












ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ PHARMACOLOGY



DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-5

УДК 616.71-007.234

Роль метаболизма кортизола в реализации патогенетических звеньев развития остеопороза – обоснование поиска новых фармакотерапевтических мишеней (обзор)

М.В. Корокин¹ , В.О. Солдатов¹ , О.С. Гудырев¹ , И.С. Коклин¹ ,
Э.И. Таран¹ , М.О. Мишенин¹ , Л.В. Корокина¹ , А.А. Кочкаров¹ ,
М.В. Покровский¹ , М.В. Варакин² , О.Н. Чупахин² 

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»,

ул. Мира, д. 19, г. Екатеринбург, 620002, Российская Федерация

Автор для переписки: М.В. Корокин (tkorokin@mail.ru)

Резюме












Актуальность: Остеопороз является важной медицинской и социальной проблемой общественного здравоохранения в стареющем или пожилом обществе. Остеопороз вызывается дисбалансом в костном ремоделировании, которое представляет собой непрерывный процесс разрушения зрелой костной ткани остеокластами (резорбция кости) и формирования новой костной ткани остеобластами (образование кости). Система костного гомеостаза, регулирующая функциональную активность остеокластов и остеобластов представлена широким спектром молекул. Достигнутое сегодня понимание молекулярных механизмов костного гомеостаза позволяет существенно изменить и расширить парадигмы лечения и профилактики остеопороза. **Цель исследования:** Рассмотреть основные патогенетические пути, через которые реализуется влияние системы метаболизма кортизола на развитие остеопороза и обозначить пути поиска новых терапевтических подходов к лечению и профилактике обозначенной патологии. **Материалы и методы:** Для достижения поставленной цели был проведен анализ литературных источников по проблеме влияния метаболизма кортизола на развитие остеопороза, опубликованных за последние 10 лет. **Результаты:** На сегодняшний день в литературе имеются весомые предпосылки прямой связи нарушений метаболизма стероидных гормонов с развитием остеопороза и нарушением остеорепаративных процессов. В настоящем литературном обзоре представлены основные патогенетические пути, обуславливающие процессы, ведущие к снижению плотности костной ткани при нарушениях метаболизма кортизола. Фермент 11b-

гидроксистероиддегидрогеназа (11 β -HSD), представленный двумя изоформами осуществляет взаимное превращение кортизона и кортизола в тканях. С использованием методов обратной генетики были установлены системные последствия нокаута обеих изоформ. Убедительные доказательства демонстрируют, что оба фермента вовлечены в патогенез остеопороза. Поскольку животные с дефицитом 11 β -HSD 2 типа характеризуются провоспалительной активацией эндотелия мы предполагаем, что отдельный интерес представляет дальнейшее изучение взаимодействия между эндотелием и костной тканью. **Заключение:** Эффекты глюкокортикоидов на экспрессию eNOS, по-видимому, существенно модулируется изоферментами 11 β -HSD. Установленная связь между 11 β -HSD и NO может рассматриваться перспективная фармакотерапевтическая мишень. В этой связи, фармакотерапевтический подход, направленный на восстановление баланса оксида азота в костной и эндотелиальной тканях, рассматриваемый в настоящее время как один из наиболее актуальных способов коррекции остеопороза может быть актуальным и при нарушении обмена кортизола вследствие недостаточности 11 β -HSD 2.

Ключевые слова: остеопороз; костное ремоделирование; стероидные гормоны; кортизол

Для цитирования: Корокин МВ, Солдатов ВО, Гудырев ОС, и др. Роль метаболизма кортизола в реализации патогенетических звеньев развития остеопороза – обоснование поиска новых фармакотерапевтических мишеней (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2022;8(4):457-473 DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-5

The role of cortisol metabolism in the realization of pathogenetic links in the development of osteoporosis – the rationale for the search for new pharmacotherapeutic targets (review)

Mikhail V. Korokin¹ , Vladislav O. Soldatov¹ , Oleg S. Gudyrev¹ ,
Ivan S. Koklin¹ , Eduard I. Taran¹ , Mikhail O. Mishenin¹ ,
Liliya V. Korokina¹ , Alim A. Kochkarov¹ , Mikhail V. Pokrovskii¹ ,
Mikhail V. Varaksin² , Oleg N. Chupakhin² 

Belgorod State National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
Yeltsin Ural Federal University,
19 Mira St., Yekaterinburg, 620002, Russia

Corresponding author: Mikhail V. Korokin (mkorokin@mail.ru)

Abstract

Background: Osteoporosis is an important medical and social public health problem in an aging or elderly society. Osteoporosis is caused by an imbalance in bone remodeling, which is a continuous process of destruction of mature bone tissue by osteoclasts (bone resorption) and the formation of new bone tissue by osteoblasts (bone formation). The system of bone homeostasis that regulates the functional activity of osteoclasts and osteoblasts is represented by a wide range of molecules. The understanding of the molecular mechanisms of bone homeostasis achieved today makes it possible to

significantly change and expand the paradigms of treatment and prevention of osteoporosis. **The aim of the study:** To consider the main pathogenetic pathways through which the effect of the cortisol metabolism system on the development of osteoporosis is realized and to identify ways to find new therapeutic approaches to the treatment and prevention of this pathology. **Materials and methods:** To achieve this goal, we analyzed the literature on the influence of cortisol metabolism on the development of osteoporosis published in the last 10 years. **Results:** To date, there are significant prerequisites in the literature for a direct connection of disorders of steroid hormone metabolism with the development of osteoporosis and a violation of osteoreparative processes. This literature review presents the main pathogenetic pathways that cause the processes leading to a decrease in bone density in disorders of cortisol metabolism. The enzyme 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase (11 β -HSD), represented by two isoforms, performs the mutual conversion of cortisone and cortisol in tissues. Using the methods of reverse genetics, we have established the systemic consequences of knockout of both isoforms. Convincing evidence demonstrates that both enzymes are involved in the pathogenesis of osteoporosis. Since animals with type 11 β -HSD deficiency are characterized by proinflammatory activation of the endothelium, we assume that further study of the interaction between the endothelium and bone tissue is of particular interest. **Conclusion:** The effects of glucocorticoids on eNOS expression seem to be significantly modulated by 11 β -HSD isoenzymes. The established relationship between 11 β -HSD and NO can be considered a promising pharmacotherapeutic target. In this regard, a pharmacotherapeutic approach aimed at restoring the balance of nitric oxide in bone and endothelial tissues, currently considered as one of the most relevant ways to correct osteoporosis, may also be relevant in case of cortisol metabolism disorders due to 11 β -HSD2 deficiency.

Keywords: osteoporosis; bone remodeling; steroid hormones; cortisol

For citation: Korokin MV, Soldatov VO, Gudyrev OS, et al. The role of cortisol metabolism in the realization of pathogenetic links in the development of osteoporosis – the rationale for the search for new pharmacotherapeutic targets (review). *Research Results in Biomedicine*. 2022;8(4):457-473. Russian. DOI:10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-5

Введение. Остеопороз – заболевание, характеризующееся снижением костной массы, ухудшением состояния костной ткани и нарушением микроархитектоники кости. От остеопороза страдают более 75 миллионов человек в Европе, Японии и США, остеопорозом обусловлено ежегодно более 2,3 миллионов переломов в указанных странах [1, 2]. Остеопороз называют «молчаливой эпидемией», потому что во многих случаях заболевание на первых стадиях никак себя не проявляет. Всемирная организация здравоохранения официально определила остеопороз (ОП) как одно из десяти важнейших хронических заболеваний человечества, поскольку он очень широко распространен, имеет четкое определение, методы диагностики, и возможности для профилактики и лечения. ОП – системное заболевание скелета из группы метаболических остеопатий – характеризуется умень-

шением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, что приводит к снижению прочности кости и, как следствие, к повышению риска возникновения переломов. Будучи одной из наиболее частых причин патологических инвалидирующих переломов, остеопороз существенно ограничивает качество и продолжительность жизни и усугубляет течение сопутствующих заболеваний [3, 4].

