



Сохранение костной ткани у женщин в пери- и постменопаузе: роль гормональной терапии

И.В. Кузнецова

Адрес для переписки: Ирина Всеволодовна Кузнецова, ms.smith.ivk@gmail.com

Старение является результатом генетических, клеточных и молекулярных изменений. Большое число факторов идентифицированы как причины или следствия ассоциированного со старением снижения функциональных и репаративных процессов в организме. Состояние костной ткани во многом обусловлено указанными изменениями. Одними из главных причин потери минеральной плотности кости считаются утрата овариальной функции и дефицит женских половых гормонов. Для устранения негативных последствий эстрогенного дефицита в период постменопаузы применяется гормональная терапия, одним из показаний к которой является остеопороз.

Ключевые слова: минеральная плотность кости, остеопороз, эстрогены, менопауза, менопаузальная гормональная терапия

Старение – это необратимое прогрессивное снижение всех физиологических функций [1–3]. Общее улучшение состояния здоровья населения, развитие медицинских технологий и другие положительные социальные сдвиги привели к тому, что лица старше 50 лет представляют сейчас самый быстро растущий сегмент общества [4].

Однако дегенеративные процессы, связанные со старением, становятся все большей проблемой не только отдельных людей, но и общества в целом. У лиц обоего пола с возрастом наблюдаются потеря мышечного тонуса, костной массы, снижение энергетического уровня, ослабление иммунитета, когнитивных функций, увеличение массы тела, которое приводит к повышению риска

развития метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний.

У женщин маркером старения служит прекращение овариальной функции, что сопровождается вазомоторными и психосоматическими симптомами и вносит дополнительный вклад в ухудшение сердечно-сосудистого, психического здоровья и развитие остеопороза [5].

Существует много гипотез причин старения и биологической основы постепенной утраты функций, в частности управляемые генами клеточные сценарии, хромосомные повреждения, нарушения репарации ДНК и укорочение теломеры [3, 6, 7]. К физиологическим причинам старения относят гормональный дисбаланс, избыточное потребление калорий, митохондриальную дисфункцию и окислительный стресс [8–10].

Рассматривая старение как мультифакторный и кумулятивный процесс, где множественные компоненты взаимодействуют друг с другом, приводя к каскаду нарушений, трудно выделить первопричину [11].

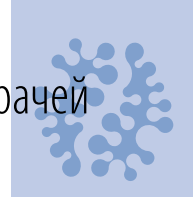
В патогенезе многих заболеваний участвуют две составляющие: генетическая предрасположенность и фенотипическая вариабельность, связанная с влияниями внешней среды. Это соответствует описанию развития менопаузального остеопороза.

Остеопороз – самая распространенная патология костей. Заболеваемость увеличивается с возрастом, в постменопаузе составляет от 13–18 до 30% случаев [12].

У каждой второй представительницы белой расы в течение жизни возникает такое осложнение остеопороза, как переломы. Риск самого серьезного исхода остеопороза – перелома шейки бедренной кости равен суммарному риску развития рака молочной железы, яичников и тела матки [13].

Остеопороз – результат воздействия предотвратимых и непродотвратимых факторов, таких как наследственность, низкая масса тела, курение, использование глюкокортикоидов, низкая физическая активность.

Наследственные факторы являются непродотвратимыми. Они ответственны за функционирование костной и других систем организма и детерминируют более чем 60% случаев развития остеопороза. Около 40%



случаев развития заболевания связаны с образом жизни и другими преобладающими, предотвратимыми факторами, которые можно и нужно преодолевать [14].

Генетические факторы на 70–80% обуславливают вариабельность минеральной плотности кости (МПК) и на 50–60% риск остеопоротических переломов [15]. Перспективным подходом определения генетической предрасположенности к остеопорозу считается выявление полиморфных вариантов генов, ассоциированных с фенотипическими признаками заболевания. Так, с полиморфными вариантами гена кальцитонина (CALCA) и рецептора кальцитонина (CTR) ассоциированы уровень МПК и риск переломов [16].

Факторы внешней среды играют важную роль в развитии остеопороза, и их коррекция является мощным ресурсом для снижения частоты остеопоротических переломов. Главные среди них – низкое потребление кальция, дефицит витамина D и недостаточная физическая активность [17]. Дополнительно обсуждается негативное влияние долгосрочной диеты с низким содержанием магния [18] и избыточной калорийности пищи. Перечисленные факторы имеют качественные характеристики, за исключением дефицита витамина D, и устанавливаются в ходе опроса пациентов об образе жизни и питания.

