



Обзорная статья
УДК 616-018.4:615.357
<https://doi.org/10.21823/2311-2905-1609>



Гормональная регуляция остеогенеза: обзор литературы

А.М. Мироманов, К.А. Гусев

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита, Россия

Реферат

Актуальность. Эндокринная система занимает ведущее место не только в регуляции механизмов роста и развития, но и в реакциях компенсации при воздействии на организм экстремальных факторов. Скоординированная гормональная регуляция способствует правильному ответу приспособительных процессов макроорганизма, направленных на восстановление и поддержание гомеостаза. Каскад эндокринных изменений сопровождается процессами как физиологической, так и репаративной регенерации костной ткани на всех ее стадиях. **Цель исследования** — проанализировать известные к настоящему моменту механизмы гормональной регуляции физиологической и репаративной регенерации костной ткани. **Материал и методы.** Поиск и анализ научных публикаций проводился в базах данных PubMed и eLIBRARY. Глубина поиска — 10 лет. **Результаты.** В обзоре рассмотрены как фундаментальные аспекты, так и новые данные основных гистогенетических механизмов гормональной регуляции остеогенеза. Выделены пути и точки взаимодействия эндокринной и костной систем, определены основные функции гормонов в участии костного ремоделирования в разных возрастных периодах. **Заключение.** В нарушениях физиологической регуляции гормональному дисбалансу отводится ключевая роль, в то время как в условиях репаративного остеогенеза роль качественных и динамических изменений эндокринной системы изучена недостаточно. Гормональная регуляция репаративной регенерации до настоящего времени не имеет четких критериев оценки и требует дальнейшего исследования.

Ключевые слова: остеогенез, гормональная регуляция, ремоделирование, костная ткань.

Источник финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Review Article
<https://doi.org/10.21823/2311-2905-1609>



Osteogenesis Hormonal Regulation: Review

Aleksandr M. Miromanov, Kirill A. Gusev

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract

Background. The endocrine system occupies a leading place not only in the regulation of growth and development mechanisms, but also in compensation reactions when the body is exposed to extreme factors. Coordinated hormonal regulation contributes to the correct response of the macroorganism adaptive processes, aimed at restoring and maintaining homeostasis. A cascade of endocrine changes accompanies the processes of both physiological and reparative regeneration of bone tissue at all its stages. **The aim of the study** was to analyze the currently known mechanisms of hormonal regulation of physiological and reparative bone tissue regeneration. **Materials and Methods.** The search and analysis of scientific literary sources was carried out in the electronic databases PubMed and eLIBRARY. Search depth — 10 years.

Мироманов А.М., Гусев К.А. Гормональная регуляция остеогенеза: обзор литературы. *Травматология и ортопедия России*. 2021;27(4):120-130. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-1609>.

Cite as: Miromanov A.M., Gusev K.A. [Osteogenesis Hormonal Regulation: Review]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2021;27(4):120-130. (In Russian). <https://doi.org/10.21823/2311-2905-1609>.

✉ Мироманов Александр Михайлович / Aleksandr M. Miromanov; e-mail: miromanov_a@mail.ru

Рукопись получена: 01.04.2021. Рукопись одобрена: 17.08.2021. Статья опубликована онлайн: 16.11.2021.
Submitted: 01.04.2021. Accepted: 17.08.2021. Published Online: 16.11.2021.

© Мироманов А.М., Гусев К.А., 2021
© Miromanov A.M., Gusev K.A., 2021

Results. The review considers both fundamental aspects and new data on the main histogenetic mechanisms of osteogenesis hormonal regulation. The ways and points of interaction of the endocrine and skeletal systems are highlighted, the main functions of hormones in the participation of bone remodeling in different age periods are determined. **Conclusion.** In violations of physiological regulation, hormonal imbalance is assigned a key role, while under conditions of reparative osteogenesis, the role of qualitative and dynamic changes in the endocrine system has been studied insufficiently. Hormonal regulation of reparative regeneration to date has no clear assessment criteria and requires further research.

Keywords: osteogenesis, hormonal regulation, remodeling, bone tissue.

Funding: no funding or sponsorship was received for this study.

Competing interests: the authors declare that there are no competing interests.

Введение

В формировании генетически детерминированного процесса регуляции механизмов компенсации на различные экстремальные факторы, воздействующие на организм человека, в числе которых может быть и перелом кости, эндокринной системе отводится одна из ведущих ролей. Именно от полноценной качественной и количественной гормональной секреции зависит адекватность и характер приспособительных процессов организма, которые обеспечивают восстановление и поддержание гомеостаза внутренней среды организма в целом [1]. Каскад эндокринных изменений сопровождается процессы как физиологической, так и репаративной регенерации костной ткани на всех ее стадиях [2, 3].

Цель исследования — проанализировать известные к настоящему моменту механизмы гормональной регуляции физиологической и репаративной регенерации костной ткани.

Материал и методы

Поиск научных публикаций осуществлялся в базах данных PubMed и eLIBRARY за период с 2010 по 2020 г. по ключевым словам: гормональная регуляция/hormonal regulation, ремоделирование/remodeling, костная ткань/bone tissue, остеогенез/osteogenesis.

Критерием включения источников в аналитическое исследование являлось наличие полного текста статьи (с указанием конкретных количественных данных). Критерии исключения — неопубликованные работы (диссертации и авторефераты), описания клинических случаев, тезисы докладов, а также учебные и методические материалы.

Результаты

Биологические процессы, происходящие в кости после перелома, контролируются сложными генетически детерминированными механизмами [4], которые включают системные и локальные факторы, взаимодействующие со многими типами клеток и направляющиеся в место повреждения или хирургического вмешательства из окружающих тканей и кровеносного русла.

Адренокортикотропный гормон

Принято считать, что адренокортикотропный гормон (АКТГ) является пусковым гормоном в реакции на травму, что обусловлено созданием приспособительной реакции организма для борьбы со стрессом [2]. Сразу после получения травмы его уровень увеличивается в 14 раз по сравнению с нормой, и пиковые значения сохраняются около 7 дней [5]. Известно, что АКТГ действует на фасцикулярную зону коры надпочечников, высвобождая глюкокортикостероиды (ГК). В свою очередь, ГК через GREs-рецепторы действуют практически на все клетки в организме, включая костную ткань. Кратковременное увеличение ГК в значительной степени ведет к повышению активности остеокластов, однако длительное повышение их уровня ведет к снижению их активности за счет индукции RANKL путем одновременного снижения ингибитора дифференцировки остеокластов — остеопротегерина (OPG). Причем ингибирующие эффекты ГК компенсируются прямым увеличением резорбтивной активности зрелых остеокластов, что в долгосрочном прогнозе приводит к снижению скорости ремоделирования кости. Важная роль ГК в период ранней стадии ремоделирования отводится регуляции асептического воспаления в области перелома. Исследования продемонстрировали, что дефицит или отсутствие ГК вызывало больший воспалительный ответ в ранние сроки перелома, что подтверждалось повышенными уровнями интерлейкина-6 (IL-6) в сыворотке крови, повышенными концентрациями IL-1 β в гематоме перелома и большим количеством Т-клеток, инфильтрирующих первичную костную мозоль. ГК оказывают прямое влияние на мезенхимальные стволовые клетки (МСК), являясь мощными индукторами специфических жировых факторов, включая C/EBP, которые впоследствии индуцируют рецептор γ (PPAR γ), определяя тем самым адипоцитарный тип дифференцировки МСК [6]. ГК ингибируют дифференцировку остеобластов за счет снижения экспрессии ключевых факторов транскрипции RUNX2 и Sp7 (Osterix или OSX), щелочной фосфатазы, остеокальцина, а также лиганда Wnt (в частности Wnt7b и Wnt10) и напротив, индуцируя ингибиторы Wnt, активируются DKK1,

WIF1 и склеростин [7]. В эксперименте установлено и негативное влияние избытка ГК на микроциркуляцию за счет влияния на экспрессию фактора, индуцируемого гипоксией (HIF1) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), уменьшая объем и покрытие сосудистой сетью участка регенерации [8, 9]. Имеются доказательства зависимости качества костной мозоли в период образования каллуса, что подтверждено исследованием на экспериментальных животных (мышах). При избытке ГК отмечалось формирование костного мостика с более слабыми механическими свойствами. Следовательно, ГК могут играть защитную роль в заживлении переломов, формируя начальный воспалительный ответ и способствуя правильной трансформации хрящевой мозоли в кость [10, 11]. В условиях репаративной регенерации оценка изменений состояния уровней ГК носит только количественный характер, в то время как роль и степень их участия в той или иной стадии репаративного ремоделирования остается малоизученной.