Остеопороз вызывается дисбалансом ремоделирования кости, который представляет собой непрерывный процесс, при котором зрелая костная ткань удаляется остеокластами (резорбция кости), а новая костная ткань формируется остеобластами (образование кости). Чрезмерная резорбция кости или недостаточное образование новой кости в процессе костного ремоделирования может привести к остеопорозу [5].

Научные достижения современной биомедицины привели к прорыву в терапии

больных со снижением плотности костной ткани. За последние три десятилетия арсенал средств для лечения подобных пациентов продвинулся от заместительной терапии эстрогенными препаратами и витамином D до применения таких революционных средств как бисфосфонаты, ралоксифен (селективный модулятор рецептора эстрогена), деносумаб (антитело к внутриклеточному фактору RANKL) и рекомбинантный паратиреоидный гормон. Тем не менее, значительный прогресс в фармакотерапии остеопороза не снижает актуальность поиска новых остеопротекторов и мишеней для воздействия на процессы остеоремоделирования. Актуальность дальнейших исследований продиктована, в числе прочего, тем, что для успешной персонализированной терапии врач должен располагать большим выбором резервных стратегий лечения. Например, одобренный FDA в первой половине 2019 года препарат ромосозумаб, прошел долгую процедуру регистрации из-за высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, при применении некоторых современных антиостеопоротических препаратов происходит развитие толерантности.

Известно, что снижение остеорепаративных процессов и увеличение остеорезорбции часто связаны с нарушением обмена стероидных гормонов. В связи с этим, основными факторами риска для развития остеопороза является постменопаузальный период и длительная терапия глюкокортикоидами [6]. Поэтому одним из наиболее очевидных направлений для поиска молекулярных предикторов и новых мишеней для фармакотерапии остеопороза является система тканевого метаболизма стероидных гормонов. Скелет является одной из классических мишеней глюкокортикоидных гормонов. Кортикостероидная активация при гиперкортицизме, длительном лечении кортикостероидными гормонами или альдостеронизме ассоциирована со снижением плотности костной ткани [7, 8].

Фермент 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа (11 β -HSD), представленный двумя

изоформами осуществляет взаимное превращение кортизона и кортизола в тканях. С использованием методов обратной генетики были установлены системные последствия нокаута обеих изоформ. Убедительные доказательства демонстрируют, что оба фермента вовлечены в патогенез остеопороза, при этом 11 β -HSD 2 типа по всей видимости выполняет остеопротективную роль. Тем не менее, на сегодняшний день отсутствуют комплексные *in vivo* и *in vitro* исследования, позволяющие окончательно судить о его вкладе в остеопороз. Кроме того, поскольку животные с дефицитом 11 β -HSD 2 типа характеризуются провоспалительной активацией эндотелия мы предполагаем, что отдельный интерес представляет изучение взаимодействия между эндотелием и костной тканью. Ввиду анатомических особенностей строения сосудистого русла скелета, функция эндотелия является критичной для гомеостаза костной ткани. Предыдущие исследования нашего коллектива подтвердили эту связь и продемонстрировали, что восстановление функции эндотелия, в том числе NO-продуцирующей обладает высоким терапевтическим потенциалом при коррекции экспериментального остеопороза, а анализ и оценка новых физиологических мишеней для фармакологической коррекции нарушений процессов костного ремоделирования является актуальной научной задачей.

Цель исследования. Рассмотреть основные патогенетические пути, через которые реализуется влияние системы метаболизма кортизола на развитие остеопороза и обозначить пути поиска новых терапевтических подходов к лечению и профилактике обозначенной патологии.

Материалы и методы исследования. Для достижения поставленной цели был проведен анализ литературных источников по проблеме влияния метаболизма кортизола на развитие остеопороза, опубликованных за последние 10 лет.

Остеопороз и метаболизм стероидных гормонов

Плейотропность биологических эффектов стероидных гормонов и сложность

путей их метаболизма обуславливают трудности в окончательном понимании патогенетических аспектов развития и прогрессирования остеопороза. В тканях, экспрессирующих рецепторы к стероидным гормонам, функционирует сложный каскад энзиматических превращений, который лимитирует взаимодействие гормонов с их внутриклеточными лигандами [9].

Обнаружение рецепторов стероидных гормонов на остеоцитах привело ученых к мысли, что стероидные гормоны должны модулировать их биосинтетическую активность. Вскоре после этого было показано, что стероидные гормоны не просто влияют на функциональное состояние существующих остеоцитов, но фактически являются мощными регуляторами их образования и продолжительности жизни. В 1992-1995 годах показаны цитокин-опосредованные механизмы регуляции остеокластогенеза эстрогенами и андрогенами [10, 11]

Среди ключевых ферментов, влияющих на кинетику стероидов в тканях можно выделить две изоформы 11β -гидроксистероиддегидрогеназы (11β -HSD), осуществляющие пререцепторный контроль биологической активности кортизола. 11β -HSD 1 типа осуществляет катализ метаболитов глюко- и минералокортикоидов в их активные формы, а 11β -HSD 2 типа, напротив, приводит к инактивации стероидов, предупреждая избыточную активацию минералокортикоидных и кортикостероидных рецепторов. У человека и грызунов две изоформы, кодируются разными генами, расположенными на разных хромосомах, и баланс между их активностью определяет индивидуальный ответ ткани на гормональные и паракринные воздействия [12, 13].

Из актуальных работ, показывающих роль метаболизма стероидных гормонов в развитии и дифференцировке костной ткани мы выделяем работы группы ученых под руководством НАО ХIAO, показавших что низкий уровень экспрессии 11β -HSD 2 опосредует предрасположенность к остеопорозу, вызванному пренатальным воздействием кофеина у крыс-самцов [14], а также исследование группы американских

ученых, показавших, что *Hsd11b1* является мишенью для разработанного ими лекарственного средства, лимитирующего остеогенез и функциональную активность отсеокластов [15].

Вызванная глюкокортикоидами активация остеокластов и инактивация остеобластов приводит к отрицательному балансу кальция в костях. Блокируя в остеобластах Wnt-сигнализацию и экспрессию транскрипционного фактора *Runx2*, глюкокортикоиды останавливают остеогенез и остеорепарацию [7]. Работы в данном направлении закономерно привели к пониманию важной роли тканевых ферментов метаболизма стероидов в развитии остеопороза. В костной ткани человека и грызунов присутствуют оба фермента 11β -HSD, однако изоформа 1 экспрессируется только в остеобластах и остеокластах, а изоформа 2 – только в остеобластах [16, 17]. В исследовании Arampatzis S. et al. (2013) доказано обоснованное предположение, что дисбаланс активности изоформ 11β -HSD приводит к накоплению кортизола в костной ткани и стимуляции активности остеокластов с дальнейшей деминерализацией костной ткани [18].

