

УДК 611.018.4:612.015.1:572.781.42

**РЕГУЛЯЦИЯ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ
МАТРИКСНЫМИ МЕТАЛЛОПРОТЕЗАМИ****¹Воропаева А.А., ¹Фаламеева О.В., ^{1,2}Садовой М.А.**¹ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, Новосибирск, e-mail: venediktovaa@bk.ru;²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск

В обзоре рассматривается роль матриксных металлопротеаз в ремоделировании костной ткани. Приведены естественные субстраты различных матриксных металлопротеаз, показаны прямые и опосредованные эффекты протеолиза матриксными протеазами компонентов внеклеточного матрикса и регуляторных белков, влияющих на ремоделирование костной ткани. Обсуждается влияние состава костного матрикса на процесс ремоделирования костной ткани, а также активность ремоделирования в зависимости от характеристик рецепторного аппарата клеток костной ткани. Представлен современный механизм ремоделирования матрикса костной ткани с участием матриксных металлопротеаз на уровне структурных компонентов внеклеточного матрикса костной ткани, взаимодействующих с ним протеаз и клеток костной ткани. Показана роль механотрансдукции в экспрессии матриксных металлопротеаз клетками костной ткани и в дифференцировке остеобластов в остеоциты.

Ключевые слова: матриксные металлопротеазы, внеклеточный матрикс, ремоделирование костной ткани, резорбция, остеокласты, остеобласты, остеоциты.

**REGULATING OF THE BONE REMODELING BY MATRIX METALLOPROTEASES
(REVIEW)****¹Voropaeva A.A., ¹Falameeva O.V., ^{1,2}Sadovoy M.A.**¹Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyan, Novosibirsk, e-mail: venediktovaa@bk.ru;²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

The review examined matrix metalloproteases in the remodeling of bone tissue. Natural substrates of various matrix metalloproteases are shown, direct and indirect effects of proteolysis by matrix proteases of extracellular matrix components and regulatory proteins affecting bone remodeling were demonstrated. The influence of the bone matrix composition on the bone remodeling process as well as the remodeling activity depending on the characteristics of the receptor apparatus of bone tissue cells was discussed. A modern mechanism for bone matrix remodeling with the participation of matrix proteases at the level of structural components and interacting bone and bone cells with proteases was presented. The role of mechanotransduction in the expression of matrix metalloproteases and differentiation of osteoblasts in osteocytes was demonstrated.

Keywords: matrix metalloproteases, extracellular matrix, bone remodeling, bone resorption, osteoclasts, osteoblasts, osteocytes

Матриксные металлопротеазы (ММП) – ферменты, секретируемые разными типами клеток во внеклеточное пространство и способные расщеплять компоненты межклеточного матрикса, обеспечивающих механические свойства ткани: эластины, фибронектин, протеогликаны, коллагены разных типов и их дериваты. ММП резидентных клеток костной ткани принимают прямое участие во всех фазах ее ремоделирования – процесса, направленного на обеспечение роста и обновления кости. Ранее предполагалось, что функция ММП сводится исключительно к расщеплению коллагена при резорбции, однако данные о роли ММП в этом процессе оказались противоречивыми. У нокаутированных мышей по различным ММП не было обнаружено изменений резорбции кости [22], или найдены лишь незначительные кратковременные изменения в деградации матрикса костной ткани [38]. С другой

стороны, на культуре остеокластов кролика, крысы и цыплят было показано, что ММП-9 столь же необходима для резорбции костей черепа, как и катепсин К [14, 21]. Обработка остеокластов человека ингибиторами карбангидразы, закисляющей прелакунарное пространство, и ингибиторами катепсина К снижала степень деградации матрикса кости только на 40% [20]. Этими же исследователями установлено, что ингибирование ММП приводило к снижению резорбции на 70%, что говорит о совместной деятельности катепсина К и ММП. Сравнение способности остеокластов к внедрению в коллагеновый и костный матрикс *in vitro* после обработки культуры синтетическими – RP59794, BV94 – и тканевым ингибиторами ММП показало, что в результате таких экспериментальных воздействий резко снижается способность остеокластов к внедрению в матрикс, что связано в том

