

Па-де-де остеопороза и саркопении: остеосаркопения

О.В. Якушевская✉, <https://orcid.org/0000-0002-7430-1207>, aluckyone777@gmail.com

С.В. Юренева, <https://orcid.org/0000-0003-2864-066X>, syureneva@gmail.com

В.И. Комедина, komedina.veronika@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Нарушения со стороны костно-мышечной системы в форме остеопороза (ОП) и саркопении (СП) широко распространены у пожилых людей. Растущий интерес к сочетанию ОП и СП продиктован более высоким уровнем низкоэнергетических переломов, что ведет к увеличению инвалидности, а также смертности, чем на фоне отдельных заболеваний. ОП и СП – это два состояния, которые связаны со старением и характеризуются одновременным снижением костной и мышечной массы. ОП и СП имеют общие факторы риска (генетические, эндокринные, диетические и условия образа жизни) и этиопатогенетические пути, что позволило объединить их в единый синдром, известный как остеосаркопения (ОСП). Среди гормональных факторов, которые играют ведущую роль в развитии и поддержании функционального состояния костной и мышечной ткани у женщин, необходимо выделить эстрогены. Дефицит эстрогенов в пери- и ранней постменопаузе ассоциирован с потерей минеральной плотности кости (МПК) и дегенеративными изменениями в скелетной мускулатуре. В настоящее время имеющиеся результаты исследований подтверждают протективный эффект менопаузальной гормональной терапии (МГТ) в отношении ОП. Данные, касающиеся СП, требуют проведения дополнительных исследований, и МГТ не должна быть рекомендована только лишь с целью предотвращения потери мышечной массы у женщин в постменопаузе. Подтвержденный в исследованиях анаболический эффект эстрогенов предполагает благоприятное влияние как на мышцы, так и на кости, особенно в сочетании с физическими нагрузками.

Ключевые слова: низкотравматичные переломы, риск переломов, эстрогены, менопаузальная гормональная терапия, остеосаркопения

Для цитирования: Якушевская О.В., Юренева С.В., Комедина В.И. Па-де-де остеопороза и саркопении: остеосаркопения. *Медицинский совет*. 2022;16(6):116–121. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-116-121>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A pas de deux of osteoporosis and sarcopenia: osteosarcopenia

Oksana V. Yakushevskaya✉, <https://orcid.org/0000-0002-7430-1207>, aluckyone777@gmail.com

Svetlana V. Yureneva, <https://orcid.org/0000-0003-2864-066X>, syureneva@gmail.com

Veronika I. Komedina, komedina.veronika@gmail.com

Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

The growing interest in the tandem of osteoporosis and sarcopenia is dictated by a higher level of low-traumatic fractures, disability, and mortality than against the background of individual diseases. Osteoporosis and sarcopenia are associated with aging and are characterized by a simultaneous decrease in bone and muscle mass. Osteoporosis and sarcopenia share common risk factors (genetic, endocrine, dietary and lifestyle conditions) and etiopathogenetic pathways that combine diseases into a single syndrome known as osteosarcopenia. Among the hormonal factors that play a leading role in the development and maintenance of the functional state of bone and muscle tissue, it is necessary to single out estrogens. Currently available research results confirm the protective effect of hormone replacement therapy in relation to osteoporosis. Data on sarcopenia and hormone replacement therapy require further research. Correct understanding and application of therapeutic strategies is essential in order to stop the growing wave of low-traumatic fractures.

