

ТЕМА НОМЕРА

Беременность высокого риска

ISSN 2303-0608 - Print
ISSN 2658-7408 - Online

Том 10
№ 2, 2022

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

Задержка внутриутробного
развития плода

Острая гинекологическая
патология у беременных

Родоразрешение
при операции кесарева
сечения в анамнезе

Гестагены при беременности

Виром эндометрия

Железодефицитные состояния



<http://acu-gin-journal.ru>



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»



Иммунотерапия постменопаузального остеопороза и других заболеваний костно-суставной системы на фоне гормональной недостаточности

Струков В.И.¹,
Сергеева-
Кондраченко М.Ю.¹,
Марченкова Л.А.²,
Елистратов Д.Г.³

¹ Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 440060, г. Пенза, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 121099, г. Москва, Российская Федерация

³ ООО «Парафарм», 440034, г. Пенза, Российская Федерация

Представлены возможности применения иммунотерапии в лечении постменопаузального остеопороза и других патологий костно-суставной системы, развивающихся на фоне дефицита половых гормонов в климактерический период. Рассматривается взаимосвязь костной и иммунной систем организма. Приводятся конкретные результаты клинического использования препаратов «Остеомед», «Остео-Вит D₃», и «Остеомед Форте» с целью максимально физиологичного восстановления нарушенного баланса между костной резорбцией и остеогенезом.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Струков В.И., Сергеева-Кондраченко М.Ю., Марченкова Л.А., Елистратов Д.Г. Иммунотерапия постменопаузального остеопороза и других заболеваний костно-суставной системы на фоне гормональной недостаточности // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 10, № 2. С. X–XX. DOI: <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2022-10-2-XX-XX>
Статья поступила в редакцию 17.01.2022. Принята в печать 30.04.2022.

Ключевые слова:

постменопаузальный остеопороз; иммунотерапия; мезенхимальные стволовые клетки; Остео-Вит D₃; Остеомед; Остеомед Форте

Immunotherapy of postmenopausal osteoporosis and other osteoarticular diseases against the background of hormonal deficiency

Strukov V.I.¹,
Sergeeva-Kondrachenko M.Yu.¹,
Marchenkova L.A.²,
Elistratov D.G.³

¹ Penza Postgraduate Institute for Doctors – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, 440060, Penza, Russian Federation

² National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 121099, Moscow, Russian Federation

³ Parapharm LLC, 440034, Penza, Russian Federation

Possibilities of using immunotherapy in therapy of postmenopausal osteoporosis and other osteoarticular diseases that develop against the background of sex hormones deficiency in climacteric period are presented. The article discusses the relationship between the osteoarticular and immune

systems of the body; provides specific results of the clinical use of “Osteomed”, “Osteo-Vit D₃”, and “Osteomed Forte” supplements in order to maximize the physiological restoration of impaired balance between bone resorption and osteogenesis.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Strukov V.I., Sergeeva-Kondrachenko M.Yu., Marchenkova L.A., Elistratov D.G. Immunotherapy of postmenopausal osteoporosis and other osteoarticular diseases against the background of hormonal deficiency. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training]. 2022; 10 (1):X–XX. DOI: <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2022-10-1-XX-XX> (in Russian)

Received 17.01.2022. **Accepted** 30.04.2022.

Keywords:
postmenopausal
osteoporosis;
immunotherapy;
mesenchymal
stem cells;
Osteo-Vit D₃;
Osteomed;
Osteomed Forte

Постменопауза характеризуется инволютивными процессами не только в репродуктивной, но и в других системах организма, испытывающих негативное влияние нарастающей гормональной недостаточности. В результате гипозэстрогении и андрогенного дефицита развиваются системные обменные нарушения, приводящие к патологической деструкции и снижению массы костной ткани, т.е. к остеопорозу.

Остеопороз – многофакторное метаболическое системное заболевание скелета, характеризующееся снижением минеральной плотности костной ткани и последующим нарушением ее микроархитектоники с повышением риска переломов [1]. Это ведущая патология костно-мышечной системы. В экономически развитых странах, отличающихся высокими показателями продолжительности жизни, она занимает лидирующие позиции среди причин инвалидизации и смерти населения, уступая лишь сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям.

Наиболее распространенной формой заболевания является постменопаузальный остеопороз. Его доля среди всех видов остеопороза составляет 80–85%. Патология выявляется у 40% женщин постменопаузального возраста. Вероятность перелома у женщин старше 50 лет достигает 53%, а сама травма снижает продолжительность жизни пациенток на 12–20% [2]. Расходы европейских государств на лечение остеопоротических переломов исчисляются десятками миллиардов евро в год.

Таргетный подход в лечении остеопороза

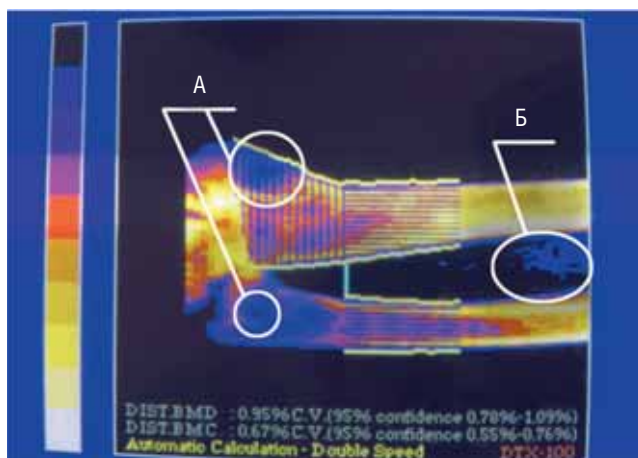
В настоящее время в лечении остеопороза применяется таргетный подход, предполагающий поиск точек приложения, потенциальных мишеней для терапевтического вмешательства («таргет» от англ. target – цель, мишень). В качестве такого рода мишеней действия фармакологических препаратов из группы бисфосфонатов («золотой стандарт» лечения остеопороза) выбраны остеокласты (Ок) – группа костных клеток, выполняющих функцию разрушения костной ткани в ходе процесса самообновления костей. Процесс ремоделирования костной ткани происходит в несколько фаз, в каждую из которых ведущую роль выполняют те или иные клетки. При этом малейшие изменения структуры минерального матрикса костной ткани, вызванные механическими повреждениями, либо так называемой физической усталостью материала, улавливают остециты. С помощью своих отростков, располо-

женных в канальцах, пронизывающих всю костную ткань, остециты передают сигнал о месте повреждения покровным клеткам. Последние начинают отслаиваться от поверхности кости, образуя над ней своеобразный тент-навес. В составе этого навеса присутствуют мезенхимальные клетки, запускается процесс их преобразования в преостеобласты.

На клеточной поверхности преостеобластов появляется синтезируемый клетками особый сигнальный белок (RANKL), который взаимодействует с клеточной оболочкой преостеокластов, что приводит к их превращению в зрелые, многоядерные остеокласты. Помимо преостеобластов, RANKL способны продуцировать иммунные клетки – Т- и В-лимфоциты, моноциты и макрофаги. Эти процессы контролируются уровнями эстрогенов. Далее следует процесс резорбции, занимающий всего около 2 нед. Далее наблюдается дифференциация преостеобластов в остеобласты (Об), прекращается выработка RANKL, останавливаются процессы дифференцировки преостеокластов. Наблюдается прямой сигнальный межклеточный контакт остеобластов и остеокластов, в результате которого остеокласты прекращают свою деятельность и подвергаются апоптозу. Зрелые остеобласты заполняют образованную остеокластами лауну и формируют органический матрикс – остеоид, который минерализуется в течение 3–4 мес.