числе, со сниженной способностью ММП расщеплять неминерализованный коллаген [35]. Известно, что помимо коллагена в прикреплении, а значит, опосредованно и во внедрении остеокластов в костный матрикс играют роль рецепторы не только коллагена, но фибронектина, остеопонтина, тромбосподина, костного сиалопротеина, витронектина [37]. Вероятно, отсутствие этих компонентов в используемом в эксперименте коллагеновом матриксе ослабляет способность остеокластов к инвазии.

Наибольшую роль из всех ММП остеокластов в расщеплении костного матрикса отводят ММП-9. Добавление специфичных ингибиторов ММП-9 к остеокластам, культивированных на костном матриксе, приводило к снижению высвобождения кальция из фрагментов кости в среду на 25%. При этом в культурах остеокластов, стимулированных ИЛ-1, высвобождение кальция было снижено еще больше – на 36%, что, очевидно, объяснялось снижением доли остеокластов, образующих резорбционные лакуны, а также уменьшением размера лакун [21]. Инактивация катепсина К синтетическими ингибиторами или нокаутирование клеток линии MDA-MB-231, полученной из опухоли молочной железы, по катепсину К приводило к снижению активности ММП-9 не менее, чем в 3 раза [32], что также свидетельствует в пользу предположения, о том, что для реализации своей функции ММП-9 нуждается в активации катепсином К. На этом основании предполагается, что ММП осуществляют преимущественное внеклеточное расщепление коллагена до телопептидов, в то время как внутриклеточный протеолиз коллагена осуществляет катепсин К. Тем не менее многие иммуногистохимические исследования установили, что катепсин К секретируется в прелакунарное пространство. По-видимому, при оценке проявления резорбционной активности остеокластов необходимо учитывать источник, из которых они были получены. Так, выявлено, что катепсин К необходим в большей степени для ремоделирования трубчатых костей и позвонков, в то время как для ремоделирования костей черепа в большей степени необходимы ММП [14]. Очевидно, это связано со строением костного матрикса, локальной регуляцией экспрессии рецепторов в остеокластах и, как следствие – с различием в фенотипических чертах остеокластов разных отделов скелета, обуславливающих вариации в их функционировании. Таким образом, данный конкретный фенотип остеокластов и их рецепторный аппарат определен влиянием этих факторов.

Если ранее изучалась в основном резорбционная роль ММП, непосредственно связанная с деградацией белков матрикса кости, то к настоящему времени известно, что они являются еще и регуляторными молекулами. Регуляторная функция ММП опосредуется расщеплением специфических связей, благодаря чему происходит активация и инактивация сигнальных молекул. Большинство ММП в костной ткани могут выполнять обе функции.

Так, ММП-1 является интерстициальной коллагеназой. Она способна расщеплять коллаген, а также различные входящие в состав клеточной мембраны белки [3, 41], поэтому предполагают, что ММП-1 играет важную роль в резорбции матрикса костной ткани. Регуляторная роль ММП-1 опосредуется ее способностью расщеплять фибронектин, что позволяет клеткам костной ткани мигрировать [41]. Также ММП-1 наряду с ММП-3 и ММП-9 участвует в процессинге ИЛ-1 и осуществляет его деградацию параллельно с ММП-2 и ММП-9 [25]. Также было показано, что ММП-1 вместе с ММП-2, ММП-3 увеличивает биологическую активность IGF-1 [33].