Keywords: low-trauma fractures, fracture risk, estrogens, hormone replacement therapy, osteosarcopenia

For citation: Yakushevskaya O.V., Yureneva S.V., Komedina V.I. A pas de deux of osteoporosis and sarcopenia: osteosarcopenia. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(6):116–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-116-121>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Остеосаркопения – это термин, используемый для описания сосуществования двух хорошо известных патологий, остеопении/остеопороза и саркопении, которые широко распространены у людей старше 60 лет [1–3]. Патопфизиология СП сложна и многогранна. Снижение мышечной массы (ММ) у пожилых людей может быть связано с более низкой скоростью синтеза мышечного белка и сравнительно высокой скоростью протеолиза мышечной ткани. Микроскопическая картина характеризуется атрофией мышечных волокон II типа, утратой и замещением двигательных единиц мышц (мотонейрон + мышечные волокна) жировой и соединительной тканью. В результате отрицательный метаболизм мышечной ткани способствует снижению ее массы и силы [4].

В 2016 г. СП была признана независимым заболеванием с кодом Международной классификации болезней-10 (M62.84) [5]. В настоящее время используются только альтернативные определения данной патологии. Европейская рабочая группа по СП у пожилых людей (EWGSOP – European Working Group on Sarcopenia for Older People) установила диагностические критерии СП. Среди них для женщин – индекс аппендикулярной скелетной мускулатуры $< 5,5 \text{ кг/м}^2$ и низкая сила захвата ($< 16 \text{ кг}$) [2]. Тем не менее СП не является обязательным компонентом процесса старения. Прогрессивное снижение ММ начинается примерно в 40 лет. Потери ММ составляют около 8% за каждые 10 лет до 70 лет. После 70 лет потери ММ возрастают до 15% в год [6]. Текущая оценка распространенности СП составляет около 15% для взрослых в возрасте 65 лет и старше, после 85 лет увеличивается до 25% и более [7, 8].

ОСП является результатом взаимодействия костей и мышц, которое опосредуется различными генетическими, эндокринными, пищевыми и механическими факторами. Наиболее часто количественные и качественные изменения опорно-двигательного аппарата выявляют у женщин в период постменопаузы [9]. Утрата ММ и силы сопряжена со снижением интенсивности формирования костной ткани и последующим повышением риска низкоэнергетических переломов, особенно у женщин [3, 10]. Было показано, что высокая безжировая масса тела связана с увеличением МПК и снижением риска переломов [11].

Миосателлитные клетки, миобласты и миоциты экспрессируют рецепторы андрогенов и эстрогенов (ER и AR), в то время как рецепторы прогестерона (EP) обнаруживаются в основном в миоцитах. Экспрессия рецепторов половых гормонов в мышечных клетках играет существенную роль в регуляции их пролиферации и дифференцировки. Стероидные гормоны являются непосредственными участниками передачи сигналов через различные внутриклеточные сигнальные пути (BCP) (инсулиноподобный фактор роста, IGF-1/Akt/mTOR, MAPK, Wnt- и Notch-пути). Эффекты стероидных гормонов заключаются в подавлении экспрессии мРНК миостатина, активации MyoD и миогенина, улучшении функции митохондрий и противовоспалительном влиянии [12].

ЭСТРОГЕНЫ И КОСТНАЯ ТКАНЬ

Роль эстрогенов в развитии скелета и поддержании его функционального состояния давно установлена. Прямое геномное влияние эстрогенов основано на регуляции экспрессии генов ряда цитокинов, участвующих в костном ремоделировании, а их негеномное влияние осуществляется через ER, эффекты на иммунную систему и оксидативный стресс [13].

К основным участникам костного ремоделирования относят лиганды, родственные фактору некроза опухолей (ФНО- α), их рецепторы – RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor, рецептор, активирующий ядерный фактор, NF- κ B), его белковый лиганд RANKL (фактор дифференцировки остеокластов), а также остеопротегерин (ОПГ, цитокин, родственный RANK) [14].

Эстрогены оказывают защитное действие на плотность костной ткани. Путем стимуляции синтеза трансформирующего фактора роста α (ТФР- α), ОПГ в остеобластах и стромальных клетках, а также снижения экспрессии RANK в остеокластах и их предшественниках эстрогены усиливают апоптоз последних. RANKL производится множеством клеток костного микроокружения (преимущественно остеоцитами) и необходим для развития и нормального функционирования остеокластов. G. Eghbali-Fatourehchi в своем исследовании продемонстрировал высокую продукцию RANKL у женщин в постменопаузе, которая сочеталась с интенсивной резорбцией кости остеокластами [15].