На основании вышеизложенного полагаем, что современная терапия остеопороза должна учитывать чередование двух фаз остеогенеза (резорбции и минерализации) и не мешать процессам резорбции, к примеру, длительным, непрерывным назначением как остеопротекторов, так и антирезорбентов. С учетом физиологических процессов показано назначение повторных 3-месячных курсов остеопротекторов с 2–3-недельными перерывами для более качественного прохождения процессов перестройки в системе Ок–Об–остеоцит, а также профилактики ятрогении.

Деятельность остеобластов самым тесным образом связана с функционированием остеокластов и зависит от него. Трансмембранный белок остеокластов эфрин В2, контактируя с клеточным рецептором остеобластов эфрином В4, обеспечивает активацию последнего, стимулируя тем самым процесс формирования кости [3, 4]. Помимо этого, остеокласты стимулируют миграцию остеобластов и дифференцировку стволовых клеток в клетки костной ткани [5]. Рутинное назначение бисфосфонатов точно негативно воздействует на процесс костного ремоделирования, угнетая одну из его



Снимок с аппарата денситометрии DTX-100; пациентка, 74 года: А – полостные образования в костной ткани, увеличивающиеся в размерах из года в год на фоне приема препаратов кальция и витамина D₃; В – скопление минеральных солей в области между лучевой и локтевой костями, увеличивающееся из года в год на фоне приема препаратов кальция и витамина D₃.

сторон – резорбцию. Проникая в остеокласт, они подавляют активность клетки костной ткани, нарушают ее обменные процессы и ускоряют апоптоз [6, 7].

При нарушении баланса между процессами резорбции костной ткани и остеогенезом (больше в трабекулярных отделах) формируются полостные образования – участки, не содержащие костной ткани. Исходя из наблюдений авторов, именно в местах локализации полостей чаще всего и случаются переломы.

Кроме того, такие образования способствуют нарушению обменных процессов в тканях расположенного рядом сустава, развитию артритов и артрозов.

Недостатки таргетного подхода и терапии бисфосфонатами

В результате применения бисфосфонатов разрушение костной ткани замедляется. На рентгеновском снимке кость выглядит более плотной. Однако, согласно результатам многочисленных исследований, ее качество от этого не становится лучше. Полостные образования не закрываются. Соответственно, и риск перелома не снижается, а напротив, повышается [8–10]. Этому существует вполне логичное объяснение. Терапия бисфосфонатами не учитывает два крайне важных момента:

1. Остеокласты разрушают ослабленные участки кости, представляющие угрозу целостности скелета, и не затрагивают здоровые. Если их функция подавляется, минеральная плотность кости повышается за счет физически усталой костной ткани, в норме подлежащей замене.

2. Торможение процесса резорбции влечет за собой подавление костеобразования, поскольку, как уже было сказано выше, между остеокластами и остеобластами существуют сложные сигнальные взаимосвязи, и ингибирование функций первых ведет к снижению активности вторых.

Лечение остеопороза – процесс длительный. Бисфосфонаты же не рекомендуется принимать дольше 3 лет из-за вероятности развития серьезных побочных эффектов – атипичных переломов бедренной кости, остеонекроза челюсти, рака пищевода и некоторых других. Рекомендуемые перерывы (так называемые лекарственные каникулы) в приеме препаратов данной фармакологической группы приводят к резкой активации резорбтивных процессов. Остеокласты, ничем не ограниченные в выполнении своих функций, агрессивными темпами приступают к разрушению скопившихся за время терапии бисфосфонатами травмоопасных участков кости. В результате быстро теряется весь позитивный результат в терапии остеопороза. Поэтому резко уходить от приема бисфосфонатов авторы не рекомендуют, полагая, что существующий подход к терапии остеопороза, направленный на подавление одного из важнейших процессов регенерации костной ткани – резорбции, является в корне неверным. Разрушение физически уставших костных структур – совершенно нормальный, естественный процесс. Это неотъемлемая часть жизнедеятельности костной ткани, благодаря которой кости на протяжении всей жизни человека проходят процессы обновления и ремоделирования, подстраиваясь под изменения внешней и внутренней среды, восстанавливаясь после травм, адаптируясь к меняющимся нагрузкам. Без резорбтивных процессов невозможно полноценное костеобразование.

Терапия остеопороза только в том случае сможет стать по-настоящему эффективной, когда ее методы будут направлены не на подавление естественных физиологических процессов, происходящих в костной ткани, а на их нормализацию, восстановление нарушенного баланса между резорбцией и остеогенезом, предполагающих замену разрушенной костной массы эквивалентным количеством новой ткани.

Метод иммунотерапии в медицине

В течение долгих лет авторы вели поиски механизмов, позволяющих стимулировать самовосстановление нарушенных функций в костной ткани. Был разработан и клинически апробирован принципиально новый подход к лечению костно-суставных патологий, в основу которого легли принципы иммунотерапии. Он позволяет задействовать собственные ресурсы организма для борьбы с заболеваниями опорно-двигательного аппарата без грубого вмешательства в физиологию человека.

Идея лечения различных заболеваний человека посредством воздействия на иммунную систему организма для восстановления иммунологического гомеостаза не нова. Впервые она была озвучена и применена на практике в начале XIX в. американским хирургом Уильямом Коли, который весьма успешно использовал иммунотерапевтический метод для борьбы с раковой опухолью. Позже этот метод стали применять при некоторых инфекционных заболеваниях.

В наши дни иммунотерапия применяется не только в онкологии и кардиологии, но и в других отраслях медицины – акушерстве, инфектологии, фтизиологии, гастроэнтерологии и прочих, поскольку, как известно, иммунная система тесным образом связана с другими системами организма.

Связь иммунной и костной систем

В последние годы активно изучается роль иммунной системы в регуляции метаболизма костной ткани. Результаты проведенных исследований продемонстрировали значительную роль иммунных механизмов в патогенезе остеопороза [11], в связи с чем существенно расширились представления о природе заболевания и подходах к его лечению.

Ведущей причиной развития постменопаузального остеопороза считается возрастной дефицит половых гормонов, обусловленный угасанием функции половых желез. Известно, что эстрогены ингибируют остеокластогенез и усиливают апоптоз остеокластов, снижая тем самым скорость костной резорбции [12]. Низкий уровень женских половых гормонов считается предвестником развития остеопороза [13].

В ряде работ было показано значительное влияние на минеральную плотность костной ткани андрогенов. Отмечалась связь минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника и шейки бедра с уровнями свободного тестостерона и его предшественника – дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС) [14]. Механизм влияния андрогенов на костную ткань недостаточно изучен. Установлено, что прямое воздействие гормонов на кость обусловлено присутствием андрогенных рецепторов на поверхности клеток. Е.О. Аби с коллегами показали, что в растущей кости такие рецепторы располагаются по большей части на мембране созревших и увеличившихся в объеме хондроцитов с высокой метаболической активностью (гипертрофированных хондроцитов), остеобластов, остеоцитов, мононуклеарных клеток костного мозга, а также в местах костного формирования [15].

