

# РЕГУЛЯЦИЯ ЭСТРОГЕНАМИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ



## В.В. ПОВОРОЗНЮК

д. мед. н., профессор, заслуженный деятель науки и техники Украины, руководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата института геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины



## Н.А. РЕЗНИЧЕНКО

д. мед. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Донецкого национального медицинского университета им. Максима Горького



## Э.А. МАЙЛЯН

к. мед. н., доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии Донецкого национального медицинского университета им. Максима Горького

**О**стеопороз (ОП) – широко распространенное хроническое прогрессирующее метаболическое системное заболевание скелета, которое характеризуется снижением минеральной плотности и нарушением микроархитектоники костной ткани, вследствие чего снижается ее прочность и повышается риск переломов. По данным ВОЗ, ОП вышел по значимости на четвертое место среди неинфекционных заболеваний после сердечно-сосудистой, онкологической патологии и диабета.

По этиологии ОП является многофакторным заболеванием и подразделяется на первичный (постменопаузальный, сенильный, идиопатический) и вторичный [13]. Причины развития последнего достаточно разнообразны, среди них заболевания эндокринной и пищеварительной систем, ревматические заболевания. Кроме того, вторичный ОП инициируется длительным приемом ряда лекарственных средств (кортикостероиды, иммунодепрессанты, тиреоидные гормоны и др.). В структуре заболеваемости наиболее распространенным является первичный ОП. Подавляющее большинство больных (до 80%), страдающих первичным ОП, составляют женщины постменопаузального периода [3]. ОП развивается примерно у 40% женщин в постменопаузе и, как ожидается, этот показатель неуклонно будет расти [29].

Чаще всего ОП проявляется переломами бедра, тел позвонков, дистального отдела предплечья. Из них наиболее актуальны переломы бедра, которые считаются одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире [33]. По данным эпидемиологических исследований, в возрасте 50 лет риск переломов бедра у женщин составляет от 7% в Австралии и до 30% – в Европе. При этом 40–50% женщин в течение жизни ожидает как минимум 1 перелом, обусловленный ОП [5].

Основной причиной развития ОП у женщин в периоде постменопаузы является дефицит эстрогенов [21]. Еще в 1940 г. Fuller Albright [28] с коллегами описал постменопаузальный ОП и предположил, что развитие данного заболевания обусловлено дефицитом эстрогенов. В последующем благодаря многочисленным клиническим наблюдениям и экспериментальным исследованиям эта гипотеза нашла научное подтверждение. Теперь нет сомнений в том, что эстрогены играют важную роль в процессе ремоделирования костной ткани и низкий их уровень является предиктором развития ОП [4]. Однако необходимо

отметить, что за последние годы произошло существенное изменение нашего понимания того, каким образом эстрогены участвуют в процессе костеобразования и вследствие каких механизмов их недостаток усиливает резорбцию костной ткани. В связи с этим, целью работы был анализ имеющихся научных данных о роли эстрогенов в ремоделировании костной ткани.

Эстрогены – это общее собирательное название подкласса стероидных гормонов, производимых в основном фолликулярным аппаратом яичников у женщин [2]. Из различных биологических жидкостей организма человека выделено более 30 видов эстрогенов, наиболее значимые из которых эстрадиол (17-β-эстрадиол, E2), эстрон (E1) и эстриол (E3). Интенсивность продукции эстрогенов в женском организме изменяется в зависимости от фазы менструального цикла и существенно угасает в постменопаузальный период. Эстрогены, основным из которых является эстрадиол (в последующем будет обозначаться общим термином «эстрогены»), представляют собой мультифункциональные гормоны, оказывающие многогранное и выраженное воздействие на различные органы и системы организма человека. Регуляция вышеуказанными гормонами различных клеток-мишеней осуществляется опосредовано через внутриклеточные эстрогеновые рецепторы двух типов – α (ER-α) и β (ER-β), открытие которых сыграло важную роль в нашем понимании того, как эстрогены оказывают различные физиологические, а порой и противоположные эффекты.

