

УДК 611.018.4:616.71–007.234:001.891.5(048.8)

Структурно-метаболическі особливості кісткової тканини та репаративного остеогенезу в умовах експериментального глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу (огляд літератури)

Н.В. Дедух, І.О. Батура

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка АМН України», Харків

Ключові слова: глюкокортикоїди, кісткова тканина, репаративний остеогенез, остеопороз

Серед основних медико-соціальних проблем сучасності остеопороз посідає третє місце після серцево-судинних захворювань і цукрового діабету. Це найбільш поширене метаболічне захворювання опорно-рухової системи, що характеризується зменшенням кісткової маси, порушенням мікроархітекtonіки кістки з подальшим підвищенням її крихкості та збільшенням ризику переломів [9, 12–14].

Остеопоротичні переломи відносять до тяжких наслідків цієї патології. У зв'язку з цим проблема репаративної регенерації кістки в умовах остеопорозу є однією з актуальних у біології та медицині [7, 9, 15]. Важливим аспектом проблеми є вивчення репаративного остеогенезу під впливом факторів екзогенного та ендогенного походження, які призводять до остеопорозу. Серед таких факторів особливу увагу привертають глюкокортикоїди (ГК), які використовують у клінічній практиці понад 50 років.

Сфера використання глюкокортикоїдів для лікування захворювань людини є надзвичайно широкою та охоплює практично всі галузі медицини: ревматологію, ортопедію, дерматологію, трансплантологію та алергологію. За оцінками деяких авторів, ГК регулярно приймають від 0,5% до 1% населення земної кулі [8]. Але використання ГК обмежено через їх побічні ефекти, серед яких особливе місце посідають глюкокортикоїд-індукований остеопороз і пов'язані з ним остеопоротичні переломи [5, 8, 10, 11, 22, 25, 57].

Мета огляду — узагальнити дані літератури та власних досліджень щодо механізмів дії глюкокортикоїдів на структуру кістки, кістковий метаболізм і репаративний остеогенез.

Роль глюкокортикоїдів в організмі

ГК — це група природних гормонів і їх синтетичних аналогів, що мають специфічну властивість чинити протизапальну дію та активно впливати на метаболізм тканин мезенхімального походження. Природні гормони, такі як кортизол (гідрокортизон) у людини та кортикостерон у щурів, синтезуються корою надниркових залоз у відповідь на секрецію адренкортикотропного гормону передньою частиною гіпофіза. Секреція глюкокортикоїдів підпорядковується циркадним ритмам і має імпульсний характер. Швидкість секреції кортизолу у людини в нормі становить 10–30 мг/добу. У разі неспецифічних відповідей організму на різні навантаження (стрес, інфекція, операція тощо) вона зростає до 200–250 мг/добу [11, 12].

ГК мають рецептори на клітинах різного типу: макрофагах, лімфоцитах, остеобластах, фібробластах тощо, крім того, вони мають внутрішньоклітинні рецептори, які безпосередньо пов'язуються з ДНК і регулюють гени-мішені на транскрипційному та посттранскрипційному рівнях [5, 22].

ГК впливають на метаболізм вуглеводів, стимулюють глікогенез і сприяють накопиченню глікогену в печінці, підсилюють деградацію ліпідів і білків *in vivo* [11, 26]. Ці стероїдні гормони чинять вплив на ріст, диференціацію та метаболічну активність клітин сполучної, м'язової та інших тканин. Пригнічують перебіг запалення, нормалізують проникність судин і зменшують набряк тканин, затримують формування антитіл. Фізіологічні концентрації глюкокортикоїдів (10^{-10} – 10^{-6} М), як доведено в культурі клітин, стимулюють диференціацію остеобластів, біосинтез ними колагену І типу — основного

білка кісткового матриксу, лужної фосфатази та підвищують їх чутливість до регуляторів ремоделювання кістки, у тому числі до інсуліноподібного фактору росту-1 і паратиреоїдного гормону [18, 51]. Встановлено, що додавання дексаметазону в низьких концентраціях (10^{-7} М) до культури остеобластів, вилучених із губчастої кістки хворих на остеопороз, призводить до підвищення активності лужної фосфатази, експресії кальцитоніну, аденілатциклази, які необхідні для нормального функціонування та диференціації остеобластів [52].