Механизмы, обуславливающие потерю костной массы при дефиците половых гормонов, не ограничиваются их прямым регуляторным действием на клетки костной ткани. Они намного сложнее. Доказано, что прогестерон и тестостерон способны воздействовать на плотность костей опосредованно – через иммунные клетки. Эстрогены усиливают гуморальный иммунитет, а андрогены и прогестерон выступают в роли натуральных иммуносупрессоров, воздействуя на процесс созревания недифференцированных Т-хелперов (Th0) и активность Т-хелперов 1-го (Th1) и 2-го (Th2) типов. Половые гормоны управляют функциями иммунных клеток, связываясь с соответствующими клеточными рецепторами. Под их влиянием происходят изменения в иммунной системе, которые, в свою очередь, отражаются на состоянии костной ткани [16].

Установлена тесная взаимосвязь костной и иммунной систем на молекулярном уровне [17]. Было высказано предположение, что в развитии постменопаузального остеопороза принимают участие иммунные факторы. Возникла даже новая отрасль медицины – остеоиммунология [18]. Объектом ее изучения стали закономерности взаимодействия иммунной и костной систем организма в норме и при патологии. Было выявлено немало точек соприкосновения двух систем.

Остеокласты представляют собой специализированные клетки иммунной системы в костной ткани, отличающиеся высокой фагоцитарной активностью [19]. В регуляции

их дифференцировки и в активации иммунной системы принимают участие одни и те же белки (интерлейкины-1 и -6, фактор некроза опухоли и др.). Обнаружены общие для клеток обеих систем рецепторы, факторы транскрипции и сигнальные пути [20]. Остеобласты участвуют в регуляции образования иммунных клеток, синтезируя гранулоцитарный, макрофагальный, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующие факторы, фактор стволовых клеток, интерлейкины-1 и -6 и другие цитокины [21]. Кроме того, костные и иммунные клетки имеют общее происхождение – костный мозг и влияют друг на друга не только после созревания и активации, но и на стадии дифференцировки. Клетки иммунной системы с помощью синтезируемых ими медиаторов способны как усиливать процессы костной резорбции, так и тормозить их.

Так, например, прямым ингибитором остеокластогенеза является интерлейкин-10 – противовоспалительный цитокин, производимый активированными Т- и В-лимфоцитами и макрофагами [22]. А трансформирующий фактор роста β , который синтезируют те же макрофаги и Т-лимфоциты, способен вызывать хемотаксис остеобластов, усиливать их пролиферацию, апоптоз, контролировать и регулировать дифференцировку, а также образование белков внеклеточного матрикса [23]. Высказано предположение, что цитокины Т-клеток быстро активируют преобразование стволовых мезенхимальных (стромальных) клеток костного мозга в зрелые остеобласты посредством биохимической активизации костного морфогенетического белка-2 (Bone Morphogenetic Protein, или BMP-2) [24]. Подтверждением существования тесной взаимосвязи между костной и иммунной системами организма может служить тот факт, что прием препаратов, применяемых в терапии остеопороза, сказывается на иммунном ответе [20].

Поскольку в ходе проведения различных исследований была четко установлена роль иммунных клеток в регуляции ремоделирования костной ткани, можно предположить, что нарушение функций иммунной системы вносит решающий вклад в развитие заболеваний костной системы [25].

Адекватная работа иммунной системы обеспечивается определенным гормональным гомеостазом – постоянством концентраций половых гормонов. Ее изменение, наблюдаемое с возрастом, и в особенности в климактерический период у женщин, способствует нарушению работы иммунной системы и повышению риска развития остеопороза.

Для нормализации баланса половых гормонов в постменопаузальном периоде широко применяется заместительная гормональная терапия. Однако есть исследования, данные которых свидетельствуют о том, что она стимулирует прогрессирование онкологических заболеваний женской половой сферы [26–28], повышает риск развития патологий желчного пузыря и желчевыводящих путей, а также тромбообразования [29]. К сожалению, снизить риск переломов такая терапия не способна [30].

Иммунотерапия костных заболеваний

Предложенный авторами новый подход к лечению и профилактике заболеваний костной системы учитывает патогенетические механизмы развития остеопороза и ос-

новывается на нормализации иммунного статуса пациента, в том числе посредством воздействия на его гормональный фон. Он реализуется посредством медикаментозной терапии группой препаратов-остеопротекторов («Остео-Вит D₃», «Остеомед», «Остеомед Форте»), представляющих собой комбинацию высокоактивной природной субстанции, обладающей доказанным гонадотропным действием, с цитратом кальция и витаминами D и B₆. Субстанция, о которой идет речь, представляет собой законсервированное по особой запатентованной технологии (патент RU № 2491078) молочко пчелиных трутней – HDBA органик комплекс. Это натуральный концентрат биологически активных веществ. В его составе обнаружены 20 аминокислот (в том числе 10 незаменимых), 30 высших жирных кислот (в том числе 3 ненасыщенные), сложные эфиры жирных кислот, водорастворимые витамины (витамины групп B и A, β-каротин, витамины E и D, а также пантотеновая, никотиновая и фолиевая кислоты), ферменты, фосфолипиды, разнообразные минералы (в том числе железо, цинк, медь, кобальт, марганец), энтомологические гормоны (тестостерон, прогестерон, пролактин, эстрадиол) [31, 32].

По разнообразию витаминного состава молочко пчелиных трутней занимает первое место среди всех продуктов пчеловодства, опережая даже маточное молочко [33], а по содержанию незаменимых аминокислот в несколько раз превосходит идеальный белок – гипотетический белок с идеально сбалансированным аминокислотным составом, наиболее полно отвечающий потребностям организма человека.

Установлено, что трутневый расплод, благодаря присутствию в его составе энтомологических гормонов, способен оказывать стимулирующее действие на эндокринную систему человека, в частности на центральные механизмы регуляции выработки андрогенов. При дефиците мужских половых гормонов прием пчелопродукта обеспечивает восстановление их концентрации до показателей нормы [34]. При этом трутневое молочко не вызывает гормональных нарушений [34]. Андрогены же, в свою очередь, стимулируют пролиферацию в костном мозге стволовых клеток-предшественников и увеличивают продолжительность их жизни [35].

Мультипотентные стволовые клетки (гемопоэтические и мезенхимальные) известны своей способностью дифференцироваться в различные виды клеток иммунной системы, а также костной и хрящевой тканей в зависимости от текущих нужд организма. Кроме того, они обладают еще одним важным свойством – способностью активно взаимодействовать и менять активность практически всех клеток иммунной системы [36]. Благодаря этому стволовые клетки костного мозга способны во много раз ускорять срастание костных переломов, а также останавливать и обращать вспять дегенеративные изменения в суставах, что позволяет говорить о возможности применения перспективного медикаментозного метода – иммунотерапии – при лечении костно-суставных заболеваний. Его преимущество состоит в том, что он обеспечивает восстановление костной ткани собственными силами организма, без необходимости подавления каких-либо процессов жизнедеятельности костных клеток, а следовательно, без побочных эффектов.