Витамин D считается количественным маркером. Концентрация активного метаболита витамина D – 25(OH)D в крови менее 50 нмоль/л свидетельствует о повышенном риске развития остеопороза и других патологических состояний и заболеваний, в том числе ухудшении мышечной функции, развитии сердечно-сосудистых заболеваний и образовании некоторых опухолей [19–21].

Вопросы недостаточного и избыточного питания, взаимосвязи остеопороза и низкой массы тела, остеопороза и ожирения относятся к одним из самых обсуждаемых. Однако, если ассоциация между низкой массой тела и развитием остеопороза установлена, ассоциация

между ожирением и остеопорозом вызывает сомнения. Разветвь их помогают работы, посвященные изучению гормональной функции жировой ткани, прежде всего лептина. В исследованиях *in vitro* установлено, что лептин стимулирует костеобразование, вероятно через воздействие на стромальные клетки и повышение дифференциации остеобластов с одновременным ингибированием дифференциации адипоцитов. Кроме того, он ингибирует остеокластогенез, уменьшая экспрессию рецептора активатора ядерного фактора κB (RANK) и его лиганда (RANKL) и повышая продукцию остеопротегерина (OPG) [22]. Следовательно, недостаточный эффект лептина может приводить к редукции костеобразования и увеличению костной резорбции.

Концентрация лептина коррелирует с индексом массы тела и количеством жира [23]. Данные о связи между уровнем лептина в крови и маркерами костного метаболизма или МПК противоречивы, отчасти она обусловлена гендерными особенностями. В продольном когортном исследовании уровень лептина в сыворотке крови был ассоциирован с уровнем МПК у пожилых лиц, как мужчин, так и женщин ($p < 0,01$), однако после контроля ковариантов, таких как возраст и индекс массы тела, существенная связь сохранялась только у женщин [24]. По-видимому, факторы метаболического риска имеют большее значение в женской популяции, чем в мужской, и ассоциируются с риском развития не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и остеопороза.

Низкий статус питания также способен привести к развитию остеопороза, однако его роль не следует преувеличивать. У много рожавших и длительно кормивших грудью женщин развивающихся стран риск развития остеопороза в период постменопаузы эквивалентен таковому у женщин стран Западной Европы с более высоким статусом питания и низким паритетом [25]. Данное наблюдение смещает акценты относительно значимости тех или иных факто-

ров риска развития остеопороза. По-видимому, менопауза является более значимым фактором, чем нерациональное питание и истощающее организм большое количество родов.

Очевидно, что прекращение овариальной функции у женщин вносит наиболее существенный вклад в снижение МПК. Потери костной ткани в период постменопаузы составляют 1–2% в год, к 80 годам женщины теряют половину костной массы. Причина – дефицит эстрогенов, который приводит к ускорению процессов костного метаболизма со смещением равновесия в сторону костной резорбции [26]. Несмотря на то что механизмы влияния половых гормонов на костную ткань до конца не изучены, оно несомненно, так же как главенствующая роль эстрогенов. Эстрогены регулируют метаболизм костной ткани не только у женщин, но и у мужчин. Примером такой регуляции служит описание дефекта рецептора эстрогенов у мужчин, проявляющегося резистентностью к эстрогенам, высокорослостью, открытыми эпифизарными зонами роста, продолжением роста во взрослом возрасте и остеопорозом. Такие наблюдения казуистически редки, однако они свидетельствуют о ключевой роли эстрогенов в регуляции массы костной ткани и закрытии эпифизарных зон роста вне зависимости от пола.

Эстрогены оказывают прямое и опосредованное влияние на костную ткань. Прямое воздействие подтверждается наличием специфических рецепторов на остеокластах, остеоцитах, трабекулярных активных и неактивных остеобластах, а также костных эндотелиальных клетках [27]. В функцию эстрогенов входит регуляция активности цитокинов, участвующих в процессах резорбции кости (интерлейкины 1 и 6, фактор некроза опухоли) [28]. К опосредованным механизмам воздействия относятся синтез кальцитонина, регуляция действия паратиреоидного гормона и кальцитриола, всасывание кальция в кишечнике, реабсорбция его почками [28]. Вышеуказанные эффекты поз-

эндокринология



воляют сохранять баланс образования и разрушения кости.

