

УДК 618.173-092:616.71-007.234]-02:616.1
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-144-151>

Патогенетические механизмы формирования постклимактерического остеопороза и их взаимосвязь с сердечно-сосудистой патологией

Порядин Г.В.¹, Захватов А.Н.², Самарина Д.В.²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

² Национальный исследовательский Мордовский государственный университет (МГУ) им. Н.П. Огарёва Россия, Республика Мордовия, 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, 68

РЕЗЮМЕ

Инволюционные гормональные процессы, характерные для постклимактерического периода, сопровождаются расстройствами, ухудшающими качество жизни женской половины населения и приводящими к повышению риска развития метаболических заболеваний скелета и сердечно-сосудистой системы. С позиции современной медицины крайне важным является понимание патогенеза постклимактерического остеопороза (ПКО) в ассоциации с сердечно-сосудистыми заболеваниями, занимающими лидирующие позиции в структуре смертности населения.

Данный обзор посвящен определению ключевых аспектов патогенеза формирования ПКО и выявлению их взаимосвязей с сердечно-сосудистой патологией. Проведена оценка эпидемиологических данных, с разных позиций рассмотрены основные механизмы развития ПКО и сосудистой патологии, описана основополагающая роль гормонального дефицита, дисрегуляторных расстройств иммунной системы, нарушений поляризации макрофагов, проанализированы данные, доказывающие сопряженность звеньев патогенеза изучаемых патологических процессов.

Собранные в обзоре сведения позволят сформировать единый подход к снижению растущей распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений остеопороза среди женщин постклимактерического периода и будут способствовать разработке новых научных направлений в профилактике заболеваний.

Ключевые слова: остеопороз, постменопауза, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, эстроген, макрофаги

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Порядин Г.В., Захватов А.Н., Самарина Д.В. Патогенетические механизмы формирования постклимактерического остеопороза и их взаимосвязь с сердечно-сосудистой патологией. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(1):144–151. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-144-151>.

Pathogenetic mechanisms of postmenopausal osteoporosis formation and their relationship with cardiovascular pathology

Poryadin G.V.¹, Zakhvatov A.N.², Samarina D.V.²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University
1, Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, Russian Federation

² Ogarev Mordovia State University
68, Bolshevistskaya Str., Saransk, 430005, Republic of Mordovia, Russian Federation

ABSTRACT

Involitional hormonal processes characteristic of the postmenopause are accompanied by disorders that deteriorate the quality of life in the female population and lead to an increased risk of developing metabolic diseases of the bones and cardiovascular system. In modern medicine, it is extremely important to understand the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis (PMO) in association with cardiovascular diseases, which are the main causes of mortality in the population.

This review is devoted to determining the key aspects of the pathogenesis of PMO and identifying their relationships with cardiovascular pathology. Epidemiological data are assessed, the main mechanisms of PMO and vascular pathology development are considered, the fundamental role of hormone deficiency, immune dysregulation disorders, and disorders of macrophage polarization is described, and data on the association between the pathogenesis links of the studied pathological processes are analyzed.

The obtained data will form a unified approach to reducing the growing prevalence of cardiovascular diseases and complications of PMO and contribute to the development of new research areas in disease prevention.

Keywords: osteoporosis, postmenopause, cardiovascular diseases, atherosclerosis, estrogen, macrophages

Conflict of interests. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Poryadin G.V., Zakhvatov A.N., Samarina D.V. Pathogenetic mechanisms of postmenopausal osteoporosis formation and their relationship with cardiovascular pathology. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):144–151. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-144-151>.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время наблюдаемая тенденция к увеличению продолжительности жизни в развитых странах ведет к повышению числа женщин постклимактерического периода и нарастанию частоты связанных с ним заболеваний. К наиболее часто встречающимся осложнениям в постменопаузе относят остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания [1, 2].

Под постклимактерическим остеопорозом (ПКО) понимают широко распространенное системное метаболическое заболевание скелета, характеризующееся прогрессирующей потерей костной ткани в результате наступления естественной или индуцированной менопаузы [3, 4].

