

УДК [616.71-07.234:612.017]:577.175.5+615/357

Э.А. Майлян, Ю.А. Подольская, А.С. Прилуцкий, О.А. Трунова, А.Э. Багрий

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

## МЕХАНИЗМЫ КОМОРБИДНОСТИ АЛЛЕРГИИ И ОСТЕОПОРОЗА

Остеопороз – костная патология, связанная с метаболическими нарушениями, при которой отмечается снижение минеральной плотности кости, а также патологическое изменение ее микроархитектоники. Снижение прочности кости при остеопорозе приводит к высокому риску переломов [1-3]. Остеопороз занимает одно из первых мест среди патологий, которые имеют высокую распространенность и значимость для здоровья человека, уступая только сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям, а также сахарному диабету. Сейчас в мире более 250 млн людей страдают от остеопороза, при этом количество случаев продолжает расти.

Высокие показатели распространенности остеопороза и обусловленных заболеванием низкоэнергетических переломов характерны для различных регионов и стран мира, в том числе и для Российской Федерации [4]. Согласно данным Ярикова А.В. и соавт., за последние 14 лет количество случаев остеопороза на территории России увеличилось в 3,5 раза. С одной стороны, это подтверждает объективный рост заболеваемости этой патологией костной системы, а с другой стороны, это свидетельствует о совершенствовании диагностических мероприятий и увеличении выявляемости патологии среди населения [5]. По прогнозам Лесняк О.М. и соавт. к 2035 году количество диагностированных случаев остеопороза может достигнуть 159 тыс. случаев в год [6].

В последние годы в медицинской практике все чаще используется термин «коморбидность» остеопороза, который предполагает наличие у пациента одновременно двух и более патогенетически взаимосвязанных заболеваний [7]. Эти заболевания способны влиять друг на друга, в частности, обуславливать более быстрое развитие остеопороза и более тяжелые его проявления. Среди таких заболеваний можно выделить эндокринные расстройства, ревматические заболевания, онкологическую патологию и т.д. Каждое из этих состояний в силу своих патогенетических механизмов и/или особенностей терапии способствует потере минераль-

ной плотности кости и нарушению ее микроархитектоники. Необходимо отметить, что в последние годы были выполнены ряд исследований, которые подтверждают также связь остеопороза с аллергическими заболеваниями [8].

Аллергия является широко распространенной патологией во всем мире. К аллергическим заболеваниям относят бронхиальную астму (БА), атопический дерматит, аллергический ринит, ангионевротический отек, поллиноз и т.д. Статистические данные Всемирной Организации Здравоохранения показывают, что до 25% городского населения в промышленно развитых регионах страдает от аллергических заболеваний [9]. Около 348 миллионов человек в мире имеет БА [10]. Согласно данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, распространенность бронхиальной астмы в России составляет 7% от общего числа населения. Аллергический ринит отмечается у 4-32% населения земного шара, у 10-24% граждан Российской Федерации [11]. Высокую распространенность имеют также и такие аллергические патологии, как крапивница и атопический дерматит, доля которых среди кожных заболеваний составляет соответственно до 20% и 40% [12, 13]. Согласно официальным данным в России атопический дерматит диагностируется у 1290 человек на 100 тыс. населения [14].

Необходимо отметить, что в последние годы стали появляться доказательства возможной роли аллергической патологии в развитии ОП. Подтверждением этому являются выводы, сделанные рядом исследователей, в том числе Holgate S.T. и соавт. [15], Nachshon L. и соавт. [16], Wu C.Y. и соавт. [17], Lowe K.E. и соавт. [18].

В связи с этим целью настоящего обзора явился анализ зарубежных и отечественных научных публикаций, посвященных изучению механизмов, обуславливающих взаимосвязь аллергических заболеваний с остеопорозом, и де-

тально рассмотреть роль глюкокортикостероидов в развитии патологии костной ткани.

При подготовке работы использовались научные публикации, вышедшие в период 2009–2023 гг., представленные в электронных базах eLIBRARY, PubMed, PubMedCentral, GoogleScholar на английском и русском языках. Поиск выполняли по ключевым словам: остеопороз, аллергия, глюкокортикоиды, бронхиальная астма, цитокины, система RANKL/RANK/OPG, osteoporosis, allergies, glucocorticoids, bronchial asthma, cytokines, RANKL/RANK/OPG system и т.д.

Отбор для анализа проводили только среди полнотекстовых оригинальных статей с результатами исследований, а также систематических обзоров. Всего было найдено и изучено 367 статей. После тщательного анализа имеющейся информации для аналитического обзора была использована 41 публикация.

### Ассоциации аллергических заболеваний с остеопорозом

В последние годы стали появляться доказательства возможной связи аллергической патологии с остеопорозом [8]. В частности, ассоциацией с патологией костной системы характеризуется БА. Ранее считалось, что данная ассоциация обусловлена воздействием на метаболизм костной ткани лекарственных средств, которые используются для лечения пациентов с БА. В первую очередь речь шла о глюкокортикостероидных препаратах. Однако имеются исследования, результаты которых демонстрируют, что на развитие остеопороза влияют не только препараты, назначаемые для лечения БА. Так, Holgate S.T. и соавт. [15] в своей работе показали, что БА ассоциируется с увеличением риска развития остеопороза в 1,74 раза (95% ДИ 1,55–1,94;  $p < 0,001$ ). При этом как проводимая терапия БА (ОШ=1,43; 95% ДИ 1,10–1,86;  $p = 0,008$ ), так и отсутствие лечения (ОШ=1,96; 95% ДИ 1,66–2,31;

$p < 0,001$ ) не оказывало значительного влияния на выраженность ассоциации между БА и костной патологией.