Все факторы риска развития остеопороза, кроме генетической предрасположенности, можно предотвращать или компенсировать. Остеопороз поддается профилактике и лечению. Однако проблема заключается в том, что заболевание длительное время протекает бессимптомно. Поэтому обследование по поводу остеопороза рекомендуется не только (и не столько) при наличии клинически выраженной потери МПК и переломов, но и как превентивная мера для определения групп лиц, которым необходима профилактика развития или прогрессирования заболевания. Назначение такого обследования часто становится зоной ответственности гинеколога, поскольку именно он является одним из наиболее посещаемых специалистов женщинами в период постменопаузы.

Обследование рекомендуется [13]:

- 1) всем женщинам старше 65 лет;
- 2) женщинам в постменопаузе, у которых произошел перелом (для подтверждения диагноза «остеопороз»);
- 3) женщинам, которые склонны начать лечение, если у них будет выявлено снижение МПК;
- 4) женщинам, длительно получающим менопаузальную гормональную терапию (для контроля ее эффективности);
- 5) женщинам в постменопаузе моложе 65 лет, у которых имеется более одного фактора риска развития остеопороза.

Среди методов определения МПК самым доступным, дающим воспроизводимые результаты и пригодным как для диагностики остеопороза, так и для оценки эффективности лечения, является двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия [13].

Результаты обследования сравнивают с данными денситометрии у здоровых женщин соответствующего возраста и расы, определяют Z-критерий – разницу между МПК пациентки и возрастной нормой и T-критерий – разницу между МПК пациентки и максимальным значением данного показателя для

женщин этой же расы. Оба показателя приводят в стандартных отклонениях (СО).

В соответствии с рекомендациями рабочей группы Всемирной организации здравоохранения для женщин белой расы диагноз «остеопороз» ставится при уменьшении МПК на 2,5 СО и более относительно пика костной массы молодых лиц здоровой популяции, диагноз «остеопения» – при T-критерии от -1 до -2,5 СО [29].

Биохимические маркеры костного метаболизма также используются в качестве предикторов переломов и для оценки эффективности терапии [30]. Однако они не позволяют оценить риск переломов, слабо коррелируют с изменением массы костной ткани. Кроме того, такое исследование дорого [13]. Поэтому эффективность терапии обычно контролируется с помощью двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии.

Терапия и профилактика остеопороза прежде всего предполагают коррекцию образа жизни. Однако повышение физической активности и правильное питание – малая и неэффективная мера.

Часто пациенткам предлагаются упражнения с нагрузкой на скелет, которые способствуют сохранению МПК: ходьба и бег обеспечивают нагрузку на позвоночник и проксимальные отделы бедренных костей, а подъем тяжестей – на руки. Физическая нагрузка укрепляет мышцы, таким образом снижается риск падений [13].

Уменьшение потребления алкоголя или полный отказ от спиртных напитков, курения и, по возможности, применения лекарственных средств, отрицательно влияющих на МПК, также необходимы пациентам группы риска развития остеопороза.

Прием препаратов кальция в период постменопаузы рекомендуется в дозе 1200 мг/сут, витамина D – в дозе 400–800 МЕ/сут.

Для профилактики развития остеопороза необходимо контролировать массу тела, причем корректироваться должна не только низкая масса тела, но и избыточная. Снижение массы тела у больных ожирением

является потенциальным индуктором синтеза адипонектина [31], что чрезвычайно важно для сохранения здоровья организма в целом и сердечно-сосудистой системы, костной ткани в частности.

Программа коррекции питания и приема микронутриентов не может быть универсальной, так как популяции с разным типом питания, уровнем дохода и характером физической активности нуждаются в специально разработанных подходах. Например, в развивающихся Юго-Восточных странах для лиц с низким уровнем дохода и социальным статусом традиционное питание оказывается достаточной мерой профилактики потери МПК [32]. Из этого следует, что экстраполяция средних норм потребления тех или иных микронутриентов, полученных в исследованиях на ограниченных популяциях, неприемлема.

Медикаментозное лечение остеопороза рекомендовано всем женщинам с T-критерием менее -2 или -1,5 СО при наличии других факторов риска развития остеопороза [13].