Паратиреоидный гормон

Паратиреоидный гормон (ПТГ) при различных условиях может выступать как медиатор анаболических и катаболических эффектов в процессе ремоделирования костной ткани. Его концентрация зависит от уровня кальция и фосфора в сыворотке крови. Реализуя себя как основной регулятор кальция и фосфора в организме, ПТГ стимулирует костную резорбцию, увеличивает реабсорбцию кальция через паратиреоидный рецептор (ПТР), тем самым активизируется система РКА (протеинкиназа А и протеинкиназа С). Система РКА, активируемая цАМФ, регулирует экспрессию белков, участвующих в клеточном цикле, родственных ингибиторов киназы и RUNX2 [12], что приводит к увеличению количества остеобластов и снижению апоптоза [13]. Таким образом, ПТГ может запускать как резорбцию кости, так и остеогенез. При переломе кости наблюдается повышение его уровня с первых дней. К 14-му дню он достигает пиковых значений, превышающих нормальные в 10 раз, при этом высокие концентрации сохраняются в течение 3 нед. от момента перелома. Однако путь влияния ПТГ на МСК пока не совсем ясен — возможно, что анаболические эффекты ПТГ связаны с его воздействием на морфогенетические белки (BMP), Wnts или трансформирующий фактор роста (TGF β) через рецепторы PTHR1 и/или эндцитоз [12, 14]. Некоторые исследования показали, что ПТГ индуцирует дифференцировку МСК через сигнальный каскад BMP [15]. ПТГ влияет и на синтез остеогенных факторов роста — цитокинов, таких как инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), фактор роста фибробластов-2 (FGF-2), а также их антагонистов или протеолитических активаторов,

тем самым косвенно способствуя дифференцировке и пролиферации остеобластов и их предшественников [12]. При этом необходимо отметить, что отсутствие рецептора ПТГ в остеокластах реализует остеокластный ответ через остеобласты [16]. Однако общая реакция на ПТГ зависит от его концентрации и времени воздействия. Имея два основных ритма выделения ПТГ щитовидной железой, пульсирующего и тонизирующего, до конца не понятна роль каждого из них в поддержании гомеостаза костной ткани. Имеются исследования, показавшие, что при индуцированном ГК остеопорозе, уровень тонизирующего ПТГ снижается, при этом уровень ПТГ, высвобождаемого пульсирующим образом, увеличивается [17]. Тем не менее изменение ритма щитовидной железы не влияет на уровень остеопороза и свидетельствует о главенствующей роли непрерывных секретов ПТГ. Влияние ПТГ на кость неодинакова, о чем свидетельствуют работы, результаты которых показали, что у пациентов с первичным гиперпаратиреозом отмечается потеря костной массы в кортикальном слое, при этом трабекулярная кость остается нормальной или усиленной [18]. Следовательно, можно предположить, что существует количественный предел, повышение ПТГ выше которого будет оказывать катаболический эффект, а более низкие концентрации демонстрировать анаболические эффекты [19].

Кальцитонин (тирокальцитонин)

Кальцитонин — это гормон пептидной природы, который секретируется щитовидной железой и противодействует паратиреоидному гормону, участвуя в метаболизме кальция (Ca $^{2+}$) и фосфора. В своем скелетносохраняющем действии кальцитонин ингибирует как базальную, так и ПТГ-стимулированную резорбцию кости [20]. Показано, что прокальцитонин ингибирует дифференцировку остеокластов в культурах костного мозга [21]. Рецептор кальцитонина соединен с G-белком, который связывает Gs с аденилатциклазой и способствует образованию цАМФ в клетках-мишенях. Анализ этих клеточных линий показал, что при низкой продукции кальцитонина или отсутствии его в цитоплазме появляется новый вид мРНК, отличающийся от мРНК кальцитонина. Дальнейшие исследования доказали, что ген кальцитонина CALCA кодирует два альтернативных вида мРНК: одна транслируется в предшественник кальцитонина, а другая — в кальцитониноподобный пептид (CGRP), и отвечает за снижение экспрессии кальцитонина в клеточных линиях, которые вместо этого переходят к синтезу CGRP. В физиологических условиях обработка транскрипта гена CALCA является тканеспецифичной. Дополнительным продуктом гена CALCA является прокальцитонин — 116-аминокислотный предшественник кальцитонина.

В условиях гомеостаза экспрессия и процессинг мРНК CALCA в форме, которая кодирует прокальцитонин, в основном ограничивается С-клетками щитовидной железы, где белок-предшественник быстро расщепляется с образованием зрелого кальцитонина. Концентрация прокальцитонина в кровеносном русле в этих условиях очень низкая [22]. В присутствии бактериальной инфекции экспрессия гена CALCA индуцируется во многих органах и тканях, приводя к быстрому и существенному увеличению циркулирующих уровней прокальцитонина. Синтез прокальцитонина стимулируется непосредственно бактериальными эндотоксинами и липополисахаридами, а также медиаторами воспаления. Быстрое увеличение прокальцитонина в кровотоке специфично для бактериальной инфекции, поэтому прокальцитонин в настоящее время используется в качестве биомаркера для оценки риска сепсиса [23]. Прокальцитонин исследован и в качестве биомаркера костной и суставной инфекции, он может быть рассмотрен как предиктор остеомиелита или септического артрита [24]. В условиях репаративной регенерации концентрация кальцитонина в сыворотке крови сохраняется повышенной на всем протяжении процесса регенерации, достигая максимума в конечной стадии остеогенеза, что согласуется с процессами минерализации, происходящими в этот период.

Таким образом, степень участия гормонов щитовидной железы в репаративном остеогенезе, к сожалению, остается малоизученной.

Половые гормоны

Эстрогены и андрогены способствуют росту костной массы во время полового созревания и помогают поддерживать гомеостаз в последующем [25, 26].