Доказано, что трутневое молочко укрепляет и восстанавливает иммунную функцию [37], оказывает выраженное нормализующее действие на гуморальные и клеточные факторы естественного иммунитета [38–41]:

- регулирует параметры фагоцитоза в крови (фагоцитарную активность лейкоцитов, процент завершенности фагоцитоза, фагоцитарный индекс лейкоцитов) и концентрацию антибактериального агента лизоцима;
- повышает уровень бактерицидной активности сыворотки крови и антибактериального белка тромбоцитов – β-лизина;
- нормализует уровни T-лимфоцитов, T-хелперов, T-киллеров, NK-лимфоцитов (натуральных киллеров) в крови;
- стимулирует выработку антител селезенкой и иммунный ответ T-лимфоцитов.

Трутневое молочко усиливает резистентность организма к возбудителям инфекций, уменьшает выраженность аллергических реакций, что особенно важно в терапии аутоиммунных заболеваний костной системы [42]. Кроме того, пчелопродукт снижает активность щелочной фосфатазы – фермента, расщепляющего пирофосфат (природный аналог бисфосфонатов, обладающий антирезорбтивным действием).

Включение в остеопротекторы витамина D₃ позволяет регулировать все механизмы иммунной системы и гармонизировать разные ее звенья. Рецепторы к витамину D обнаружены в большинстве клеток иммунной системы (моноцитах, B- и T-лимфоцитах, дендритных клетках, макрофагах), а также в клетках более 30 тканей организма [43]. Его участие в регуляции уровня T-киллеров и T-цитотоксических лимфоцитов способствует поддержанию цитокинового баланса, что очень важно для предотвращения аутоиммунных расстройств [44]. Также витамин D необходим для преобразования моноцитов и прелимфоцитов в их зрелые формы, поддержания активности T-клеток, оптимизации антиген-презентирующей функции макрофагов. Активная форма витамина D₃ кальцитриол способна воздействовать на B-лимфоциты как опосредованно, так и напрямую. В первом случае 1,25(OH)₂D₃ ингибирует дифференцировку, пролиферацию B-клеток, инициирует их апоптоз и снижение продукции иммуноглобулинов через влияние T-хелперов. Во втором непосредственно подавляет дифференцировку B-лимфоцитов в клетки памяти и плазматические клетки, способствует апоптозу иммуноглобулин-продуцирующих B-клеток [45–47]. Не стоит забывать и о важной роли витамина D в поддержании сывороточного уровня кальция и фосфора в здоровом физиологическом диапазоне.

Для усиления иммунотропной функции трутневого молочка в разработанные авторами препараты также был добавлен витамин B₆. Он принимает активное участие в функционировании не только иммунной, но и костной систем. Данное вещество способствует выработке лимфоцитов и интерлейкина-2, усиливает иммунный ответ T- и B-клеток, способствует дифференцировке T-клеток от незрелых предшественников до зрелых форм [48–50]. В форме пиридоксальфосфата витамин B₆ входит в состав фермента лизилоксидазы, обеспечивающего образование поперечных связей между соседними белковыми цепями коллагена. Это при-

дает волокнам фибриллярного белка, составляющего основу костной ткани, особую прочность [51]. Также пиридоксин активирует метаболические процессы в миофибриллах [52], что особенно важно для пожилых людей, страдающих остеопорозом, поскольку потеря мышечной массы значительно повышает риск падений и переломов.

Источником кальция в предлагаемых авторами остеопротекторах служит цитратная соль минерала. Она отличается от других форм макроэлемента более высокой степенью усвояемости, которая не зависит от кислотности желудочного сока. Авторы не сторонники применения высоких доз кальция при заболеваниях костно-суставной системы. Минерал широко распространен в природе и в достаточном количестве поступает в организм человека с водой и пищей растительного и животного происхождения. Его передозировка на фоне гормональных нарушений и дефицита костных клеток в пожилом возрасте чревата опасными последствиями для здоровья – кальцинозом сосудов и мягких тканей, развитием инфаркта и инсульта. Вышеперечисленные остеопротекторы содержат кальций в количестве достаточном для минерализации остеоида и безопасном для других органов и тканей.

Лечение костно-суставных заболеваний методом иммунотерапии с помощью предложенных авторами препаратов на сегодняшний день опробовано в клинических условиях специалистами из разных уголков России (Воронеж, Севастополь, Пенза, Москва, Омск, Самара, Ростов-на-Дону, Махачкала и др.) и показало высокие результаты:

- сращение перелома происходит на 1,5–2 нед раньше, чем при традиционной терапии [53–57];
- процессы костеобразования активизируются в первую очередь в местах локализации полостных образований особо сильно нуждающихся в укреплении; участки, лишенные остеоцитов, уменьшаются в размерах, а в ряде случаев закрываются полностью [58–61];
- повышается минеральная плотность костной ткани, но не за счет подвергшихся апоптозу остеоци-

тов, своевременно не удаленных остеокластами (как при приеме бисфосфонатов), а благодаря естественному восстановлению нарушенного баланса между процессами костной резорбции и остеогенеза [2, 59, 62];

- устраняется риск повторных переломов [1];
- повышается до нормальных значений концентрация общего тестостерона в сыворотке крови у пациенток постменопаузального возраста [60, 61, 63, 64];
- уменьшаются соединительнотканые наросты в зоне деформированных суставов при остеоартрозе [65];
- уменьшается болевой синдром и улучшается функция суставов при артропатологиях [66–69];
- сохраняются достигнутые во время реабилитации значения показателей мышечной силы на срок от 6 до 12 мес [52].

Иммунотерапия – современный высокоэффективный и безопасный метод лечения различных заболеваний организма, основанный на естественном восстановлении его функций. При лечении постменопаузального остеопороза иммунотерапия активирует иммунные клетки, принимающие участие в метаболизме костной ткани, а также в процессах ее резорбции и остеогенеза. При этом важнейшим звеном, связывающим работу иммунной и костной систем, является гормональный гомеостаз, на восстановление которого и направлено терапевтическое воздействие. Нормализация максимально физиологичным путем гормонального баланса и иммунных функций, помимо остеотропных эффектов, в целом положительно сказывается на качестве жизни женщин в период постменопаузы.

Опыт авторов показал, что метод иммунотерапии может быть с успехом применен для лечения постменопаузального остеопороза и других костно-суставных патологий, а использование препаратов «Остеомед», «Остео-Вит D₃» и «Остеомед Форте» позволяет осуществлять персонализированный подход в каждом конкретном случае.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Струков Виллорий Иванович (Villory I. Strukov) – доктор медицинских наук, профессор, ПИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Пенза, Российская Федерация

E-mail: villor3737@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0959-3933>

Виноградова Ольга Павловна (Olga P. Vinogradova) – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ПИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Пенза, Российская Федерация

E-mail: o_vinogradova69@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9094-8772>

Сергеева-Кондраченко Марина Юрьевна (Marina Yu. Sergeeva-Kondrachenko) – доктор медицинских наук, профессор, ПИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Пенза, Российская Федерация

E-mail: marserkon@mail.ru

Марченкова Лариса Александровна (Larisa A. Marchenkova) – кандидат медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: marchenkova@nmicrk.ru

<http://orcid.org/0000-0003-1886-124X>

Елистратов Дмитрий Геннадьевич – генеральный директор ООО «Парафарм», Пенза, Российская Федерация