Наиболее часто, ввиду изученности эффектов и оптимального соотношения цены и качества, применяется алендроновая кислота, однако при наличии вазомоторных симптомов в качестве первой линии оптимальной считается менопаузальная гормональная терапия (МГТ) [33]. Преимуществами МГТ перед бисфосфонатами являются разнонаправленное действие, хорошая переносимость и более высокая приверженность лечению. Кроме того, терапия алендронатом не должна планироваться на неопределенно длительный срок, как планируется МГТ, поскольку при длительном подавлении ремоделирования костной ткани увеличивается риск патологических переломов тела бедренной кости. Наконец, высокий потенциал эстрогенов в снижении риска остеопоротических переломов позволяет рекомендовать их как средство профилактики остеопороза у пациенток с вазомоторными симптомами [34], бисфосфонаты не назначаются для профилактики переломов у пациенток группы низкого риска.



Согласно позиции Международного эндокринологического общества долговременная МГТ может назначаться для сохранения костной ткани у женщин с высоким риском переломов не только по причине наличия у них приливов жара, но и независимо от климактерических симптомов, если другие лекарственные средства плохо переносятся, или противопоказаны, или имеют неблагоприятный профиль пользы/риска [35].

Эффективность МГТ у пациенток с высоким риском развития остеопороза и его осложнений доказана рядом исследований. Так, в эпидемиологических исследованиях, проведенных в Северной Америке и Европе, у женщин наблюдалось небольшое, но существенное уменьшение частоты переломов проксимального отдела бедра, совпавшее по времени с повышением использования гормональной терапии, в то время как частота остеопоротических переломов у мужчин не менялась [36].

Популяционные исследования выявили, что МГТ препятствует снижению МПК в период постменопаузы и снижает частоту всех видов переломов, включая переломы позвонков и шейки бедренной кости – даже у женщин с низким риском таковых [35, 37, 38].

В настоящее время только МГТ имеет доказанную эффективность в отношении снижения частоты переломов у пациентов с остеопенией, что еще раз подчеркивает ее уникальный профилактический потенциал. Эти обстоятельства побудили медицинские сообщества, занимающиеся вопросами менопаузы [39], зарегистрировать профилактику остеопороза и переломов, связанных с остеопорозом, в качестве показания к применению МГТ. Расхождение рекомендаций Северо-Американского и Европейского обществ касалось возможности назначения гормональной терапии пациенткам, не предъявляющим жалоб на приливы жара (против такой концепции выступали представители Северной Америки). Этот острый момент можно обойти. Действительно, часть женщин

в пери- и постменопаузе активно не жалуется на вазомоторные симптомы, оценивая их как легко переносимые. Однако, если пациентка входит в группу повышенного риска развития остеопороза, назначение МГТ будет оправданным.

Отдать предпочтение той или иной комбинации препаратов МГТ для профилактики и лечения остеопороза не представляется возможным, поскольку основной действующей субстанцией, сохраняющей МПК, является эстрогенный компонент (клинические эффекты прогестагенов на кость пока не подтверждены результатами исследований) [40]. Вариант циклической или монофазной, стандартной или низкодозированной комбинированной терапии подбирается исходя из основных принципов назначения МГТ.

В этой связи интересна линейка препаратов «Фемостон», объединяющая 17-бета-эстрадиол 2 мг + дидрогестерон 10 мг в циклическом режиме, 17-бета-эстрадиол 1 мг + дидрогестерон 10 мг в циклическом режиме, 17-бета-эстрадиол 1 мг + дидрогестерон 5 мг в непрерывном режиме и недавно появившийся микродозированный препарат 17-бета-эстрадиол 0,5 мг + дидрогестерон 2,5 мг в непрерывном режиме [41–43].

У женщин в период перименопаузы, страдающих от тяжелых вазомоторных симптомов, наиболее приемлемым вариантом будет препарат Фемостон 2. В случае легких приливов жара можно рекомендовать прием препарата Фемостон 1, который так же, как и стандартная комбинация, способствует профилактике остеопороза.

Хотя эффекты эстрадиола в отношении профилактики остеопороза признаны дозозависимыми, накоплены факты о предотвращении потери МПК при пероральном (конъюгированные эстрогены и 17-бета-эстрадиол) и трансдермальном (17-бета-эстрадиол) применении низких доз [44].