По мнению некоторых исследователей, эстроген является основным системным гормоном, регулирующим метаболизм костной ткани не только у женщин, но и у мужчин [27, 28, 29]. Механизм действия эстрогена связан с антирезорбтивной функцией влияния на остеокласты, в частности на их активность и апоптоз [30]. Интерлейкин 6 (IL-6) стимулирует резорбцию кости, а эстроген блокирует синтез IL-6. Эстроген может являться антагонистом рецептору IL-6. Кроме того, эстроген ингибирует резорбцию кости путем индуцирования небольших, но кумулятивных изменений множества эстрогенозависимых регуляторных факторов, включая фактор некроза опухолей (TNF- α) и систему OPG/RANKL/RANK [31]. Физиология регуляции эстрогеном резорбции кости рассматривается через сигнальное семейство TNF, которые являются конечными эффекторами дифференцировки и функции остеокластов. Паракринный эффектор дифференцировки остеокластов, полученный из

остеобластов, идентифицирован как рецепторный активатор NF- λ В-лиганда, который экспрессируется стромально-osteобластными клетками. Контакт между этими клетками и клетками остеокластов позволяет RANKL связывать свой физиологический рецептор RANK, мощно стимулируя все аспекты функции остеокластов: в ответ на передачу сигналов RANKL дифференцировка остеокластов и активность увеличиваются, а апоптоз уменьшается. Стромально-osteобластные клетки также секретируют остеопротегерин (OPG), который нейтрализует RANKL. Эстроген увеличивает синтез OPG, уменьшает колониестимулирующий фактор макрофагов (M-CSF) и RANK. Установлено, что часть эффектов эстрогена, вероятно, реализуется за счет ингибирования TNF- α в Т-клетках костного мозга [32, 33, 34, 35]. Половые стероиды вызывают более выраженное действие оси GH/IGF-1 во время роста. В частности, эстроген увеличивает секрецию GH у мальчиков и девочек, при этом эффект у мальчиков поддается коррекции при необходимости с помощью эстрогена, продуцируемого активностью ароматазы на тестостерон, а не самим тестостероном. Эстроген отвечает за эпифизное слияние у молодых мужчин и женщин. Повышение уровня эстрадиола в сыворотке предшествует менархе и связано с замедлением скорости роста и уменьшением маркеров формирования костной ткани. При этом уровни IGF-1 в этот период продолжают увеличиваться, несмотря на замедление скорости роста скелета. Максимальное увеличение содержания минералов в костях также приходится на период менархе, что ассоциируется с пиком уровня ПТТ в сыворотке, после чего уровни ПТТ начинают снижаться. Тот факт, что маркеры формирования кости коррелируют со скоростью роста, а не с увеличением костной массы, говорит о вероятном отражении статурного роста, а не о накоплении минералов в кости. Соответственно, они не могут являться важными диагностическими показателями метаболизма костной ткани при оценке подростков [36].

Исследования показали, что 12-летние подростки достигли 90% роста взрослых и 83% минеральной плотности кости (BMD), но при этом имеют только 68% веса взрослых и 58% от общего содержания минералов в костях скелета (ТВМС). Данный факт свидетельствует о том, что временной период и регуляторы костного метаболизма для достижения пиковых значений этих показателей расходятся. Хотя существует общепринятое мнение, что у женщин 90% пиковой костной массы определяется возрастом 18 лет, имеются исследования, доказывающие, что созревание кости может быть гораздо более продолжительным процессом. Так, для поясничного отдела позвоночника пик костной плотности у женщин наблюдался в возрасте от 33 до 40 лет, а у мужчин — в период

с 19 до 33 лет. При этом для бедренной кости тот же показатель варьировал от 16 до 19 лет у женщин и от 19 до 21 года у мужчин. Следовательно, эстроген, имея одну из ведущих ролей в регуляции развития костной ткани, может выступать предиктором нарушения метаболизма костной ткани даже у лиц старше 25 лет [36, 37].

Часть влияния андрогенов может быть опосредована косвенным воздействием на функцию гипофиза, поскольку андрогены модулируют кинетику секреции гормона роста в период полового созревания [38]. Как тестостерон, так и дигидротестостерон стимулируют пролиферацию культивируемых предшественников остеобластов, однако механизм их влияния на остеобласты не вполне понятен [39]. Андрогенные рецепторы экспрессируются в культивируемых эпифизарных хондроцитах и хрящевых клетках ростовой пластинки, эти рецепторы обнаруживаются во всех слоях ростовой пластинки человека в период роста скелета вне зависимости от пола. Они экспрессируются стромальными клетками костного мозга предшественников остеобластов [33], а также на мегакариоцитах и эндотелиальных клетках в костном мозге [38]. Остеобластные клетки человека из кортикальной кости экспрессируют больше мРНК андрогенного рецептора и имеют большее связывание андрогенов, чем клетки из трабекулярной кости [28], вероятно, влияя на пубертатный рост или закрытие ростовых зон посредством ароматизации до эстрогена. Андрогенные рецепторы ER α и ER β обнаружены в остеобластах, хотя ранее эти данные опровергались. Последующие исследования выявили присутствие мРНК и андрогенного рецептора как в остеобластах, так и в остеоцитах. В настоящее время нет единого мнения относительно экспрессии рецепторов андрогенов и ER α , ER β во время дифференцировки остеобластов и остеоцитов или их локализации в скелете [39]. Андрогенные эффекты на кости могут опосредованно реализовываться в регуляции цитокинов и факторов роста, экспрессируемых локально в кости. Андрогены активируют TGF- β и IGF, которые стимулируют образование кости и подавляют стимулирующий остеокластогенез — IL-6. Андрогены блокируют действие гормона паращитовидной железы и IL-1, выработку простагландина (PG) E 2 и, напротив, стимулируют выработку IL-1 β и усиливают митогенное действие FGF в культивируемых остеобластах в эксперименте. Показано, что дигидротестостерон снижает уровень OPG, который потенциально может стимулировать активность остеокластов [40]. Действие на дифференцировку остеокластов связано со стимуляцией активатора рецепторов ядерного фактора (RANKL), экспрессируемого и секретлируемого остеобластными клетками, который связывается с RANK на остео-

кластах [41]. В свою очередь, эффекты RANKL на остеокласты регулируются посредством секреции OPG. Андрогены, по-видимому, опосредованно оказывают свое защитное действие на кость и через остеобластные клетки. Дигидротестостерон непосредственно связывается с рецепторами андрогенов на остеокластах и блокирует резорбцию костей остеокластами человека. В клеточной культуре показано, что андрогены регулируют образование остеокластов, индуцированное RANKL, выживание остеокластов, экспрессию RANK предшественниками и зрелую функцию остеокластов, независимо от предшественников остеобластов стромы костного мозга [39]. Таким образом, андрогены, по-видимому, способны регулировать остеокластогенез как косвенно, так и непосредственно. Однако все описанные выше эффекты половых гормонов реализованы на примере исследований развития скелета, то есть на этапе физиологической регенерации.

Гормон роста

Основным компонентом так называемой оси гормона роста (GH/IGF) является соматотропный гормон (гормон роста — GH) — одноцепочечный полипептидный гормон, который секретируется пульсирующим образом передней долей гипофиза в ответ на стимуляцию гипоталамуса (GHRH) и ингибируется соматостатином (SS) [42]. Хотя GH может непосредственно влиять на клетки различных тканей, включая остеобласты и хондроциты эпифизарной зоны роста [43], GH стимулирует продольный рост кости в основном путем активации продукции «печеночного» IGF-1 [44]. IGF-1 и IGF-2 (инсулиноподобные факторы роста) представляют собой пептидные гормоны со значительным структурным сходством с инсулином, при этом IGF-2 важен для внутриутробного роста, IGF-1 регулирует рост, развитие и метаболизм костной ткани в течение всей жизни [45, 46]. В эксперименте на мышах установлено, что помимо опосредованных эффектов через IGF-1 гормон роста может непосредственно регулировать дифференцировку прехондроцитов, а также играет роль в регуляции полового диморфизма [47, 48]. Доказано, что IGF-1 реализует свои эффекты посредством взаимодействия с несколькими связывающими белками, известными как IGFBP-1-6. При этом IGFBP-1 и IGFBP-5 реализуют стимулирующее действие IGF-1 на остеобласты. Напротив, ингибирующими считаются IGFBPs-1, -2, -4 и -6; они связывают IGF-1 и предотвращают взаимодействие с IGF-1 рецептором. Например, сверхэкспрессия IGFBP-4 в остеобластах мышей приводит к снижению размера кости и сочетается с повышенным ингибированием активности IGF-1 [49]. Паратиреоидный гормон может увеличивать экспрессию IGFBP-4

[50]. Глюкокортикоиды увеличивают экспрессию ингибирующих IGFБPs-2, -4 и -6 при одновременном снижении экспрессии IGFБPs-3 и -5 [51, 52], а эффект подавления эстрогеном образования кости может быть вызван повышенной регуляцией экспрессии IGFБP-4 [53]. Локальные факторы, включая IGF, TGF- β , BMP, FGF, PDGF, интерлейкины и IGFБP протеазы, являются регуляторами экспрессии и активности IGFБP в кости [54]. IGFБP-5 способен участвовать в процессах регуляции размера и формы кости [55].