E-mail: dge117@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7809-480X>

1. Faienza M.F., Ventura A., Cavallo L. Postmenopausal osteoporosis: the role of immune system cells // *Clin. Dev. Immunol.* 2013. Vol. 2013. Article ID 575936.
2. Купцова Т., Кислов А., Струков В., Балькова Л., Максимова М., Агафонов Д. и др. Остео-Вит D₃ в лечении детей с повторными переломами костей при остеопорозе // *Врач.* 2016. № 1. С. 46–47.
3. Осадчий А., Зельтер П. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия в оценке эффективности лечения остеопении // *Врач.* 2015. № 11. С. 79–80.
4. Krum S.A. Direct transcriptional targets of sex steroid hormones in bone // *J. Cell. Biochem.* 2011. Vol. 112, N 2. P. 401–408.
5. Поворозюк В.В., Григорьева Н.В. Менопауза и остеопороз // *Репродуктивная эндокринология.* 2012. № 2. С. 40–47.
6. Tok E. C., Ertunc D., Oz U., Camdeviren H., Ozdemir G., Dilek S. The effect of circulating androgens on bone mineral density in postmenopausal women // *Maturitas.* 2004. Vol. 48, N 3. P. 235–242.
7. Abu E.O., Horner A., Kusec V., Triffitt J.T. The localization of androgen receptors in human bone // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82, N 10. P. 3493–3497.
8. Caetano-Lopes J., Canhao H., Fonseca J.E. Osteoimmunology – the hidden immune regulation of bone // *Autoimmun. Rev.* 2009. Vol. 8, N 3. P. 250–255.
9. Geusens P., Lems W.F. Osteoimmunology and osteoporosis // *Arthritis Res. Ther.* 2011. Vol. 13, N 5. P. 242.
10. Wu Y., Humphrey M.B., Nakamura M.C. Osteoclasts – the innate immune cells of the bone // *Autoimmunity.* 2008. Vol. 41, N 3. P. 183–194.
11. Terpos E., Dimopoulos M.A. Interaction between the skeletal and immune systems in cancer: mechanisms and clinical implications // *Cancer Immunol. Immunother.* 2011. Vol. 60, N 3. P. 305–317.
12. Lorenzo J., Horowitz M., Choi Y. Osteoimmunology: interactions of the bone and immune system // *Endocr. Rev.* 2008. Vol. 29, N 4. P. 403–440.
13. Mohamed S.G., Sugiyama E., Shinoda K. et al. Interleukin-10 inhibits RANKL-mediated expression of NFATc1 in part via suppression of c-Fos and c-Jun in RAW264.7 cells and mouse bone marrow cells // *Bone.* 2007. Vol. 41, N 4. P. 592–602.
14. Janssens K., Dijke P., Janssens K. et al. Transforming growth factor-131 to the bone // *Endocr. Rev.* 2005. Vol. 26, N 6. P. 743–774.
15. Rifas L., Arackal S., Weitzmann M.N. Inflammatory T cells rapidly induce differentiation of human bone marrow stromal cells into mature osteoblasts // *J. Cell. Biochem.* 2003. Vol. 88, N 4. P. 650–659.
16. Quinn J.M., Gillespie M.T. Modulation of osteoclast formation // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005. Vol. 328, N 3. P. 739–745.
17. Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L. et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial // *JAMA.* 2002. Vol. 288, N 3. P. 321–333.
18. Zhao C., Irie N., Takada Y. et al. Bidirectional Ephrin B2-Eph B4 signaling controls bone homeostasis // *Cell Metab.* 2006. Vol. 4, N 2. P. 111–121.
19. Matsuo K., Irie N. Osteoclast-osteoblast communication // *Arch. Biochem. Biophys.* 2008. Vol. 473, N 2. P. 201–209.
20. Ryu J., Kim H.J., Chang E.J. et al. Sphingosine 1-phosphate as a regulator of osteoclast differentiation and osteoclast-osteoblast coupling // *EMBO J.* 2006. Vol. 25, N 24. P. 5840–5851.
21. Luckman S.P., Hughes D.E., Coxon F.P. et al. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit mevalonate pathway and prevent posttranslational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras // *J. Bone Miner. Res.* 1998. Vol. 13, N 4. P. 581–589.
22. Giusti A., Hamdy N.A., Papapoulos S.E. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy. A systematic review of case/case series studies // *Bone.* 2010. Vol. 47, N 2. P. 169–180.
23. Lenart B.A., Neviasser A.S., Lyman S., Chang C.C., Edobor-Osula F., Steele B. et al. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study // *Osteoporos. Int.* 2009. Vol. 20, N 8. P. 1353–1362.
24. Girgis C.M., Seibel M.J. Bisphosphonate use and femoral fractures in older women // *JAMA.* 2011. Vol. 305. P. 2068–2074.
25. Scholes D., LaCroix A.Z., Hubbard R.A., Ichikawa L.E., Spangler L., Operalski B.H. et al. Oral contraceptive use and fracture risk around the menopausal transition // *Menopause.* 2016. Vol. 23, N 2. P. 166–174.
26. Василенко Ю.К., Климова О.В., Лазарян Д.С. Биологические свойства трупного распада в условиях длительной гиперлипидемии // *Химико-фармацевтический журнал.* 2002. Т. 36, № 8. С. 34–36.
27. Крылов В.Н., Агафонов А.В., Кривцов Н.И., Лебедев В.И., Бурмистрова Л.А., Ошевенский Л.В. и др. Теория и средства апитерапии. Москва : ГНУ НИИП Россельхозакадемии, 2007.
28. Василенко Ю.К., Клишина И.И., Лазарян Д.С. Сравнительное изучение иммуно- и гепатотропного действия продуктов пчеловодства у крыс при химической интоксикации // *Химико-фармацевтический журнал.* 2005. Т. 39. № 6. С. 36–38.
29. Sawczuk R., Karpinska J., Mityk W. What do we know and what we would like to know about drone homogenate // *J. Ethnopharmacol.* 2019. Vol. 245. Article ID 111581.
30. Isidorov V.A., Bakier S., Stocki M. GC-MS investigation of the chemical composition of honey bee drone and queen larva homogenate // *J. Apic. Sci.* 2016. Vol. 60, N 1. P. 33–38.
31. Goldring S.R. Inflammatory signaling induced bone loss // *Bone.* 2015. Vol. 80. P. 143–149.
32. Книженко В.А., Елкин В.А. Лекарства из улья. Харьков : Клуб семейного досуга, 2017. 14 с.
33. Кароматов И.Д. Трутневый расплод как лечебное средство (обзор литературы) // *Биология и интегративная медицина.* 2020. № 4 (44). С. 85–101.
34. Цепенко Ю.П., Бойко Н.Г., Гречка Г.Н., Носик Н.И., Краевская А.А. Влияние апипродукта на иммунологические показатели у больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких // *Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция.* 2012. № 3 (10). С. 17–21.
35. Клишина И.И. Влияние трупного расплода на активность факторов неспецифической резистентности и функциональное состояние печени при острой интоксикации : дис. ... канд. фарм. наук. Пятигорск, 2003.
36. Бурмистрова Л.А. Физико-химический анализ и биохимическая оценка биологической активности трупного расплода : дис. ... канд. биол. наук. Рыбное, 1999.
37. Corotchi M.C., Popa M.A., Simionescu M. Testosterone stimulates proliferation and preserves stemness of human adult mesenchymal stem cells and endothelial progenitor cells // *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2016. Vol. 57, N 1. P. 75–80.
38. Снопов С.А. Механизмы действия витамина D на иммунную систему // *Медицинская иммунология.* 2014. Т. 16, № 6. С. 499–530.
39. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Роль витамина D в регуляции противоинфекционного иммунитета // *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.* 2016. Т. 6, № 4. С. 75–82.
40. Пигарова Е.А., Петрушкина А.А. Неклассические эффекты витамина D // *Остеопороз и остеопатия.* 2017. Т. 20, № 3. С. 90–101.
41. Иванюк Д.И., Турчин В.В., Попандопуло А.Г., Гринь В.К. Механизмы иммуномодулирующего действия мезенхимных стволовых клеток // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.* 2011. Т. 6, № 2. С. 27–31.
42. Casciato D.A., McAdam L.P., Kopple J.D., Bluestone R., Goldberg L.S., Clements P.J. et al. Immunologic abnormalities in hemodialysis patients: improvement after pyridoxine therapy // *Nephron.* 1984. Vol. 38, N 1. P. 9–16.
43. Folkers K., Morita M., McRee J.J. The activities of coenzyme Q10 and vitamin B6 for immune responses // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993. Vol. 193, N 1. P. 88–92.
44. Talbot M.C., Miller L.T., Kerkvliet N.I. Pyridoxine supplementation: effect on lymphocyte responses in elderly persons // *Am. J. Clin. Nutr.* 1987. Vol. 46, N 4. P. 659–664.
45. Спиричев В.Б. Витамины и минеральные вещества в комплексной профилактике и лечении остеопороза // *Вопросы питания.* 2003. № 1. С. 34–43.
46. Юрова О., Марченкова Л. Опыт применения БАД Остеомед Форте в комплексной программе реабилитации пациентов с переломом дистального отдела предплечья на фоне системного остеопороза // *Врач.* 2020. № 2. С. 47–50.
47. Струков В.И., Елистратов Д.Г., Щербак Ю.Г., Купцова Т.А., Галева Р.Т., Радченко Л.Г. и др. «Остео-Вит D3» в лечении детей с повторными переломами и низкой минеральной плотностью костной ткани // *Медицинская сестра.* 2014. № 7. С. 44–46.
48. Поликарпочкин А.Н., Левшин И.В., Вовк Е.В., Струков В.И., Раскачкин В.А., Токарев А.В. Оценка эффективности применения гипербарической оксигенации и препарата «Остео-Вит D3» при лечении гонартрозов // *Гипербарическая физиология и медицина.* 2018. № 1. С. 13–24.
49. Прохоров М., Кислов А., Елистратов Д., Струков В., Купцова Т., Никанова Е. и др. Влияние Остеомеда на консолидацию переломов костей // *Врач.* 2016. № 2. С. 68–69.
50. Коншу Н. Комплексная терапия синдрома гипермобильности суставов // *Врач.* 2015. № 12. С. 38–40.
51. Струков В., Елистратов Д., Катюшина Ю., Филиппова О., Максимова М., Радченко Л. Влияние дефицита гормонов на костную ткань. Новые подходы в лечении пресенильного и сенильного остеопороза. URL: <https://osteomed.su/lechenie-presenilnogo-i-senilnogo-osteoporoz/>
52. Пешехонова А.К., Пешехонов Д.В., Красюков П.А. Клиническая эффективность применения препаратов «Остеомед», «Остеомед Форте», «Остео-Вит D₃» у больных вторичным остеопорозом при ревматоидном артрите // *Врач.* 2020. № 4. С. 68–74.
53. Струков В.И., Прохоров М.Д., Елистратов Д.Г. Способ уменьшения сроков иммобилизации при переломах костей // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2013. № 9. С. 124–126.
54. Струков В.И., Катюшина Ю.Г., Еремина Н.В., Филиппова О.В. Остеомед – эффективный регулятор минеральной плотности костей и закрытия полостных образований при лечении пресенильного и сенильного остеопороза // *Поликлиника.* 2013. № 1. С. 90–91.
55. Раскачкин В., Токарев А., Панов И. Биологически активный препарат Остеомед в комплексном лечении артрозов крупных суставов // *Врач.* 2017. № 3. С. 37–40.
56. Струков В., Елистратов Д., Балькова Л., Ахмадеева Э., Курашвили Л., Сергеева-Кондраченко М. и др. Влияние Остеомеда Форте на гормональный статус и течение остеопороза у женщин с дефицитом андрогенов в постменопаузе // *Врач.* 2015. № 3. С. 28–32.
57. Исмаилова О., Еремина Н., Струков В., Кириллова Т., Посметная Т., Смирнова Н. Лечение хронического генерализованного пародонтита у женщин в постменопаузальном периоде с учетом минеральной плотности костной ткани // *Врач.* 2015. № 10. С. 56–58.