Вплив глюкокортикоїдів на кісткову тканину

Побічні дії на скелет під час використання глюкокортикоїдів уперше були визначені Г. Кушингом у 1932 р. [27], а в 1950 р. Е. Boland та N. Headley [19] виявили особливості стероїдного остеопорозу під час глюкокортикоїдної терапії ревматоїдного артриту.

Значним негативним наслідком глюкокортикоїдної терапії є втрата кісткової маси, яка в подальшому призводить до розвитку вторинного остеопорозу та, як наслідок, підвищення ризику виникнення переломів. У зв'язку з цим у світі проводять багатопланові дослідження, які спрямовано на з'ясування механізмів впливу ГК на кісткову тканину з метою розробки терапевтичних заходів щодо запобігання зменшення мінеральної щільності кістки та втрати кісткової маси у хворих, що отримують ці гормони.

На цей час досягнуто певних успіхів щодо вивчення впливу глюкокортикоїдів на кістку. Встановлено, що глюкокортикоїди чинять пряму та опосередковану дію на кістку та мінеральний гомеостаз.

Пряма дія глюкокортикоїдів на кістку

Пряма дія глюкокортикоїдів пов'язана з механізмами, за допомогою яких ці гормони змінюють метаболічну активність клітин, що беруть участь у формуванні та ремоделюванні кістки, призводять до деградації і порушення процесу мінералізації матриксу (рис. 1).

Доведено, що кісткова тканина є мішенню для дії цих гормонів за рахунок специфічних рецепторів, наявних в остеобластів, остеоцитів та остеокластів, через які глюкокортикоїди впливають на проліферацію, диференціацію, метаболізм і загибель клітин [6, 8, 21].

Основний вплив ГК на кісткову тканину у першу чергу пов'язаний з дією на клітини, що утворюють кістку, — остеобласти. Встановлено, що в залежності від концентрації ГК змінюють проліферативну та метаболічну активність остеобластів [29, 43,

45]. Високі концентрації ГК негативно впливають на експресію генів в остеобластах, які відповідають за біосинтез I типу колагену, остеокальцину та підвищення синтезу тканинних колагеназ, зокрема експресію колагенази 3, яка сприяє деградації колагену [28, 29].

Глюкокортикоїди можуть пригнічувати остеогенез шляхом спрямування диференціації стромальних клітин-попередників остеобластів, які розташовані в кістковому мозку, у напрямку адипоцитів, зменшуючи таким чином кількість остеобластів для ремоделювання і репарації кістки. Цей механізм може пояснити збільшення об'єму жирового кісткового мозку, яке супроводжує глюкокортикоїд-індукований остеопороз у людей і тварин [47].

Остеоцити відіграють важливу роль у метаболізмі кісткової тканини. Доведено, що остеоцити є мішенню негативної дії високих доз глюкокортикоїдів. Тривале введення дексаметазону (у дозі 1,2 мг/кг) лабораторним щурам призводить до зниження щільності остеоцитів у губчастій і компактній кістці тіл хребців і появи значної кількості клітин з пікнотичними ядрами, лакун з рештками остеоцитів і без остеоцитів [4]. Під час дослідження біопсійного матеріалу клубової кістки жінок, що отримували преднізолон (6,8 мг щодобово), виявлено зниження життєздатності остеоцитів і потоншення кісткових трабекул, що призводить до втрати кісткової маси та, відповідно, до погіршення механічних властивостей кістки [24]. Weinstein R.S. et al. [56] констатували збільшення кількості остеоцитів на стадіях апоптозу в компактній кістковій тканині мишей під час використання преднізолону (2,1 мг/кг/день), а також у головках стегнових кісток пацієнтів з аваскулярним некрозом. Підвищення частоти апоптозу остеоцитів може призвести до накопичення мікроушкоджень і, як наслідок до виникнення переломів.



Рис. 1. Схема прямого впливу надлишку глюкокортикоїдів на кісткову тканину

У дослідженнях, проведених A.W. Eberhardt et al. [30] на дорослих кролях з використанням фармакологічних доз метилпреднізолону (0,07 і 1,7 мг/кг), встановлено, що підвищення частоти апоптозу остеоцитів та остеобластів є найбільш раннім проявом дії глюкокортикоїдів на кістку. Більшість остеоцитів з фрагментованою ДНК було виявлено в губчастій кістці.