ER-α и ER-β относят к суперсемейству ядерных рецепторов, в группу которых включают также андрогеновые, прогестинные, глюко- и минералокортикоидные рецепторы и др. [22]. Согласно концепции ядерной локализации [14], стероидные рецепторы, в том числе и эстрогеновые, преимущественно располагаются в клеточном ядре. Эффекты данных рецепторов осуществляются путем образования гормон-рецепторных комплексов, которые активируют гены-мишени и инициируют процессы транскрипции соответствующих факторов. Благодаря ядерным рецепторам происходит регуляция важных биологических процессов, в том числе нормального развития различных органов и обеспечение ими соответствующих функций.

Значительно меньшее количество эстрогеновых рецепторов локализовано вне клеточ-

ного ядра – в цитоплазме и плазматической мембране клеток. Их биологическая роль также существенна. Именно с ними связывают быструю передачу сигналов внутрь клетки и развитие немедленных эффектов гормонов [19]. Мембранные ER- $\alpha$  и ER- $\beta$  обнаружены и на клетках костной ткани. Считается, что быстрая сигнализация через данные рецепторы влияет на многие аспекты клеточной биологии кости, в том числе путем увеличения жизнеспособности остеобластов и стимуляции их дифференцировки [15].

Эстрогеновые рецепторы выявлены в клетках органов мочеполовой системы (яичники, матка, влагалище, молочные железы и др.), благодаря чему эстрогены, оказывая влияние на женские половые органы, обеспечивают репродуктивную функцию женщины. Помимо главенствующей роли вышеуказанных гормонов в развитии половых признаков и поддержании детородной функции женщины эстрогены также, напрямую или опосредованно, участвуют и во многих других физиологических и патофизиологических процессах [12]. Эти эффекты обусловлены наличием ER- $\alpha$  и ER- $\beta$  в костной и жировой тканях, печени, легких, коже, поджелудочной железе, почках, кишечнике, мочевом пузыре, гипоталамусе, гипофизе, надпочечниках, коре головного мозга, мозжечке и т. д. [39].

В связи с этим, от продукции эстрогенов зависят углеводный, липидный и минеральный обмены, гормональный статус [23, 31, 34, 37]. Эстрогены влияют на процессы кроветворения и свертывания крови, кровяное давление, обладают антисклеротическим действием [2]. Установленное участие эстрогенов в регуляции врожденного [8] и адаптивного [1] иммунитета обеспечивается наличием вышеуказанных рецепторов в центральных органах иммунной системы (костном мозге и тимусе) и иммунокомпетентных клетках (макрофаги, Т- и В-лимфоциты). ER- $\alpha$  и ER- $\beta$  широко представлены в различных клетках, возможно даже всех тканей организма человека, тем не менее, их максимальная экспрессия отмечается в репродуктивных органах [40].

Исходя из вышеизложенного, становятся объяснимыми выявленные ассоциации между нарушением продукции эстрогенов, в частности снижением их уровней, и развитием патофизиологических процессов, формированием широкого спектра заболеваний. Основные из них – ОП, сердечно-сосудистые, онкологические заболевания, эндокринные расстройства, сахарный диабет, аутоиммунная патология, метаболический синдром.

С одной стороны, накопленные научные данные демонстрируют важную роль эстрогенов в обеспечении процессов ремоделирования костной ткани. С другой стороны, из-

вестно, что мишенями эффектов эстрогенов являются не только клетки кости, но и клетки других органов и систем организма человека. В связи с этим, правомочно предположить, что механизмы обеспечения метаболизма костной ткани эстрогенами включают как прямую регуляцию ими активности остеобластов (ОБ) и остеокластов (ОК), так и опосредованно через их участие в обеспечении гормонального и иммунного статуса, обмена кальция и т. д., т. е. благодаря их эффектам в регуляции функций клеток других органов и систем организма.

К настоящему времени доказана важная роль эстрогенов в регуляции метаболизма костной ткани путем непосредственного связывания их с ER- $\alpha$  и ER- $\beta$  в клетках кости. В 2001 г. Sharyn Bord и соавт. [11] в своем исследовании при помощи иммуногистохимического анализа выявили присутствие эстрогеновых рецепторов ER- $\alpha$  и ER- $\beta$  как в ОБ, так и ОК. При этом они показали, что ER- $\alpha$  преимущественно экспрессируется в кортикальном слое, тогда как для ER- $\beta$  установлены более высокие уровни экспрессии в губчатом веществе кости.