В постменопаузе применяются низкодозированный Фемостон конти и новый ультранизкодозированный Фемостон – Фемостон мини.

На сегодняшний день принципиально важным моментом остается

В контексте безопасности терапии в отношении риска развития рака молочной железы комбинация «17-бета-эстрадиол + дидрогестерон» во всех своих вариантах имеет преимущества перед комбинациями «эстрогены + синтетические прогестины»: для препаратов МГТ, содержащих аналоги прогестерона, доказано отсутствие повышения риска развития данного онкологического заболевания

время инициации МГТ [45]. В перименопаузе, в возрасте 50–60 лет, или в течение десяти лет после наступления менопаузы преимуществу МГТ с наибольшей вероятностью перевешивают какой-либо риск, поэтому гормонотерапия может рассматриваться в качестве терапии первой линии патологических состояний, ассоциированных с эстрогенным дефицитом [46]. Начало МГТ в 60–70 лет требует оценки соотношения «польза/риск», рассмотрения возможности применения других препаратов и определения наименьшей эффективной дозы гормонов [47]. При наличии приливов жара у женщины данной возрастной группы следует выбирать монофазную низкодозированную (Фемостон конти) или ультранизкодозированную (0,5 мг 17-бета-эстрадиола) терапию. Начало МГТ после 60-летнего возраста только с целью профилактики остеопоротических переломов не рекомендуется. Не следует назначать МГТ по каким бы то ни было показаниям после 70 лет. Ограничения по продолжительности применения МГТ при условии, что она соответствует целям лечения, в настоящее время сняты. Тем не менее МГТ чаще всего планируется на срок до пяти лет, что обусловлено опасениями повышения риска развития рака молочной железы. Однако распространенность рака молочной железы и смертность от него несопоставимо меньше, чем распространенность остеопороза.



роза и его вклад в инвалидизацию и смертность от его осложнений. После прекращения гормональной терапии ее положительное влияние на МПК ослабевает. Этот процесс происходит с непредсказуемой быстротой, хотя после отмены МГТ ее эффект в снижении риска переломов в некоторой степени может сохраняться [48]. Следовательно, МГТ можно продолжить только с целью профилактики переломов, при этом необходимо учитывать другие возможные отдаленные риски. В контексте безопасности терапии в отношении риска развития рака молочной железы комбинация «17-бета-эстрадиол + дидрогесте-

рон» во всех своих вариантах имеет преимущества перед комбинациями «эстрогены + синтетические прогестины»: для препаратов МГТ, содержащих аналоги прогестерона, доказано отсутствие повышения риска развития данного онкологического заболевания [49]. Таким образом, МГТ может рассматриваться как первая линия лечения и профилактики менопаузального остеопороза. Назначение гормональных препаратов с этой целью является зарегистрированным показанием и особенно целесообразно у женщин с вазомоторными симптомами климактерического синдрома. Выбор гормонального средства

обусловлен состоянием пациентки и проводится в соответствии с принципами назначения МГТ в период пери- и постменопаузы.

Препараты линейки «Фемостон» позволяют проводить гормональную терапию в любой возрастной группе у пациенток с любым статусом менструальной функции и варьировать ее: переходить с большей дозы на меньшую, с циклического режима на непрерывный. Продолжительность применения МГТ не ограничена, такой управляемый режим делает ее более безопасной и приемлемой для большинства женщин. ☼