В основе антирезорбтивного действия эстрогенов лежит подавление синтеза цитокинов, участвующих в активации остеокластов (ИЛ-1, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-7, ФНО- α , простагландин E2). ФНО- α и ИЛ-1 β увеличивают синтез макрофагального колониестимулирующего и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего факторов, которые напрямую активируют дифференцировку предшественников остеокластов. Терапия эстрогенами сопровождается эффективным снижением ТФР- α , ИЛ-1 β и индукцией образования ТФР- β – мощного ингибитора остеокластов. Поддержание физиологического баланса костного ремоделирования эстрогенами также осуществляется за счет стимуляции ростовых факторов (инсулиноподобного фактора роста (ИПФР) и морфогенетического белка кости), экспрессии рецепторов витамина D (1,25(OH) D3), соматотропного гормона роста и прогестерона [14].

Склеростин – еще один медиатор костного метаболизма, регулируемый эстрогенами. Являясь ингибитором передачи сигналов Wnt-пути (внутриклеточный сигнальный путь дифференцировки клеток), он секретируется остеоцитами и отвечает за созревание и активность остеобластов [16]. У женщин в постменопаузе уровни сывороточного склеростина повышены в сравнении с женщинами репродуктивного возраста [17]. Остеопротективное влияние эстрогенов осуществляется также посредством регуляции продолжительности жизни зрелых остеокластов, а также активации передачи сигналов Fas-лиганда (FasL, апоптозный антиген) через ER- α остеокластов в трабекулярной кости [18].

ЭСТРОГЕНЫ И СКЕЛЕТНАЯ МУСКУЛАТУРА

Половые различия в ММ становятся заметными в подростковом возрасте. У мужчин более высокая ММ отмечается в течение всей жизни. У женщин, начиная с пубертатного возраста до менопаузального перехода включительно, масса скелетных мышц изменяется индивидуально и зависит в основном от физических нагрузок и питания. Различия в ММ остаются относительно стабильными примерно до возраста 50 лет. В исследованиях с участием людей молодого возраста не было выявлено гендерных различий в синтезе мышечного белка даже после поправки на особенности питания и физические нагрузки. Полученные результаты кажутся нелогичными в силу известного анаболического эффекта тестостерона. У женщин уровень тестостерона в 10–15 раз ниже, чем у мужчин. Можно предположить, что у молодых женщин эстрогены способны компенсировать более низкий уровень тестостерона по влиянию на мышечную ткань. СП – это клиническое состояние, тесно связанное с постменопаузой [19].

Поддержание ММ в зрелом возрасте осуществляется стволовыми клетками скелетных мышц (миосателлиты), которые активируются в ответ на мышечное повреждение/травму и обеспечивают репарацию и регенерацию тканей [20]. Старение и связанное с ним хроническое воспаление сопровождается снижением регенеративного потенциала после травмы из-за нарушения пролиферации и восполнения пула миосателлитов. Экспрессия рецепторов ER- α и ER- β стволовыми клетками подтверждает участие эстрогенов в сохранении ММ. Эстрадиол активирует созревание миосателлитных клеток путем связывания с ER (особенно ER- α) [21].

Исследования роли эстрогенов в обмене мышечных белков (синтезе и деградации) противоречивы и, вероятно, зависят от различных патофизиологических изменений, происходящих при старении [22]. В работе G. Smith было продемонстрировано более выраженное подавление синтеза мышечного белка у женщин в менопаузе по сравнению с женщинами в постменопаузе [23]. Результаты исследований исключают прямое влияние эстрогенов на синтез мышечных белков. Однако ускорение потери ММ и силы после наступления менопаузы предполагает, что дефицит эстрогенов снижает чувствительность мышечной ткани к анаболическим стимулам. Положительная динамика синтеза белка после дотации эстрогена подтверждает эту гипотезу [24]. Существует еще один модулятор массы скелетных мышц – убиквитин. Убиквитин является протеасомной системой, регулирующей баланс между синтезом и деградацией белков скелетных мышц. Эстрогены способны увеличивать экспрессию генов атрофии на модели животных, однако результаты схожих исследований на людях не подтвердили данный эффект [25].