Роль местного IGF-1, действующего аутокринным и/или паракринным образом, не менее важна для функции кости. IGF-1 продуцируется скелетными тканями и хранится в минерализованном матриксе, из которого он может высвобождаться при деградации матрикса и ремоделировании кости. Без локально продуцируемых IGF пролиферация остеобластов снижается почти на 50%, что указывает на роль местного производства IGF в пролиферации базальных остеобластов [56]. Сверхэкспрессия других компонентов системы IGF, которые модулируют местную биодоступность IGF, таких как IGFБP и соответствующие им протеазы, указывает на то, что локальная продукция IGF-1 необходима для ремоделирования кости [54, 57, 58]. Кроме того, эффект гормона роста на количество остеобластов зависит от местного производства IGF-1 [59].

Дефицит ГН в детском возрасте приводит к снижению МПК и увеличению риска переломов во взрослом возрасте [60]. Многие из эффектов ГН опосредованы через IGF-1. Пациенты с нечувствительностью к ГН, например, с синдромом Ларона, вызванным мутациями ГН-рецептора, недостаточно или вообще не вырабатывают IGF-1 или IGFБP-3, что приводит к снижению продольного роста кости; низкорослость при рождении сопровождается медленным ростом на протяжении всей жизни [61]. Гистоморфометрические измерения показывают снижение скорости образования кости и ее минерализации с дефицитом IGF-1 [62]. Недавние исследования показали значительную связь между полиморфизмами в гене IGF-1 и риском остеопороза в популяции женщин в Китае [63].

Таким образом, как ГН, так и IGF-1 являются ключевыми регуляторами получения пиковой костной массы у животных и у людей [64]. Дополнительным IGF-независимым свойством гормона роста является увеличение резорбции и обменных процессов кости [45]. У пациентов с избытком ГН повышается риск переломов [65, 66, 67].

Тиреоидный гормон

Действие гормонов щитовидной железы опосредовано рецепторами (TR), которые кодируются

генами THRA и THRB [68]. Каждому из TR принадлежит несколько подтипов. Наиболее изучены TR α 1, TR α 2, TR β 1, TR β 2 рецепторы [69, 70]. Они локализованы не только на тироцитах, но и на большинстве тканей и клетках человека.

Действия тиреоидного гормона в кости сложны и поняты лишь частично; они происходят через прямые и косвенные пути во всех фазах цикла ремоделирования кости и стимулируют как образование кости, так и резорбцию [68, 71]. Остеобласты и хондроциты проявляют экспрессию как TR α , так и TR β [69, 72], но концентрация TR α 1 в десять раз превышает TR β 1 [68, 69]. TR α 1 рассматривается в качестве основного функционального медиатора трийодтиронина в скелете [69, 73, 74]. Биологическая роль TR α 2 неизвестна [75]. Дефицит или дисфункция TR α приводит к замедлению роста, задержке возраста костей, нарушениям минерализации костей и снижению МПК [76, 77]. Во время образования кости трийодтиронин (Т3) стимулирует пролиферацию, дифференцировку, апоптоз остеобластов и увеличивает экспрессию остеокальцина, коллагена типа 1, щелочной фосфатазы, металлопротеинов, IGF-1 и его рецептора (IGF-1R). Впоследствии во время резорбции кости Т3 увеличивает экспрессию важных факторов дифференцировки линии остеокласта, таких как интерлейкин 6 и простагландин E2 [74]. Кроме того, Т3 действует синергически с остеокластогенными гормонами — парацистовидным гормоном (ПТГ) и витамином D [78, 79]. Продемонстрировано, что Т3 увеличивает экспрессию мРНК лиганда активатора рецептора ядерного карра- β (RANKL) в остеобласте, который активирует RANK, присутствующий в предшественниках остеокластов. Т3 регулирует хондрогенез и минерализацию костей, стимулирует выработку IL-6 и IL-8, усиливает действие IL-1, синтез остеокальцина и коллагена типа 1, увеличивает пролиферацию, дифференцировку и апоптоз остеобластов [72, 76]. Установлено, что гормоны щитовидной железы играют ключевую роль в развитии скелета, в достижении пиковой костной массы и эффективного заживления переломов [80, 81].

Избыток гормонов щитовидной железы в детском возрасте может привести к преждевременной аккреции ростовых пластин и черепных швов и, наконец, к низкорослости и краниосиностозу [76, 80, 81]. В то время как гипертиреоз в детстве усиливает минерализацию кости и ускоряет эпифизное созревание, у взрослых он вызывает потерю кости за счет преобладающей активности остеокластов. Так, потеря минеральной плотности составляет около 10–20% преимущественно за счет кортикальной кости [75, 76]. Цикл ремоделирования кости сокращается почти на 50% (с 200 до 113 дней), а пропорции между образованием кости

и ее резорбцией нарушаются [82]. Фаза костного образования уменьшается на 2/3, что влияет на потерю более 10% минерализованной кости [83]. Вследствие этого тиреотоксикоз приводит к увеличению риска переломов [75, 76, 82]. У пациентов с гипертиреозом обнаруживаются повышенные концентрации IL-6 в сыворотке крови, тем самым стимулируя повышенную дифференцировку остеокластов. IL-6 стимулирует выработку остеокластов и может быть медиатором паращитовидного гормона на костной ткани [84]. Нарушения костного обмена, наблюдаемые при гипертиреозе, связаны с отрицательным кальциевым балансом, гиперкальциемией и гиперкальциурией [75, 84]. Прямое действие на клетки костной ткани приводит к усилению обменных процессов в кости и остеопорозу [85, 86].

У пациентов с гипотиреозом в детском возрасте отмечаются замедление или даже остановка роста, нарушения эндохондрального окостенения, задержка костного возраста [75, 76]. Гипотиреоз способствует общему гипометаболизму. Процессы формирования кости замедляются на 50%, процессы резорбции кости — на 40%. Снижаются кальциурия и концентрация в сыворотке остеокальцина, щелочной фосфатазы, но повышается концентрация паращитовидного гормона и витамина D в сыворотке [82]. Принято считать, что гипотиреоз у взрослых ухудшает обменные процессы в костной ткани, приводя к остеопорозу и повышению ломкости кости, однако имеются исследования, опровергающие это утверждение.

Таким образом, механизм влияния дефицита гормона щитовидной железы остается до конца не изученным [87, 88], как и степень участия данного гормона в репаративной регенерации.