ПКО относится к первому типу первичного остеопороза, а его доля среди всех форм данной группы

составляет 85% [1]. Социальная значимость данного заболевания определяется его последствиями – переломами позвонков и трубчатых костей, что является одной из основных причин инвалидности пожилого населения [5]. В то время как большинство женщин возраста пременопаузы имеют нормальные показатели минеральной плотности костной ткани (МПК), к 70 годам у 27–60% диагностируется остеопения, при этом у 70% женщин формируются остеопоротические изменения на уровне бедра и поясничного отдела позвоночника [6]. По статистике, почти половина женщин в результате переломов оказываются нетрудоспособными, а около 20% из них становятся инвалидами [7].

Наиболее часто возникающий перелом шейки бедра является серьезным осложнением остеопороза, а связанные с ним высокие показатели смертности варьируют в течение первого года после перелома от 12

до 40%. Риск летальных исходов возрастает и за счет большой вероятности возникновения компрессионного перелома позвоночника, так как именно трабекулярная костная ткань наиболее подвержена повреждениям [3, 8]. Проведенный анализ динамики частоты переломов выявил статистически значимое увеличение показателей за последние годы. Согласно прогнозу, к 2050 г. ожидается рост числа остеопоротических переломов шейки бедренной кости в 2 раза [9].

Многофакторный характер заболевания, наличие сложных патогенетических механизмов с лежащим в основе гормональным дефицитом и влияние на работу других систем организма позволяют рассматривать остеопороз как мультидисциплинарную проблему. Наряду с выраженными остеопоротическими изменениями и связанными с ними переломами для женщин постклимактерического периода характерно также прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Рядом авторов [7, 10–12] доказано, что частота кардиоваскулярных заболеваний значительно возрастает у людей, страдающих остеопорозом. Во всем мире распространенность ССЗ у женщин в постменопаузе превышает распространенность ССЗ у женщин в пременопаузе и мужчин того же возраста [13].

Одной из известных причин этого явления является остеолит, приводящий к повышению уровня ионов кальция в сосудистом русле и дальнейшему отложению их на внутренней стенке сосудов. Кальцификация сосудистой стенки в конечном итоге ведет к развитию ишемической болезни сердца, острому нарушению мозгового кровообращения и другим сердечно-сосудистым заболеваниям [12].

Однако данные факторы риска не в полной мере отражают более тяжелое течение сердечно-сосудистых патологий этой группы [14]. Поэтому с позиции современной медицины разностороннее понимание патофизиологических механизмов взаимосвязи постклимактерического остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний является, безусловно, важной задачей, поскольку позволит не только улучшить диагностику серьезных патологий и повлиять на дальнейшее прогрессирование заболеваний с формированием общих групп риска, но и станет стимулом для открытия новых направлений в их лечении.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ДИСРЕГУЛЯЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ ПКО

Постклимактерический остеопороз считается многофакторным заболеванием. Вместе с этим большая часть исследований указывает на принципиальную роль гипоэстрогемии в процессе утраты костной массы женщинами в постменопаузу. Действие

эстрогенов в этом случае описывается либо как прямое – за счет влияния на специфические эстрогенные рецепторы путем регуляции транскрипции генов-мишеней, либо как опосредованное – через изменение выработки стимуляторов и блокаторов процессов ремоделирования костной ткани [15]. И в сравнении с репродуктивным периодом, когда адекватная секреция эстрогенов поддерживает минеральный гомеостаз, обеспечивает формирование пика костной массы и поддержание МПК в последующем, наступление менопаузы характеризуется значительными сдвигами в гормональной регуляции метаболизма костной ткани [3, 15].

Безусловно, механизмы, лежащие в основе потери костной массы, связанной с дефицитом эстрогенов, являются значительно более сложными и не ограничиваются моделью прямых регулирующих воздействий данных гормонов на костную ткань [15]. Недавние исследования остеоиммунологии доказали роль дисрегуляции иммунной системы в инициации различных воспалительных заболеваний костной ткани, включая остеопороз. Клетки иммунной и костной систем имеют много общих молекул, таких как факторы транскрипции, сигнальные факторы, цитокины или хемокины, а остеокласт на клеточном уровне может рассматриваться как прототип остеоиммунной клетки [16]. Поэтому так называемый иммунопороз был наглядно раскрыт с позиции влияния Т-хелперов 1 (Th1), Т-хелперов 2 (Th2), Т-хелперов 17 (Th17), Т-регуляторных клеток и других клеток иммунной системы [17].