58. Лубенец А. Лечение повреждений проксимального отдела берцовой кости у больных старшей возрастной группы // *Врач*. 2017. № 7. С. 64–67.

59. Струков В., Елистратов Д., Максимова М., Щербакова Ю., Купцова Т. Способ диагностики остеопороза и определения эффективности препарата в лечении заболевания // *Фармация*. 2013. № 8. С. 40–43.

60. Струков В., Елистратов Д., Кислов А., Еремина Н., Исмаилова О., Щербакова Ю. и др. Остеомед Форте – новый подход в лечении пресенильного и сенильного остеопороза // *Врач*. 2013. № 10. С. 39–41.

61. Струков В., Животошук В., Ковалев А. Как повысить эффективность лечения деформирующего остеоартроза пальцев кистей и стоп у пожилых пациентов // *Врач*. 2014. № 10. С. 49–50.

62. Струков В., Кислов А., Елистратов Д., Максимова М., Щербакова Ю., Купцова Т. Диагностика и выбор препарата для лечения постменопаузального остеопороза. URL: <https://osteomed.su/lechenie-osteoporoz-a-posle-menopauzy-osteomed-for-te/>

63. Кокорева И.Г., Кореньков А.В., Соловьев И.А. Влияние Остеомеда Форте на сроки консолидации переломов костей у детей и подростков // *Врач*. 2020. № 1. С. 82–85.

64. Иорданишвили А.К. Основы стоматологической артрологии. Санкт-Петербург: Человек, 2018. 176 с.

65. Bakken K., Fournier A., Lund E. et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition // *Int. J. Cancer*. 2011. Vol. 128. P. 144–156.

66. Балан В.Е., Андреева Е.Н., Ильина Л.М. Заместительная гормональная терапия и рак молочной железы: хронология научных доказательств и причины необоснованного устойчивого страха (обзор литературы) // *Проблемы репродукции*. 2013. № 4. С. 103–111.

67. Vinogradova Y., Coupland C., Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases // *BMJ*. 2020. Vol. 371. Article ID m3873. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3873> URL: <https://www.sciencedaily.com/releases/2020/10/201028195605.htm>

68. Backe F., Takiishi T., Korf H., Gysemans C., Mathieu C. Vitamin D: Modulator of the immune system // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2010. Vol. 10, N 4. P. 482–496.

69. Chen S., Sims G.P., Chen X.X., Gu Y.Y., Chen S., Lipsky P.E. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation // *J. Immunol.* 2007. Vol. 179, N 3. P. 1634–1647.

REFERENCES

1. Faienza M.F., Ventura A., Cavallo L. Postmenopausal osteoporosis: the role of immune system cells. *Clin Dev Immunol.* 2013; 2013: 575936.