Пролактин

Пролактин (PRL) действует на специфический рецептор (PRLR), принадлежащий к надсемейству цитокиновых рецепторов типа 1, который включает рецептор GHR и IL-1. В некоторых исследованиях показано, что PRL-рецепторы обнаружены на остеобластах [89]. Обычно остеобласты экспрессируют PRLR, хотя существуют некоторые остеобластные линии человека, которые требуют медиаторов, таких как 1,25(OH)2D3 или глюкокортикоиды для экспрессии PRLR. Кроме того, PRL усиливает резорбцию кости частично за счет увеличения активатора рецептора NF-лиганда (RANKL) и снижения экспрессии OPG остеобластами [90]. В эксперименте установлено, что в остеобластоподобных клетках, подвергшихся воздействию высоких концентраций PRL, соответствующих физиологически наблюдаемым во время беременности и лактации (то есть между 100 и 500 нг/мл), экспрессия цитокинов и молекул, участвующих в регуляции остео-

кластогенеза (то есть RANKL, ephrin-B1, TNF- α , IL-1 и циклооксигеназы-2), повышалась. При более высоких патологических концентрациях PRL подавляет уровни мРНК OPG в остеобластах, тем самым дополнительно усиливая действие RANKL на остеокласты. С другой стороны, увеличение числа остеокластов приводит к увеличению уровня кальция в крови и секреции паращитовидного гормона (ПТГ) [91]. Снижение уровня ПТГ приводит к уменьшению секреции PRL из передней части гипофиза, поскольку ПТГ ингибирует обратный захват и высвобождение дофамина (DA), который является фактором, ингибирующим PRL [92]. В дополнение к PRL-индуцированной активации остеокластов через остеобласты PRL подавляет дифференцировку преостеобластов и функции остеобластов, например экспрессию остеокальцина и активность щелочной фосфатазы (ALP). В моделях на животных установлено три основных пути влияния пролактина: за счет стимуляции абсорбции кальция в кишечнике, ингибирование синтеза половых гормонов и через прямое воздействие на клетки скелетной ткани. Влияние PRL зависит от возраста: от увеличения костной массы у растущих особей до потери костной ткани у взрослых [94, 95].

Таким образом, исходя из экспериментальных данных, пролактин при физиологических концентрациях оказывает стимулирующее воздействие на формирование кости. При увеличении значений PRL в диапазоне легкой гиперпролактинемии дополнительно стимулируют ремоделирование кости, причем резорбция кости увеличивается больше, чем образование. При высоких значениях PRL резорбция кости дополнительно стимулируется, а образование кости подавляется с последующим нарушением микроструктуры трабекулярной кости [95]. Особый интерес вызывает исследование пациентов с переломами трубчатых костей в сочетании с черепно-мозговой травмой (ЧМТ). Известно, что такое сочетание травм зачастую сопровождается усиленным ремоделированием с гипертрофическим образованием каллуса и/или гетеротопическим окостенением. При динамическом наблюдении выраженных изменений гормонов стресс-группы, таких как АКТГ и кортизол, а также гормона роста, паратиреоидного гормона, не отмечалось. Однако уровень пролактина оставался высоким с момента травмы и сохранялся таковым до 5 нед. Все пациенты с гиперпролактинемией демонстрировали сращение с формированием гипертрофической костной мозоли и/или гетеротопическое окостенение. Следовательно, пролактин не только влияет на физиологию костного обмена, но, возможно, при определенных условиях может являться одним из гуморальных факторов, участвующих в явлении усиленного остеогенеза у пациентов с ЧМТ [96].

Заключение

Механизм действия большинства гормонов достаточно изучен в отношении формирования скелета, физиологической регенерации и патологии, вызываемой нарушением выработки того или иного гормона. Основными регуляторами развития и роста в детском возрасте являются гормон роста, инсулиноподобный фактор роста 1, глюкокортикоиды и гормоны щитовидной железы. Половые гормоны отвечают за этап пубертатного роста и завершающую стадию развития скелета. Нарушение оси GH/IGF-1 вызывает синдром дефицита IGF-1 с характерной задержкой роста, снижением скорости образования костной массы и ее минерализации. Избыток ГК усиливает резорбцию кости, подавляет активность остеобластов и снижает продукцию костного матрикса, вызывая задержку роста у детей и остеопороз у взрослых. Дефицит половых стероидов приводит к высокому росту и снижению костной массы из-за нарушения эпифизарного слияния и комплексного воздействия на скелет, включая усиление резорбции кости. Пролактин является основным регулятором кальция во время беременности и лактации. Многие гормоны демонстрируют синергию в реализации своих эффектов, а некоторые, напротив, выступают антагонистами. Репаративная регенерация, отличаясь от физиологической силой и площадью происходящих процессов, по-прежнему остается малоизученной в отношении гормональной регуляции, механизмов управления и не имеет четких критериев оценки, что требует дальнейшего изучения.

Литература [References]

- Charmandari E., Tsigos C., Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol.* 2005;67:259-284. doi: 10.1146/annurev.physiol.67.040403.120816.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А. *Эндокринология*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 1112 с. Dedov I.I., Melnichenko G.A. [*Endocrinology*]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 1112 p. (In Russian).
- Nicholls J.J., Brassill N.J., Williams G.R., Bassett J.H.D. The skeletal consequences of thyrotoxicosis. *J Endocrinol.* 2012;213(3):209-221. doi: 10.1530/JOE-12-0059.
- Гусев К.А., Миromanov А.М., Миromanova Н.А., Витковский Ю.А. Полиморфизм гена EGFR-2073A>T и экспрессия ростового фактора EGF у больных с нарушением консолидации переломов длинных костей конечностей. *Забайкальский медицинский вестник*. 2016;3:25-29. Режим доступа: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-3-za-2016-god>. Gusev K.A., Miromanov A.M., Miromanova N.A., Vitkovsky Yu.A. [Influence of polymorphism of gene EGFR-2073A>T on expression transforming growth factor EGF at patients with disturbance of consolidation of fractures of long bones of extremities]. *Zabaikal'skii meditsinskii vestnik* [The Transbaikalian Medical Bulletin]. 2016;3:25-29. Available from: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-3-za-2016-god>. (In Russian).
- Корж Н.А., Дедух Н.В. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации. *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2006;1:77-84. Korzh N.A., Dedukh N.V. [Reparative bone regeneration: a modern perspective on the problem. Regeneration stages]. *Ortopediya travmatologiya i protezirovaniye* [Orthopedics, Traumatology and Prosthetics]. 2006;1:77-84. (In Russian).
- Kawai M., de Paula F.J., Rosen C.J. New insights into osteoporosis: the bone-fat connection. *J Intern Med.* 2012;272(4):317-329. doi: 10.1111/j.1365-2796.2012.02564.x.
- Mak W., Shao X., Dunstan C.R., Seibel M.J., Zhou H. Biphasic glucocorticoid-dependent regulation of Wnt expression and its inhibitors in mature osteoblastic cells. *Calcif Tissue Int.* 2009;85(6):538-545. doi: 10.1007/s00223-009-9303-1.
- Hartmann K., Koenen M., Schauer S., Wittig-Blaich S., Ahmad M., Baschant U. et al. Molecular Actions of Glucocorticoids in Cartilage and Bone During Health, Disease, and Steroid Therapy. *Physiol Rev.* 2016;96(2):409-447. doi: 10.1152/physrev.00011.2015.
- Weinstein R.S., Hogan E.A., Borrelli M.J., Liachenko S., O'Brien C.A., Manolagas S.C. The Pathophysiological Sequence of Glucocorticoid-Induced Osteonecrosis of the Femoral Head in Male Mice. *Endocrinology.* 2017;158(11):3817-3831. doi: 10.1210/en.2017-00662.
- Tu J., Henneicke H., Zhang Y., Stoner S., Cheng T.L., Schindeler A. et al. Disruption of glucocorticoid signaling in chondrocytes delays metaphyseal fracture healing but does not affect normal cartilage and bone development. *Bone.* 2014;69:12-22. doi: 10.1016/j.bone.2014.08.016.
- Rapp A.E., Hachemi Y., Kemmler J., Koenen M., Tuckermann J., Ignatius A. Induced global deletion of glucocorticoid receptor impairs fracture healing. *FASEB J.* 2018;32(4):2235-2245. doi: 10.1096/fj.201700459RR.
- Jilka R.L. Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH. *Bone.* 2007;40:1434-1446. doi: 10.1016/j.bone.2007.03.017.
- Kim J.-M., Choi J.S., Kim Y.-H., Jin S.H., Lim S., Jang H.-J. et al. An activator of the cAMP/PKA/CREB pathway promotes osteogenesis from human mesenchymal stem cells. *J Cell Physiol.* 2013;228(3):617-626. doi: 10.1002/jcp.24171.
- Kousteni S., Bilezikian J.P. The cell biology of parathyroid hormone in osteoblasts. *Curr Osteoporos Rep.* 2008;6(2):72-76. doi: 10.1007/s11914-008-0013-9.
- Yu B., Zhao X., Yang C., Crane J., Xian L., Lu W. et al. Parathyroid hormone induces differentiation of mesenchymal stromal/stem cells by enhancing bone morphogenetic protein signaling. *J Bone Miner Res.* 2012;27(9):2001-2014. doi: 10.1002/jbmr.1663.
- Teitelbaum S.L. Bone resorption by osteoclasts. *Science.* 2000;289(5484):1504-1508. doi: 10.1126/science.289.5484.1504.
- Chiavistelli S., Giustina A., Mazziotti G. Parathyroid hormone pulsatility: physiological and clinical aspects. *Bone Res.* 2015;3:14049. doi: 10.1038/boneres.2014.49.
- Parisien M., Silverberg S.J., Shane E., de la Cruz L., Lindsay R., Bilezikian J.P. et al. The histomorphometry of bone in primary hyperparathyroidism: preservation of cancellous bone structure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70(4):930-938. doi: 10.1210/jcem-70-4-930.
- Wojda S.J., Donahue S.W. Parathyroid hormone for bone regeneration. *J Orthop Res.* 2018;36(10):2586-2594. doi:10.1002/jor.24075.