Также было установлено, что женщины с развившемся на фоне постменопаузы остеопорозом имеют определенные нарушения иммунного статуса по сравнению со здоровыми женщинами аналогичного возраста, и их показатели активности Т-клеток превышают нормальные значения. Сейчас это связывают с отсутствием блокирующего влияния эстрогена на продукцию проостеокластогенных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-1 бета (IL-1 β), IL-6) [18]. Таким образом, наличие у женщин ПКО сочетается с повышением концентраций IL-1- β , IL-6, IL-8, IL-17A, лиганда рецептора – активатора ядерного транскрипционного фактора каппа-би (RANKL) и снижением уровней IL-4 и IL-10 [15]. Причем в норме подавление гормонами секреции проостеокластогенных цитокинов осуществляется как за счет прямого влияния на Т-клетки, так и опосредованного действия путем угнетения IL-7 и стимуляции трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) [18]. Эстрогены способны непосредственно индуцировать апоптоз резорбирующих кость остеокластов, при этом размер пула нерезор-

бирующих кость преостеокластов также понижается эстрогенами [19].

В общей сложности процессы дифференцировки остеокластов при ПКО стимулируются с помощью двух регулирующих факторов:

1. Цитокиновая лиганд-рецепторная система RANKL/RANK/OPG. Известно, что при состоянии, характерном для ПКО, наблюдается повышенная продукция RANKL, необходимого для дальнейшего соединения с рецептором – активатором ядерного транскрипционного фактора каппа-би (RANK) и его активацией. Последующее повышение экспрессии ядерного фактора каппа-би (NF-κB) активирует ядерный фактор Т-лимфоцитов (NFATc1), который, в свою очередь, является белком-инициатором резорбции костной ткани и способствует прогрессирующему разрушению костей [20, 21].

2. Макрофагально-колониестимулирующий фактор (M-CSF), вырабатываемый остеобластами. Он стимулирует внутриклеточную тирозинкиназу, в результате чего происходит последующая пролиферация и дифференцировка клеток-предшественников остеокластов – моноцитов, макрофагов, преостеокластов [21].

Особый интерес среди клеток-предшественниц представляют макрофаги – гетерогенная популяция клеток, проявляющая уникальную пластичность в изменяющихся условиях среды [20, 22, 23]. Последние десятилетия исследование функциональных особенностей различных фенотипов макрофагов привлекало многих ученых, и на данный момент имеются достоверные данные, доказывающие роль этих клеток в патогенезе остеопороза [4, 17].

Так, известно, что у женщин, достигших возраста постменопаузы и имеющих низкий уровень эстрогенов, возникает дисбаланс между провоспалительным M1 и противовоспалительным M2 фенотипом, ведущий к изменению поляризации макрофагов. Смещение соотношения фенотипов макрофагов и возникающее несоответствие между количеством остеокластов и их предшественников негативно сказываются на состоянии костной ткани и способствуют развитию и прогрессированию остеопороза [4, 19, 23].

Именно эстрогены координируют баланс между макрофагами и остеокластами, определяя течение постклимактерического остеопороза [21], о чем свидетельствует ряд проведенных исследований. Так, на модели экспериментального остеопороза после овариэктомии у мышей были выделены из бедренной кости макрофаги костного мозга с последующей индуцированной поляризацией макрофагов M1 посредством липополисахарида (ЛПС)/интерферона гамма (IFNγ), M2 – IL-4/IL-13 соответственно. После стимуляции фенотипов M1 и M2 RANKL обнаружено, что именно фенотип M2 преимущественно дифференцировался в функциональный остеокласт, а не M1, что приводило к изменению соотношения M1/M2 [19]. Проведение подобного исследования, но в условиях нормализованного гормонального фона с использованием 17β-эстрадиола (E2), показало, что восстановление уровня эстрогенов предотвращало остеокластогенез из макрофагов M2, и соотношение фенотипов оставалось обычным. Влияние гормонального фона на баланс между макрофагами и остеокластами наглядно представлено на рис 1.