ММП-2 расщепляет коллагены I, II, III и IV типа [30], фибронектин, усиливая, тем самым миграцию клеток [29]. Кроме того, она, расщепляя остеонектин в специфических сайтах, наряду с ММП-3, -7, -9, -13, усиливает способность и скорость коллагена связываться с другими молекулами, в том числе, с его рецепторами, что позволяет коллагену и его дериватам выполнять сигнальную функцию [19]. ММП-2 регулирует миграцию, дифференцировку и пролиферацию клеток, связываясь с витронектиновым рецептором [40]. ММП-2, экспрессирующаяся в остеоцитах [5, 24], принимает участие в созревании костного матрикса [32]. Недостаток ММП-2 у нокаутированных по этому ферменту мышей приводит к деформациям скелета, снижению минеральной плотности костной ткани губчатой и компактной кости, увеличению гибели остеоцитов в костях черепа [24]. Этими же исследователями показано, что при полном нарушении сети каналов остеоцитов происходит усиление активности остеобластов, а при частичном – дифференцировка остеобластов в остеоциты, что, вероятно, и приводит к уменьшению количества функционирующих остеобластов. Уменьшение количества остеобластов может служить у мышей этой линии причиной снижения плотности костной ткани. При этом показано, что функция остеобластов и остеокластов у нокаутированных по ММП-2 мышей не изменена. Таким образом, у этих животных происходит

снижение минеральной плотности костной ткани как за счет уменьшения количества остеобластов, так и нарушения вторичной минерализации, которую должны обеспечивать остециты. Недостаток ММП-2 у человека приводит к развитию синдрома Нео, аутосомно-рецессивного системного заболевания, характеризующегося артропатиями и остеопорозом [6].

Методом иммуногистохимии на остеокластах кролика было показано, что в остеокластах ММП-2 синтезируется конститутивно, а синтез ММП-9 индуцируется ИЛ-1 вместе с ММП-1, ММП-3, ТИМП-1 [30].

Способность расщеплять основной компонент внеклеточного матрикса кости – зрелый коллаген I типа и его дериваты, а также фибронектин, – компонент внеклеточного матрикса, ответственный за прикрепление клеток, потенциально делают ММП-2 и ММП-1 важными факторами канцерогенеза и метастазирования опухолей в костную ткань.

ММП-3 расщепляет остеопонтин, декорин, протеогликаны, фибронектин, ламинин и коллаген IV типа, участвуя в миграции клеток и процессинге ИЛ-1 [31].

ММП-7 наряду с ММП-2 и ММП-3 участвует в усилении биологической активности TGF, расщепляя декорин [19], одновременно с ММП-3 снижает способность клеток к адгезии и увеличивает их способность к внедрению в матрикс, расщепляя Е-кадгерин [34], способствует Fas-рецепторопосредованному апоптозу, расщепляя лиганд Fas [29], также ММП-7 путем ограниченного протеолиза RANKL, благодаря чему последний становится растворимым и способным после связывания с RANK индуцировать остеокластогенез и усиливать активность остеокластов. ММП-7, блокируя специфический рецептор интактного фибронектина его протеолитически расщепленным фрагментом, может ослаблять прикрепление клеток к матриксу соединительной ткани [18]. Показано, что у мышей, нокаутированных по ММП-7 количество случаев остеолитических метастазов рака простаты значительно снижено [16, 28], что, вероятно, связано с уменьшением количества фибронектина в ткани.

Субстратами ММП-9 являются агрекан и коллагены I, II, III и IV типа [15]. Поскольку ММП-9 является индуцибельным ферментом, по ее экспрессии можно судить об активности остеокластов.

Из всех ММП, экспрессирующихся остеокластами, только ММП-13 способна расщеплять трехспиральный коллаген, и, поскольку ММП-2 и ММП-9 являются

желатиназами, предполагают, что они участвуют в дальнейшем протеолизе коллагена после воздействия на него истинных коллагеназ: ММП-1, ММП-13 [26]. Производимые ММП-13 при расщеплении фрагменты коллагена I типа инициируют резорбцию кости активированными остеокластами [41]. Вместе с тем, ММП-9 высвобождает из костного матрикса TGF- β , который обуславливает ретракцию остеокластов, увеличивая тем самым, экспозицию поверхности кости и усиливая аттракцию предшественников остеокластов к ее поверхности [23].