Обнаружены также ассоциации остеопороза и с другой аллергической патологией. Так, у пациентов с IgE-опосредованной аллергией на молочный белок достаточно часто, в 27% случаев, со временем развивается остеопеническое состояние, чего не отмечается у лиц аналогичного возраста без аллергии [16]. Развитию заболевания костной системы может способствовать и аллергия на продукты с высоким содержанием витамина D (отдельные сорта рыб, черная икра, грибы, молоко, обогащенное витамином D, и т.д.). Исключение таких продуктов из рациона питания увеличивает риск формирования дефицита витамина D, играющего важную роль в метаболизме костной ткани [19].

Атопический дерматит также провоцирует развитие остеопороза. Тайские исследователи Wu C.Y. и соавт. [17] утверждают, что в группе пациентов с атопическим дерматитом заболеваемость остеопорозом встречается достоверно чаще, превышая аналогичный показатель в контрольной группе в 4,72 раза. Lowe K.E. и соавт. [18] также отмечают достоверную связь ( $p < 0,05$ ) между наличием у пациентов атопического дерматита и снижением минеральной плотности кости, увеличением риска переломов отдельных костей скелета.

G. Shalom и соавт. [20] провели исследование с целью оценки связи между хронической крапивницей и остеопорозом. В ходе исследования было выявлено, что для пациентов с хронической крапивницей характерен более высокий риск развития остеопороза (ОШ=1,23; 95% ДИ 1,10–1,37;  $p < 0,001$ ).

### Причины коморбидности аллергии и остеопороза

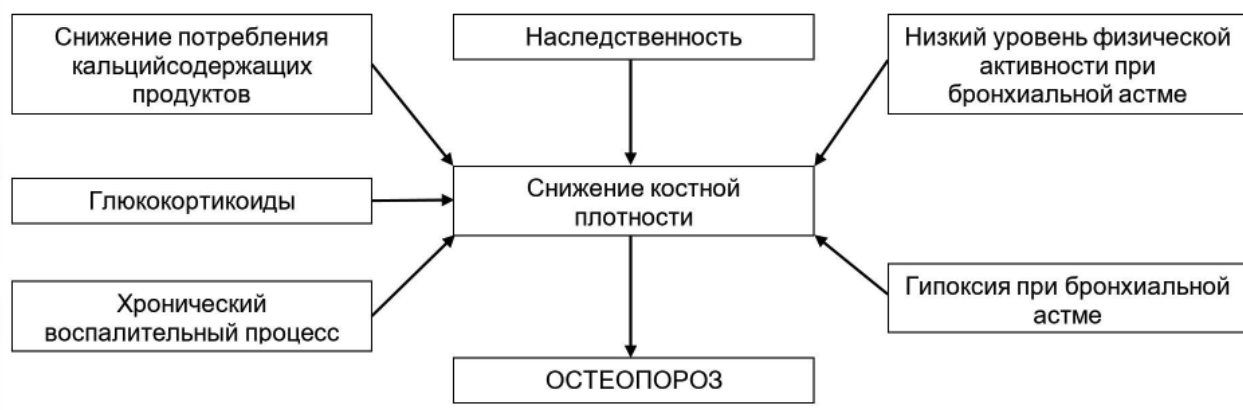


Рис. Факторы, влияющие на развитие остеопороза при аллергических заболеваниях.

Механизмы, способствующие развитию остеопороза при аллергии, изучены не до конца. Имеющиеся к настоящему времени результаты исследований свидетельствуют о возможном наличии нескольких этиопатогенетических факторов, которые обуславливают ассоциацию аллергического процесса с развитием патологии костной ткани (см. рис.).

Остеопороз является типичной полигенной патологией. Ключевую роль в этиопатогенезе заболевания отводят генетическому фактору. Установлено, что до 60-90% случаев остеопороза обусловлено генетической предрасположенностью [21, 22]. В связи с этим риск развития остеопороза значительно увеличивается у лиц, имеющих ближайших родственников со снижением плотности кости и переломами при минимальной травме.

Наряду с генетической составляющей в этиопатогенезе заболевания существенную роль играют и негенетические факторы. Таких факторов, которые способствуют фенотипическому проявлению генетической предрасположенности к остеопорозу, достаточно много (женский пол, менопауза, низкая масса тела, дефицит витамина D и кальция, гиподинамия, недостаточное питание, курение и т.д.).

К негенетическим факторам можно отнести и назначение безмолочной диеты больным с аллергической непереносимостью молока и молочных продуктов [23]. Такая диета приводит к значительному снижению алиментарного потребления кальция, необходимого для образования кости, вследствие чего повышается риск остеопороза.

Низкий уровень физической активности, гиподинамия, характерные для некоторых аллергических заболеваний, например, для тяжелой формы БА, также могут быть причиной наличия взаимосвязи между аллергией и остеопорозом. Снижение механической нагрузки на костные структуры сочетается с угнетением анаболических процессов в костной ткани, подавлению активности остеобластов и формированию, в конечном итоге, остеопоротических нарушений [24].

Негативное влияние на костную ткань оказывает также системный хронический воспалительный процесс, который сопровождается любутой патологией, связанную с реакциями гиперчувствительности [25]. В ходе системного воспаления при аллергии увеличивается продукция таких провоспалительных цитокинов, как IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-17 и т.д., которые обладают свойством как непосредственно стимулировать активность остеокластов, так и опосредованно повышать функцию остеокластов че-

рез усиление синтеза лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа-B (RANKL), вызывая дисбаланс в системе OPG/RANK/RANKL, что приводит к увеличению резорбции кости и уменьшению ее прочности [25-28].