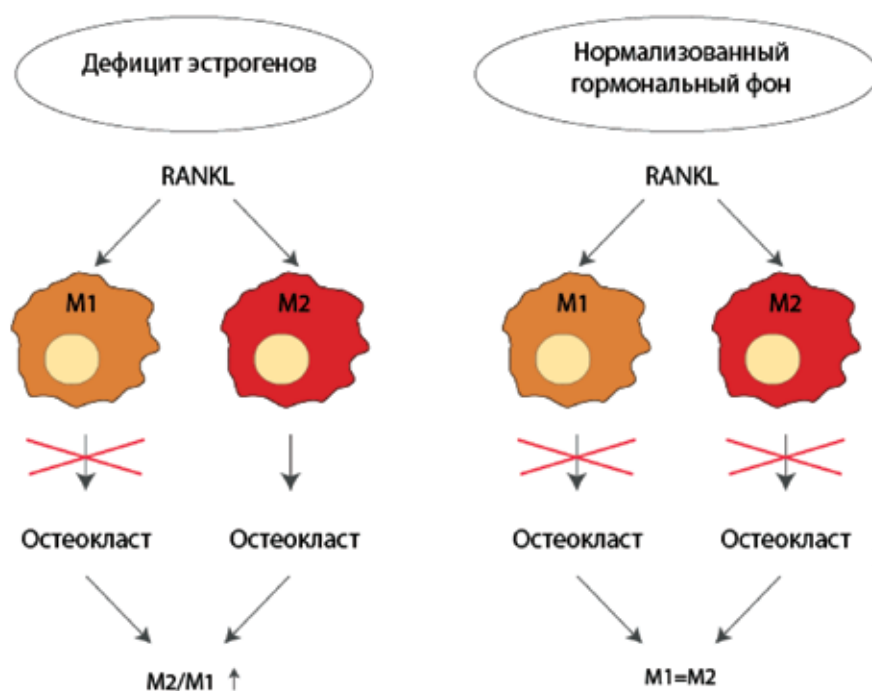


Рис. 1. Влияние гормонального фона на баланс между макрофагами и остеокластами: M1, M2 – фенотипы макрофагов (здесь и на рис. 2); M2/M1 – смещение соотношения макрофагов в сторону M2 фенотипа

Данные факты объясняются тем, что эстроген защищает макрофаг M2 от стимуляции RANKL за счет избирательного действия через α -эстрогеновый рецептор (ER α) и последующую блокировку ядерной транслокации NF- κ B p65 [19, 20]. Подобный терапевтический эффект при лечении остеопоротических овариэктомических мышей способен воспроизводить селективный агонист α -эстрогеновых рецепторов – PPT (4, 4', 4'' - (4-пропил-[1H]-пирозол-1, 3, 5-триил) трисфенол).

Таким образом, на фоне дефицита эстрогенов остеокластогенез макрофагов M2 фенотипа приводит к изменению соотношения M1/M2 и способствует прогрессированию постклимактерического остеопороза.

МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ ПКО И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Период постменопаузы опасен не только прогрессирующей потерей костной массы, но и повышением вероятности возникновения сердечно-сосудистой патологии. И, к сожалению, довольно часто эти процессы взаимно отягощают друг друга, ухудшая качество жизни больных и вызывая развитие серьезных осложнений [7, 10]. На сегодняшний день существуют данные ряда авторов, подтверждающие наличие взаимосвязи между заболеваниями сосудов и костной ткани, что прослеживается как в присутствии схожих звеньев патогенеза, так и в наблюдениях, проводимых в ходе экспериментальных и клинических исследований [24, 25].

В частности, дефицит эстрогенов, лежащий в основе ПКО, также является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин после угасания их репродуктивной функции. Причем влияние половых гормонов на ССЗ разнообразно: они регулируют механизмы вазодилатации, взаимосвязь гипоксии и ангиогенеза, формирование и развитие диастолической дисфункции левого желудочка, играют немаловажную роль в регуляции кальциевого гомеостаза, а также принимают участие в координации процессов сокращения и релаксации кардиомиоцитов [2, 13].