T. Nakamura et al. продемонстрировали, что у женщин в постменопаузе на фоне терапии эстрогенами наблюдается снижение экспрессии FasL- и микроРНК-участников (miR-21 и miR-146a) сигнального пути индукции апоптоза, что подтверждает роль эстрогенов в подавлении апоптоза миофибрилл [26]. Эстрадиол способен уменьшать воспали-

тельную реакцию за счет снижения высвобождения провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6 и TNF- α), вовлеченных в прогрессирование СП [27]. Таким образом, установлено, что эстрогены активно участвуют в поддержании ММ и процессах регенерации путем регуляции активности миосателлитных клеток и способствуют повышению чувствительности мышечной ткани к анаболическим стимулам.

ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННЫХ ЭСТРОГЕНОВ НА КОСТНУЮ И МЫШЕЧНУЮ ТКАНЬ

Исследования, направленные на изучение гистоморфометрии костной ткани, продемонстрировали, что эстрогены способствуют поддержанию микроархитектоники, репарации микроповреждений и увеличению МПК. Имеются научные подтверждения того, что дефицит эстрогенов сопровождается ускорением костного обмена на 20–30%. МГТ позволяет восстановить костный обмен до пременопаузального уровня [28]. Использование МГТ в стандартных и низких дозах сопровождается не только достоверным сохранением МПК, но и в 95% случаях увеличением МПК в клинически значимых локализациях скелета (поясничный отдел позвоночника, шейка бедренной кости) у женщин в постменопаузе. Лекарственные препараты МГТ в стандартных и низких дозах имеют показание для применения в качестве лекарственных средств профилактики остеопороза. Эффективность МГТ выше у женщин с более выраженной потерей МПК и наличием факторов риска остеопороза.

Своевременное назначение МГТ эффективно предотвращает потери МПК, однако после отмены МГТ протективное действие эстрогенов на костную ткань не имеет накопительного эффекта и прекращается. Скорость потери МПК после отмены МГТ носит индивидуальный характер. Эффективность костнопротективного эффекта МГТ повышается при дополнительном назначении препаратов кальция, витамина D и физической активности. Имеются единичные исследования, доказывающие эффективность применения ультранизких доз эстрогенов у женщин в профилактике потерь МПК. Но вопрос о снижении риска остеопоротических переломов на фоне ультранизкодозированной МГТ остается дискуссионным. Использование эстрогенов с целью профилактики остеопороза характеризуется дозозависимыми эффектами [14].

В сравнительных исследованиях, включающих женщин и мужчин, невозможно проанализировать изолированное влияние отдельных половых гормонов на скелетную мускулатуру. Кроме того, в течение всего менструального цикла отмечаются колебания половых стероидов, также различаются индивидуальные уровни женских гормонов. В обзоре M. Hansen, посвященном влиянию экзогенных эстрогенов на метаболизм миофибриллярных белков, было показано, что использование прогестерона было ассоциировано с увеличением синтеза мышечных белков на 50%, терапия эстрогенами не влияла на их синтез [19]. Систематический обзор и метаанализ A. Javed, касающиеся влияния МГТ на ММ у женщин в климактерическом периоде, не подтвердили значимого положительного влияния на массу аппен-

дикулярных мышц, измеренную с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии [29]. Тем не менее эстрогены способны замедлять деградацию мышечного белка и/или повышать чувствительность мышечной ткани к анаболическим гормональным стимулам. У женщин в постменопаузе наблюдается положительная связь между уровнем эстрадиола в сыворотке крови и ММ/силой [19]. Исследование, включавшее тринадцать пар монозиготных близнецов в постменопаузе, показало, что использование МГТ в течение 1 года было ассоциировано с большей ММ и скоростью ходьбы, чем в контрольной группе [30].