S.A. Krum [18] в обзорной работе 2011 года представила свои результаты и провела анализ имеющихся данных о прямых транскрипционных мишенях эстрогенов в костных клетках. Путем лиганд-рецепторных механизмов эстрогены способны активировать в ОБ десятки генов, которые детерминируют факторы, участвующие в регуляции пролиферации и дифференцировки как вышеуказанных клеток, так и ОК. Связывание эстрогенов с соответствующими рецепторами приводит к повышенному синтезу ОБ молекул Fas-лиганд, щелочной фосфатазы, Vcl-2, OPG, Rbbp-1, BMP-2, IGFBP-4, ER- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 3.

Считается, что вышеуказанные факторы обладают антирезорбтивными эффектами. Так, показано, что экспрессируемый ОБ Fas-лиганд в конечном итоге индуцирует апоптоз ОК [7, 9]. Щелочная фосфатаза является маркером ранней дифференцировки ОБ и играет важную роль в минерализации кости. Кроме того, предполагается, что активация ОБ зависит от уровней ретинобластома-связывающего белка 1 (Rbbp-1), в усилении продукции которого главную роль играют E [10]. Выявленные стимулирующие свойства костного морфогенного белка (BMP) в отношении ОБ уже позволяют проводить эксперименты на животных и использовать назначение его рекомбинантной формы для усиления костеобразования и предотвращения ОП [30]. IGFBP-4 (белок 4-го типа связывающий инсулиноподобные факторы роста) является важным функциональным промотором ОБ человека [38]. Индукция E антиапоптозных белков Vcl-xL и Vcl-2 предот-



За последние годы произошло существенное изменение нашего понимания того, каким образом эстрогены участвуют в процессе костеобразования и вследствие каких механизмов их недостаток усиливает резорбцию костной ткани



вращает запрограммированную гибель ОБ и остеоцитов [35]. Остеопротегерин (OPG), являясь ловушкой для молекул RANK, снижает интенсивность взаимодействий RANK-RANKL и за счет этого предупреждает активацию ОК [26]. Трансформирующий ростовой фактор  $\beta 3$  (TGF- $\beta 3$ ), синтез которого увеличивается под воздействием E, также предотвращает костную резорбцию путем ингибции дифференцировки ОК [27].

V. Rudnik и соавт. (2008) [20] продемонстрировали способность E через активацию ER- $\alpha$  повышать продукцию ОБ как щелочной фосфатазы, так и инсулиноподобного фактора роста-I (IGF-I), коллагена I типа, остеокальцина, которые непосредственно отражают активность костеобразования.

Воздействие эстрогенов на эстрогеновые рецепторы ОК приводит к снижению синтеза тартрат-устойчивой кислот фосфатазы (TRAP), рецептора к интерлейкину-1 (IL-1RI), катепсинов K, B, L [18]. Все эти молекулы играют важную роль в обеспечении резорбции костной ткани, усилении дифференцировки и увеличении активности ОК. Так, из описанных к настоящему времени типов катепсина (B, C, F, H, K, L, O, S, V, X, W) в семействе цистеиновых протеаз катепсин K является основным протеолитическим ферментом ОК, участвующим в процессе деградации коллагенового матрикса кости. Фактически этот

белок, синтезируемый в наибольшем количестве активными ОК, играет ключевую роль в процессе резорбции костной ткани [24]. Рецептор IL-1, который является мишенью провоспалительного цитокина интерлейкина-1 и ингибируется эстрогенами, играет важную роль в процессах костеобразования в норме и при патологии, индуцируя остеокластогенез и резорбцию костной ткани [16].