20. Hirsch P.F., Lester G.E., Talmage R.V. Calcitonin, an enigmatic hormone: does it have a function? *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2001;1(4):299-305.
21. Keller J., Catala-Lehnen P., Huebner A.K., Jeschke A., Heckt T., Lueth A. et al. Calcitonin controls bone formation by inhibiting the release of sphingosine 1-phosphate from osteoclasts. *Nat Commun.* 2014;5:5215. doi: 10.1038/ncomms6215.
22. Davies J. Procalcitonin. *J Clin Pathol.* 2015;68(9):675-679. doi: 10.1136/jclinpath-2014-202807.
23. Vijayan A.L., Vanimaya, Ravindran S., Saikant R., Lakshmi S., Kartik R., Manoj G. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intensive Care.* 2017;5:51. doi: 10.1186/s40560-017-0246-8.
24. Shen C.-J., Wu M.-S., Lin K.-H., Lin W.-L., Chen H.-C., Wu J.-Y. et al. The use of procalcitonin in the diagnosis of bone and joint infection: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(6):807-814. doi: 10.1007/s10096-012-1812-6.
25. Khosla S. Update on estrogens and the skeleton. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(8):3569-3577. doi: 10.1210/jc.2010-0856.
26. Vanderschueren D., Laurent M.R., Claessens F., Gielen E., Lagerquist M.K., Vandenput L. et al. Sex steroid actions in male bone. *Endocr Rev.* 2014;35(6):906-960. doi: 10.1210/er.2014-1024.
27. Khosla S., Melton L.J. 3rd, Riggs B.L. The unitary model for estrogen deficiency and the pathogenesis of osteoporosis: is a revision needed? *J Bone Miner Res.* 2011;26(3):441-451. doi: 10.1002/jbmr.262.
28. Khosla S., Amin S., Orwoll E. Osteoporosis in men. *Endocr Rev.* 2008;29(4):441-464. doi: 10.1210/er.2008-0002.
29. Falahati-Nini A., Riggs B.L., Atkinson E.J., O'Fallon W.M., Eastell R., Khosla S. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest.* 2000;106(12):1553-1560. doi: 10.1172/JCI10942.
30. Manolagas S.C. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev.* 2000;21(2):115-137. doi: 10.1210/edrv.21.2.0395.
31. Riggs B.L. The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption. *J Clin Invest.* 2000;106(10):1203-1204. doi: 10.1172/JCI11468.
32. Cenci S., Weitzmann M.N., Roggia C., Namba N., Novack D., Woodruff J. et al. Estrogen deficiency induces bone loss by enhancing T-cell production of TNF-alpha. *J Clin Invest.* 2000;106(10):1229-1237. doi: 10.1172/JCI11066.
33. Hofbauer L.C., Khosla S., Dunstan C.R., Lacey D.L., Boyle W.J., Riggs B.L. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res.* 2000;15(1):2-12. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.1.2.
34. Pacifici R. Estrogen, cytokines, and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1996;11(8):1043-1051. doi: 10.1002/jbmr.5650110802.
35. Riggs B.L. The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption. *J Clin Invest.* 2000;106(10):1203-1204. doi: 10.1172/JCI11468.
36. Hadji P., Colli E., Regidor P.-A. Bone health in estrogen-free contraception. *Osteoporos Int.* 2019;30(12):2391-2400. doi: 10.1007/s00198-019-05103-6.
37. Berger C., Goltzman D., Langsetmo L., Joseph L., Jackson S., Kreiger N. et al. Peak bone mass from longitudinal data: implications for the prevalence, pathophysiology, and diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2010;25(9):1948-1957. doi: 10.1002/jbmr.95.
38. Kerrigan J.R., Rogol A.D. The impact of gonadal steroid hormone action on growth hormone secretion during childhood and adolescence. *Endocr Rev.* 1992;13(2):281-298. doi: 10.1210/edrv-13-2-281.
39. Hofbauer L.C., Hicok K.C., Khosla S. Effects of gonadal and adrenal androgens in a novel androgen-responsive human osteoblastic cell line. *J Cell Biochem.* 1998;71(1):96-108.
40. Hofbauer L.C., Hicok K.C., Chen D., Khosla S. Regulation of osteoprotegerin production by androgens and anti-androgens in human osteoblastic lineage cells. *Eur J Endocrinol.* 2002;147(2):269-273. doi: 10.1530/eje.0.1470269.
41. Suda T., Takahashi N., Udagawa N., Jimi E., Gillespie M.T., Martin T.J. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev.* 1999;20(3):345-357. doi: 10.1210/edrv.20.3.0367.
42. Veldhuis J.D., Bowers C.Y. Human GH pulsatility: an ensemble property regulated by age and gender. *J Endocrinol Invest.* 2003;26(9):799-813. doi: 10.1007/BF03345229.
43. Wang J., Zhou J., Cheng C.M., Kopchick J.J., Bondy C.A. Evidence supporting dual, IGF-I-independent and IGF-I-dependent, roles for GH in promoting longitudinal bone growth. *J Endocrinol.* 2004;180(2):247-255. doi: 10.1677/joe.0.1800247.
44. Lindsey R.C., Mohan S. Skeletal Effects of Growth Hormone and Insulin-like Growth Factor-I Therapy. *Mol Cell Endocrinol.* 2016;432:44-55. doi: 10.1016/j.mce.2015.09.017.
45. Locatelli V., Bianchi V.E. Effect of GH/IGF-1 on Bone Metabolism and Osteoporosis. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:235060. doi: 10.1155/2014/235060.
46. Yakar S., Courtland H.-W., Clemmons D. IGF-1 and bone: New discoveries from mouse models. *J Bone Miner Res.* 2010;25(12):2543-2552. doi: 10.1002/jbmr.234.
47. Singhal V., Goh B.C., Bouxsein M.L., Faugere M.-C., DiGirolamo D.J. Osteoblast-restricted Disruption of the Growth Hormone Receptor in Mice Results in Sexually Dimorphic Skeletal Phenotypes. *Bone Res.* 2013;1(1): 85-97. doi: 10.4248/BR201301006.
48. Wu S., Yang W., De Luca F. Insulin-Like Growth Factor-Independent Effects of Growth Hormone on Growth Plate Chondrogenesis and Longitudinal Bone Growth. *Endocrinology.* 2015;156(7):2541-2551. doi: 10.1210/en.2014-1983.
49. Zhang M., Faugere M.-C., Malluche H., Rosen C.J., Chernauek S.D., Clemens T.L. Paracrine overexpression of IGFBP-4 in osteoblasts of transgenic mice decreases bone turnover and causes global growth retardation. *J Bone Miner Res.* 2003;18(5):836-843. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.5.836.
50. Honda Y., Landale E.C., Strong D.D., Baylink D.J., Mohan S. Recombinant synthesis of insulin-like growth factor-binding protein-4 (IGFBP-4): Development, validation, and application of a radioimmunoassay for IGFBP-4 in human serum and other biological fluids. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(4):1389-1396. doi: 10.1210/jcem.81.4.8636339.
51. Chevalley T., Strong D.D., Mohan S., Baylink D., Linkhart T.A. Evidence for a role for insulin-like growth factor binding proteins in glucocorticoid inhibition of normal human osteoblast-like cell proliferation. *Eur J Endocrinol.* 1996;134(5):591-601. doi: 10.1530/eje.0.1340591.