В рандомизированном контролируемом исследовании площадь поперечного сечения мышц была выше (6,3%) после 12-месячного приема МГТ по сравнению с контрольной группой (0,7%), что подтверждает положительный баланс метаболизма мышечного белка на фоне МГТ [31]. В другой работе был продемонстрирован антиоксидантный и стабилизирующий эффект эстрогенов на сарколемму с последующим увеличением сократительных свойств скелетных мышц и их защитой от каких-либо повреждений [19].

В исследовании S. Kim на фоне использования МГТ длительностью более 13 мес. отмечалась меньшая частота саркопении среди женщин. Однако суммарная эффективность МГТ оказалась небольшой и составила 5%. Авторы подчеркивают, что подобный уровень прироста ММ можно легко достичь с помощью физических упражнений или их комбинации с МГТ [32]. D. Lowe et al. в результате проведенного метаанализа сделали вывод о том, что эстрогены способствуют увеличению мышечной силы за счет качественных изменений в мышцах, улучшающих метаболизм миозина [33].

Однако не все исследования согласуются с этими результатами. В обзоре A. Geraci указано [27], что МГТ способствовала предотвращению потери массы скелетных мышц. По мнению авторов, необходимо учитывать побочные эффекты МГТ. По этим причинам МГТ не следует рекомендовать в качестве средства для предотвращения СП. Физические упражнения более эффективно замедляют развитие ОСП [34]. В исследованиях, где МГТ назначали в сочетании с силовыми нагрузками, получено более выраженное повышение синтеза миофибриллярных белков, чем при использовании МГТ без физических нагрузок [35].

Ведущие международные сообщества, занимающиеся проблемами менопаузы, сформировали следующие рекомендации.

IMS (International Menopause Society), NAMS (North American Menopause Society), IOF (International Osteoporosis Foundation):

■ Назначение МГТ возможно с целью профилактики остеопороза, женщинам с риском переломов в возрасте до 60 лет или в течение 10 лет после менопаузы [36–39].

ICFSR (International Conference on Frailty & Sarcopenia Research):

■ Терапия первой линии саркопении должна включать в себя многокомпонентную программу по оптимизации физической активности. Белковые добавки рекомендованы при недостаточном питании. МГТ не следует рассматривать в качестве средства терапии саркопении. Однако установлено благоприятное влияние МГТ на мышечную ткань [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные об общности патофизиологических звеньев ОП и СП должны лечь в основу разработки потенциальных методов коррекции ОСП. Правильное понимание и применение терапевтических стратегий необходимо для того, чтобы остановить нарастающую волну низкоэнергетических переломов. Эстрогены играют решающую роль в поддержании оптимального физиологического состояния костей и скелетных мышц у женщин. Практика использования эстрогенов для профилактики потери МПК и снижения риска переломов у пациенток высокого риска уже давно применяется и отражена в клинических рекомендациях ведущих международных и отечественных сообществ, занимающихся проблемами менопаузы и остеопороза [14]. Исследования по изучению эффективности использования эстрогенов с целью коррекции функционального состояния скелетных мышц у женщин показали многообещающие результаты, однако необходимы дополнительные крупномасштабные исследования.

Терапия эстрогенами не сопровождается клинически значимым нарастанием ММ, однако последние способствуют сохранению качественных и структурных характеристик мышечной ткани, эффективно протектируют возрастные дегенеративные изменения скелетной мускулатуры. Структурные перестройки, происходящие в мышечных волокнах на фоне МГТ, способствуют увеличению мышечной силы и скорости ходьбы, а также улучшению координации положения тела в пространстве. Усиление ответа скелетных мышц на анаболические стимулы при приеме МГТ обеспечивает дополнительные преимущества от физических упражнений и может использоваться в рамках коррекции других менопаузальных расстройств.