На костную ткань может оказывать воздействие прием отдельных лекарственных средств, используемых в терапии аллергических заболеваний. При обследовании пациентов пожилого возраста (более 60 лет) показано, что прием антагонистов рецепторов гистамина 1 типа (H1RA) увеличивает плотность кости в зоне шейки бедра (0,74 г/см<sup>2</sup> против 0,72 г/см<sup>2</sup>; p=0,037), в то время как прием антагонистов рецепторов гистамина 2 типа (H2RA) приводит к ее снижению (0,69 г/см<sup>2</sup> против 0,72 г/см<sup>2</sup>; p=0,003) [29]. Данные результаты указывают на возможное благоприятное влияние блокаторов H1-гистаминовых рецепторов на плотность кости и риск развития остеопороза. Однако механизм действия как H1RA, так и H2RA на ремоделирование костей у человека остается неясным.

Особенно выражены неблагоприятные эффекты на костную ткань у часто назначаемых при аллергии препаратов глюкокортикостероидов, которые нарушают физиологический баланс между функцией остеобластов и остеокластов и усиливают резорбцию костной ткани.

#### **Ятрогенная коморбидность остеопороза, обусловленная приемом препаратов глюкокортикостероидов больными с аллергией**

Глюкокортикостероиды (ГКС) широко применяются в лечении различных заболеваний. По оценкам исследований Compston J. и соавт. [30], 1-2% населения мира получают длительную пероральную терапию вышеуказанными препаратами. ГКС вызывают целый ряд побочных эффектов и осложнений, включая метаболические аномалии, нарушение синтеза половых гормонов. Прием ГКС является наиболее распространенной причиной вторичного остеопороза. Негативные последствия избытка глюкокортикостероидов на скелет известны уже более 80 лет. Показано, что потеря плотности костной ткани наблюдается уже через 3-6 месяцев непрерывной пероральной терапии глюкокортикостероидами [30]. Причем, эффекты воздействия ГКС на плотность кости и показатели риска переломов зависят не только от длительности приема препаратов, но также и от пути поступления в организм, дозы препаратов.

Часто используемыми формами ГКС при лечении аллергических заболеваний являются пероральные и ингаляционные. В частности, препараты глюкокортикостероидных гормонов в виде ингаляционных форм или средств для системного воздействия часто назначаются боль-

ным с БА. Показано, что прием кортикостероидов при лечении БА увеличивает риск развития ОП [31]. При этом очень важным является тот факт, что вероятность остеопороза возрастет как при приеме пероральных форм препаратов (ОШ = 2,13; 95% ДИ 1,15-3,93), так и ингаляционных средств (ОШ = 2,05; 95% ДИ 1,27-3,31). Наличие у больного БА и прием кортикостероидов для лечения обуславливает рост частоты вертебральных переломов в 2,6 раза.

Механизмы, посредством которых ГКС повышают риск развития остеопороза, разнообразны и включают воздействие на различные системы организма. Эти механизмы условно можно разделить на прямые и непрямые. К прямым механизмам относится снижение выработки гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). Прямое воздействие ГКС на клетки костной системы происходит через влияние на Wnt-сигнальный путь и экспрессию склеростина, костные морфогенетические белки (BMP), цитокиновую систему RANKL/RANK/OPG.

Так, доказано, что избыток глюкокортикоидов ингибирует Wnt-сигнальный путь в мезенхимальных клетках-предшественниках, что приводит к превалированию их дифференцировки в адипоциты, а не в остеобласты [30]. В экспериментальных исследованиях на мышах установлено, что ГКС ослабляют дифференцировку остеобластов у мышей *in vitro*, снижая при этом экспрессию Wnt7b и Wnt10. Одновременно высокие дозы ГКС усиливают экспрессию ингибиторов сигнального пути Wnt, таких как dickkopf-1 (DKK1), SFRPs, Wif1 и склеростин. Эти данные указывают на то, что ГКС могут вызывать нарушения в сигнальном пути Wnt в клетках костной ткани, следствием чего является развитие патологии костной ткани, в том числе остеопороза [32].

Костные морфогенетические белки (BMP), как и Wnt-белки, также играют важную роль в регуляции остеогенной и адипогенной дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток. BMP – это кислые гликопротеины с сильными остеогенными свойствами, которые направленно способствуют дифференцировке мезенхимальных клеток в остеобласты. Они участвуют не только в процессах созревания остеобластов, но также влияют и на дифференцировку, пролиферацию остеокластов и хондроцитов [33]. Было установлено, что глюкокортикоиды подавляют экспрессию гена BMP2, и тем самым замедляют дифференцировку остеобластов. В клетках преостеобластов глюкокортикоиды также повышают экспрессию гена антагониста BMP2, что

также приводит к нарушению дифференцировки остеобластов [32].

Необходимо отметить, что глюкокортикоиды индуцируют апоптоз остеоцитов, которые играют важную роль в ремоделировании кости, вследствие чего снижается целостность кости и увеличивается риск переломов. Избыток глюкокортикоидов индуцирует выработку остеоцитами склеростина и белка Dickkopf-1 (DKK1), которые подавляют сигнальный путь Wnt. Развивающаяся при этом активация рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом гамма (PPAR $\gamma$ ), приводит к преимущественной дифференцировке мезенхимальных предшественников в адипоциты, а не в остеобласты [34].