Мыши с нокаутом 11β -HSD 1, созданные и охарактеризованные в Эдинбурге под руководством Юрия Котелевцева в 1999 г. демонстрируют метаболическую толерантность к высоким дозам глюкокортикоидов, что логично истекает из функции данного фермента [19]. Недавно было проведено исследование, подтверждающее, что данная линия устойчива к развитию остеопороза при воздействии высоких доз глюкокортикоидов [20]. Мыши с нокаутом 11β -HSD 2 типа, полученные тем же коллективом, склонны к гипертензии, сердечной недостаточности, гипокалиемии и развивают клиническую картину, схожую с синдромом гиперальдостеронизма [21, 22]. Однако, несмотря на глубокий фенотипический анализ, проведенный за 20 лет, сведения о состоянии костной ткани у данной линии практически отсутствуют. Наиболее близкой к этому направлению работой было создание в 2004 г. линии, с экспрессией 11β -HSD 2 в остеокластах, которая показала

устойчивость к остеопорозу при введении высоких доз глюкокортикоидов [23, 24]. Также в 2017 году вышла работа, где продемонстрировано, что гиперэкспрессия 11 β -HSD 2 в остеобластах, привела к снижению экспрессии проапоптотических факторов Fas и каспазы-8 *in vitro* [25].

Эндотелий опосредованная активация процессов костной резорбции

Существуют и другие предпосылки, указывающие на тесную связь между активностью 11 β -HSD 2 и минеральной плотностью костной ткани. Ряд исследований демонстрирует, что нокаут HSD11B2 приводит к существенному ухудшению функции сосудистой стенки, что выражается в прогрессировании атеросклероза и увеличении экспрессии молекул межклеточной адгезии эндотелиоцитами [26]. Последнее обстоятельство представляется нам особенно важным ввиду тесной связи между функцией эндотелия и морфофункциональным состоянием костной ткани, сосудистая сеть которой представлена только эндотелиальным монослоем.

С использованием молекулярно-биологических подходов и методов обратной генетики в настоящее время установлена роль обоих ферментов в регуляции артериального давления, электролитного состава плазмы крови, влиянии на минеральный обмен костной ткани и кардиотропное действие.

Кроме того, поскольку животные с дефицитом 11 β -HSD 2 типа характеризуются провоспалительной активацией эндотелия [26], мы предполагаем, что отдельный интерес представляет изучение взаимодействия между эндотелием и костной тканью. Ввиду анатомических особенностей строения сосудистого русла скелета, функция эндотелия является критичной для гомеостаза костной ткани. Предыдущие исследования нашего коллектива подтвердили эту связь и продемонстрировали, что восстановление функции эндотелия, в том числе NO-продуцирующей обладает высоким терапевтическим потенциалом при коррекции экспериментального остеопороза, а анализ и оценка новых физиологических мишеней для фармакологической коррекции нарушений

процессов костного ремоделирования является актуальной экспериментальной задачей. Терапевтический потенциал подобного подхода был продемонстрирован с использованием гипозэстроген-индуцированного и ассоциированного с эндотелиальной дисфункцией остеопороза [27, 28]. В связи с приведенной информацией, мы считаем обоснованной гипотезу о тесной связи фермента 11 β -HSD 2 с остеопорозом, нарушением взаимодействия между эндотелием и костной тканью, а также снижением биосинтеза NO.

Несмотря на доказательства участия ферментных систем 11 β -HSD 1 и 2 в регуляции функции эндотелия и минеральный обмен костной ткани, на сегодняшний день отсутствуют данные, характеризующие процессы костного ремоделирования и остеорепарации у мышей с генотипом 11 β -HSD2 $^{-/-}$ и 11 β -HSD2 $^{+/-}$. Отдельные предпосылки, указывающие на тесную связь данного фермента и функциональное состояние эндотелиоцитов, обуславливают целесообразность комплексного целенаправленного изучения взаимодействия костной ткани и сосудистого эндотелия с оценкой роли оксида азота в реализации остеотропных эффектов 11 β -HSD 2.

Остеопороз и сахарный диабет – роль метаболизма кортизола

Как и остеопороз, сахарный диабет является современной пандемией со значительной заболеваемостью и смертностью [29]. При хроническом течении СД оказывает неблагоприятное воздействие на различные органы и ткани, включая кости, нервы, мышцы, сетчатку, сердечно-сосудистую систему и почки [30].

С точки зрения рассматриваемых в данной статье механизмов реализации патогенетических звеньев развития остеопороза основной интерес представляют пути, через которые реализуется влияние повышенных концентраций кортизола на метаболизм глюкозы. Повышение экспрессии 11 β -HSD-1 под действием высоких концентраций глюкозы закономерно приводит к увеличению концентрации кортизола. Известно, что у тучных людей в жировой ткани повышена экспрессия 11 β -HSD-1

[31]. В тоже время показано, что трансгенные мыши, селективно сверхэкспрессирующие 11 β -HSD1 в жировой ткани, характеризуются выраженным метаболическим синдромом с висцеральным ожирением, дислипидемией, инсулинрезистентным диабетом и гипертонией [32, 33].

Кортизол регулирует метаболизм и дифференцировку адипоцитов, способствуя адипогенезу и увеличению запасов висцерального жира [34, 35, 36]. Также кортизол уменьшает чувствительность тканей к инсулину снижая сродство рецепторов, или даже количество рецепторов к инсулину, снижает поглощение глюкозы клеткой за счет изменения транслокации GLUT4 на плазматическую мембрану [37]. В 2010 году показана клиническая эффективность ингибитора 11 β -HSD1 под шифром INCB13739 в контроле гипергликемии и улучшении чувствительности к инсулину у пациентов с сахарным диабетом, плохо контролируемым метформином [38].

Влияние глюкокортикоидов на секрецию инсулина заключается в снижении секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, изменении ими окислительного метаболизма глюкозы, а также активации реполяризации K⁺-каналов. Указанные процессы индуцируют образование активных форм кислорода, повышают активность 11 β -HSD1 и снижают эффективность внутриклеточных ионов Ca²⁺ в секреторном ответе [39]. Со снижением функции β -клеток хроническая гипергликемия вызывает окислительный стресс, воспаление, выработку активных форм кислорода (АФК) и конечных продуктов гликирования (КПГ), вызывая повреждение органов и снижение прочности костей. В частности, накопление КПГ в диабетическом костном коллагене определяет снижение свойств коллагена и повышенную склонность к переломам. КПГ и гипергликемия также напрямую ингибируют образование кости посредством подавления функции остеобластов. При сахарном диабете 1-го типа (СД1) и на поздних стадиях сахарного диабета 2-го типа (СД2) костеобразование также снижается из-за дефицита инсулина

за счет ингибирующего действия на остеобласты либо непосредственно, либо через изменения в инсулиноподобном факторе роста 1. Изменения в метаболическом пути кальций-паратиреоидный гормон (ПТГ) приводят к отрицательному балансу кальция, тем самым способствуя деминерализации костей при сахарном диабете [40]

Эстрадиол-опосредованная регуляция активности 11 β -HSD

Остеопороз является серьезной проблемой для здоровья женщин в постменопаузе. Костная масса увеличивается в детстве, достигая пика к третьему или четвертому десятилетию жизни женщины. После этого начинается потеря костной массы, которая ускоряется в период менопаузы. В исследованиях сообщается, что частота остеопороза удваивается примерно каждые 5 лет, начиная с возраста 45-49 лет с 3,3% и постепенно увеличиваясь до 50,3% в возрасте 85 лет и старше [41, 42].

