart@dsznko.ru](mailto:depart@dsznko.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8915-533X>

**Tatyana E. Nichik**, Cand. Sci. (Medicine), Head of the Nephrology Department, Tolyatti City Clinical Hospital No. 1, Tolyatti, Russia, E-mail: [depart@dsznko.ru](mailto:depart@dsznko.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0987-3567>.