Упомянутый ранее как фактор, предотвращающий остеокластогенез из макрофагов M2 и нормализующий соотношение фенотипов при остеопорозе – 17 β -эстрадиол (E2), участвует также и в процессах вазодилатации. Это происходит преимущественно за счет регуляции синтеза оксида азота путем связывания с рецепторами эстрогенов, которые присутствуют в эндотелиальных клетках [21, 26].

К общим факторам, участвующим в регуляции процессов минерализации костной ткани и сосудов,

относится цитокиновая система RANKL/RANK/OPG, оказывающая влияние как на этапы костного ремоделирования, так и на развитие кальциноза артерий [27]. Здесь особого внимания заслуживает остеопротегерин (OPG) – важный секретируемый белок семейства факторов некроза опухоли, который регулирует костную плотность путем ингибирования дифференцировки и активации остеокластов, а также влияет на развитие кальцификации артерий. Он, связываясь со своим лигандом (OPGL), подавляет взаимодействие между RANK и OPGL на остеокластах и их предшественниках, выступая в роли секретируемого ингибитора сигнального пути RANK [11]. Исследования на мышах, связанные с проведением целенаправленной делеции гена остеопротегерина, показали значимое снижение общей плотности костной ткани и высокую частоту переломов, а также уменьшение случаев кальцификации аорты и почечных артерий. Данные статистики подтверждают взаимосвязь между высокой степенью кальциноза аорты и выраженным снижением МПК, а также, что риск кальциноза сонных артерий у женщин с остеопорозом примерно в 4 раза превышает таковой при нормальном показателе МПК шейки бедра [24, 27].

Одним из значимых факторов патогенеза, влияющих на развитие ССЗ, являются нарушения процессов поляризации макрофагов. Наиболее изучена в настоящее время роль фенотипов макрофагов в развитии атеросклеротического поражения сосудов [11, 13, 22]. Как и в случае с регуляцией остеокластогенеза, фенотипы M1 и M2 действуют прямо противоположно друг другу, способствуя изменению общего соотношения макрофагов и прогрессированию поражения или, наоборот, восстановлению тканей сосудов.

Однако в данном случае активация каждого фенотипа тесно связана именно с изменением процессов метаболизма, происходящих при атеросклерозе. Так, для провоспалительных макрофагов M1 характерен анаболический тип метаболизма, поэтому они регулируют в основном гликолиз или пентозофосфатный путь. Противовоспалительный фенотип M2, в свою очередь, связан с окислительным фосфорилированием и окислением жирных кислот. Поэтому такие факторы, как гиперлипидемия, гипоксия и гипергликемия, способны изменять поляризацию макрофагов в сторону гликолитического M1-фенотипа и смещать исходное равновесие, способствуя прогрессированию атеросклероза [22].

Локализация фенотипов также подтверждает двойственную роль макрофагов. К примеру, окрашивание маркеров фенотипа M1 в основном ограничено одной из самых нестабильных областей внутри

бляшки, в то время как маркеры фенотипа M2 чаще присутствуют в сосудистой адвентиции или областях стабильных бляшек. M1-макрофаги более распространены в очагах инфаркта, чем M2-макрофаги [11]. Эти данные подтверждают, что фенотип M1, яв-

ляющийся, по мнению многих авторов, проатерогенным, характеризует прогрессирующие поражения, в то время как регрессирующие бляшки обогащаются антиатерогенным фенотипом M2, способствующим восстановлению тканей сосудистой стенки (рис. 2).