2. Kuptsova T., Kislov A., Strukov V., Balykova L., Maksimova M., Agafonov D., et al. Osteo-Vit D3 in the treatment of children with repeated bone fractures during osteoporosis. *Vrach [Physician]*. 2016; (1): 46–7. (in Russian)

3. Osadchiy A., Zel'ter P. Dual-energy X-ray absorptiometry in evaluating the efficiency of osteopenia treatment. *Vrach [Physician]*. 2015; (11): 79–80. (in Russian)

4. Krum S.A. Direct transcriptional targets of sex steroid hormones in bone. *J Cell Biochem.* 2011; 112 (2): 401–8.

5. Porovoznyuk V.V., Grigor'eva N.V. Menopause and osteoporosis. *Reproduktivnaya endokrinologiya [Reproductive Endocrinology]*. 2012; (2): 40–7. (in Russian)

6. Tok E.C., Ertunc D., Oz U., Camdeviren H., Ozdemir G., Dilek S. The effect of circulating androgens on bone mineral density in postmenopausal women. *Maturitas*. 2004; 48 (3): 235–42.

7. Abu E.O., Horner A., Kusec V., Triffitt J.T. The localization of androgen receptors in human bone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82 (10): 3493–7.

8. Caetano-Lopes J., Canhao H., Fonseca J.E. Osteoimmunology – the hidden immune regulation of bone. *Autoimmun Rev.* 2009; 8 (3): 250–5.

9. Geusens P., Lems W.F. Osteoimmunology and osteoporosis. *Arthritis Res Ther.* 2011; 13 (5): 242.

10. Wu Y., Humphrey M.B., Nakamura M.C. Osteoclasts – the innate immune cells of the bone. *Autoimmunity*. 2008; 41 (3): 183–94.

11. Terpos E., Dimopoulos M.A. Interaction between the skeletal and immune systems in cancer: mechanisms and clinical implications. *Cancer Immunol Immunother.* 2011; 60 (3): 305–17.

12. Lorenzo J., Horowitz M., Choi Y. Osteoimmunology: interactions of the bone and immune system. *Endocr Rev.* 2008; 29 (4): 403–40.

13. Mohamed S.G., Sugiyama E., Shinoda K., et al. Interleukin-10 inhibits RANKL-mediated expression of NFATc1 in part via suppression of c-Fos and c-Jun in RAW264.7 cells and mouse bone marrow cells. *Bone*. 2007; 41 (4): 592–602.

14. Janssens K., Dijke P., Janssens K., et al. Transforming growth factor-131 to the bone. *Endocr Rev.* 2005; 26 (6): 743–74.

15. Rifas L., Arackal S., Weitzmann M.N. Inflammatory T cells rapidly induce differentiation of human bone marrow stromal cells into mature osteoblasts. *J Cell Biochem.* 2003; 88 (4): 650–9.

16. Quinn J.M., Gillespie M.T. Modulation of osteoclast formation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 328 (3): 739–45.

17. Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L., et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288 (3): 321–33.

18. Zhao C., Irie N., Takada Y., et al. Bidirectional Ephrin B2-Eph B4 signaling controls bone homeostasis. *Cell Metab.* 2006; 4 (2): 111–21.

19. Matsuo K., Irie N. Osteoclast-osteoblast communication. *Arch Biochem Biophys.* 2008; 473 (2): 201–9.

20. Ryu J., Kim H.J., Chang E.J., et al. Sphingosine 1-phosphate as a regulator of osteoclast differentiation and osteoclast-osteoblast coupling. *EMBO J.* 2006; 25 (24): 5840–51.

21. Luckman S.P., Hughes D.E., Coxon F.P., et al. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit mevalonate pathway and prevent posttranslational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res.* 1998; 13 (4): 581–9.

22. Giusti A., Hamdy N.A., Papapoulos S.E. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy. A systematic review of case/case series studies. *Bone*. 2010; 47 (2): 169–80.

23. Lenart B.A., Neviaser A.S., Lyman S., Chang C.C., Edobor-Osula F., Steele B., et al. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int.* 2009; 20 (8): 1353–62.

24. Girgis C.M., Seibel M.J. Bisphosphonate use and femoral fractures in older women. *JAMA*. 2011; 305: 2068–74.

25. Scholes D., LaCroix A.Z., Hubbard R.A., Ichikawa L.E., Spangler L., Operalski B.H., et al. Oral contraceptive use and fracture risk around the menopausal transition. *Menopause*. 2016; 23 (2): 166–74.

26. Vasilenko Yu.K., Klimova O.V., Lazaryan D.S. Biological effect of drone brood under chronic hyperlipidemia conditions. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal [Pharmaceutical Chemistry Journal]*. 2002; 36 (8): 34–6. (in Russian)

27. Krylov V.N., Agafonov A.V., Krivtsov N.I., Lebedev V.I., Burmistrova L.A., Oshevskiy L.V., et al. Theory and remedies of apitherapy. Moscow: GU NIIP Rossel'khozakademiya, 2007. (in Russian)

28. Vasilenko Yu.K., Klischina I.I., Lazaryan D.S. A comparative study of the immunotropic action of beekeeping products in rats with drug-induced hepatitis. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal [Pharmaceutical Chemistry Journal]*. 2005; 39 (6): 36–8. (in Russian)

29. Sawczuk R., Karpinska J., Mityk W. What do we know and what we would like to know about drone homogenate. *J Ethnopharmacol.* 2019; 245: 111581.

30. Isidorov V.A., Bakier S., Stocki M. GC-MS investigation of the chemical composition of honey bee drone and queen larva homogenate. *J Apic Sci.* 2016; 60 (1): 33–8.

31. Goldring S.R. Inflammatory signaling induced bone loss. *Bone*. 2015; 80: 143–9.

32. Knizhenko V.A., Elkin V.A. Medicines from beehive. Khar'kov: Klub semeynogo dosuga, 2017: 14 p. (in Russian)

33. Karomator I.D. Drone brood as medicine (literature review). *Biologiya i integrativnaya meditsina [Biology and Integrative Medicine]*. 2020; 4 (44): 85–101. (in Russian)

34. Tsapenko Yu.P., Boyko N.G., Grechka G.N., Nosik N.I., Kraevskaya A.A. The effect of apiproduks on immunological performance in patients with firstly identified infiltrative pulmonary tuberculosis. *Tuberkulez, legochnye bolezni, VCh-infektsiya [Tuberculosis, Pulmonary Diseases, HIV-Infection]*. 2012; 3 (10): 17–21. (in Russian)

35. Klischina I.I. The effect of drone brood on the activity of non-specific resistance factors and the functional of the liver during acute intoxication: Diss. Pyatigorsk, 2003. (in Russian)

36. Burmistrova L.A. Physicochemical analysis and biochemical evaluation of the biological activity of drone brood: Diss. Rybinsk, 1999. (in Russian)

37. Corotchi M.C., Popa M.A., Simionescu M. Testosterone stimulates proliferation and preserves stemness of human adult mesenchymal stem cells and endothelial progenitor cells. *Rom J Morphol Embryol.* 2016; 57 (1): 75–80.