Известно, что ремоделирование кости осуществляется остеобластами, остеокластами и остеоцитами. Отрицательный дисбаланс ремоделирования кости, при котором резорбция кости превышает образование кости, приводит к остеопорозу. На клеточном уровне существует несколько механизмов нарушения костного ремоделирования и остеорепарации, связанных с дефицитом эстрогенов [41]. Рецепторы к эстрогену (ER) в высокой степени экспрессируются в остеобластах, остеокластах и остеоцитах, оказывая защитное действие на кость. Эстроген связывается с ER, которые регулируют экспрессию белков, кодирующих гены мишеней эстрогена – интерлейкин-1 (IL-1), инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF1) и трансформирующий фактор роста бета (TGF β) [43]. Недостаток эстрогена изменяет экспрессию генов-мишеней эстрогена, увеличивая секрецию ИЛ-1, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли (ФНО). Исследования также показали, что дефицит эстрогена напрямую влияет на дифференцировку клеток и апоптоз [44].

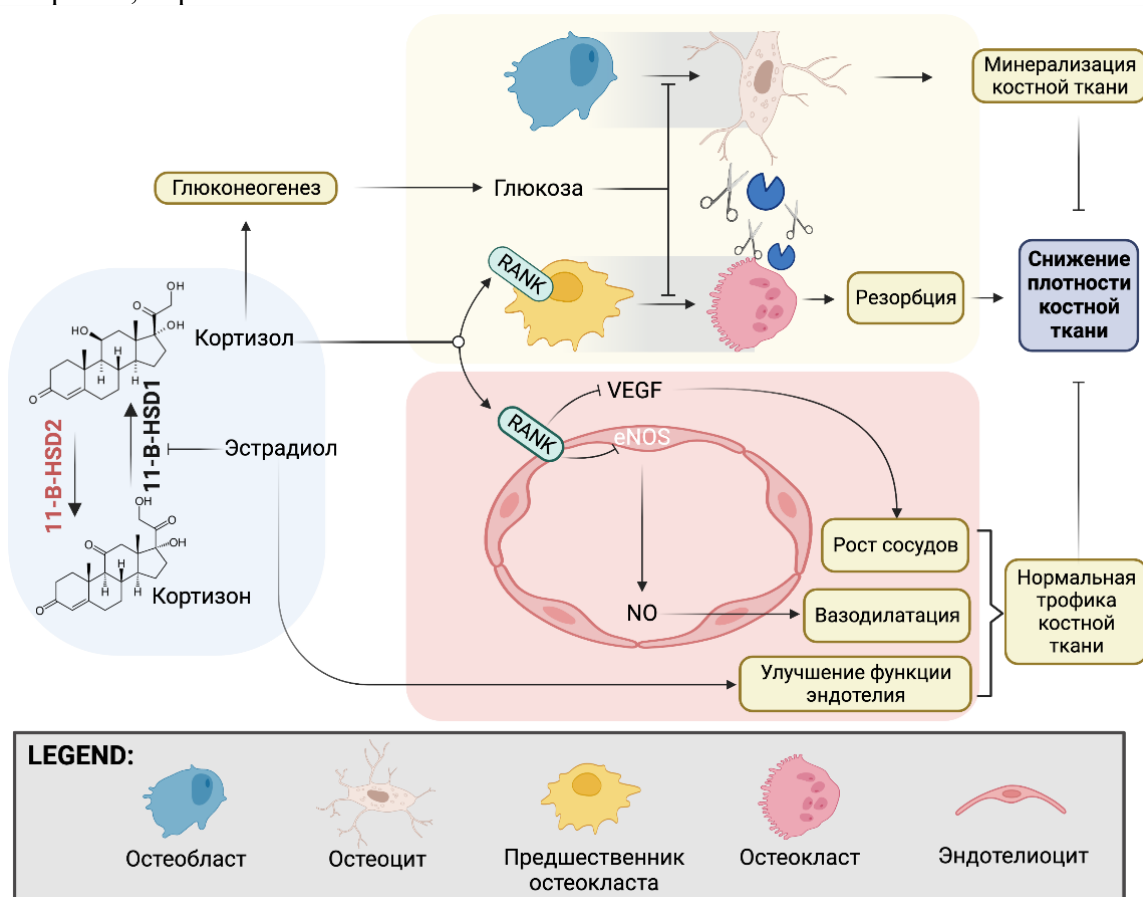
Установлено, что эстрадиол подавляет активность 11 β -HSD1 [45], что приводит к снижению образования активного

кортизола на клеточном уровне. Используя дифференцированные адипоциты 3T3-L1 показано, что 17 β -эстрадиол ингибирует активность 11 β -HSD1. Антагонисты рецептора эстрогена, ICI-182780 и тамоксифен, не смогли заблокировать эффект его ингибирования. Кроме того, ацетилирование или α -эпимеризация 17-гидроксигруппы 17 β -эстрадиола ослабляет его ингибирующее действие на 11 β -HSD1. Кинетическое исследование показало, что 17 β -эстрадиол действует как неконкурентный ингибитор 11 β -HSD1 [36]. Кроме того, эстрогены также могут подавлять действие лиганда ядерного фактора- κ B (RANKL), ингибируя, таким образом, образование остеокластов и

резорбтивную активность кости, реализуемую за счет кортизола [46].

Перспективные фармакотерапевтические мишени

Таким образом, на сегодняшний день в литературе имеются весомые предпосылки прямой связи нарушений в метаболизме кортизола с развитием остеопороза и нарушением остеорепаративных процессов. Основываясь на проведенном литературном обзоре, мы можем выделить основные патогенетические механизмы, связанные с метаболизмом кортизола и обуславливающие процессы, ведущие к снижению плотности костной ткани (Рис.).



Примечание: 11 β -HSD-2 – 11-бета-стероиддегидрогеназа второго типа; 11 β -HSD-1 – 11-бета-стероиддегидрогеназа первого типа; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; RANK – Рецептор-активатор ядерного транскрипционного фактора NF- κ B

Рис. Влияние метаболизма кортизола на патогенетические пути, ведущие к снижению плотности костной ткани.

Note: 11 β -HSD-1 – 11- bettasteroid dehydrogenase of the second type; 11 β -HSD-1 – 11- bettasteroid dehydrogenase of the first type; VEGF – vascular endothelial growth factor; RANK - Receptor-activator of nuclear transcription factor NF- κ B

Fig. The effect of cortisol metabolism on pathogenetic pathways leading to a decrease in bone density.

Высокие концентрации кортизола непосредственно влияют на лиганд-акцепторную систему RANK/RANKL/OPG путем увеличения экспрессии RANKL, активации RANK с дальнейшим увеличением интенсивности дифференцировки остеокластов. Также, высокие концентрации кортизола приводят к активации глюконеогенеза в печени что приводит к повышению концентрации глюкозы. Повышение концентрации глюкозы в свою очередь приводит к активации фермента 11β -HSD-1 и дальнейшему нарастанию концентрации кортизола. На сегодняшний день роль сахарного диабета в активации процессов костной резорбции и нарушении процессов остеорепарации не вызывает сомнений. Гипергликемия может вызывать остеопороз и патологическую хрупкость костей, воздействуя на костные и мышечные клетки различными возможными путями. Биомолекулярные основы развития остеопороза достаточно подробно изложены в ряде литературных обзоров [40, 47-50]. Эстрадиол реализует свое защитное действие путем влияния на метаболизм кортизола угнетая активность 11β -HSD-1 и улучшая функцию сосудистого эндотелия, что имеет особый эффект в костной ткани с учетом анатомических особенностей строения сосудов костей.