К настоящему времени установлено влияние препаратов ГКС на функционирование цитокиновой системы RANKL/RANK/OPG – элемента гуморальной регуляции костного ремоделирования и важного звена гомеостаза костной ткани [35]. Эта система участвует в активации NF- $\kappa$ B-сигнального пути и остеокластогенеза. Формирование на остеокластах и их клетках-предшественниках комплекса RANKL со своим специфическим рецептором (RANK) ведет к повышению активности генов, которые детерминируют тартрат-устойчивую кислую фосфатазу, катепсин К и другие молекулы, которые играют важную роль в обеспечении функции остеокластов и отражают их активность [26, 27, 36, 37]. Поэтому образование комплекса RANKL-RANK сопровождается мощной стимуляцией функции остеокластов – увеличивается их активность, а апоптоз, наоборот, уменьшается. Учитывая важнейшую регулируемую роль цитокина RANKL в созревании и дифференцировке остеокластов, становится понятным то, что увеличение продукции RANKL обуславливает повышение активности и продолжительности жизни остеокластов, усиление резорбции костной ткани, что способствует развитию остеопороза [38].

Важным компонентом цитокиновой системы RANKL/RANK/OPG является остеопротегерин – OPG [39]. OPG, также как RANKL и RANK, относится к цитокинам суперсемейства фактора некроза опухолей. Являясь растворимым «рецептором-ловушкой» для RANKL, цитокин ингибирует дифференцировку предшественников остеокластов в зрелые клетки и снижает их функциональную активность. Поэтому OPG оказывает ингибирующее влияние на процессы резорбции костной ткани, предупреждая развитие остеопороза.

Различными клиническими исследованиями глюкокортикоидиндуцированного остеопороза показана критическая взаимосвязь изменений в системе RANK/RANKL/OPG со степенью

костной резорбции. Доказано, что прием ГКС сопровождается усилением экспрессии RANKL [39], а в опытах *in vitro* подтверждена ингибирующая роль ГКС по отношению к продукции OPG [40]. Таким образом, прием пациентами ГКС сопровождается достоверным повышением индекса RANKL/OPG и эти изменения прямо коррелируют как с уровнями сывороточных маркеров костной резорбции, так и соответствующих показателей в моче.

Наряду с прямыми эффектами на клетки костной ткани препараты ГКС также и путем опосредованных (непрямых) механизмов способны увеличивать риск развития остеопороза. Исследование Hua J. и соавт. [41] показали, что ГКС подавляют секрецию гормона роста (ГР) и активность инсулинового фактора роста-1 (ИФР-1). ГР оказывает многостороннее анаболическое и антикатаболическое действие на клетки и ткани организма человека, в том числе и на костную систему. Для нормального развития костей вместе с гормоном роста необходим и ИФР-1. Недавние исследования показали, что дексаметазон снижает синтез мРНК как ГР, так и ИФР-1, а также подавляет экспрессию их специфических рецепторов [41].

Кортикостероиды оказывают воздействие и на продукцию других гормонов. Избыток ГКС приводит к подавлению синтеза андростендиона надпочечниками, в результате чего снижается надпочечниковая продукция эстрогена и эстрадиола, что повышает риск развития остеопороза. После наступления менопаузы потеря костной массы становится более выраженной из-за дефицита половых гормонов, поскольку уровень эстрадиола снижается на 90%, а уровень циркулирующего тестостерона – на 25-50%. У женщин, вступающих в менопаузу, увеличивается скорость костного ремоделирования, повышается резорбция костной ткани и снижается ее синтез, что приводит к необратимой потере костной ткани [42]. Прием ГКС женщинами постменопаузального возраста усугубляет обусловленное возрастом снижение продукции половых гормонов и приводит к усилению резорбтивных процессов в костной ткани.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в последние годы появились доказательства коморбидности остеопороза и аллергии. Показано, что наличие бронхиальной астмы увеличивает риск развития остеопороза вне зависимости от получения больными противоаллергической терапии. Установлено снижение минеральной плотности кости и у больных с другой аллергической патологией – атопическим дерматитом, крапивницей и т.д. Факторы, обеспечивающие связь между остеопорозом и аллергиями многообразны. Влияние аллергического процесса на развитие остеопоротических нарушений может быть опосредовано использованием гипоаллергенной диеты при пищевой аллергии, которая может приводить к снижению поступления в организм человека кальция, витамина D и других важных для костеобразования нутриентов. Также формированию остеопороза может способствовать гиподинамия и гипоксия при бронхиальной астме.

Негативное влияние на костную ткань оказывает системный хронический воспалительный процесс, который является неотъемлемой частью патогенеза аллергических реакций и сопровождается повышением продукции таких остеокластогенных цитокинов, как IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17, TNF- $\alpha$  и др. Однозначно доказано и влияние на плотность и структуру кости препаратов, используемых в лечении аллергических заболеваний. Особенно выраженное негативное воздействие на костную ткань оказывает использование глюкокортикостероидных препаратов, которые нарушают физиологический баланс функции остеобластов и остеокластов и способствуют усилению резорбции костной ткани путем угнетения Wnt-сигнального пути, увеличения продукции склеростина и остеокластогенного цитокина RANKL, угнетения экспрессии костных морфогенетических белков и т.д.

Накопившиеся к настоящему времени данные свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований в области коморбидности остеопороза и аллергии, поиска новых патогенетических механизмов взаимодействия их между собой. Вместе с тем, уже сегодня полученные результаты могут быть успешно использованы в практических нуждах и учитываться врачами в повседневной деятельности.