Що стосується дії ГК на остеокласти, існують різні точки зору, кожна з яких підтверджена експериментальними дослідженнями. Доведено, що глюкокортикоїди стимулюють кісткову резорбцію, головним чином, через активацію зрілих остеокластів і збільшення їх життєвого циклу [36, 41, 42]. З іншого боку, існують дані про здатність глюкокортикоїдів знижувати активність остеокластів (доведено в експериментах *in vitro*), що пояснюється авторами стимулювальною дією цих гормонів на апоптоз клітин [33]. Збільшення кількості остеокластів на стадії апоптозу зафіксовано після введення лабораторним щурам кортикостероїдів у дозі 10 мг на добу [31].

Використання дексаметазону, як довели T. Niigayama et al., протягом 7 та 14 діб (10^{-8} M) *in vitro* стимулює проліферацію і диференціацію попередників остеокластів людини та пригнічує резорбтивну активність зрілих остеокластів [36].

Опосередкована дія глюкокортикоїдів на кістку

Опосередкована дія ГК на кісткову тканину пов'язана з впливом на інші гормони, цитокіни та ростові фактори на локальному та системному рівнях організму (рис. 2). ГК негативно впливають на секрецію гормону росту, тим самим пригнічують лінійний ріст кісток. Призначення глюкокортикоїдів дітям з патологією нирок призводить до зниження темпів росту кісток у два рази порівняно з хворими дітьми, які не отримують глюкокортикоїди. Цей ефект, імовірно, зумовлений недостатністю соматотропного гормону в умовах впливу ГК [10, 40, 48, 52].

Використання ГК призводить до гіпогонадізму як у жінок, так і у чоловіків. Спостерігається пригнічення секреції гонадотропіну, тестостерону та естрогенів. Тестостерон та естрогени, у свою чергу, сприяють вивільненню факторів, що стимулюють остеокластогенез, тому їх нестача призводить до збільшення кількості та активності остеокластів [9, 41]. Виявляється пригнічення експресії кальцитоніну, гормону парафолікулярних клітин щитоподібної залози, який сприяє гальмуванню кісткової резорбції за рахунок зменшення активності та кількості остеокластів [50].

ГК можуть спричиняти вторинний гіперпаратиреоз за рахунок збільшення секреції паратиреоїдно-

го гормону (ПТГ), який відповідає за вивільнення кальцію з кісткового матриксу та диференціацію остеокластів [37, 45]. Крім того, ГК підвищують експресію рецепторів ПТГ на остеобластах, таким чином збільшуючи чутливість цих клітин до нього [55]. Але деякі дослідники не виявили підвищення рівня паратиреоїдного гормону після введення глюкокортикоїдів [35, 46]. Глюкокортикоїди знижують синтез адренкортикотропного гормону передньою часткою гіпофіза шляхом пригнічення синтезу та секреції андрогенів [57].

На сьогодні відомо, що ГК впливають не тільки на синтез системних гормонів, але і на продукцію клітинами кістки та кісткового мозку локальних факторів росту і пов'язаних з ними білків. Так, доведено, що ГК змінюють інтенсивність синтезу та активність факторів росту остеобластів, серед яких важливий стимулятор функції остеобластів — інсуліноподібний фактор росту-1 [16, 20, 28].

M. Centrella et al. [23] відзначили зниження анаболічного ефекту трансформуючого фактора росту- β на кістку у відповідь на введення щурам дексаметазону. Цей фактор відіграє важливу роль у підвищенні синтезу ДНК і білків кісткового матриксу остеобластами.

A. Venderups et al. [49] спостерігали зниження рівнів та активності трансформуючого фактора росту пухлин- α та інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) остеобластами у відповідь на використання дексаметазону.

Біосинтез фактора росту гепатоцитів, поліпептиду, який впливає на мітогенну активність остеобластів, також знижується під час використання глюкокортикоїдів [53].

Дексаметазон у фізіологічних дозах пригнічує ріст кровоносних капілярів *in vitro* за рахунок зменшення генів, що експресують епітеліальний фактор росту судин [34].