ММП-12 экспрессируется в остеокластах черепа и трубчатых костей, т.е. остеокластах, осуществляющих резорбцию компактной костной ткани. Она расщепляет важнейший функциональный домен остеопонтина и сиалопротеина, – двух белков, значительно влияющих на способность остеокластов к прикреплению и резорбции. Однако на нокаутированных мышах по этой металлопротеазе не выявлено нарушения резорбции костной ткани [22]. Вероятно, ее функции могут быть замещены другими протеазами, или данная ММП не играет большой роли в костной резорбции у мышей.

ММП-13 экспрессируется в остеокластах [38] и остеоцитах [13]. При этом предполагают, что функция ММП-13 состоит в зачистке поверхности резорбционной лакуны после воздействия катепсина К, поэтому она обнаруживается в резорбционной лакуне.

ММП-14 расщепляет коллагены I, II, III типа, фибронектин, ламинин-1 и активирует проММП-2 и проММП-13 [41]. В костной ткани она способствует высвобождению RANKL, что приводит к дифференцировке остеокластов из преостеокластов, а также усилению их активности [29]. ММП-14 экспрессируется во всех клетках костной ткани и является главной коллагеназой среди ММП, участвующих в костном ремоделировании. Совместно с рецептором эндцитоза uPARAP/Endo180 она ответственна за подготовку продуктов внеклеточного протеолиза коллагена к процессу эндцитоза и таким образом, опосредованно влияет на деградацию коллагена в лизосомах [11]. Показано, ингибирование ММП-14 и ММП-9, обнаруженных в подосомах – структурах, отвечающих за прикрепление остеокластов к матриксу кости, уменьшало время жизни подосом, а следовательно, и способность остеокластов к миграции [36].

Остеобластами продуцируются ММП-1, -2 [8, 17] -13 [10]. Несмотря на то, что часть металлопротеаз синтезируют остеобласты, латентные протеазы могут

подвергнуться активации посредством цистеиновых протеаз остеокластов, и, таким образом, принять участие в деградации костного матрикса [12].

С учетом полученных данных в настоящее время предложен следующий механизм ремоделирования костной ткани. Одним из сигналов для миграции остеокластов к будущему месту резорбции являются микропереломы, в результате которых ММП-2 и ММП-13 из поврежденных остеоцитов попадают во внеклеточный матрикс кости. Под их воздействием из внеклеточного матрикса высвобождаются такие цитокины, как RANKL, OPG, M-CSF и TGF β [18], а также происходит их процессинг, благодаря которому они превращаются в свои активные формы. TGF β , OPG, IGF-1, BMP стимулируют дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток в остеобласты, а RANKL и M-CSF способствуют дифференцировке клеток макрофагального ряда в остеокласты [39]. ММП-13, экскретируемая остеобластами, остеоцитами и выстилающими клетками или попадающая в матрикс костной ткани в результате их повреждения производит расщепление остеоида, обнажая минерализованные участки костного матрикса с дериватами белковых компонентов внеклеточного матрикса. В дальнейшем, эти участки опознаются рецепторным аппаратом остеокластов как место резорбции костной ткани [31]. Увеличение концентрации ММП-13 в матриксе костной ткани происходит не только в результате микропереломов, но и в результате увеличения ее экспрессии в остеоцитах и экскреции под действием гидродинамического удара, вызываемого механическими нагрузками на кость и передающемуся через сеть каналов остеоцитов [42].