52. Gabbitas B., Canalis E. Cortisol enhances the transcription of insulin-like growth factor-binding protein-6 in cultured osteoblasts. *Endocrinology*. 1996;137(5):1687-1692. doi: 10.1210/endo.137.5.8612502.
53. Denger S., Bähr-Ivacevic T., Brand H., Reid G., Blake J., Seifert M. et al. Transcriptome profiling of estrogen-regulated genes in human primary osteoblasts reveals an osteoblast-specific regulation of the insulin-like growth factor binding protein 4 gene. *Mol Endocrinol*. 2008;22(2):361-379. doi: 10.1210/me.2007-0292.
54. Qin X., Wergedal J.E., Rehage M., Tran K., Newton J., Lam P. et al. Pregnancy-associated plasma protein-A increases osteoblast proliferation in vitro and bone formation in vivo. *Endocrinology*. 2006;147(12):5653-5661. doi: 10.1210/en.2006-1055.
55. Christians J.K., de Zwaan D.R., Fung S.H.Y. Pregnancy associated plasma protein A2 (PAPP-A2) affects bone size and shape and contributes to natural variation in postnatal growth in mice. *PLoS One*. 2013;8(2):e56260. doi: 10.1371/journal.pone.0056260.
58. Mohan S., Bautista C.M., Wergedal J., Baylink D.J. Isolation of an inhibitory insulin-like growth factor (IGF) binding protein from bone cell-conditioned medium: a potential local regulator of IGF action. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989;86(21):8338-8342. doi: 10.1073/pnas.86.21.8338.
57. Devlin R.D., Du Z., Buccilli V., Jorgetti V., Canalis E. Transgenic mice overexpressing insulin-like growth factor binding protein-5 display transiently decreased osteoblastic function and osteopenia. *Endocrinology*. 2002;143(10):3955-3962. doi: 10.1210/en.2002-220129.
58. Zhao G., Monier-Faugere M.C., Langub M.C., Geng Z., Nakayama T., Pike J.W. et al. Targeted overexpression of insulin-like growth factor I to osteoblasts of transgenic mice: increased trabecular bone volume without increased osteoblast proliferation. *Endocrinology*. 2000;141(7):2674-2682. doi: 10.1210/endo.141.7.7585.
59. DiGirolamo D.J., Mukherjee A., Fulzele K., Gan Y., Cao X., Frank S.J. et al. Mode of growth hormone action in osteoblasts. *J Biol Chem*. 2007;282(43):31666-31674. doi: 10.1074/jbc.M705219200.
60. Simpson H., Savine R., Sönksen P., Bengtsson B.A., Carlsson L., Christiansen J.S. et al. Growth hormone replacement therapy for adults: into the new millennium. *Growth Horm IGF Res*. 2002;12(1):1-33. doi: 10.1054/ghir.2001.0263.
61. Laron Z., Kauli R. Fifty seven years of follow-up of the Israeli cohort of Laron Syndrome patients-From discovery to treatment. *Growth Horm IGF Res*. 2016;28:53-56. doi: 10.1016/j.ghir.2015.08.004.
62. Bikle D., Majumdar S., Laib A., Powell-Braxton L., Rosen C., Beamer W. et al. The skeletal structure of insulin-like growth factor I-deficient mice. *J Bone Miner Res*. 2001;16(12):2320-2329. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.12.2320.
63. Zhang W., Zhang L.C., Chen H., Tang P.F., Zhang L.H. Association between polymorphisms in insulin-like growth factor-1 and risk of osteoporosis. *Genet Mol Res*. 2015;14(3):7655-7660. doi: 10.4238/2015.July.13.10.
64. Thomas J.D.J., Monson J.P. Adult GH deficiency throughout lifetime. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(1):S97-S106. doi: 10.1530/EJE-09-0258.
65. Claessen K.M., Kroon H.M., Pereira A.M., Appelman-Dijkstra N.M., Verstegen M.J., Kloppenburg M. et al. Progression of vertebral fractures despite long-term biochemical control of acromegaly: a prospective follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4808-4815. doi: 10.1210/jc.2013-2695.
66. Mazziotti G., Bianchi A., Porcelli T., Mormando M., Maffezzoni F., Cristiano A. et al. Vertebral fractures in patients with acromegaly: a 3-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8):3402-3410. doi: 10.1210/jc.2013-1460.
67. Mormando M., Nasto L.A., Bianchi A., Mazziotti G., Giampietro A., Pola E. et al. GH receptor isoforms and skeletal fragility in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(2):237-245. doi: 10.1530/EJE-14-0205.
68. Nicholls J.J., Brassill M.J., Williams G.R., Bassett J.H. The skeletal consequences of thyrotoxicosis. *J Endocrinol*. 2012;213(3):209-221. doi: 10.1530/JOE-12-0059.
69. Gorka J., Taylor-Gjevre R.M., Arnason T. Metabolic and clinical consequences of hyperthyroidism on bone density. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:638727. doi: 10.1155/2013/638727.
70. Harvey C.B., Bassett J.H., Maruvada P., Yen P.M., Williams G.R. The rat thyroid hormone receptor (TR) Deltabeta3 displays cell-, TR isoform-, and thyroid hormone response element-specific actions. *Endocrinology*. 2007;148(4):1764-1773. doi: 10.1210/en.2006-1248.
71. Gouveia C.H. [The molecular and structural effects of thyroid hormone in bones]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004;48(1):183-195. (In Portuguese). doi: 10.1590/s0004-27302004000100021.
72. Wexler J.A., Sharretts J. Thyroid and bone. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36(3):673-705, vi. doi: 10.1016/j.ecl.2007.04.005.
73. O'Shea P.J., Bassett J.H., Sriskantharajah S., Ying H., Cheng S.Y., Williams G.R. Contrasting skeletal phenotypes in mice with an identical mutation targeted to thyroid hormone receptor alpha1 or beta. *Mol Endocrinol*. 2005;19(12):3045-3059. doi: 10.1210/me.2005-0224.
74. Bassett J.H., Williams G.R. The skeletal phenotypes of TRalpha and TRbeta mutant mice. *J Mol Endocrinol*. 2009;42(4):269-282. doi: 10.1677/JME-08-0142.
75. Harvey C.B., O'Shea P.J., Scott A.J., Robson H., Siebler T., Shalet S.M. et al. Molecular mechanisms of thyroid hormone effects on bone growth and function. *Genet Mol Metab*. 2002;75(1):17-30. doi: 10.1006/mgme.2001.3268.
76. Bassett J.H., Williams G.R. The molecular actions of thyroid hormone in bone. *Trends Endocrinol Metab*. 2003;14(8):356-364. doi: 10.1016/s1043-2760(03)00144-9.
77. Gauthier K., Plateroti M., Harvey C.B., Williams G.R., Weiss R.E., Refetoff S. et al. Genetic analysis reveals different functions for the products of the thyroid hormone receptor alpha locus. *Mol Cell Biol*. 2001;21(14):4748-4760. doi: 10.1128/MCB.21.14.4748-4760.2001.
79. Gu W.X., Stern P.H., Madison L.D., Du G.G. Mutual up-regulation of thyroid hormone and parathyroid hormone receptors in rat osteoblastic osteosarcoma 17/2.8 cells. *Endocrinology*. 2001;142(1):157-164. doi: 10.1210/endo.142.1.7905.
79. Gruber R., Czerwenka K., Wolf F., Ho G.M., Willheim M., Peterlik M. Expression of the vitamin D receptor, of estrogen and thyroid hormone receptor alpha- and beta-isoforms, and of the androgen receptor in cultures of native mouse bone marrow and of stromal/osteoblastic cells. *Bone*. 1999;24(5):465-473. doi: 10.1016/s8756-3282(99)00017-4.
80. Bassett J.H., Williams G.R. Critical role of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in bone. *Bone*. 2008;43(3):418-426. doi: 10.1016/j.bone.2008.05.007.
81. Bassett J., Williams G. Role of Thyroid Hormones in Skeletal Development and Bone Maintenance. *Endocrine Reviews*. 2016;37(2):135-187. doi: 10.1210/er.2015-1106.