Глюкокортикоїди

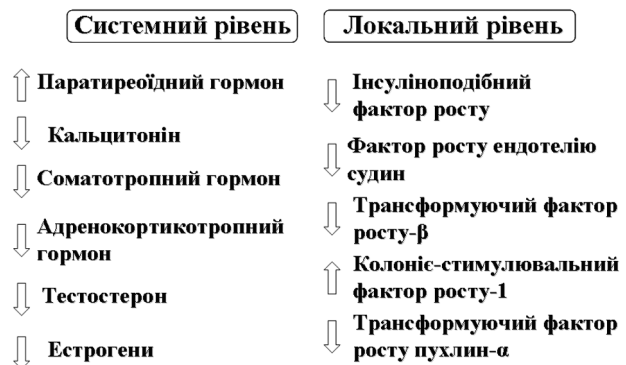


Рис. 2. Схема впливу глюкокортикоїдів на системному та локальному рівнях організму

ГК підсилюють експресію колонієстимулювального фактора-1, який у присутності RANK-L сприяє остеокластогенезу [8]. В експериментах *in vitro* було показано, що тривале використання ГК конкурентно стимулює експресію рецептора остеокластів RANK-L і клітин кісткового мозку, попередників остеокластогенезу.

ГК пригнічують експресію остеопротегерину остеобластами людини *in vitro*, що призводить до підвищення кількості та активності остеокластів [47], а також одночасно підвищують кількість і-RHK остеопротегерин-ліганду в різноманітних лініях остеобластів людини [38].

Під час дослідження лабораторних щурів тримісячного віку з модельованим глюкокортикоїд-індукованим остеопорозом нами встановлена затримка росту стегнової кістки в довжину та ширину за рахунок пригнічення періостального та енхондрального остеогенезу. Доведено, що деструкція кісткової тканини здійснюється шляхом остеоцитарного остеолізу та пазушної резорбції з утворенням осередків деструкції кісткової тканини за типом «рідка кістка». Прояви дегенеративних змін у кістці підвищуються зі збільшенням дози гормону, особливо у тварин, що перебували у фазі активного росту [1].

Вплив глюкокортикоїдів на репаративний остеогенез

Аналіз даних літератури виявив незначну кількість досліджень, пов'язаних з вивченням репаративного остеогенезу в умовах глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу. Більшість з них спрямовано на вивчення рентгенографічних, комп'ютерно-томографічних, біохімічних і біомеханічних характеристик регенератів під впливом введення високих доз глюкокортикоїдів.

M. Aslan et al. [17] у разі короткочасного (по 3 доби перед і після операції) введення преднізолону в дозі 0,02 мг/кг самцям щурів, яким виконували дефект середини стегнової кістки, на 1-, 2-, 3- і 4-й тиждень після операції не спостерігали негативного впливу на перебіг процесу регенерації стегнової кістки порівняно з контрольними тваринами, що отримували фізіологічний розчин.

H.E. Hogevoold et al. [39] за допомогою біомеханічних і біохімічних методів вивчали загоєння кісткових дефектів у щурів після повної і неповної остеотомії. Під час короткочасної терапії метилпреднізолоном уповільнення відновлення кісткової тканини не зафіксовано.

В експериментальних умовах доведено, що тривале введення (6 тижнів) преднізолону в дозі

0,35 мг/кг живої маси дорослим кролям різко пригнічує процес остеорепації у випадку остеотомії ліктьової кістки [44]. Автори відзначали зниження на 55–60 % біомеханічних характеристик кісткової тканини, що утворилася в зоні дефекту; зменшення рівня остеокальцину в сироватці крові на 72% на відміну від норми. Рентгенографічний метод також показав затримку загоєння кісткового дефекту.

R.V. Waters et al. [54] показали, що тривале введення кролям преднізолону (у дозі 0,15 мг/кг протягом 2 місяців до хірургічного втручання та 6 тижнів після нього) призводило до зниження мінеральної щільності кісткової тканини, що утворилася в зоні сегментарного дефекту (1 мм) ліктьової кістки, порівняно з контролем. За допомогою рентгенографічного методу дослідження було встановлено, що зрошення фрагментів кісток кінцівок наприкінці 6-го тижня відбулося тільки у 3 з 20 тварин, що отримували преднізолон, тоді як у тварин контрольної групи цей показник відзначено у 13 із 16. Біомеханічні показники кісткової тканини кінцівок кролів, які тривалий час отримували преднізолон, були нижчими порівняно з контролем.