Поскольку в настоящее время нет эффективных способов фармакологически повысить активность 11β -HSD 2, особую значимость приобретает изучение метаболических и регуляторных путей, сопряженных с 11β -HSD 2. В этой связи отдельный интерес представляет связь 11β -HSD с метаболизмом оксида азота (NO) - фактора, в значительной степени влияющего на остеорепаративные процессы. Считается, что NO широко вовлечен в развитие, функционирование и ремоделирование скелета на всех этапах онтогенеза. В костной ткани обнаруживаются все три изоформы NO-синтазы (eNOS, iNOS и nNOS) [51]. При этом, как и в других тканях, сложно однозначно оценить эффекты оксида азота с точки зрения желательных или нежелательных. Например, остеопротективное действие эстроге-

нов тесно связано с их способностью стимулировать синтез оксида азота в остеобластах. В то же время, остеопороз на фоне персистирующего системного воспалительного ответа также связан с повышением продукции оксида азота за счет NO-эргического действия цитокинов. Считается, что базальные концентрации NO обладают в отношении костной ткани регенеративным, а избыточные – ингибирующим эффектом. Исследования в области генетической эпидемиологии, выявившие ассоциацию полиморфных вариантов гена eNOS с риском развития остеопороза, дополнительно подтверждают эту связь [52, 53, 54]. В данном контексте важно, что гипертонический и другие эффекты глюкокортикоидов могут быть частично опосредованы подавлением экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). При этом эффекты глюкокортикоидов на экспрессию eNOS, по-видимому, существенно модулируется изоферментами 11β -HSD. Установленная связь между 11β -HSD и NO может рассматриваться перспективная фармакотерапевтическая мишень. Данные, полученные коллективом Юрия Котелевцева при фенотипировании мышей с дефицитом 11β -HSD 2 демонстрируют, что у них происходит снижение эндотелийзависимой вазодилатации, указывающее на подавление активности eNOS в эндотелии сосудов [55].

Заключение. Исходя из представленных литературных данных, очевидно, что обмен кортизола является одним из ключевых факторов, регулирующих процессы трофики, метаболизма и минерализации костной ткани, а высокие концентрации кортизола приводят к каскаду процессов, конечной точкой которых является снижение нормальной трофики костной ткани и остеопороз. Снижение концентрации кортизола возможно за счет уменьшения его синтеза с помощью блокады фермента 11β -HSD-1 или за счет ускорения процессов его метаболизма в неактивную форму (кортизон) стимулируя активность 11β -HSD-2. В этой связи, фармакотерапевтический подход, направленный на восстановление ба-

ланса активности ферментов 11 β -гидрокси-стероиддегидрогеназы 1 и 2 типов может рассматриваться как один из наиболее актуальных способов коррекции предотвращения реализации патогенетических звеньев развития остеопороза, а ферменты 11 β -HSD-1 и 11 β -HSD-2 являются обоснованными фармакотерапевтическими мишенями, на которые может быть направлен поиск новых лекарственных средств для лечения остеопороза и нарушений костного ремоделирования.

Информация о финансировании

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-00376 (<https://rscf.ru/project/22-25-00376>).

Financial support

The study was supported by the Russian Science Foundation, Project № 22-25-00376 (<https://rscf.ru/project/22-25-00376>).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Ukon Y, Makino T, Kodama J, et al. Molecular-Based Treatment Strategies for Osteoporosis: A Literature Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(10):2557. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20102557>
2. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2001;285(6):785-95. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.285.6.785>
3. Sözen T, Özışık L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. *European Journal of Rheumatology*. 2017;4(1):46-56. DOI: <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2016.048>
4. WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis. Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group. Geneva: World Health Organization; 2003.
5. Fu X, Sun X, Zhang C, et al. Genkwanin Prevents Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Bone Destruction and Ovariectomy-Induced Bone Loss. *Frontiers in Nutrition*. 2022;9:921037. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.921037>
6. Laurent MR, Goemaere S, Verroken C, et al. Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis in Adults: Consensus Recommendations from the Belgian Bone Club. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:908727. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.908727>
7. Frenkel B, White W, Tuckermann J. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2015;872:179-215. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2895-8_8
8. Kuipers AL, Kammerer CM, Pratt JH, et al. Association of circulating renin and aldosterone with osteocalcin and bone mineral density in african ancestry families. *Hypertension*. 2016;67(5):977-982. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06837>
9. Manolagas SC. Steroids and osteoporosis: the quest for mechanisms. *Journal of Clinical Investigation*. 2013;123(5):1919-21. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI68062>
10. Schoppa AM, Chen X, Ramge JM, et al. Osteoblast lineage Sod2 deficiency leads to an osteoporosis-like phenotype in mice. *DMM Disease Models and Mechanisms*. 2022;15(5):dmm049392. DOI: <https://doi.org/10.1242/dmm.049392>
11. Wiegertjes R, van de Loo FAJ, Blaney Davidson EN. A roadmap to target interleukin-6 in osteoarthritis. *Rheumatology*. 2020;59(10):2681-2694. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa248>
12. Krozowska Z, Lia KXZ, Koyama K, et al. The type I and type II 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase enzymes. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 1999;69(1-6):391-401. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0960-0760\(99\)00074-6](https://doi.org/10.1016/S0960-0760(99)00074-6)
13. Chapman K, Holmes M, Seckl J. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gatekeepers of tissue glucocorticoid action. *Physiological Reviews*. 2013;93(3):1139-206. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00020.2012>
14. Xiao H, Wu Z, Li B, Shangguan Y, et al. The low-expression programming of 11 β -HSD2 mediates osteoporosis susceptibility induced by prenatal caffeine exposure in male offspring rats. *British Journal of Pharmacology*. 2020;177(20):4683-4700. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.15225>