Таким образом, к настоящему времени получены неопровержимые доказательства прямого влияния эстрогенов на функцию клеток костной ткани через эстрогеновые рецепторы. Однако несмотря на полученные данные, тем не менее, до сих пор мы не имеем полноценного комплексного понимания сложных механизмов, посредством которых эстрогены в целом и эстрадиол, эстриол и эстрон в частности регулируют функции клеток мишеней, в том числе ОБ, остеоцитов и ОК. Нет окончательного представления о сочетании классического и неклассического путей активации транскрипции эстрогеновыми рецепторами, а также негеномных эффектов эстрогенов. Остаются недостаточно изученными вопросы сочетанности эффектов ER- $\alpha$  и ER- $\beta$ , а также их взаимовлияния и взаимодействия с рецепторами других гормонов и факторов роста и т. д. [6]. Важно учитывать и то, что часть наших знаний базируется на резуль-



Правомочно предположить, что механизмы обеспечения метаболизма костной ткани эстрогенами включают как прямую регуляцию ими активности остеобластов и остеокластов, так и опосредованно через их участие в обеспечении гормонального и иммунного статуса, обмена кальция и т. д., т. е. благодаря их эффектам в регуляции функций клеток других органов и систем организма

татах экспериментов, проведенных с использованием лабораторных животных и пока неподтвержденных исследованиями у человека. А ведь мы должны учитывать то, что ни одна модель, полученная на животных, не способна однозначно имитировать механизмы ОП у человека [32].

Но вместе с тем очевидно, что через лиганд-рецепторные механизмы эстрогенов, с одной стороны, способны повышать функциональную активность ОБ и остеоцитов, а с другой – ингибировать остеокластогенез, увеличивать апоптоз ОК [17, 18, 36]. Эти свойства

эстрогенов в конечном итоге и определяют их протективную роль в отношении костной резорбции. Знание механизмов активации эстрогеновых рецепторов и потенцируемых ими эффектов дает возможность поиска новых синтетических лигандов к вышеуказанным рецепторам, которые позволят заменить природные эстрогены, достичь высокой эффективности благоприятного воздействия на метаболизм костной ткани и при этом минимизировать частоту и выраженность побочных эффектов [25].