Литература

1. De Luca d'Alessandro E., Bonacci S., Giraldi G. Aging populations: the health and quality of life of the elderly // Clin. Ter. 2011. Vol. 162. № 1. P. e13–e18.
2. Maffucci J.A., Gore A. Chapter 2: hypothalamic neural systems controlling the female reproductive life cycle gonadotropin-releasing hormone, glutamate, and GABA // Int. Rev. Cell. Mol. Biol. 2009. Vol. 274. P. 69–127.
3. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L. et al. The hallmarks of aging // Cell. 2013. Vol. 153. № 6. P. 1194–1217.
4. Burch J.B., Augustine A.D., Frieden L.A. et al. Advances in geroscience: impact on healthspan and chronic disease // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2014. Vol. 69. Suppl. 1. P. S1–S3.
5. Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R., Kronenberg H.M. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2013.
6. Martin G.M. The biology of aging: 1985–2010 and beyond // FASEB J. 2011. Vol. 25. № 11. P. 3756–3762.
7. Dean W. Comprehensive review of the neuroendocrine theory of aging: Chapter 1 // warddeanmd.com/articles/neuroendocrine-theory-of-aging-chapter-1/.
8. Blagosklonny M.V. Answering the ultimate question 'what is the proximal cause of aging?' // Aging (Albany NY). 2012. Vol. 4. № 12. P. 861–877.
9. Berman A.E., Leontieva O.V., Natarajan V. et al. Recent progress in genetics of aging, senescence and longevity: focusing on cancer-related genes // Oncotarget. 2012. Vol. 3. № 12. P. 1522–1532.
10. Nicolson G.L. Mitochondrial dysfunction and chronic disease: treatment with natural supplements // Altern. Ther. Health Med. 2014. Vol. 20. Suppl. 1. P. 18–25.
11. Thorner M.O. Endocrinology of aging: the convergence of reductionist science with systems biology and integrative medicine // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2010. Vol. 1. P. 2.
12. National Osteoporosis Foundation // nof.org/physguide/diagnosis.htm.
13. Johnell O., Kanis J.A. An estimate of the world-wide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures // Osteoporos. Int. 2006. Vol. 17. № 12. P. 1726–1733.
14. Rizzoli R., Bianchi M.L., Garabedian M. et al. Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly // Bone. 2010. Vol. 46. № 2. P. 294–305.
15. Uitterlinden A.G., van Meurs J.B., Rivadeneira F., Pols H.A. Identifying genetic risk factors for osteoporosis // J. Musculoskelet. Neuronal Interact. 2006. Vol. 6. № 1. P. 16–26.
16. Magana J.J., Gomez R., Cisneros B. et al. Association of the CT gene (CA) polymorphism with BMD in osteoporotic Mexican women // Clin. Genet. 2006. Vol. 70. № 5. P. 402–408.
17. World Health Organization // whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_921.pdf (accessed 11/20/2006).
18. Kitchin B., Morgan S.L. Not just calcium and vitamin D: other nutritional considerations in osteoporosis // Curr. Rheumatol. Rep. 2007. Vol. 9. № 1. P. 85–92.
19. Bischoff-Ferrari H.A., Giovannucci E., Willett W.C. et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes // Am. J. Clin. Nutr. 2006. Vol. 84. № 1. P. 18–28.
20. Adami S., Giannini S., Bianchi G. et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis // Osteoporos. Int. 2009. Vol. 20. № 2. P. 239–244.
21. Kanis J.A., Adams J., Borgström F. et al. The cost-effectiveness of alendronate in the management of osteoporosis // Bone. 2008. Vol. 42. № 1. P. 4–15.
22. Reid I.R. Relationships between fat and bone // Osteoporos. Int. 2008. Vol. 19. № 5. P. 595–606.
23. Yang Y.M., Sun T.Y., Liu X.M. The role of serum leptin and tumor necrosis factor-alpha in malnutrition of male chronic obstructive pulmonary disease patients // Chin. Med. J. (Engl.). 2006. Vol. 119. № 8. P. 628–633.
24. Aguilar-Chavez E.A., Gamez-Nava J.I., Lopez-Olivo M.A. et al. Circulating leptin and bone mineral density