Прибывающие к месту резорбции остеокласты взаимодействуют с коллагеном I типа, остеопонтином, костным сиалопротеином или с продуктами их ограниченного протеолиза. После прикрепления остеокласта к поверхности кости он начинает этап резорбции, также сопровождающейся высвобождением факторов роста из матрикса кости. Основную роль на этом этапе играют катепсин К и ММП-9 [2]. После завершения фазы резорбции и апоптоза остеокластов на поверхности резорбционной лакуны остаются специфические продукты протеолиза, которые являются сигналом для прикрепления преостеобластов. Под действием ММП-2 в месте будущего формирования костной ткани происходит дифференцировка преостеобластов в остеобласты. После завершения формирования матрикса и инициации его минерализации происходит либо

апоптоз остеобластов, либо превращение их в выстилающие клетки или остеоциты. Дифференцировка остеобластов в остеоциты управляется механической нагрузкой, которые приводят к изменениям фенотипа клеток [4]. Механизм, по которому происходит дифференцировка остеобластов в остеоциты продемонстрирован в эксперименте на остеобластах человека, которыми были заселены подложки, коллаген которых находился в сжатом или растянутом состоянии. Было показано, что через 1 час после заселения подложки, находившейся в сжатом состоянии, остеобласты, начинали экспрессировать маркеры ранней дифференцировки остеобластов – RUNX2, ALP, OPG, а уже через 4 часа – маркер поздней дифференцировки остеобластов, предвещающий их дифференцировку в остеоциты – сиалопротеин. При этом на экспрессию ММП-1 и ММП-3 вектор сил, приложенных к подложке, не оказывал влияния, в то время как сдавливание приводило к увеличению экспрессии ММП-2, ММП-13, ММП-14 в клетке [7]. Результаты этого эксперимента демонстрируют, что ММП-2, -13, -14 принадлежит центральная роль в дифференцировке остеоцитов из остеобластов под давлением.

Накопленные данные о роли ММП свидетельствуют о том, что они выполняют разнонаправленные функции в процессе ремоделирования костной ткани, как и клетки, их выделяющие. К настоящему времени стало больше известно о механизмах ремоделирования костной ткани, об экспрессии ММП и ее регуляции не только различными цитокинами и гормонами и тканевыми ингибиторами ММП, но и молекулами костного матрикса и его механическими свойствами. Изменения, происходящие в составе костной ткани с возрастом, а также при патологических состояниях, изменяют концентрацию и доступность естественных субстратов для ММП и среду, в которой протекают каталитические реакции протеолиза компонентов внеклеточного матрикса. В свою очередь это изменяет кинетические параметры катализируемых ММП реакций, что может ухудшать состояние процессов ремоделирования костной ткани и поэтому требует изучения. Ухудшение же механических свойств кости вследствие изменения ее состава и характера нагрузки напрямую влияет на экспрессию ММП, запускающих ее ремоделирование.

Список литературы

1. Баранов А.А., Щеплягина Л.А., Баканов М.И. и др. Особенности изменений биохимических маркеров костного ремоделирования у детей в возрастном аспекте // Медицинский научный и учебно-методический журнал – 2002. – № 6. – С.131 – 148.