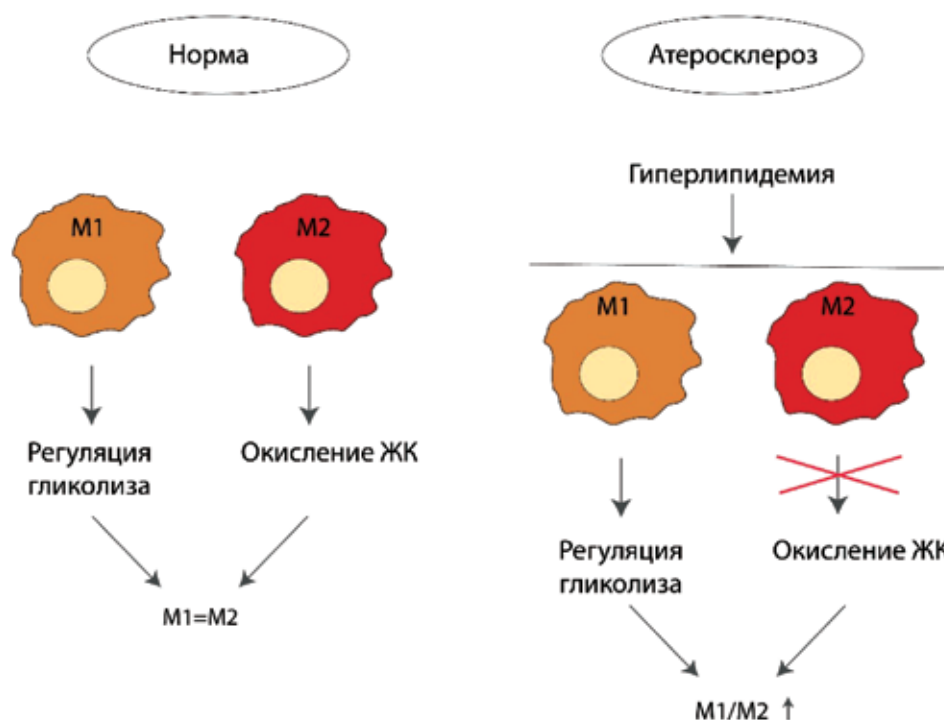


Рис. 2. Роль фенотипов макрофагов в развитии атеросклеротического поражения сосудов. ЖК – жирные кислоты; M1/M2 – смещение соотношения макрофагов в сторону фенотипа M1

Помимо общих звеньев патогенеза формирования сосудистых поражений и процессов редукции костной ткани, эти патологические состояния носят реципрокный характер в отношении корректирующей терапии. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что бисфосфонаты, которые используются в лечении остеопороза в качестве ингибиторов костной резорбции, оказывают позитивное влияние на сосудистую стенку и даже снижают степень кальцификации сосудов [11]. С целью предотвращения или снижения прогрессирования субклинического атеросклероза и сосудистой кальцификации были исследованы и другие группы препаратов, применяемые в терапии остеопороза, – антирезорбтивные препараты (моноклональные антитела к RANKL, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов), костно-анаболическая терапия (терапид). Однако на сегодняшний день таких исследований не так много, что является стимулом для разработки и внедрения в клиническую практику новых патогенетически обоснованных методов лечения рассматриваемых коморбидных заболеваний [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Механизмы формирования постклимактерического остеопороза как результата влияния гормонального дисбаланса на костную ткань чрезвычайно сложны. Гипоэстрогения является основным пусковым фактором в нарушении процессов ремоделирования костной массы и способна прямо или опосредованно запускать процессы костной резорбции. В поддержании дегенеративных процессов и прогрессировании заболевания определенную роль играют метаболические нарушения и дисрегуляторные расстройства иммунной системы. Изменение иммунного статуса происходит во многом из-за отсутствия блокирующего влияния эстрогенов на регулирующие факторы системы RANKL/RANK/OPG, воздействующей на активацию NFATc1 и M-CSF и отвечающей за пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников остеокластов.

Нарушение поляризации макрофагов в условиях дефицита эстрогенов связано с отсутствием блокирующего действия гормона на эстрогеновые рецеп-

торы. В подобной среде активация остеокластогенеза М2 фенотипа приводит к усилению процессов костной резорбции, что лежит в основе остеопоротических изменений. Кроме того, проведенный анализ позволил установить наличие тесной корреляции между ПКО и кардиоваскулярной патологией с позиции влияния гормонального фактора, белков костного происхождения, цитокинов и поляризации макрофагов. Так, остеопротегерин, выступающий в роли секретируемого ингибитора сигнального пути RANKL, ответствен за изменение общей плотности костной ткани, а также за развитие кальцификации крупных сосудов, и влияние его на связь снижения МПК и повышение риска кальциноза подтверждено статистическими данными.