Залогом эффективности профилактических мероприятий является их своевременное проведение. Данный постулат уместен в отношении назначения МГТ. Принцип «терапевтического окна» (назначение МГТ в течение первых 10 лет после наступления менопаузы и в возрасте до 60 лет) позволяет максимально купировать проявления и последствия дефицита эстрогенов. Своевременный старт МГТ, а также последовательное ведение пациенток с менопаузальными расстройствами обеспечивает линейка комбинированных препаратов, включающих 17β-эстрадиол с дидрогестероном. Различные схемы биоидентичных эстрогенов и ретроизомера прогестерона (дидрогестерона), который характеризуется метаболически нейтральным влиянием, адаптирует МГТ к различным стадиям репродуктивного старения с учетом возраста женщин. Комбинация используется в соотношении 1:10 для женщин в постменопаузе. Широкий выбор режима и дозы лекарственных препаратов МГТ позволяет индивидуализировать терапию, эффективно проводить профилактику необратимых изменений со стороны костной/мышечной ткани и сопровождать пациентку от ранних проявлений дефицита эстрогенов до поздней постменопаузы. 

Поступила / Received 12.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 14.02.2022
Принята в печать / Accepted 14.02.2022

Список литературы / References

- Barnsley J., Buckland G., Chan P.E., Ong A., Ramos A.S., Baxter M. et al. Pathophysiology and treatment of osteoporosis: challenges for clinical practice in older people. *Ageing Clin Exp Res.* 2021;33(4):759–715. <https://doi.org/10.1007/s40520-021-01817-y>.
- Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., Cederholm T. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>.
- Inoue T., Maeda K., Nagano A., Shimizu A., Ueshima J., Murotani K. et al. Related Factors and Clinical Outcomes of Osteosarcopenia: A Narrative Review. *Nutrients.* 2021;13(2):291. <https://doi.org/10.3390/nu13020291>.
- Keller K. Sarcopenia. *Sarkopenie Wiener medizinische Wochenschrift.* 2019;169:157–172. <https://doi.org/10.1007/s10354-018-0618-2>.
- Anker S.D., Morley J.E., von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7(5):512–514. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12147>.
- Curtis E., Litwic A., Cooper C., Dennison E.J. Determinants of Muscle and Bone Aging. *J Cell Physiol.* 2015;230(11):2618–2625. <https://doi.org/10.1002/jcp.25001>.
- O'Caioimh R., Galluzzo L., Rodríguez-Laso Á., Van der Heyden J., Ranthoff A.H., Lamprini-Koula M. et al. Prevalence of frailty at population level in European ADVANTAGE Joint Action Member States: a systematic review and meta-analysis. *Ann Ist Super Sanita.* 2018;54(3):226–238. https://doi.org/10.4415/ann_18_03_10.
- He B., Ma Y., Wang C., Jiang M., Geng C., Chang X. et al. Prevalence and Risk Factors for Frailty among Community-Dwelling Older People in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr Health Aging.* 2019;23(5):442–450. <https://doi.org/10.1007/s12603-019-1179-9>.
- Sipilä S., Törmäkangas T., Sillanpää J., Aukee P., Kujala U.M., Kovanen V., Laakkonen E.K. Muscle and bone mass in middle-aged women: role of menopausal status and physical activity. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2020;11(3):698–709. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12547>.
- Hong A.R., Kim S.W. Effects of resistance exercise on bone health. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2018;33(4):435–444. <https://doi.org/10.3803/EnM.2018.33.4.435>.
- Kaji H. Linkage between muscle and bone: common catabolic signals resulting in osteoporosis and sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2013;16(3):272–277. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32835fe6a5>.
- Huang L.T., Wang J.H. The Therapeutic Intervention of Sex Steroid Hormones for Sarcopenia. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:739251. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.739251>.
- Heino T.J., Chagin A.S., Säwendahl L. The novel estrogen receptor G-protein-coupled receptor 30 is expressed in human bone. *J Endocrinol.* 2008;197(2):R1–K6. <https://doi.org/10.1677/JOE-07-0629>.
- Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., Дедов И.И., Дзеранова Л.К., Драпкина О.М. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Остеопороз и остеопатия.* 2021;24(2):4–47. <https://doi.org/10.14341/osteo12930>.
- Belaya Z.E., Belova K.Yu., Biryukova E.V., Dedov I.I., Dzeranova L.K., Drapkina O.M. et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2021;24(2):4–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo12930>.
- Kearns A.E., Khosla S., Kostenuik P.J. Receptor activator of nuclear factor κ B ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev.* 2008;29(2):155–192. <https://doi.org/10.1210/er.2007-0014>.
- Drake M.T., Khosla S. Hormonal and systemic regulation of sclerostin. *Bone.* 2017;96:8–17. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.12.004>.
- Mirza F.S., Padhi I.D., Raisz L.G., Lorenzo J.A. Serum sclerostin levels negatively correlate with parathyroid hormone levels and free estrogen index in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1991–1997. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2283>.
- Weivoda M.M., Ruan M., Hachfeld C.M., Pederson L., Howe A., Davey R.A. et al. Wnt Signaling Inhibits Osteoclast Differentiation by Activating Canonical and Noncanonical cAMP/PKA Pathways. *J Bone Miner Res.* 2016;31(1):65–75. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2599>.
- Hansen M. Female hormones: do they influence muscle and tendon protein metabolism? *Proc Nutr Soc.* 2018;77(1):32–41. <https://doi.org/10.1017/S0029665117001951>.
- Forcina L., Miano C., Pelosi L., Musarò A. An overview about the biology of skeletal muscle satellite cells. *Curr Genomics.* 2019;20(1):24–37. <https://doi.org/10.2174/1389202920666190116094736>.
- Collins B.C., Arpke R.W., Larson A.A., Baumann C.W., Xie N., Cabelka C.A. et al. Estrogen Regulates the Satellite Cell Compartment in Females. *Cell Rep.* 2019;28(2):368–381.e6. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.06.025>.
- Collins B., Laakkonen E., Lowe D. Aging of the musculoskeletal system: How the loss of estrogen impacts muscle strength. *Bone.* 2019;123:137–144. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.03.033>.
- Smith G.I., Yoshino J., Reeds D.N., Bradley D., Burrows R.E., Heisey H.D. et al. Testosterone and progesterone, but not estradiol, stimulate muscle protein synthesis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):256–265. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2835>.
- Hansen M., Skovgaard D., Reitelsheder S., Holm L., Langbjerg H., Kjaer M. Effects of estrogen replacement and lower androgen status on skeletal muscle collagen and myofibrillar protein synthesis in postmenopausal women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012;67(10):1005. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls007>.
- Bilodeau P., Coyne E., Wing S. The ubiquitin proteasome system in atrophying skeletal muscle: roles and regulation. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2016;311(3):C392–C403. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00125.2016>.
- Kangas R., Pöllänen E., Rippo M.R., Lanzarini C., Prattichizzo F., Niskala P. et al. Circulating miR-21, miR-146a and Fas ligand respond to postmenopausal estrogen-based hormone replacement therapy—a study with monozygotic twin pairs. *Mech Ageing Dev.* 2014;143–144:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2014.11.001>.
- Geraci A., Calvani R., Ferri E., Marzetti E., Arosio B., Cesari M. Sarcopenia and Menopause: The Role of Estradiol. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:682012. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.682012>.
- Юренева С.В., Якушевская О.В. Перименопауза – золотое время для профилактики заболеваний, ассоциированных с возрастом. *Эффективная фармакотерапия.* 2021;17(13):36–45. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/perimenopauza_zolotoe_vremya_dlya_profilaktiki_zabolevaniy_assotsirovannykh_s_vozrastom.html.