R. Tanako-Murakami et al. [32] під час дослідження щурів із модельованим остеонекрозом головки стегнової кістки встановили, що використання метилпреднізолону 100 мг/кг на добу протягом 7–11 діб пригнічувало регенерацію кістки за рахунок зменшення кількості стромальних клітин кісткового мозку.

З'ясовано, що хірургічний стрес пригнічує формування грануляційної тканини за рахунок підвищення в крові таких стрес-індукованих факторів, як глюкокортикоїди. T. Sato et al. [24] показали, що кортизол сироватки крові, яку було отримано в оперованих хворих на 1-, 3- та 7-й післяопераційний день, інгібує ріст і проліферацію фібробластів у культурі клітин.

У проведених нами роботах показано, що довготривале введення гідрокортизону (0,5 і 5 мг/100 г живої маси) пригнічує процес остеорепації в метафізарних дефектах стегнових кісток щурів з максимальним проявом у тримісячних тварин. Встановлено порушення співвідношення клітин, які беруть участь у формуванні регенерату. На 3 добу після травматичного ушкодження у щурів з модельованим глюкокортикоїд-індукованим остеопорозом встановлено наявність високої кількості нейтрофілів, тоді як кількість фібробластів і малодиференційованих клітин була дуже незначною порівняно з тваринами контрольної групи. Встановлено затримку кісткоутворення в зоні дефекту. На пізніх стадіях репаративного остеогенезу виявлено упо-

вільнення процесів мінералізації та ремоделювання регенерату [2, 3].

Висновки

На підставі проведеного аналізу наукових даних, які стосуються досліджуваної проблеми, можна зробити висновок, що наразі накопичено значний обсяг знань щодо механізмів і наслідків дії глюкокортикоїдів на кісткову тканину. Доведено, що довготривале використання глюкокортикоїдів є одним із чинників виникнення вторинного остеопорозу та остеопоротичних переломів.

Встановлено, що під дією глюкокортикоїдів порушується баланс кісткового ремоделювання в результаті безпосереднього впливу гормонів на клітини та матрикс кісткової тканини. Так, у разі підвищеного рівня глюкокортикоїдів в організмі зменшується проліферація, диференціація остеобластів, а також знижується їх функціональна активність, тоді як функціональна активність зрілих остеокластів підвищується. У кістковому матриксі під дією цих гормонів збільшується деградація колагенових волокон і порушується процес мінералізації. Непрямий вплив глюкокортикоїдів на кісткову тканину пов'язаний зі зміною ендокринного балансу організму в умовах їх використання, що є однією з причин порушення метаболізму кальцію в кістках і призводить до підвищення ризику виникнення переломів.