Э.А. Майлян, Ю.А. Подольская, А.С. Прилуцкий, О.А. Трунова, А.Э. Багрий

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

## МЕХАНИЗМЫ КОМОРБИДНОСТИ АЛЛЕРГИИ И ОСТЕОПОРОЗА

В последние годы появились данные, свидетельствующие о наличии взаимосвязи между остеопорозом и аллергическими заболеваниями. Было продемонстрировано, что наличие бронхиальной астмы увеличивает риск развития остеопороза независимо от аллергической терапии, получаемой пациентами. Снижение минеральной плотности костной ткани также наблюдается у лиц с другими аллергическими состояниями, такими как атопический дерматит, крапивница и т.д. Факторы, лежащие в основе связи между остеопорозом и аллергией, разнообразны. Влияние аллергического процесса на развитие остеопоротических расстройств может быть опосредовано гипоаллергенной диетой в случаях пищевой аллергии, в результате чего может наблюдаться снижение потре-

бления кальция, витамина D и других необходимых питательных веществ, имеющих решающее значение для формирования костей. Также могут способствовать развитию остеопороза малоподвижный образ жизни и гипоксия, связанные с бронхиальной астмой. Негативное воздействие на костную ткань особенно заметно при применении глюкокортикостероидных препаратов больным с аллергическими заболеваниями. Воздействуя на костную ткань различными путями, глюкокортикостероиды нарушают физиологический баланс между остеобластами и остеокластами, способствуют усиленной резорбции кости.

**Ключевые слова:** остеопороз, аллергия, коморбидность.

E.A. Maylyan, Y.A. Podolskaya, A.S. Prilutsky, O.A. Trunova, A.E. Bagriy

FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk

## COMORBIDITY MECHANISMS OF ALLERGY AND OSTEOPOROSIS

In recent years, there have been studies on the relationship between osteoporosis and allergic diseases. It has been demonstrated that the presence of bronchial asthma increases the risk of osteoporosis, regardless of the allergic therapy received by patients. Decreased bone mineral density has also been observed in individuals with other allergic conditions such as atopic dermatitis and urticaria, among others. The factors underlying the link between osteoporosis and allergies are diverse. The influence of the allergic process on the development of osteoporotic disorders may be mediated by the adoption

of a hypoallergenic diet in cases of food allergies, which can lead to a reduced intake of calcium, vitamin D and other essential nutrients crucial for bone formation. In addition, sedentary lifestyle and hypoxia associated with bronchial asthma can contribute to the development of osteoporosis. The negative effect on bone tissue is particularly pronounced when using glucocorticosteroid drugs. By affecting bone tissue in various ways, glucocorticosteroids disrupt the physiological balance between osteoblasts and osteoclasts, promoting bone resorption.

**Key words:** osteoporosis, allergy, comorbidity.

## ЛИТЕРАТУРА

1. De Martinis M., Sirufo M.M., Ginaldi L. Osteoporosis: Current and Emerging Therapies Targeted to Immunological Checkpoints. *Curr Med Chem.* 2020; 27 (37): 6356-6372. doi: 10.2174/0929867326666190730113123.
2. Irelli A., Sirufo M.M., Scipioni T., De Pietro F., Pancotti A. et al. Breast cancer patients receiving denosumab during adjuvant aromatase inhibitors treatment: who are the «inadequate responders» patients to denosumab?. *J BUON.* 2020; 25 (2): 648-654.
3. Muñoz-Torres M., Aguado P., Daudén E., Carrascosa J.M., Rivera R. Osteoporosis and Psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2019; 110 (8): 642-652. doi: 10.1016/j.ad.2019.02.005.
4. Ершова О.Б., Белова К.Ю., Барышева Ю.В., Ганерт О.А., Калугина В.В., и др. Много-факторность развития остеопороза: обзор научных исследований кафедры терапии Института последипломного образования Ярославского государственного медицинского университета. *Научно-практическая ревматология.* 2016; 2: 187-190.
5. Яриков А.В., Смирнов И.И., Хомченков М.В., Перлмуттер М.Ю. и др. Остеопороз: эпидемиология, современные методы диагностики, профилактики, принципы лечения. *Амурский медицинский журнал.* 2020; 2 (30): 48-56.
6. Лесняк О.М. Баранова И.А., Белова К.Ю., Гладкова Е.Н.

## REFERENCES

1. De Martinis M., Sirufo M.M., Ginaldi L. Osteoporosis: Current and Emerging Therapies Targeted to Immunological Checkpoints. *Curr Med Chem.* 2020; 27 (37): 6356-6372. doi: 10.2174/0929867326666190730113123.
2. Irelli A., Sirufo M.M., Scipioni T., De Pietro F., Pancotti A. et al. Breast cancer patients receiving denosumab during adjuvant aromatase inhibitors treatment: who are the «inadequate responders» patients to denosumab?. *J BUON.* 2020; 25 (2): 648-654.
3. Muñoz-Torres M., Aguado P., Daudén E., Carrascosa J.M., Rivera R. Osteoporosis and Psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2019; 110 (8): 642-652. doi: 10.1016/j.ad.2019.02.005.
4. Ershova O.B., Belova K.Yu., Barysheva Yu.V., Ganert O.A., Kalugina V.V., i dr. Mnogofaktornost' razvitiya osteoporoz: obzor nauchnykh issledovaniy kafedry terapii Instituta poslediplomnogo obrazovaniya Yaroslavskego gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2016; 2: 187-190 (in Russian).
5. Yarikov A.V., Smirnov I.I., Khomchenkov M.V., Perlmutter M.Yu. i dr. Osteoporoz: epidemiologiya, sovremennye metody diagnostiki, profilaktiki, printsipy lecheniya. *Amurskii meditsinskii zhurnal.* 2020; 2 (30): 48-56 (in Russian).
6. Lesnyak O.M. Baranova I.A., Belova K.Yu., Gladkova E.N.