15. Garcia J, Smith SS, Karki S, et al. miR-433-3p suppresses bone formation and mRNAs critical for osteoblast function in mice. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2021;36(9):1808-1822. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4339>
16. de Kloet ER, Claessens SEF, Kentrop J. Context modulates outcome of perinatal glucocorticoid action in the brain. *Frontiers in Endocrinology*. 2014;5:100. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00100>
17. Fenton CG, Crastin A, Martin CS, et al. 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 within Osteoclasts Mediates the Bone Protective Properties of Therapeutic Corticosteroids in Chronic Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(13):7334. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23137334>
18. Arampatzis S, Kadereit B, Schuster D, et al. Comparative enzymology of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 from six species. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2005;35(1):89-101. DOI: <https://doi.org/10.1677/jme.1.01736>
19. Kotelevtsev Y, Holmes MC, Burchell A, et al. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 knockout mice show attenuated glucocorticoid-inducible responses and resist hyperglycemia on obesity or stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1997;94(26):14924-14929. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.94.26.14924>
20. Fenton CG, Doig CL, Fareed S, et al. 11 β -HSD1 plays a critical role in trabecular bone loss associated with systemic glucocorticoid therapy. *Arthritis Research and Therapy*. 2019;21(1):188. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1972-1>
21. Kotelevtsev Y, Brown RW, Fleming S, et al. Hypertension in mice lacking 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2. *Journal of Clinical Investigation*. 1999;103(5):683-9. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI4445>
22. Holmes MC, Kotelevtsev Y, Mullins JJ, et al. Phenotypic analysis of mice bearing targeted deletions of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases 1 and 2 genes. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2001;171(1-2):15-20. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0303-7207\(00\)00386-5](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(00)00386-5)
23. Wang JS, Wein MN. Pathways Controlling Formation and Maintenance of the Osteocyte Dendrite Network [Internet]. *Current Osteoporosis Reports*. 2022 [cited 2022 August 14]. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11914-022-00753-8> DOI: <https://doi.org/10.1007/s11914-022-00753-8>
24. Jia D, O'Brien CA, Stewart SA, et al. Glucocorticoids act directly on osteoclasts to increase their life span and reduce bone density. *Endocrinology*. 2006;147(12):5592-5599. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2006-0459>
25. Zhang H, Zhou F, Pan Z, et al. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases-2 decreases the apoptosis of MC3T3/MLO-Y4 cells induced by glucocorticoids. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2017;490(4):1399-1406. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.07.046>
26. Deuchar GA, McLean D, Hadoke PWF, et al. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 deficiency accelerates atherogenesis and causes proinflammatory changes in the endothelium in apoE $^{-/-}$ mice. *Endocrinology*. 2011;152(1):236-246. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2010-0925>
27. Rajkumar DSR, Faitelson AV, Gudyrev OS, et al. Comparative evaluation of enalapril and losartan in pharmacological correction of experimental osteoporosis and fractures of its background. *Journal of Osteoporosis*. 2013;2013:325693. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/325693>
28. Sobolev MS, Faitelson AV, Gudyrev OS, et al. Study of Endothelial and Osteoprotective Effects of Combination of Rosuvastatin with L-Norvaline in Experiment. *Journal of Osteoporosis*. 2018;2018:1585749. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/1585749>
29. Chen HL, Deng LL, Li JF. Prevalence of Osteoporosis and Its Associated Factors among Older Men with Type 2 Diabetes. *International Journal of Endocrinology*. 2013;2013:285729. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/285729>
30. Roy B. Biomolecular basis of the role of diabetes mellitus in osteoporosis and bone fractures. *World Journal of Diabetes*. 2013;4(4):101-113. DOI: <https://doi.org/10.4239/wjd.v4.i4.101>
31. Finken MJJ, Wirix AJG, von Rosenstiel-Jadoul IA, et al. Role of glucocorticoid metabolism in childhood obesity-associated hypertension. *Endocrine Connections*. 2022;11(7):e220130. DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-22-0130>
32. Paterson JM, Morton NM, Fievet C, et al. Metabolic syndrome without obesity: Hepatic overexpression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in transgenic mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(18):7088-7093. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0305524101>
33. Kaur K, Hardy R, Ahasan MM, et al. Synergistic induction of local glucocorticoid gen-

- eration by inflammatory cytokines and glucocorticoids: implications for inflammation associated bone loss. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2010;69(6):1185-1190. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2009.107466>
34. Chao AM, Jastreboff AM, White MA, et al. Stress, cortisol, and other appetite-related hormones: Prospective prediction of 6-month changes in food cravings and weight. *Obesity*. 2017;25(4):713-720. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.21790>
35. Desarzens S, Faresse N. Adipocyte glucocorticoid receptor has a minor contribution in adipose tissue growth. *Journal of Endocrinology*. 2016;230(1):1-11. DOI: <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0121>
36. Morais JBS, Severo JS, Beserra JB, et al. Association Between Cortisol, Insulin Resistance and Zinc in Obesity: a Mini-Review. *Biological Trace Element Research*. 2019;191(2):323-330. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1629-y>
37. Geer EB, Islam J, Buettner C. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: focus on adipose tissue function and lipid metabolism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2014;43(1):75-102. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.10.005>
38. Rosenstock J, Banarer S, Fonseca VA, et al. The 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor INCB13739 improves hyperglycemia in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by metformin monotherapy. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1516-1522. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc09-2315>
39. Linssen MM, van Raalte DH, Toonen EJ, et al. Prednisolone-induced beta cell dysfunction is associated with impaired endoplasmic reticulum homeostasis in INS-1E cells. *Cellular Signalling*. 2011;23(11):1708-1715. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2011.06.002>
40. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, et al. IOF Bone and Diabetes Working Group. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017;13(4):208-219. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.153>
41. Boschitsch EP, Durchschlag E, Dimai HP. Age-Related Prevalence of Osteoporosis and Fragility Fractures: Real-World Data from an Austrian Menopause and Osteoporosis Clinic. *Climacteric*. 2017;20(2):157-163. DOI: <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1282452>
42. Cheng CH, Chen LR, Chen KH. Osteoporosis Due to Hormone Imbalance: An Overview of the Effects of Estrogen Deficiency and Glucocorticoid Overuse on Bone Turnover. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(3):1376. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23031376>
43. Eastell R, O'Neill TW, Hofbauer LC, et al. Postmenopausal Osteoporosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2:16069. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.69>
44. Streicher C, Heyny A, Andrukhova O, et al. Estrogen Regulates Bone Turnover by Targeting RANKL Expression in Bone Lining Cells. *Scientific Reports*. 2017;7(1):6460. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06614-0>
45. Ambhore NS, Kalidhindi RSR, Sathish V. Sex-Steroid Signaling in Lung Diseases and Inflammation. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2021;1303:243-273. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-63046-1_14
46. Abu-Amer Y. NF-KB Signaling and Bone Resorption. *Osteoporosis International*. 2013;24:2377-2386. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2313-x>
47. Wongdee K, Charoenphandhu N. Osteoporosis in diabetes mellitus: Possible cellular and molecular mechanisms. *World Journal of Diabetes*. 2011;2(3):41-48. DOI: <https://doi.org/10.4239/wjd.v2.i3.41>
48. Won HY, Lee JA, Park ZS, et al. Prominent bone loss mediated by RANKL and IL-17 produced by CD4+ T cells in TallyHo/JngJ mice. *PLoS ONE*. 2011;6(3):e18168. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018168>
49. Rakel A, Sheehy O, Rahme E, et al. Osteoporosis among patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes and Metabolism*. 2008;34(3):193-205. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2007.10.008>
50. Palikov VA, Palikova YA, Borozdina NA, et al. A novel view of the problem of Osteoarthritis in experimental rat model. *Research Results in Pharmacology*. 2020;6(2):19-25. DOI: <https://doi.org/10.3897/rp-pharmacology.6.51772>
51. Densingh S, Gudyrev O, Faitelson A, et al. Study of the microcirculation level in bone with osteoporosis and osteoporotic fractures during therapy with recombinant erythropoietin, rosuvastatin and their combinations. *Research Results in Pharmacology*. 2015;1(1):47-50. DOI: <https://doi.org/10.18413/2500-235X-2015-1-4-57-60>
52. Singh M, Singh P, Singh S, et al. A susceptibility haplotype within the endothelial nitric oxide synthase gene influences bone mineral density in hypertensive women. *Journal of Bone and*

Mineral Metabolism. 2014;32(5):580-587. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00774-013-0533-y>

53. Gu Z, Zhang Y, Qiu G. Promoter polymorphism T-786C, 894G→T at exon 7 of endothelial nitric oxide synthase gene are associated with risk of osteoporosis in Sichuan region male residents. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2015;8(11):15270-15274.

54. Liu SZ, Yan H, Hou WK, et al. Relationships between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and osteoporosis in postmenopausal women. *Journal of Zhejiang University: Science B*. 2009;10(8):609-18. DOI: <https://doi.org/10.1631/jzus.B0920137>

55. Hadoke PW, Christy C, Kotelevtsev YV, et al. Endothelial cell dysfunction in mice after transgenic knockout of type 2, but not type 1, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Circulation*. 2001;104(23):2832-2837. DOI: <https://doi.org/10.1161/hc4801.100077>

References

1. Ukon Y, Makino T, Kodama J, et al. Molecular-Based Treatment Strategies for Osteoporosis: A Literature Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(10):2557. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20102557>

2. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2001;285(6):785-95. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.285.6.785>

3. Sözen T, Özışık L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. *European Journal of Rheumatology*. 2017;4(1):46-56. DOI: <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2016.048>

4. WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis. Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group. Geneva: World Health Organization; 2003.