Література

1. Батура І.О. Вплив екзогенного гідрокортизону на ріст, будову та регенерацію стегнової кістки щурів різного віку [Текст]: автореф. дис... канд. біол. наук: 03.00.11 / Інна Олександрівна Батура. — Київ, 2008. — 20 с.
2. Батура І.А. Морфологическое исследование репаративного остеогенеза при нарушении метаболизма кальция в костной ткани [Текст] / И.А. Батура, О.А. Никольченко: мат. научн. конф. «Фундаментальные проблемы гистологии. Гистогенез и регенерация тканей»: тезисы докладов. — СПб., 2004. — С. 84–85.
3. Батура І.А. Регенерация кости при экспериментально-индуцированном нарушении баланса глюкокортикоидов у белых лабораторных крыс [Текст] / И.А. Батура, Н.А. Ашукина, А.А. Шаповалов // Таврич. медико-биол. вестник. — 2004. — Т. 7, № 4. — С. 134–136.
4. Бенгус Л.М. Ремоделирование губчатой костной ткани при элементарном дефиците кальция и на фоне длительного применения глюкокортикоидов [Текст] / Л.М. Бенгус // Укр. морфол. альманах. — 2003. — Т. 1, № 1. — С. 10–13.
5. Головач І.Ю. Структурно-функціональний стан кісткової тканини при тривалому застосуванні глюкокортикоїдів [Текст] / І.Ю. Головач // Проблеми остеології. — 2002. — Т. 5, № 1. — С. 52–54.
6. Гормональные и локальные регуляторы моделирования и ремоделирования кости: Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение [Текст] / Н.А. Корж, В.В. Поворознюк, Н.В. Дедух и др.: Акад. мед. наук Украины. — Х.: Золотые страницы, 2002. — С. 30–42.
7. Корж Н.А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации (сообщение 1) [Текст] / Н.А. Корж, Н.В. Дедух // Ортопед. травматол. — 2006. — № 1. — С. 77–84.
8. Насонов Е.Л. Глюкокортикоидный остеопороз: современные рекомендации [Текст] / Е.Л. Насонов // Новости медицины и фармации. — 2004. — № 7. — С. 8–9.
9. Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение [Текст] / Н.А. Корж, В.В. Поворознюк, Н.В. Дедух и др.: Акад. мед. наук Украины. — Х.: Золотые страницы, 2002. — 648 с.
10. Поворознюк В.В. Глюкокортикоид-індукований остеопороз [Текст] / В.В. Поворознюк, І.Ю. Головач // Проблеми остеології. — 2000. — Т. 3, № 1. — С. 26–36.
11. Поворознюк В.В. Глюкокортикоид-індукований остеопороз [Текст] / В.В. Поворознюк, Є.М. Нейко, І.Ю. Головач — К.: «ТМК», 2000. — 208 с.
12. Поворознюк В.В. Захворювання кістково-м'язової системи у людей різного віку [Текст] / В.В. Поворознюк. — Київ, 2004. — Т. 1. — 480 с.
13. Поворознюк В.В. Захворювання кістково-м'язової системи у людей різного віку [Текст] / В.В. Поворознюк. — Київ, 2009. — Т. 3. — 664 с.
14. Фролькис В.В. Экспериментальный остеопороз (модели, механизмы развития возрастного остеопороза) [Текст] / В.В. Фролькис, В.В. Поворознюк, О.А. Евтушенко // Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение: Акад. мед. наук Украины. — Х.: Золотые страницы, 2002. — С. 512–538.
15. Чинники ризику, діагностика та лікування порушень репаративного остеогенезу при діафізарних переломах довгих кісток [Текст] / М.О. Корж, Л.Д. Горидова, К.К. Романенко, Н.В. Дедух — Харків, 2005. — 20 с.
16. Andress D.L. Human osteoblast-derived insulin-like growth factor (IGF) binding protein-5 stimulates osteoblast mitogenesis and potentiates IGF action [Text] / D.L. Andress, R.S. Birnbaum // J. Biol. Chem. — 1992. — Vol. 267, № 31. — P. 22467–22472.
17. Aslan M. Effects of short-term treatment with systemic prednisone on bone healing: an experimental study in rats [Text] / M. Aslan, G. Simsek, U. Yildirim // Dent. Traumatol. — Vol. 21, № 4. — 2005. — P. 222–225.
18. Bellows C.G. Physiological concentrations of glucocorticoids stimulate formation of bone nodules from isolated rat calvaria cells in vitro [Text] / C.G. Bellows, J.E. Aubine, J.N. Heersche // Endocrinology. — 1992. — Vol. 121. — P. 1985–1992.
19. Boland E.W. Management of rheumatoid arthritis with smaller (maintenance) doses of cortisone acetate [Text] / E.W. Boland, N.E. Headley // JAMA. — 1950. — Vol. 19. — P. 365–372.
20. Canalis E. Editorial: Inhibitory actions of on skeletal growth. Is local insulin-like growth factor I to blame? [Text] / E. Canalis // Endocrinology. — 1998. — Vol. 139, № 7. — P. 3041–3042.
21. Canalis E. Effects of glucocorticoids on the skeleton [Text] / E. Canalis, R.C. Pereira, A.M. Delany // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 15, Suppl. 5. — P. 1341–1345.
22. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone [Text] / E. Canalis // Curr. Osteoporos. Rep. — 2005. — Vol. 3, № 3. — P. 98–102.
23. Centrella M. Glucocorticoid regulation of transforming growth factor- β 1 activity and binding in osteoblast-enriched cultures from fetal rat cone [Text] / M. Centrella, T.L. McCarthy, E. Canalis // Molec. Cell. Biology. — 1991. — Vol. 11. — P. 4490–4496.
24. Comparison between the effects of dexamethasone and indomethacin on bone wound healing [Text] / S. Sato, T. Kim, T. Arai et al. // Jpn. J. Pharmacol. — 1996. — Vol. 42, № 1. — P. 71–78.
25. Cooper M.S. Sensitivity of bone to glucocorticoids [Text] / M.S. Cooper // Clinical Science. — 2004. — Vol. 107. — P. 111–123.