82. Kosińska A., Syrenicz A., Kosiński B., Garanty-Bogacka B., Syrenicz M., Gromniak E. [Osteoporosis in thyroid diseases]. *Endokrynol Pol.* 2005;56(2):185-193. (In Polish).
83. Hyppönen E., Läärä E., Reunanen A., Järvelin M.R., Virtanen S.M. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 2001;358(9292):1500-1503. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06580-1.
84. Reddy P.A., Harinarayan C.V., Sachan A., Suresh V., Rajagopal G. Bone disease in thyrotoxicosis. *Indian J Med Res.* 2012;135(3):277-286.
85. Abe E., Marians R., Yu W., Wu X., Ando T., Li Y. et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodelling. *Cell.* 2003;115(2):151-162. doi: 10.1016/S0092-8674(03)00771-2.
86. Tsai J., Janson A., Bucht E., Kindmark H., Marcus C., Stark A. et al. Weak evidence of thyrotropin receptors in primary cultures of human osteoblast-like cells. *Calcif Tissue Int.* 2004;74(5):486-491. doi: 10.1007/s00223-003-0108-3.
87. Vestergaard P., Rejnmark L., Mosekilde L. Influence of hyper- and hypothyroidism, and the effects of treatment with antithyroid drugs and levothyroxine on fracture risk. *Calcif Tissue Int.* 2005;77(3):139-144. doi: 10.1007/s00223-005-0068-x.
88. González-Rodríguez L.A., Felici-Giovanini M.E., Haddock L. Thyroid dysfunction in an adult female population: A population-based study of Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS) – Puerto Rico site. *P R Health Sci J.* 2013;32(2):57-62.
89. Clement-Lacroix P., Ormandy C., Lepescheux L., Ammann P., Damotte D., Goffin V. et al. Osteoblasts are a new target for prolactin: analysis of bone formation in prolactin receptor knockout mice. *Endocrinology.* 1999;140(1):96-105. doi: 10.1210/endo.140.1.6436.
90. Charoenphandhu N., Tudpor K., Thongchote K., Saengamart W., Puntheeranurak S., Krishnamra N. High-calcium diet modulates effects of long-term prolactin exposure on the cortical bone calcium content in ovariectomized rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;292(2):E443-452. doi: 10.1152/ajpendo.00333.2006.
91. Holt E., Lupsa B., Lee G., Bassyouni H., Peery H.E. *Goodman's Basic Medical Endocrinology*, 5th edn. Elsevier; 2021. 552 p.
92. Momsen G., Schwarz P. A mathematical/physiological model of parathyroid hormone secretion in response to blood-ionized calcium lowering in vivo. *Scand J Clin Lab Invest.* 1997;57(5):381-394. doi: 10.3109/00365519709084585.
93. Krishnamra N., Seemoung J. Effects of acute and long-term administration of prolactin on bone 45Ca uptake, calcium deposit, and calcium resorption in weaned, young, and mature rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 1996;74(10):1157-1165.
94. Thongchote K., Charoenphandhu N., Krishnamra N. High physiological prolactin induced by pituitary transplantation decreases BMD and BMC in the femoral metaphysis, but not in the diaphysis of adult female rats. *J Physiol Sci.* 2008;58(1):39-45. doi: 10.2170/physiolsci.RP015007.
95. Mazziotti G., Frara S., Giustina A. Pituitary Diseases and Bone. *Endocr Rev.* 2018;39(4):440-488. doi: 10.1210/er.2018-00005.
96. Wildburger R., Zarkovic N., Tonkovic G., Skoric T., Frech S., Hartleb M. et al. Post-traumatic hormonal disturbances: prolactin as a link between head injury and enhanced osteogenesis. *J Endocrinol Invest.* 1998;21(2):78-86. doi: 10.1007/BF03350319.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Миromanov Александр Михайлович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита, Россия
e-mail: miromanov_a@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1432-1844>

Гусев Кирилл Аркадьевич — канд. мед. наук, ассистент кафедры травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита, Россия
e-mail: kirill.gusev.86@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3375-9956>

Заявленный вклад авторов

Миromanov А.М. — идея и разработка концепции обзора, подбор, анализ и интерпретация результатов поиска публикаций по теме статьи, окончательная редакция.

Гусев К.А. — поиск, анализ, описание публикаций, написание текста статьи.

Все авторы прочли и одобрили финальную версию рукописи статьи. Все авторы согласны нести ответственность за все аспекты работы, чтобы обеспечить надлежащее рассмотрение и решение всех возможных вопросов, связанных с корректностью и надежностью любой части работы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

AUTHORS' INFORMATION:

Aleksandr M. Miromanov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chita State Medical Academy, Chita, Russia
e-mail: miromanov_a@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1432-1844>

Kirill A. Gusev — Cand. Sci. (Med.), Chita State Medical Academy, Chita, Russia
e-mail: kirill.gusev.86@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3375-9956>