- и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2018; 24 (1): 155-168. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168.
7. Джоунс О., Струков В., Кислов А., Еремина Н. и др. Коморбидный остеопороз: проблемы и новые возможности диагностики (1 ч.). *Врач*. 2017; 10: 23-27.
8. Майлян Э.А., Подольская Ю.А. Ассоциации аллергических заболеваний с остеопорозом (обзор литературы). *Медико-социальные проблемы семьи*. 2022; 27 (4): 111-116.
9. Азизова К.Ш., Абдурахманова Н.Р., Курбанов А.Г., Малакаева З.А. и др. Исследование коморбидности бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2023; 1 (127): 1-4. doi: 10.23670/IRJ.2023.127.54.
10. Azizieh F., Raghupathy R., Shehab D., Al-Jarallah K., Gupta R. Cytokine profiles in osteoporosis suggest a proresorptive bias. *Menopause*. 2017; 24 (9): 1057-1064. doi: 10.1097/GME.0000000000000885.
11. Ильина Н.И., Курбачева О.М., Павлова К.С., Польшер С.А. Федеральные клинические рекомендации: Аллергический ринит. *РАЖ*. 2017; (2): 47-54.
12. Bernstein J.A., Lang D.M., Khan D.A., Craig T., Dreyfus D. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133 (5): 1270-1277.
13. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32 (5): 657-682. doi: 10.1111/jdv.14891.
14. Мельников В.Л., Рыбалкин С.Б., Митрофанова Н.Н., Агейкин А.В. Современные проявления эпидемического процесса и особенности течения атопического дерматита. *Фундаментальные исследования*. 2014; 10 (8): 1528-1531.
15. Holgate S.T., Wenzel S., Postma, D., Weiss S.T., Renz H., Sly P.D. Asthma. *Nat Rev Dis Primers*. 2015; 21 (8): 1341-1349. doi: 10.1038/nrdp.2015.25.
16. Nachshon L., Goldberg M.R., Schwartz N., Sinai T., Amitzur-Levy R. et al. Decreased bone mineral density in young adult IgE-mediated cow's milk-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134 (5): 1108-1113.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2014.06.026.
17. Wu C.Y., Lu Y.Y., Lu C.C., Su Y.F., Tsai T.H., Wu C.H. Osteoporosis in adult patients with atopic dermatitis: A nationwide population-based study. *PLoS One*. 2017; 12 (2): e0171667. doi: 10.1371/journal.pone.0171667.
18. Lowe K.E., Mansfield K.E., Delmestri A., Smeeth L., Roberts A. et al. Atopic eczema and fracture risk in adults: A population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 145 (2): 563-571. doi: 10.1016/j.jaci.2019.09.015.
19. Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Плейотропные эффекты витамина D. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; 2: 227-233. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-2-227-233.
20. Shalom G., Kridin K., Babaev M., Magen E., Tiosano S. et al. Chronic urticaria and osteoporosis: a longitudinal, community-based cohort study of 11 944 patients. *Br J Dermatol*. 2019; 180 (5): 1077-1082. doi: 10.1111/bjd.17528.
21. Майлян Э.А. Мультифакторность этиопатогенеза остеопороза и роль генов канонического WNT-сигнального пути. *Остеопороз и остеопатии*. 2015; 2: 15-19.
22. Майлян Э.А. Основы молекулярной генетики и генетические факторы риска заболеваний женщин. *Медицинский вестник Юга России*. 2016; 1: 33-40.
23. Garg N.K., Silverberg J.I. Eczema is associated with osteoporosis and fractures in adults: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135 (4): 1085-1087. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.043.
24. Zhao D., Hua R., Riquelme M.A., Cheng H., Guda T. et al. Osteocytes regulate bone anabolic response to mechanical loading in male mice via activation of integrin  $\alpha 5$ . *Bone Res*. 2022; 10 (1): 49. doi: 10.1038/s41413-022-00222-z.
- и др. Остеопороз в Россииской Федератсии: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2018; 24 (1): 155-168 (in Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168.
7. Dzhouns O., Strukov V., Kislov A., Eremina N. i dr. Komorbidnyi osteoporoz: problemy i novye vozmozhnosti diagnostiki (1 ch.). *Vrach*. 2017; 10: 23-27 (in Russian).
8. Mailyan E.A., Podol'skaya Yu.A. Assotsiatsii allergicheskikh zabolevanii s osteoporozom (obzor literatury). *Mediko-sotsial'nye problemy sem'i*. 2022; 27 (4): 111-116 (in Russian).
9. Azizova K.Sh., Abdurakhmanova N.R., Kurbanov A.G., Malakaeva Z.A. i dr. Issledovanie komorbidnosti bronkhial'noi astmy i allergicheskogo rinita u detei. *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal*. 2023; 1 (127): 1-4 (in Russian). doi: 10.23670/IRJ.2023.127.54.
10. Azizieh F., Raghupathy R., Shehab D., Al-Jarallah K., Gupta R. Cytokine profiles in osteoporosis suggest a proresorptive bias. *Menopause*. 2017; 24 (9): 1057-1064. doi: 10.1097/GME.0000000000000885.
11. Il'ina N.I., Kurbacheva O.M., Pavlova K.S., Pol'ner S.A. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii: Allergicheskii rinit. *RAZh*. 2017; (2): 47-54 (in Russian).
12. Bernstein J.A., Lang D.M., Khan D.A., Craig T., Dreyfus D. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133 (5): 1270-1277.
13. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32 (5): 657-682. doi: 10.1111/jdv.14891.
14. Mel'nikov V.L., Rybalkin S.B., Mitrofanova N.N., Ageikin A.V. Sovremennye proyavleniya epidemicheskogo protsesa i osobennosti techeniya atopicheskogo dermatita. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014; 10 (8): 1528-1531 (in Russian).
15. Holgate S.T., Wenzel S., Postma, D., Weiss S.T., Renz H., Sly P.D. Asthma. *Nat Rev Dis Primers*. 2015; 21 (8): 1341-1349. doi: 10.1038/nrdp.2015.25.
16. Nachshon L., Goldberg M.R., Schwartz N., Sinai T., Amitzur-Levy R. et al. Decreased bone mineral density in young adult IgE-mediated cow's milk-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134 (5): 1108-1113.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2014.06.026.
17. Wu C.Y., Lu Y.Y., Lu C.C., Su Y.F., Tsai T.H., Wu C.H. Osteoporosis in adult patients with atopic dermatitis: A nationwide population-based study. *PLoS One*. 2017; 12 (2): e0171667. doi: 10.1371/journal.pone.0171667.
18. Lowe K.E., Mansfield K.E., Delmestri A., Smeeth L., Roberts A. et al. Atopic eczema and fracture risk in adults: A population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 145 (2): 563-571. doi: 10.1016/j.jaci.2019.09.015.
19. Drapkina O.M., Shepel' R.N. Pleiotropnye efekty vitamina D. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2016; 2: 227-233. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-2-227-233.
20. Shalom G., Kridin K., Babaev M., Magen E., Tiosano S. et al. Chronic urticaria and osteoporosis: a longitudinal, community-based cohort study of 11 944 patients. *Br J Dermatol*. 2019; 180 (5): 1077-1082. doi: 10.1111/bjd.17528.
21. Mailyan E.A. Mul'tifaktornost' etiopatogeneza osteoporoza i rol' genov kanonicheskogo WNT-signal'nogo puti. *Osteoporoz i osteopatii*. 2015; 2: 15-19 (in Russian).
22. Mailyan E.A. Osnovy molekulyarnoi genetiki i geneticheskie faktory riska zabolevanii zhenshchin. *Meditsinskii vestnik Yuga Rossii*. 2016; 1: 33-40 (in Russian).
23. Garg N.K., Silverberg J.I. Eczema is associated with osteoporosis and fractures in adults: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135 (4): 1085-1087. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.043.
24. Zhao D., Hua R., Riquelme M.A., Cheng H., Guda T. et al. Osteocytes regulate bone anabolic response to mechanical loading in male mice via activation of integrin  $\alpha 5$ . *Bone Res*. 2022; 10 (1): 49. doi: 10.1038/s41413-022-00222-z.
25. Kumarathas I., Harsløf T., Andersen C.U., Langdahl