26. Cortisol increases interstitial collagenase expression in osteoblasts by post-transcriptional mechanisms [Text] / A.M. Delany, J.J. Jeffrey, S. Rydziel et al. // *J. Biol. Chem.* — 1995. — Vol. 270, № 44. — P. 26607–26612.
27. Cushing H.W. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestation (pituitary basophilism) [Text] / H.W. Cushing // *Bull. Johns Hopkins Hospital.* — 1932. — Vol. 50. — P. 137–195.
28. Delany A.M. Mechanisms of glucocorticoid action in bone cells [Text] / A.M. Delany, Y. Dong, E. Canalis // *J. Cell Biochem.* — 1994. — Vol. 56, № 3. — P. 295–302.
29. Doherty W.J. The effect of Glucocorticoids on Osteoblast Function [Text] / W.J. Doherty, M.E. DeRome, M. McCarthy // *J. Bone Joint Surg.* — 1995. — Vol. 77-A, № 3. — P. 396–404.
30. Eberhardt A.W. Regional trabecular bone matrix degeneration and osteocyte death in femora of glucocorticoid-treated rabbits [Text] / A.W. Eberhardt, A. Yeager-Jones, H.C. Blair // *Endocrinology.* — 2001. — Vol. 142, № 142. — P. 1333–1340.
31. Evaluation of apoptosis and the glucocorticoid receptor in the cartilage growth plate and metaphyseal bone cells of rats after high-dose treatment with corticosterone [Text] / G. Silvestrini, P. Ballanti, F.R. Patacchioli et al. // *Bone.* — 2000. — Vol. 26. — P. 33–42.
32. Glucocorticoid Inhibits Bone Regeneration after Osteonecrosis of Femoral Head in Aged Female Rats [Text] / R. Takano-Murakami et al. // *Tohoku J. Med.* — 2009. — Vol. 217. — P. 51–58.
33. Glucocorticoids inhibit bone resorption by isolated rat osteoclasts by enhancing apoptosis [Text] / D.W. Dempster, B.S. Moonga, L.S. Stein et al. // *J. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 154. — P. 397–406.
34. Harada I. The effects of glucocorticoids on angiogenesis in vitro [Text] / I. Harada // *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi.* — 1992. — Vol. 66, № 7. — P. 763–770.
35. Hattersley A.T. The effect of long- and short-term corticosteroids on plasma calcitonin and parathyroid hormone levels [Text] / A.T. Hattersley, K. Meeran, J. Burrin // *Calcif. Tissue Int.* — 1994. — Vol. 54, №3. — P. 198–202.
36. Hirayama T. Effect of corticosteroids on human osteoclast formation and activity [Text] / T. Hirayama, A. Sabokbar, N.A. Athanasou // *J. Endocrinol.* — 2002. — Vol. 175, № 1. — P. 155–163.
37. Hodson S.F. Corticosteroid-induce osteoporosis [Text] / S.F. Hodson // *Endocr. Metab. Clin. N. Amer.* — 1990. — Vol. 19. — P. 95–110.
38. Hofbauer L.C. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis [Text] / L.C. Hofbauer, F. Gori, B.L. Riggs // *Endocrinology.* — 1999. — Vol. 140, №10. — P. 4382–4389.
39. Høgevoid H.E. Effects of short-term treatment with corticosteroids and indomethacin on bone healing. A mechanical study of osteotomies in rats [Text] / H.E. Høgevoid, B. Groggaard, O. Reikeras // *Acta Orthop. Scand.* — 1992. — Vol. 63, № 6. — P. 607–611.
40. Interactions between GH, IGF-I, glucocorticoids, and thyroid hormones during skeletal growth [Text] / H. Robson, T. Siebler, S.M. Shalet et al. // *Pediatr. Res.* — 2002. — Vol. 52, № 2. — P. 137–147.
41. Ishida Y. Pharmacologic doses of medroxyprogesterone may cause bone loss through glucocorticoid activity: an hypothesis [Text] / Y. Ishida, Y. Ishida, J.N. Heersche // *Osteoporos Int.* — 2002. — Vol. 13, №8. — P. 601–605.