5. Fu X, Sun X, Zhang C, et al. Genkwanin Prevents Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Bone Destruction and Ovariectomy-Induced Bone Loss. *Frontiers in Nutrition*. 2022;9:921037. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.921037>

6. Laurent MR, Goemaere S, Verroken C, et al. Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis in Adults: Consensus Recommendations from the Belgian Bone Club. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:908727. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.908727>

7. Frenkel B, White W, Tuckermann J. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2015;872:179-215. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2895-8_8

8. Kuipers AL, Kammerer CM, Pratt JH, et al. Association of circulating renin and aldosterone with osteocalcin and bone mineral density in african ancestry families. *Hypertension*. 2016;67(5):977-982. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06837>

9. Manolagas SC. Steroids and osteoporosis: the quest for mechanisms. *Journal of Clinical Investigation*. 2013;123(5):1919-21. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI68062>

10. Schoppa AM, Chen X, Range JM, et al. Osteoblast lineage Sod2 deficiency leads to an osteoporosis-like phenotype in mice. *DMM Disease Models and Mechanisms*. 2022;15(5):dmm049392. DOI: <https://doi.org/10.1242/dmm.049392>

11. Wiegertjes R, van de Loo FAJ, Blaney Davidson EN. A roadmap to target interleukin-6 in osteoarthritis. *Rheumatology*. 2020;59(10):2681-2694. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa248>

12. Krozowska Z, Lia KXZ, Koyamaa K, et al. The type I and type II 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase enzymes. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 1999;69(1-6):391-401. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0960-0760\(99\)00074-6](https://doi.org/10.1016/S0960-0760(99)00074-6)

13. Chapman K, Holmes M, Seckl J. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gatekeepers of tissue glucocorticoid action. *Physiological Reviews*. 2013;93(3):1139-206. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00020.2012>

14. Xiao H, Wu Z, Li B, Shangguan Y, et al. The low-expression programming of 11 β -HSD2 mediates osteoporosis susceptibility induced by prenatal caffeine exposure in male offspring rats. *British Journal of Pharmacology*. 2020;177(20):4683-4700. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.15225>

15. Garcia J, Smith SS, Karki S, et al. miR-433-3p suppresses bone formation and mRNAs critical for osteoblast function in mice. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2021;36(9):1808-1822. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4339>

16. de Kloet ER, Claessens SEF, Kentrop J. Context modulates outcome of perinatal glucocorticoid action in the brain. *Frontiers in Endocrinology*. 2014;5:100. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00100>

17. Fenton CG, Crastin A, Martin CS, et al. 11β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 within Osteoclasts Mediates the Bone Protective Properties of Therapeutic Corticosteroids in Chronic Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(13):7334. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23137334>
18. Arampatzis S, Kadereit B, Schuster D, et al. Comparative enzymology of 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 from six species. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2005;35(1):89-101. DOI: <https://doi.org/10.1677/jme.1.01736>
19. Kotelevtsev Y, Holmes MC, Burchell A, et al. 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 knockout mice show attenuated glucocorticoid-inducible responses and resist hyperglycemia on obesity or stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1997;94(26):14924-14929. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.94.26.14924>
20. Fenton CG, Doig CL, Fareed S, et al. 11β -HSD1 plays a critical role in trabecular bone loss associated with systemic glucocorticoid therapy. *Arthritis Research and Therapy*. 2019;21(1):188. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1972-1>
21. Kotelevtsev Y, Brown RW, Fleming S, et al. Hypertension in mice lacking 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2. *Journal of Clinical Investigation*. 1999;103(5):683-9. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI4445>
22. Holmes MC, Kotelevtsev Y, Mullins JJ, et al. Phenotypic analysis of mice bearing targeted deletions of 11β -hydroxysteroid dehydrogenases 1 and 2 genes. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2001;171(1-2):15-20. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0303-7207\(00\)00386-5](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(00)00386-5)
23. Wang JS, Wein MN. Pathways Controlling Formation and Maintenance of the Osteocyte Dendrite Network [Internet]. *Current Osteoporosis Reports*. 2022 [cited 2022 August 14]. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11914-022-00753-8> DOI: <https://doi.org/10.1007/s11914-022-00753-8>
24. Jia D, O'Brien CA, Stewart SA, et al. Glucocorticoids act directly on osteoclasts to increase their life span and reduce bone density. *Endocrinology*. 2006;147(12):5592-5599. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2006-0459>
25. Zhang H, Zhou F, Pan Z, et al. 11β -hydroxysteroid dehydrogenases-2 decreases the apoptosis of MC3T3/MLO-Y4 cells induced by glucocorticoids. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2017;490(4):1399-1406. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.07.046>
26. Deuchar GA, McLean D, Hadoke PWF, et al. 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 deficiency accelerates atherogenesis and causes proinflammatory changes in the endothelium in apoE^{-/-} mice. *Endocrinology*. 2011;152(1):236-246. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2010-0925>
27. Rajkumar DSR, Faitelson AV, Gudyrev OS, et al. Comparative evaluation of enalapril and losartan in pharmacological correction of experimental osteoporosis and fractures of its background. *Journal of Osteoporosis*. 2013;2013:325693. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/325693>
28. Sobolev MS, Faitelson AV, Gudyrev OS, et al. Study of Endothelial and Osteoprotective Effects of Combination of Rosuvastatin with L-Norvaline in Experiment. *Journal of Osteoporosis*. 2018;2018:1585749. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/1585749>
29. Chen HL, Deng LL, Li JF. Prevalence of Osteoporosis and Its Associated Factors among Older Men with Type 2 Diabetes. *International Journal of Endocrinology*. 2013;2013:285729. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/285729>
30. Roy B. Biomolecular basis of the role of diabetes mellitus in osteoporosis and bone fractures. *World Journal of Diabetes*. 2013;4(4):101-113. DOI: <https://doi.org/10.4239/wjd.v4.i4.101>
31. Finken MJ, Wirix AJ, von Rosenstiel-Jadoul IA, et al. Role of glucocorticoid metabolism in childhood obesity-associated hypertension. *Endocrine Connections*. 2022;11(7):e220130. DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-22-0130>
32. Paterson JM, Morton NM, Fievet C, et al. Metabolic syndrome without obesity: Hepatic overexpression of 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in transgenic mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(18):7088-7093. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0305524101>
33. Kaur K, Hardy R, Ahasan MM, et al. Synergistic induction of local glucocorticoid generation by inflammatory cytokines and glucocorticoids: implications for inflammation associated bone loss. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2010;69(6):1185-1190. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2009.107466>
34. Chao AM, Jastreboff AM, White MA, et al. Stress, cortisol, and other appetite-related hormones: Prospective prediction of 6-month changes in food cravings and weight. *Obesity*. 2017;25(4):713-720. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.21790>