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- И.А. Илловайская, Д.С. Михайлова, Е.А. Репина и др. Влияние эстрогенов на функциональное состояние иммунной системы женщины // Иммунология. – 2011. – № 2. – С. 109–112.  
Illovayskaya IA, Mikhaylova DS, Repina EA et al. Estrogens' influence on the young woman's immune system functional status // Immunology. – 2011. – № 2. – P. 109–112.
- Захурдаева Л.Д. Эстрогены: биологические и фармакологические эффекты // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – № 8. – С. 41–45.  
Zakhurdayeva LD. Estrogens: Biological and pharmacological effects / Medical aspects of woman's health. – 2010. – № 8. – С. 41–45.
- Казимирко В.К., Коваленко Н.В., Флегонтова В.В. Инволюционный остеоартроз и остеопороз. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2011. – 724 с.  
Kazimirko VK, Kovalenko VN, Flegontova VV. Involutive osteoarthritis and osteoporosis / – Donetsk, Publisher Zaslavskiy AYU. – 2011. – 724 с.
- Поворознюк В.В., Григорьева Н.В. Менопауза и остеопороз // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 2. – С. 40–47.  
Povoroznyuk VV, Grigorieva NV. Menopause and osteoporosis // Reproductive endocrinology. – 2012. – № 2. – С. 40–47.
- Barlow DH, Bouchard P, Brandi ML [et al.] Bone fractures after menopause // Hum. Reprod. Update. – 2010. – № 6. – P. 761–773.
- Centrella M, McCarthy TL. Estrogen receptor dependent gene expression by osteoblasts - direct, indirect, circumspct, and speculative effects // Steroids. – 2012. – № 3. – P. 174–184.
- Garcia AJ, Tom C, Guemes M [et al.] ER $\alpha$  signaling regulates MMP3 expression to induce FasL cleavage and osteoclast apoptosis // J. Bone Miner. Res. – 2013. – № 2. – P. 283–290.
- Giannoni E, Guignard L, Reymond MK [et al.] Estradiol and Progesterone Strongly Inhibit the Innate Immune Response of Mononuclear Cells in Newborns // Infect. Immun. – 2011. – № 7. – P. 2690–2698.
- Krum SA, Miranda-Carboni GA, Hauschka PV [et al.] Estrogen protects bone by inducing Fas ligand in osteoblasts to regulate osteoclast survival // EMBO J. – 2008. – № 3. – P. 535–345.
- Monroe DG, Secreto FJ, Hawse JR [et al.] Estrogen receptor isoform-specific regulation of the retinoblastoma-binding protein 1 (RBBP1) gene: roles of AF1 and enhancer elements // J. Biol. Chem. – 2006. – № 39. – P. 28596–28604.
- Bord S, Horner A, Beavan S [et al.] Estrogen Receptors  $\alpha$  and  $\beta$  Are Differentially Expressed in Developing Human Bone // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2001. – № 5. – P. 2309–2314.
- Heldring N, Pike A, Andersson S [et al.] Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets // Physiol. Rev. – 2007. – № 3. – P. 905–931.
- Feng X, McDonald JM. Disorders of Bone Remodeling // Annu. Rev. Pathol. – 2011. – № 6. – P. 121–145.
- Gorski J. The nature and development of steroid hormone receptors // Experientia. – 1986. – № 3. – P. 744–749.
- Hammes SR, Levin ER. Extranuclear Steroid Receptors: Nature and Actions // Endocrine Reviews. – 2007. – № 7. – P. 726–741.
- Simsa-Maziel S, Zaretsky J, Reich A [et al.] IL-1RI participates in normal growth plate development and bone modeling // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2013. – № 1. – P. 15–21.
- Kondoh S, Imai Y. Estrogen actions on osteocytes // Clin. Calcium. – 2012. – № 5. – P. 721–726.
- Krum SA, Cell J. Direct transcriptional targets of sex steroid hormones in bone // Biochem. – 2011. – № 2. – P. 401–408.
- Levin ER. Rapid signaling by steroid receptors // American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. – 2008. – № 5. – P. 1425–1430.
- Rudnik V, Sanyal A, Syed FA [et al.] Loss of ERE binding activity by estrogen receptor-alpha alters basal and estrogen-stimulated bone-related gene expression by osteoblastic cells // J. Cell. Biochem. – 2008. – № 3. – P. 896–907.
- Marie PJ, Kassem M. Extrinsic Mechanisms Involved in Age-Related Defective Bone Formation // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2011. – № 3. – P. 600–609.
- McEwan IJ. Nuclear receptors: one big family // Methods Mol. Biol. – 2009. – V. 505. – P. 3–18.
- Nilsson S, S. Mäkelä S, Treuter E [et al.] Mechanisms of estrogen action // Physiol. Rev. – 2001. – № 4. – P. 1535–1565.
- Ng KW. Potential role of odanacatib in the treatment of osteoporosis // Clin. Interv. Aging. – 2012. – № 7. – P. 235–247.
- Imai Y, Youn M-Y, Inoue K [et al.] Nuclear Receptors in Bone Physiology and Diseases // Physiol. Rev. – 2013. – № 2. – P. 481–523.
- Boyce BF, Yao Z, Xing L. Osteoclasts have Multiple Roles in Bone in Addition to Bone Resorption // Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr. – 2009. – № 3. – P. 171–180.
- Heino TJ, Hentunen TA, Väänänen HK, Cell J. Osteocytes inhibit osteoclastic bone resorption through transforming growth factor-beta: enhancement by estrogen // Biochem. – 2002. – № 1. – P. 185–197.