42. Krieger N.S. Cortisol inhibits acid-induced bone resorption in vitro [Text] / N.S. Krieger, K.K. Frick, D.A. Bushinsky // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — Vol. 13, №10. — P. 2534–2539.
43. Lian J.B. The developmental stages of osteoblast growth and differentiation exhibit selective responses of genes to growth factors (TGF beta 1) and hormones (vitamin D and glucocorticoids) [Text] / J.B. Lian, G.S. Stein // *J. Oral. Implantol.* — 1993. — Vol. 19, № 2. — P. 95–105.
44. Luppen C.A. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 enhances osteotomy healing in glucocorticoid-treated rabbits [Text] / C.A. Luppen, C.A. Blake, K.M. Ammirati // *J. Bone Miner. Res.* — 2002. — Vol. 17, № 2. — P. 301–310.
45. Patschan D. Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis [Text] / D. Patschan, K. Loddenkemper, F. Buttgerit // *Bone.* — 2001. — Vol. 29, № 6. — P. 498–505.
46. Paz-Pacheco E. Intact parathyroid hormone levels are not elevated in glucocorticoid-treated subjects [Text] / E. Paz-Pacheco, G.E. Fuleihan, M.S. LeBoff // *J. Bone Miner. Res.* — 1995. — Vol. 10, №11. — P. 1713–1718.
47. Porter R.M. Examination of Glucocorticoid Treatment on Bone Marrow Stroma: Implications for Bone Disease and Applied Bone Regeneration [Text] / R.M. Porter // *Blacksburg, 2002.* — 122 p.
48. Qualitative alterations of cortical bone in female rats after long-term administration of growth hormone and glucocorticoid [Text] / G. Ortoft, H. Oxlund // *Bone.* — 1996. — Vol. 18. — P. 581–590.
49. Reduction of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 beta levels in human synovial tissue by interleukin-4 and glucocorticoid [Text] / A. Bendrup, A. Hilton, A. Meager et al. // *Rheumatol. Int.* — 1993. — Vol. 12, № 6. — P. 217–220.
50. Roux C. Calcitonin in glucocorticoid-induced osteoporosis [Text] / C. Roux, M. Dougados // *Front. Horm. Res.* — 2002. — Vol. 30. — P. 145–149.
51. Scutt A. The role of glucocorticoids and prostaglandin E2 in recruitment of bone marrow mesenchymal cells to the osteoblastic lineage: positive and negative [Text] / A. Scutt, P. Bertram, M. Brautigam // *Calcif. Tissue Inter.* — 1996. — Vol. 59 (3). — P. 154–162.
52. Shalhoub V. Glucocorticoids promote development of the osteoblast phenotype by selectively modulating expression of cell growth and differentiation associated genes [Text] / V. Shalhoub, D. Conlon, M. Tassinari et al. // *J. Cell Biochem.* — 1992. — Vol. 50, №4. — P. 425–440.
53. Skrtic S. Cortisol decreases hepatocyte growth factor levels in human osteoblast-like cells [Text] / S. Skrtic, C. Ohlsson // *Calcif. Tissue Int.* — 2000 — Vol. 66. — P. 108–112.
54. Systemic corticosteroids inhibit bone healing in a rabbit ulnar osteotomy model [Text] / R.V. Waters, S.C. Gamradt, P. Asnis et al. // *Acta Orthop. Scand.* — 2000. — Vol. 71, № 3. — P. 316–321.
55. Urena P. Regulation of parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor messenger ribonucleic acid by glucocorticoids and PTH in ROS 17/2.8 and OK cells [Text] / P. Urena, A. Iida-Klein, X.F. Kong et al. // *Endocrinology.* — 1994. — Vol. 134, № 1. — P. 451–456.
56. Weinstein R.S. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids [Text] / R.S. Weinstein, R.L. Jilka, A.M. Parfitt // *J. Clinical Investigation.* — 1998. — Vol. 102, № 2. — P. 274–282.
57. Ziegler R. Glucocorticoid-induced osteoporosis: prevention and treatment [Text] / R. Ziegler, C. Kasperk // *Steroids.* — 1998. — Vol. 63, №5-6. — P. 344–348.