- Yureneva S.V., Yakushevskaya O.V., Komedina V.I. Perimenopause is a golden time for the prevention of age-related diseases. *Effective Pharmacotherapy.* 2021;17(13):36–45. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/perimenopauza_zolotoe_vremya_dlya_profilaktiki_zabolevaniy_assotsirovannykh_s_vozrastom.html.
- Javed A.A., Mayhew A.J., Shea A.K., Raina P. Association Between Hormone Therapy and Muscle Mass in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019;2(8):e1910154. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.10154>.
- Ronkainen P.H., Kovanen V., Alén M., Pöllänen E., Palonen E.M., Ankarberg-Lindgren C. et al. Postmenopausal hormone replacement therapy modifies skeletal muscle composition and function: a study with monozygotic twin pairs. *J Appl Physiol.* 2009;107(1):25–33. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.91518.2008>.
- Sipilä S., Taaffe D.R., Cheng S., Puolakka J., Toivanen J., Suominen H. Effects of hormone replacement therapy and high-impact physical exercise on skeletal muscle in post-menopausal women: a randomized placebo-controlled study. *Clin Sci (Lond).* 2001;101(2):147–157. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11473488>.
- Kim S.W., Kim R. The association between hormone therapy and sarcopenia in postmenopausal women: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2008–2011. *Menopause.* 2020;27(5):506–511. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001509>.
- Lowe D., Baltgalvis K., Greising S. Mechanisms behind estrogen's beneficial effect on muscle strength in females. *Exerc Sport Sci Rev.* 2010;38(2):61–67. <https://doi.org/10.1097/JES.0b013e3181d496bc>.
- Cariati I., Bonanni R., Onorato F., Mastrogregori A., Rossi D., Iundusi R. et al. Role of Physical Activity in Bone-Muscle Crosstalk: Biological Aspects and Clinical Implications. *J Funct Morphol Kinesiol.* 2021;6(2):55. <https://doi.org/10.3390/jfmk6020055>.
- Pöllänen E., Fey V., Törmäkangas T., Ronkainen P.H., Taaffe D.R., Takala T. et al. Power training and postmenopausal hormone therapy affect transcriptional control of specific co-regulated gene clusters in skeletal muscle. *Age (Dordr).* 2010;32(3):347–363. <https://doi.org/10.1007/s11357-010-9140-1>.
- Baber R.J., Panay N., Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016;19(2):109–150. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>.
- de Villiers T.J., Goldstein S.R. Update on bone health: the International Menopause Society White Paper 2021. *Climacteric.* 2021;24(5):498–504. <https://doi.org/10.1080/13697137.2021.1950967>.
- Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2021;28(9):973–997. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001831>.
- Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteop Int.* 2019;30(1):3–44. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>.
- Dent E., Morley J.E., Cruz-Jentoft A.J., Woodhouse L., Rodríguez-Mañas L., Fried L.P. Physical Frailty: ICFSR International Clinical Practice Guidelines for Identification and Management. *J Nutr Health Aging.* 2019;23(9):771–787. <https://doi.org/10.1007/s12603-019-1273-z>.

Информация об авторах:

Оксана Владимировна Якушевская, к.м.н., врач акушер-гинеколог, онколог, научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; aluckyone777@gmail.com

Светлана Владимировна Юренева, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; syureneva@gmail.com

Комедина Вероника Игоревна, акушер-гинеколог, аспирант отделения гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; komedina.veronika@gmail.com

Information about the authors:

Oksana V. Yakushevskaya, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-gynecologist, Oncologist, Researcher, Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; aluckyone777@gmail.com

Svetlana V. Yureneva, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; syureneva@gmail.com

Veronika I. Komedina, Obstetrician-gynecologist, Postgraduate Student, Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; komedina.veronika@gmail.com