38. Snopov S.A. Mechanisms of the action of vitamin D on the immune system. *Meditsinskaya immunologiya [Medical Immunology]*. 2014; 16 (6): 499–530. (in Russian)

39. Maylyan E.A., Reznichenko N.A., Maylyan D.E. The role of vitamin D in the regulation of anti-infective immunity. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny [Crimea Journal of Experimental and Clinical Medicine]*. 2016; 6 (4): 75–82. (in Russian)

40. Pigarova E.A., Petrushkina A.A. Non-classic effects of vitamin D. *Osteoporoz i osteopatii [Osteoporosis and Osteopathy]*. 2017; 20 (3): 90–101. (in Russian)

41. Ivanyuk D.I., Turchin V.V., Popandopulo A.G., Grin' V.K. Mechanisms of the immunomodulatory action of mesenchymal stem cells. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya [Cell Transplantation and Tissue Engineering]*. 2011; 6 (2): 27–31. (in Russian)

42. Casciato D.A., McAdam L.P., Kopple J.D., Bluestone R., Goldberg L.S., Clements P.J., et al. Immunologic abnormalities in hemodialysis patients: improvement after pyridoxine therapy. *Nephron*. 1984; 38 (1): 9–16.

43. Folkers K., Morita M., McRee J.J. The activities of coenzyme Q10 and vitamin B6 for immune responses. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993; 193 (1): 88–92.

44. Talbot M.C., Miller L.T., Kerkvliet N.I. Pyridoxine supplementation: effect on lymphocyte responses in elderly persons. *Am J Clin Nutr.* 1987; 46 (4): 659–64.

45. Spirichev V.B. Vitamins and minerals in complex prevention and treatment of osteoporosis. *Voprosy pitaniya [Problems of Nutrition]*. 2003 (1): 34–43. (in Russian)

46. Yurova O., Marchenkova L. The experience of using of comprehensive rehabilitation program with dietary supplements Osteomed Forte in patients with an osteoporotic distal forearm fracture. *Vrach [Physician]*. 2020; (2): 47–50. (in Russian)
47. Strukov V.I., Elistratov D.G., Shcherbakova Yu.G., Kuptsova T.A., Galeeva R.T., Radchenko L.G., et al. Osteo-Vit D3 in the treatment of children with repeated fractures and low bone mineral density. *Meditsinskaya sestra [Nurse]*. 2014; (7): 44–6. (in Russian)
48. Polikarpochkin A.N., Levshin I.V., Vovk E.V., Strukov V.I., Raskachkin V.A., Tokarev A.V. Evaluation of the efficacy of hyperbaric oxygen therapy and «Osteo-Vit D3» in the treatment of gonarthrosis. [*Geperbaricheskaya fiziologiya i meditsina [Hyperbaric Physiology and Medicine]*]. 2018; (1): 13–24. (in Russian)
49. Prokhorov M., Kislov A. Elistratov D., Strukov V., Kuptsova T., Nikanova E., et al. Effect of Osteomed on consolidation of bone fractures. *Vrach [Physician]*. 2016; (2): 68–9. (in Russian)
50. Konshu N. Combination therapy for joint hypermobility syndrome. *Vrach [Physician]*. 2015; (12): 38–40. (in Russian)
51. Strukov V., Elistratov D., Katyushina Yu., Filippova O., Maksimova M., Radchenko L. The effect of hormone deficiency on bone tissue. New approaches to the treatment of presenile and senile osteoporosis. URL: <https://osteomed.su/lechenie-presenilnogo-i-senilnogo-osteoporoza/>
52. Peshekhonorova L.K., Peshekhonorov D.V., Krasnyukov P.A. The clinical efficiency of using Osteomed, Osteomed Forte and Osteo-Vit D3 in patients with secondary osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Vrach [Physician]*. 2020; (4): 68–74. (in Russian)
53. Strukov V.I., Prokhorov M.D., Elistratov D.G. The method of decreasing the immobilization terms in bone fractures. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy [International Journal of Applied and Fundamental Research]*. 2013; (9): 124–6. (in Russian)
54. Strukov V.I., Katyushina Yu.G., Eremina N.V., Filippova O.V. Osteomed – effective regulator of bone mineral density and closure of cavity formations in the treatment of presenile and senile osteoporosis. *Poliklinika [Polyclinic]*. 2013; (1): 90–1. (in Russian)
55. Raskachkin V., Tokarev A., Panov I. The biologically active agent Osteomed in the combination treatment of large joints arthrosis. *Vrach [Physician]*. 2017; (3): 37–40. (in Russian)
56. Strukov V., Elistratov D., Balykova L., Akhmadeeva E., Kurashvili L., Sergeeva-Kondrachenko M., et al. Effect of Osteomed Forte on hormonal status and course of osteoporosis in postmenopausal women with androgen deficiency. *Vrach [Physician]*. 2015; (3): 28–32. (in Russian)
57. Ismailova O., Eremina N., Strukov V., Kirillova T., Posmetnaya T., Smirnova N. Treatment for chronic generalized periodontitis in postmenopausal women in terms of bone mineral density. *Vrach [Physician]*. 2015; (10): 56–8. (in Russian)
58. Lubenets A. Treatment of proximal femur injuries in older age group patients. *Vrach [Physician]*. 2017; (7): 64–7. (in Russian)
59. Strukov V., Elistratov D., Maksimov M., Shcherbakova Yu., Kuptsova T. Method of diagnosing osteoporosis and determining effectiveness of the medicine in the treatment of the disease. *Farmatsiya [Pharmacy]*. 2013; (8): 40–3. (in Russian)
60. Strukov V., Elistratov D., Kislov A., Eremin N., Ismailova O., Shcherbakova Yu., et al. Osteomed Forte – a new approach to the treatment of presenile and senile osteoporosis. *Vrach [Physician]*. 2013; (10): 39–41. (in Russian)
61. Strukov V., Zhivotoshchuk V., Kovalev A. How to increase the efficiency of the treatment of deforming osteoarthritis of fingers and toes in elderly patients. *Vrach [Physician]*. 2014; (10): 49–50. (in Russian)
62. Strukov V., Kislov A., Elistratov D., Maksimova M., Shcherbakova Yu., Kuptsova T. Diagnostics and selecting the medicine for the treatment of postmenopausal osteoporosis. URL: <https://osteomed.su/lechenie-osteoporoza-pocle-menopauzy-osteomed-forte/> (in Russian)
63. Kokoreva I.G., Koren'kov A.V., Solov'ev I.A. Effect of Osteomed Forte on the terms of bone fracture consolidation in children and adolescents. *Vrach [Physician]*. 2020; (1): 82–5. (in Russian)
64. Iordanishvili A.K. Basics of dental arthrology. Saint-Petersburg: Chelovek, 2018: 176 p. (in Russian)
65. Bakken K., Fournier A., Lund E., et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 2011; 128: 144–56.
66. Balan V.E., Andreeva E.N., Il'ina L.M. Hormone replacement therapy and breast cancer: scientific evidence and the reasons of baseless stable fear (a review). *Problemy reproduktivnoy [Problems of Reproduction]*. 2013; (4): 94–102. (in Russian)
67. Vinogradova Y., Coupland C., Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2020; 371: m3873. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3873> URL: <https://www.sciencedaily.com/releases/2020/10/201028195605.htm>
68. Backe F., Takiishi T., Korf H., Gysemans C., Mathieu C. Vitamin D: Modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol*. 2010; 10 (4): 482–96.
69. Chen S., Sims G.P., Chen X.X., Gu Y.Y., Chen S., Lipsky P.E. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol*. 2007; 179 (3): 1634–47.