Также показано, что вследствие нарушения процессов поляризации макрофаги претерпевают структурные изменения в ходе развития как ПКО, так и кардиоваскулярных патологий. Только при атеросклерозе описываются фенотипы макрофагов с позиции метаболических сдвигов, как проатерогенный М1 и антиатерогенный М2, а при остеопорозе применимо более классическое деление на провоспалительный М1 и противовоспалительный М2 фенотип. При этом в ходе анализа собранных данных было выяснено, что для ПКО характерно смещение соотношения М1/М2 именно в сторону М2 фенотипа, а для атеросклероза – преимущественно в сторону М1 фенотипа. Однако наблюдаемая закономерность в аспекте взаимосвязи кардиоваскулярной патологии и остеопороза изучена недостаточно.

Таким образом, необходимо дальнейшее изучение этих и других звеньев патогенеза рассмотренных заболеваний как по отдельности, так и во взаимосвязи друг с другом, поскольку детальное понимание описанных и возможных новых механизмов может внести большой вклад не только в разработку стратегий снижения растущей распространенности кардиоваскулярных патологий и осложнений остеопороза среди женщин постклимактерического периода, но и будет способствовать формированию единого подхода к профилактике этих заболеваний.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Габдрахманова И.В., Зубова О.Ю. Остеопороз у женщин постклимактерического периода. *Вестник РГМУ*. 2014;2:31.
2. Сережина Е.К., Обрезан А.Г. Влияние половозрастных гормональных изменений на формирование и развитие сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):161–168. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3710.
3. Постникова С.Л. Особенности постменопаузального остеопороза. *Лечебное дело*. 2004;4:41–45.
4. Yang D.H., Yang M.Y. the role of macrophage in the pathogenesis of osteoporosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(9):2093. DOI: 10.3390/ijms20092093.
5. Синяченко О.В., Климовицкий Ф.В., Морозюк Д.М., Еромолаева М.В., Ливенцова Е.В. Клинико-патогенетические особенности сниженной костной массы у постменопаузальных женщин. *Биль суглоби хребет*. 2020;10(2):101–105. DOI: 10.22141/2224-1507.10.2.2020.206946.
6. Мазуренко Е.С., Малютин С.К., Щербак Л.В., Рагино Ю.И., Рымар О.Д. Факторы риска остеопоротических переломов дистального отдела предплечья у женщин в постменопаузе в популяции Новосибирска. *Практическая медицина*. 2018;9:174–179. DOI: 10.32000/2072-1757-2018-9-174-179.
7. Скрипникова И.А., Колчина М.А., Косматова О.В., Мягкова М.А., Драпкина О.М. Ассоциация сердечно-сосудистого риска и риска переломов у женщин без клинических проявлений атеросклероза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):43–48. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2724.
8. Исайкин А.И., Исайкина О.Ю., Шадыжева Т.И., Шор Ю.М., Качановский М.С. Боль в спине и остеопороз. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3):63–68. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-63-68.
9. Байрамов А.А., Маевский Е.И., Зеленер А.О., Каронова Т.Л., Шабанов П.Д., Глушенко В.В. Процессы костного ремоделирования на этапах коррекции экспериментально индуцированного остеопороза. *Вестник НовГУ*. 2020;1(117):23–29. DOI: 10.34680/2076-8052.2020.1(117).23-29.
10. Колчина М.А., Косматова О.В., Новиков В.Е., Скрипникова И.А. Ранние маркеры сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, и остеопоротических переломов у женщины в постменопаузе (клинический случай). *Клиницист*. 2019;3–4:53–58. DOI: 10.17650/1818-8338-2019-13-3-4-53-58.
11. Xu H., Jiang J., Chen W., Li W., Chen Z. Vascular macrophages in atherosclerosis. *J. Immunol. Res.* 2019;2019:4354786. DOI: 10.1155/2019/4354786.
12. Hu X., Ma S., Yang C., Wang W., Chen L. Relationship between senile osteoporosis and cardiovascular and cerebrovascular diseases. *Exp. Ther. Med.* 2019;17(6):4417–4420. DOI: 10.3892/etm.2019.7518.
13. Jiao L., Machuki J.O., Wu Q., Shi M., Fu L., Adekunle A.O. et al. Estrogen and calcium handling proteins: new discoveries and mechanisms in cardiovascular diseases. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2020;318(4):H820–829. DOI: 10.1152/ajpheart.00734.2019.
14. Evans M.A., Sano S., Walsh K. Cardiovascular disease, aging, and clonal hematopoiesis. *Annu. Rev. Pathol.* 2020;15:419–438. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032544.
15. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Игнатенко Г.А. Сывороточные уровни цитокинов при постменопаузальном остеопорозе. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2018;8(1):36–42.
16. Föger-Samwald U., Dovjak P., Azizi-Semrad U., Kersch-Schindl K., Pietschmann P. *Osteoporosis: pathophysiology and therapeutic options*. *EXCLI J.* 2020;19:1017–1037. DOI: 10.17179/excli2020-2591.