25. Kumarathas I., Harsløf T., Andersen C.U., Langdahl B., Hilberg O. et al. The risk of osteoporosis in patients with asthma. *Eur Clin Respir J.* 2020; 7 (1): 1763612. doi: 10.1080/20018525.2020.1763612.
26. Игнатенко Г.А., Майлян Э.А., Немсадзе И.Г., Румянцев З.С., Чурилов А.В., Глазков И.С. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани в норме и патологии. *Таврический медико-биологический вестник.* 2020; 1: 133-139. doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-1-82-87.
27. Игнатенко Г.А., Немсадзе И.Г., Минович Е.Д., Чурилов А.В., Майлян Э.А. и др. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани и патогенезе постменопаузального остеопороза. *Медицинский вестник Юга России.* 2020; 11 (2): 6-18. doi: 10.21886/2219-8075-2020-11-2.
28. Castañeda S., Garcés-Puentes M.V., Bernad Pineda M. Pathophysiology of osteoporosis in chronic inflammatory joint diseases. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2021; 13 (1): 32-38 doi: 10.4321/S1889-836X2021000100006
29. Kinjo M., Setoguchi S., Solomon D.H. Antihistamine therapy and bone mineral density: analysis in a population-based US sample. *Am J Med.* 2008; 121 (12): 1085-1091. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.06.036.
30. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine.* 2018; 61 (1): 7-16. doi: 10.1007/s12020-018-1588-2.
31. Dam T.T., Harrison S., Fink H.A., Ramsdell J., Barrett-Connor E. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Bone mineral density and fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Osteoporos Int.* 2010; 21 (8): 1341-1349. doi: 10.1007/s00198-009-1076-x.
32. Han L., Wang B., Wang R., Gong S., Chen G., Xu W. The shift in the balance between osteoblastogenesis and adipogenesis of mesenchymal stem cells mediated by glucocorticoid receptor. *Stem Cell Res Ther.* 2019; 10 (1): 377. doi: 10.1186/s13287-019-1498-0.
33. Gao Y., Chen N., Fu Z., Zhang Q. Progress of Wnt Signaling Pathway in Osteoporosis. *Bio-molecules.* 2023; 13 (3): 483. doi: 10.3390/biom13030483.
34. Cheng C.H., Chen L.R., Chen K.H. Osteoporosis Due to Hormone Imbalance: An Overview of the Effects of Estrogen Deficiency and Glucocorticoid Overuse on Bone Turnover. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (3): 1376. doi: 10.3390/ijms23031376.
35. Башкова И.Б., Мадьянов И.В. Принципы ведения пациентов с глюкокортикоидным остеопорозом. *РМЖ.* 2018; 12 (II): 99-102.
36. Майлян Э.А., Игнатенко Г.А., Резниченко Н.А. Уровни гормонов и маркеров костного обмена при постменопаузальном остеопорозе. *Медико-социальные проблемы семьи.* 2018; 1: 41-48.
37. 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.
38. Шалина М.А., Ярмолинская М.И., Абашова Е. И. Влияние гормональной терапии на костную ткань: мифы и реальность. *Журнал акушерство и женских болезней.* 2018; 3: 83-94. doi: 10.17816/JOWD67383-94
39. Миromanov A.M., Gusev K.A. Гормональная регуляция остеогенеза: обзор литературы. *Травматология и Ортопедия в России.* 2021; 27 (4): 120-130. doi: 10.21823/2311-2905-1609.
40. Герштейн Е.С., Тимофеев Ю.С., Зуев А.А., Кушлинский Н.Е. Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG и ее роль при первичных новообразованиях костей (ана-лиз литературы и собственные результаты). *Успехи молекулярной онкологии.* 2015; 2: 51-59. doi: 10.17650/2313-805X-2015-2-3-51-59.
41. Hua J., Huang J., Li G., Lin S., Cui L. Glucocorticoid induced bone disorders in children: Research progress in treatment mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)* . 2023; 14: 1119427. doi: 10.3389/fendo.2023.1119427.
42. Марченкова Л.А., Древал А.В., Полякова Е.Ю. Патогенез, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у женщин в период постменопаузы. *Эффективная фармакотерапия.* 2011; S: 10-14.
- B., Hilberg O. et al. The risk of osteoporosis in patients with asthma. *Eur Clin Respir J.* 2020; 7 (1): 1763612. doi: 10.1080/20018525.2020.1763612.