35. Desarzens S, Faresse N. Adipocyte glucocorticoid receptor has a minor contribution in adipose tissue growth. *Journal of Endocrinology*. 2016;230(1):1-11. DOI: <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0121>
36. Morais JBS, Severo JS, Beserra JB, et al. Association Between Cortisol, Insulin Resistance and Zinc in Obesity: a Mini-Review. *Biological Trace Element Research*. 2019;191(2):323-330. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1629-y>
37. Geer EB, Islam J, Buettner C. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: focus on adipose tissue function and lipid metabolism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2014;43(1):75-102. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.10.005>
38. Rosenstock J, Banarer S, Fonseca VA, et al. The 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor INCB13739 improves hyperglycemia in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by metformin monotherapy. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1516-1522. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc09-2315>
39. Linssen MM, van Raalte DH, Toonen EJ, et al. Prednisolone-induced beta cell dysfunction is associated with impaired endoplasmic reticulum homeostasis in INS-1E cells. *Cellular Signaling*. 2011;23(11):1708-1715. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2011.06.002>
40. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, et al. IOF Bone and Diabetes Working Group. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017;13(4):208-219. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.153>
41. Boschitsch EP, Durchschlag E, Dimai HP. Age-Related Prevalence of Osteoporosis and Fragility Fractures: Real-World Data from an Austrian Menopause and Osteoporosis Clinic. *Climacteric*. 2017;20(2):157-163. DOI: <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1282452>
42. Cheng CH, Chen LR, Chen KH. Osteoporosis Due to Hormone Imbalance: An Overview of the Effects of Estrogen Deficiency and Glucocorticoid Overuse on Bone Turnover. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(3):1376. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23031376>
43. Eastell R, O'Neill TW, Hofbauer LC, et al. Postmenopausal Osteoporosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2:16069. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.69>
44. Streicher C, Heyny A, Andrukhova O, et al. Estrogen Regulates Bone Turnover by Targeting RANKL Expression in Bone Lining Cells. *Scientific Reports*. 2017;7(1):6460. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06614-0>
45. Ambhore NS, Kalidhindi RSR, Sathish V. Sex-Steroid Signaling in Lung Diseases and Inflammation. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2021;1303:243-273. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-63046-1_14
46. Abu-Amer Y. NF-KB Signaling and Bone Resorption. *Osteoporosis International*. 2013;24:2377-2386. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2313-x>
47. Wongdee K, Charoenphandhu N. Osteoporosis in diabetes mellitus: Possible cellular and molecular mechanisms. *World Journal of Diabetes*. 2011;2(3):41-48. DOI: <https://doi.org/10.4239/wjd.v2.i3.41>
48. Won HY, Lee JA, Park ZS, et al. Prominent bone loss mediated by RANKL and IL-17 produced by CD4+ T cells in TallyHo/JngJ mice. *PLoS ONE*. 2011;6(3):e18168. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018168>
49. Räkel A, Sheehy O, Rahme E, et al. Osteoporosis among patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes and Metabolism*. 2008;34(3):193-205. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2007.10.008>
50. Palikov VA, Palikova YA, Borozdina NA, et al. A novel view of the problem of Osteoarthritis in experimental rat model. *Research Results in Pharmacology*. 2020;6(2):19-25. DOI: <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.6.51772>
51. Densin S, Gudyrev O, Faitelson A, et al. Study of the microcirculation level in bone with osteoporosis and osteoporotic fractures during therapy with recombinant erythropoietin, rosuvastatin and their combinations. *Research Results in Pharmacology*. 2015;1(1):47-50. DOI: <https://doi.org/10.18413/2500-235X-2015-1-4-57-60>
52. Singh M, Singh P, Singh S, et al. A susceptibility haplotype within the endothelial nitric oxide synthase gene influences bone mineral density in hypertensive women. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2014;32(5):580-587. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00774-013-0533-y>
53. Gu Z, Zhang Y, Qiu G. Promoter polymorphism T-786C, 894G→T at exon 7 of endothelial nitric oxide synthase gene are associated with risk of osteoporosis in Sichuan region male residents. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2015;8(11):15270-15274.

54. Liu SZ, Yan H, Hou WK, et al. Relationships between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and osteoporosis in postmenopausal women. *Journal of Zhejiang University: Science B*. 2009;10(8):609-18. DOI: <https://doi.org/10.1631/jzus.B0920137>

55. Hadoke PW, Christy C, Kotelevtsev YV, et al. Endothelial cell dysfunction in mice after transgenic knockout of type 2, but not type 1, 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *Circulation*. 2001;104(23):2832-2837. DOI: <https://doi.org/10.1161/hc4801.100077>

Статья поступила в редакцию 2 июля 2022 г.
Поступила после доработки 14 августа 2022 г.
Принята к печати 29 августа 2022 г.

Received 2 July 2022
Revised 14 August 2022
Accepted 29 August 2022

Информация об авторах

Михаил Викторович Корокин, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: mkorokin@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5402-0697>.

Владислав Олегович Солдатов, научный сотрудник НИИ Фармакологии живых систем ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: zinkfingers@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9706-0699>.

Олег Сергеевич Гудырев, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: gudyrev@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0097-000X>.

Иван Сергеевич Коклин, кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИИ Фармакологии живых систем ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: ikoklin@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1560-4195>.

Эдуард Игоревич Таран, научный сотрудник НИИ Фармакологии живых систем ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: mdtaraneduard@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7880-6686>.

Михаил Олегович Мишенин, научный сотрудник НИИ Фармакологии живых систем ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: mishenin_m@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0610-2860>.

Лилия Викторовна Корокина, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: korokina@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4115-1564>.

Алим Алиевич Кочкаров, научный сотрудник НИИ Фармакологии живых систем ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: kochkarova@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4972-7262>.

Михаил Владимирович Покровский, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: pokrovskii@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1493-3376>.

Михаил Викторович Вараксин, кандидат химических наук, директор химико-технологического института ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, Российская Федерация, E-mail: m.v.varaksin@urfu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7997-3686>.

Олег Николаевич Чупахин, академик РАН, доктор химических наук, профессор кафедры органической и биомолекулярной химии ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, Российская Федерация, E-mail: chupakhin@ios.uran.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1672-2476>.

Information about the authors

Mikhail V. Korokin, Doct. Sci. (Medicine), Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: mkorokin@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5402-0697>.

Vladislav O. Soldatov, Researcher at the Research Institute of Pharmacology of Living Systems, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: zinkfingers@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9706-0699>.

Oleg S. Gudyrev, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: gudyrev@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0097-000X>.

Ivan S. Koklin, Cand. Sci. (Medicine), Researcher at the Research Institute of Pharmacology of Living Systems, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: ikoklin@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1560-4195>.

Eduard I. Taran, Researcher at the Research Institute of Pharmacology of Living Systems, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: mdtaraneduard@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7880-6686>.

Mikhail O. Mishenin, Researcher at the Research Institute of Pharmacology of Living Systems, Belgorod State National Research University,

Belgorod, Russia, E-mail: mishenin_m@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0610-2860>.

Liliya V. Korokina, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: korokina@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4115-1564>.

Alim A. Kochkarov, Researcher at the Research Institute of Pharmacology of Living Systems, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: kochkarova@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4972-7262>.

Mikhail V. Pokrovskii, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: pokrovskii@bsu.edu.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1493-3376>.

Mikhail V. Varaksin, Cand. Sci. (Chemistry), Director of the Chemical Technology Institute, Yeltsin Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia, E-mail: m.v.varaksin@urfu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7997-3686>.

Oleg N. Chupakhin, Academician of the Russian Academy of Sciences, Doct. Sci. (Chemistry), Professor of the Department of Organic and Biomolecular Chemistry, Yeltsin Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia, E-mail: chupakhin@ios.uran.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1672-2476>.