28. Albright F, Bloomberg E, Smith PH  
Postmenopausal osteoporosis // *Trans. Assoc. Am. Physicians.* – 1940. – V. 55. – P. 298–305.
29. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC  
Osteoporosis: now and the future // *Lancet.* – 2011. – № 9. – P. 1276–1287.
30. Shen Q, Zhu S, Hu J [et al.]  
Recombinant human bone morphogenetic protein-4 (BMP-4)-stimulated cell differentiation and bone formation within the expanding calvarial suture in rats // *J. Craniofac. Surg.* – 2009. – № 5. – P. 1561–1565.
31. Chen JQ, Cammarata PR, Baines CP [et al.]  
Regulation of mitochondrial respiratory chain biogenesis by estrogens/estrogen receptors and physiological, pathological and pharmacological implications // *Biochim Biophys Acta.* – 2009. – № 10. – P. 1540–1570.
32. Reinwald S, Burr D  
Review of Nonprimate, Large Animal Models for Osteoporosis Research // *J. Bone Miner. Res.* – 2008. – № 9. – P. 1353–1368.
33. Bhandari M, Sprague S, Schemitsch EH [et al.]  
Resolving Controversies in Hip Fracture Care: The Need for Large Collaborative Trials in Hip Fractures // *J. Orthop. Trauma.* – 2009. – № 6. – P. 479–484.
34. Faulds MH, Zhao C, Dahlman-Wright K [et al.]  
The diversity of sex steroid action: regulation of metabolism by estrogen signaling // *J Endocrinol.* – 2012. – № 1. – P. 3–12.
35. Ayaloglu-Butun F, Terzioglu-Kara E Tokcaer-Keskin Z [et al.]  
The effect of estrogen on bone marrow-derived rat mesenchymal stem cell maintenance: inhibiting apoptosis through the expression of Bcl-xL and Bcl-2 // *Stem. Cell. Rev.* – 2012. – № 2. – P. 393–401.
36. Martin-Millan M, Almeida M, E. Ambrogini E [et al.]  
The estrogen receptor-alpha in osteoclasts mediates the protective effects of estrogens on cancellous but not cortical bone // *Mol. Endocrinol.* – 2010. – № 2. – P. 323–334.
37. Mauvais-Jarvis F, Clegg DJ, Hevener AL  
The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis // *Endocr. Rev.* – 2013 – № 34. – P. 309–338.
38. Denger S, Bähr-Ivacevic T, Brand H [et al.]  
Transcriptome profiling of estrogen-regulated genes in human primary osteoblasts reveals an osteoblast-specific regulation of the insulin-like growth factor binding protein 4 gene // *Mol. Endocrinol.* – 2008. – № 2. – P. 361–379.
39. Wend K, Wend P, Krum SA  
Tissue-Specific Effects of Loss of Estrogen during Menopause and Aging // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2012 –P. 3–19.
40. Zallone A  
Direct and indirect estrogen actions on osteoblasts and osteoclasts // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2006. – V. 1068. – P. 173–179.

#### РЕГУЛЯЦІЯ ЕСТРОГЕНАМИ РЕМОДЕЛЮВАННЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

**В.В. Поворознюк**, д. мед. н., професор, заслужений діяч науки і техніки України, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату інституту геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України

**Н.А. Резніченко**, д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології Донецького національного медичного університету ім. Максима Горького

**Е.А. Майлян**, к. мед. н., доцент кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Донецького національного медичного університету ім. Максима Горького

На сьогодні доведено важливу роль естрогенів у регуляції метаболізму кісткової тканини. Отримано незаперечні докази прямого впливу естрогенів на функцію клітин кісткової тканини через естрогенові рецептори. У результаті зв'язування зі своїми рецепторами естрогени здатні активувати в остеобластах і остеокластах десятки генів. Результатом цього є підвищення функціональної активності остеобластів і остеоцитів, а також збільшення апоптозу остеокластів та інгібіція остеокластогенезу. Ці властивості естрогенів в кінцевому підсумку і зумовлюють їх проєктивну роль щодо кісткової резорбції.

**Ключові слова:** менопауза, естрогени, естрогенові рецептори, остеобласти, остеокласти, остеопороз.

#### ESTROGEN-ASSOCIATED REGULATION OF THE BONE TISSUE REMODELING

**V.V. Povoroznyuk**, MD, Professor, honoured worker of science and technology of Ukraine, Head of the Department of the Clinical Physiology and Pathology of the Musculoskeletal System, Gerontology Institute named after D.F. Chebotarev of Ukrainian NAMS

**N.A. Reznichenko**, MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Donetsk National Medical University named after Maxim Gorkii

**E.A. Maylyan**, PhD, associate professor, Department of Clinical Immunology, Allergy and Endocrinology, Donetsk National Medical University named after Maxim Gorkii

The important role of an estrogen in a bone tissue metabolism regulation is proved. Irrefutable evidence of estrogen direct influence on bone tissue cell function through estrogen receptors is obtained. As a result of estrogen linking with the receptors, an estrogen is capable to activate tens of genes in osteoblasts and osteoclasts. The result of foregoing is the increase of osteoblasts and osteocytes functional activity, and also increase of the osteoclasts apoptosis and the osteoclastogenesis inhibition. Finally, these properties of the estrogen predetermine their protective role against the bone resorption.

**Key words:** menopause, estrogens, estrogen receptors, osteoblasts, osteoclasts, osteoporosis.