17. Srivastava R.K., Dar H.Y., Mishra P.K. immunoporosis: immunology of osteoporosis-role of T cells. *Front Immunol.* 2018;9:657. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00657.
18. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Иммунологические аспекты постменопаузального остеопороза. *Бюллетень сибирской медицины.* 2013;3(11):21–26.
19. Dou C., Ding N., Zhao C., Hou T., Kang F., Cao Z. et al. Estrogen deficiency – mediated M2 macrophage osteoclastogenesis contributes to M1/M2 ratio alteration in ovariectomized osteoporotic mice. *J. Bone Miner. Res.* 2018;33(5):899–908. DOI: 10.1002/jbmr.3364.
20. Li Z., Zhu X., Xu R., Wang Y., Hu R., Xu W. Deacylcynapicrin Inhibits RANKL –induced osteoclastogenesis by inhibiting NF- κ B and MAPK and promoting M2 polarization of macrophages. *Front Pharmacol.* 2019;10:599. DOI: 10.3389/fphar.2019.00599.
21. Nevzati E., Shafiqhi M., Bakhtian K.D. et al. Estrogen induces nitric oxide production via nitric oxide synthase activation in endothelial cells. Neurovascular events after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochirurgica Supplement.* 2015;120:141–145. DOI: 10.1007/978-3-319-04981-6_24.
22. Душкин М.И. Макрофаг многоликий и вездесущий. *Наука из первых рук.* 2012;5(47):26–33.
23. Chen Y., Jiang W., Yong H., He M., Yang Y., Deng Z. et al. Macrophages in osteoarthritis: pathophysiology and therapeutics. *Am. J. Transl. Res.* 2020;12(1):261–268. PMID: 32051751; PMCID: PMC7013211.
24. Алдангарова Г.А., Жаймырзаева Г.А., Мусабекова Ж.Б., Абзалиев К.Б. Особенности сердечно-сосудистой системы женщины в период гормональной перестройки. *Вестник хирургии Казахстана.* 2018;57(4):8–15.
25. Скрипникова И.А., Косматова О.В., Колчина М.А., Мягкова М.А., Алиханова Н.А. Атеросклероз и остеопороз. Общие мишени для влияния сердечно-сосудистых и антиостеопорозных препаратов (часть II). Влияние антиостеопорозных препаратов на состояние сосудистой стенки. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2019;15(3):359–367. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-359-367.
26. Fandino J., Marbacher S., Fathi A.-R. et al. Neurovascular events after subarachnoid hemorrhage. *Cham: Springer International Publishing;* 2015:141–145. ISBN 978-3-319-04981-6.
27. Бочкарева Е.В., Бутина Е.К., Савин А.С., Драпкина О.М. Кальциноз артерий молочной железы и остеопороз у женщины в постменопаузе (клинический случай и мнение по проблеме). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(4):94–98. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2574.

Информация об авторах

Порядин Геннадий Васильевич – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, кафедра патофизиологии и клинической патофизиологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, <http://orcid.org/0000-0003-2010-3296>

Захватов Алексей Николаевич – д-р мед. наук, профессор, кафедра общей хирургии имени профессора Н.И. Алясова, МГУ им. Н.П. Огарёва, г. Саранск, zachvatan78@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1433-0337>

Самарина Дарья Владимировна – студентка, МГУ им. Н.П. Огарёва, г. Саранск, SamarinaD@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7259-8473>

✉ **Захватов Алексей Николаевич**, zachvatan78@mail.ru

Поступила в редакцию 08.02.2021;
одобрена после рецензирования 17.02.2021;
принята к публикации 25.05.2021