26. Ignatenko G.A., Mailyan E.A., Nemsadze I.G., Rumyantseva Z.S., Churilov A.V., Glazkov I.S. Rol' tsitokinov v remodelirovanii kostnoi tkani v norme i patologii. *Tavrisheskii mediko-biologicheskii vestnik.* 2020; 1: 133-139 (in Russian). doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-1-82-87.
27. Ignatenko G.A., Nemsadze I.G., Mirovich E.D., Churilov A.V., Mailyan E.A. i dr. Rol' tsitokinov v remodelirovanii kostnoi tkani i patogeneze postmenopauzal'nogo osteoporoza. *Meditinskii vestnik Yuga Rossii.* 2020; 11 (2): 6-18 (in Russian). doi: 10.21886/2219-8075-2020-11-2.
28. Castañeda S., Garcés-Puentes M.V., Bernad Pineda M. Pathophysiology of osteoporosis in chronic inflammatory joint diseases. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2021; 13 (1): 32-38 doi: 10.4321/S1889-836X2021000100006
29. Kinjo M., Setoguchi S., Solomon D.H. Antihistamine therapy and bone mineral density: analysis in a population-based US sample. *Am J Med.* 2008; 121 (12): 1085-1091. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.06.036.
30. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine.* 2018; 61 (1): 7-16. doi: 10.1007/s12020-018-1588-2.
31. Dam T.T., Harrison S., Fink H.A., Ramsdell J., Barrett-Connor E. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Bone mineral density and fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Osteoporos Int.* 2010; 21 (8): 1341-1349. doi: 10.1007/s00198-009-1076-x.
32. Han L., Wang B., Wang R., Gong S., Chen G., Xu W. The shift in the balance between osteoblastogenesis and adipogenesis of mesenchymal stem cells mediated by glucocorticoid receptor. *Stem Cell Res Ther.* 2019; 10 (1): 377. doi: 10.1186/s13287-019-1498-0.
33. Gao Y., Chen N., Fu Z., Zhang Q. Progress of Wnt Signaling Pathway in Osteoporosis. *Biomolecules.* 2023; 13 (3): 483. doi: 10.3390/biom13030483.
34. Cheng C.H., Chen L.R., Chen K.H. Osteoporosis Due to Hormone Imbalance: An Overview of the Effects of Estrogen Deficiency and Glucocorticoid Overuse on Bone Turnover. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (3): 1376. doi: 10.3390/ijms23031376.
35. Bashkova I.B., Madyanov I.V. Printsipy vedeniya patsientov s glyukokortikoidnym osteoporozom. *RMZh.* 2018; 12 (II): 99-102 (in Russian).
36. Mailyan E.A., Ignatenko G.A., Reznichenko N.A. Urovni gormonov i markerov kostnogo obmena pri postmenopauzal'nom osteoporoze. *Mediko-sotsial'nye problemy sem'i.* 2018; 1:41-48 (in Russian).
37. Mailyan E.A., Reznichenko N.A., Ignatenko G.A. Syvorochnyye urovni tsitokinov pri postmenopauzal'nom osteoporoze. *Krymskii zhurnal eksperimental'noi i klinicheskoi meditsiny.* 2018; 8 (1): 36-42 (in Russian).
38. Shalina M.A., Yarmolinskaya M.I., Abashova E. I. Vliyaniye gormonal'noi terapii na kostnuyu tkan': mify i real'nost'. *Zhurnal akusherstvo i zhenskikh boleznei.* 2018; 3: 83-94 (in Russian). doi: 10.17816/JOWD67383-94
39. Miromanov A.M., Gusev K.A. Gormonal'naya regulyatsiya osteogeneza: obzor literatury. *Travmatologiya i Ortopediya v Rossii.* 2021; 27 (4): 120-130. doi: 10.21823/2311-2905-1609 (in Russian).
40. Gershtein E.S., Timofeev Yu.S., Zuev A.A., Kushlinskii N.E. Ligand-retseptornaya sistema RANK/RANKL/OPG i ee rol' pri pervichnykh novoobrazovaniyakh kostei (analiz literatury i sobstvennyye rezul'taty). *Uspekhi molekulyarnoi onkologii.* 2015; 2: 51-59 (in Russian). doi: 10.17650/2313-805X-2015-2-3-51-59.
41. Hua J., Huang J., Li G., Lin S., Cui L. Glucocorticoid induced bone disorders in children: Research progress in treatment mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)* . 2023; 14: 1119427. doi: 10.3389/fendo.2023.1119427.
42. Marchenkova L.A., Dreval' A.V., Polyakova E.Yu. Patogeneza, profilaktika i lechenie glyukokortikoidnogo osteoporoza u zhenshchin v period postmenopauzy. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2011; S: 10-14 (in Russian).