- in rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* 2009. Vol. 36. № 3. P. 512–516.
25. *Lenora J., Lekamwasam S., Karlsson M.K.* Effect of multiparity and prolonged breast-feeding on maternal bone mineral density: a community-based cross-sectional study // *BMC Womens Health.* 2009. Vol. 9. P. 19.
 26. *Сметник В.П.* Постменопаузальный остеопороз // *Медицина климактерия* // под ред. В.П. Сметник. Ярославль: Литера, 2006. С. 656–686.
 27. *Cromer B.A.* Menstrual cycle and bone health in adolescent // *Ann. NY Acad. Sci.* 2008. Vol. 1135. P. 196–203.
 28. *Melton L.J., Kearns A.E., Atkinson E.J. et al.* Secular trends in hip fracture incidence and recurrence // *Osteoporos. Int.* 2009. Vol. 20. № 5. P. 687–694.
 29. *Ott S.* Osteoporosis and bone physiology // www.uwcmc.org/courses/bonephys/whodef.html.
 30. *Civitelli R., Armamento-Villareal R., Napoli N.* Bone turnover markers: understanding their value in clinical trials and clinical practice // *Osteoporos. Int.* 2009. Vol. 20. № 6. P. 843–851.
 31. *Tilg H., Moschen A.R.* Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity // *Nat. Rev. Immunol.* 2006. Vol. 6. № 10. P. 772–783.
 32. *Miura S., Nakamori M., Yagi M. et al.* Daily calcium intake and physical activity status in urban women living on low incomes in Davao, Philippines: a primary study for osteoporosis prevention // *J. Med. Invest.* 2009. Vol. 56. № 3–4. P. 130–135.
 33. *Khosla S.* Update on estrogens and the skeleton // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. № 8. P. 3569–3577.
 34. *Cavallini E., Dinaro E., Giocolano A. et al.* Estrogen receptor (ER) and ER-related receptor expression in normal and atrophic human vagina // *Maturitas.* 2008. Vol. 59. № 3. P. 219–225.
 35. *Santen R.J., Allred D.C., Ardoin S.P. et al.* Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. № 7. Suppl. 1. P. s1–s66.
 36. *Cooper C., Cole Z.A., Holroyd C.R. et al.* Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures // *Osteoporos. Int.* 2011. Vol. 22. № 5. P. 1277–1288.
 37. *Hajian-Tilaki K.O., Heidari B.* Prevalence of obesity, central obesity and the associated factors in urban population aged 20–70 years, in the north of Iran: a population-based study and regression approach // *Obes. Rev.* 2007. Vol. 8. № 1. P. 3–10.
 38. *North American Menopause Society.* The 2012 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society // *Menopause.* 2012. Vol. 19. № 3. P. 257–271.
 39. *Baber R.J., Panay N., Fenton A.* IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // *Climacteric.* Vol. 19. № 2. P. 109–150.
 40. *Prior J.C., Tremollieres F., Forsmo S., Seifert-Klauss V.* Unsuccessful attempt to demonstrate progesterone's bone formation actions // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 194. № 5. P. 1502–1503.
 41. Инструкция по медицинскому применению препарата Фемостон 1 от 18.05.2016.
 42. Инструкция по медицинскому применению препарата Фемостон 2 от 18.05.2016.
 43. Инструкция по медицинскому применению препарата Фемостон конги от 20.05.2016.
 44. *Adulnour J., Doucet E., Brochu M. et al.* The effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: a Montreal-Ottawa New Emerging Team group study // *Menopause.* 2012. Vol. 19. № 7. P. 760–767.
 45. *Fonken L.K., Workman J.L., Walton J.C. et al.* Light at night increases body mass by shifting the time of food intake // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. Vol. 107. № 43. P. 18664–18669.
 46. *Pan A., Lucas M., Sun Q. et al.* Bidirectional association between depression and type 2 diabetes mellitus in women // *Arch. Intern. Med.* 2010. Vol. 170. № 21. P. 1884–1891.
 47. *Janssen I., Powel L.H., Crawford S. et al.* Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation // *Arch. Intern. Med.* 2008. Vol. 168. № 14. P. 1568–1575.
 48. *Ho S.C., Wu S., Chan S.G., Sham A.* Menopausal transition and changes of body composition: a prospective study in Chinese perimenopausal women // *Int. J. Obes. (Lond.).* 2010. Vol. 34. № 8. P. 1265–1274.
 49. *Fournier A., Berrino F., Riboli E. et al.* Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort // *Int. J. Cancer.* 2005. Vol. 114. № 3. P. 448–454.

Preservation of Bone Tissue in Pre- and Post-Menopausal Women: a Role of Hormone Therapy

I.V. Kuznetsova

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

Contact person: Irina Vsevolodovna Kuznetsova, ms.smith.ivk@gmail.com

Aging results from genetic, cellular and molecular changes. A great number of factors were identified as causes or consequences of decreased age-related functional and reparative processes in the body. State of bone tissue is mainly determined by these changes. Loss of ovarian function and deficiency of female sex hormones are considered among the main causes resulting in loss of bone mineral density.

To eliminate negative consequences of estrogen deficiency, postmenopausal women are administered with hormone therapy, for which osteoporosis is considered as one of indications.

Key words: bone mineral density, osteoporosis, estrogen, menopause, menopausal hormone therapy