2. Венедиктова А.А. Роль протеаз различных классов в развитии остеопороза у крыс: автореферат дис. канд. биол. наук. – Новосибирск, 2009. – 24 с.
3. Соловьева Н.И. Матриксные металлопротеиназы и их биологические функции // Ж. Биоорганической химии. – 1996. – Т. 24. – С. 217 – 226.
4. Akhouayri O., Lafage-Proust M.H., Rattner A., et al. Effects of static or dynamic mechanical stresses on osteoblast phenotype expression in three-dimensional contractile collagen gels // J. Cell Biochem. – 1999. – Vol. 76 (2). – P. 217–230.
5. Al-Otaibi L., Al-Mayouf S.M., Majeed M. et al. Radiological findings in NAO syndrome // Pediatr. Radiol. – 2002. – Vol. 32 (7). – P.523–528.
6. Al-Aqeel A., Al-Sewairi W., Edress B. et al. Inherited multicentric osteolysis with arthritis: a variant resembling Torg syndrome in a Saudi family // Am. J. Med. Genet. – 2000. – Vol. 93 (1). – P.11 – 18.
7. Barthelemi S., Robinet J., Garnotel R. et al. Mechanical forces-induced human osteoblasts differentiation involves MMP-2/MMP-13/MT1-MMP proteolytic cascade // J. Cell Biochem. 2012. – Vol. 113 (3). – P. 760–772.
8. Bühling F., Groneberg D., Welte T. Proteases and their role in chronic inflammatory lung diseases. // Curr. Drug Targets. – 2006. – Vol. 7. – P. 751 – 759.
9. Bühling F., Röcken C., Brasch F. et al. Pivotal role of cathepsin K in lung fibrosis // Amer. J. Pathol. – 2004. – 164(6). P. 2203 – 2216.
10. Burgoyne R.D. G proteins: control of exocytosis // Nature. – 1987. – Vol. 328 (6126). – P. 112–113.
11. Chapman H.A., Riese R.J., Shi G.P. Emerging roles for cysteine proteases in human biology // Annu. Rev. Physiol. – 1997. – Vol. 59. – P. 63 – 88.
12. Delaisse J.M., Andersen T.L., Engsig M.T. Matrix metalloproteinases and cathepsin K contribute differently to osteoclastic activities // Microsc. Res. Tech. – 2003. – Vol. 61. – P.5 04 – 513.
13. Everts V., Delaisse J.M., Korper W. et al. The bone lining cell: its role in cleaning Howship's lacunae and initiating bone formation // J. Bone Miner Res. – 2002. – Vol. 17. – P.77 – 90.
14. Everts V., Korper W., Jansen D.C. et al. Functional heterogeneity of osteoclasts: matrix metalloproteinases participate in osteoclastic resorption of calvarial bone but not in resorption of long bone // FASEB J. – 1999. – Vol. 13. – P.1219 – 1230.
15. Fosang A.J., Last K., Knauper V. et al. Fibroblast and neutrophil collagenases cleave at two sites in the cartilage aggrecan interglobular domain // A. J. Fosang, K. Last, V. Knauper et al. // Biochem J. – 1993. – Vol. 295 (Pt 1). – P. 273 – 276.
16. Francis G. Matrix metalloproteinases regulation and dysregulation in the failing heart // Spinal. Circ. Res. – 2002. – Vol. 90. – P. 520 – 530.
17. Furuyama N., Fujisawa Y. Distinct roles of cathepsin K and cathepsin L in osteoclastic bone resorption // Endocr. Res. – 2000. – Vol. 26. – P. 189 – 204.
18. Freije J.M., Diez-Itza I., Balbin M. et al. Molecular cloning and expression of collagenase-3, a novel human matrix metalloproteinase produced by breast carcinomas // J. Biol. Chem. – 1994. – Vol. 269 (24). – P. 16766 – 16773.
19. Fukai F., Ohtaki M., Fujii N. et al. Release of biological activities from quiescent fibronectin by a conformational change and limited proteolysis by matrix metalloproteinases // Biochem. – 1995. – Vol. 34. – P. 11453 – 11459.
20. Henriksen K., Sorensen M.G., Nielsen R.H. Degradation of the organic phase of bone by osteoclasts: a secondary role for lysosomal acidification // J. Bone Miner. Res. – 2006. – Vol. 21. – P. 58. – 66.
21. Hill P.A., Murphy G., Docherty A.J. et al. The effects of selective inhibitors of matrix metalloproteinases (MMPs) on bone resorption and the identification of MMPs and TIMP-1 in isolated osteoclasts // J. Cell Sci. – 1994. – Vol. 107 (Pt 11). – P. 3055 – 3064.
22. Hou P., Troen T., Ovejero M.C. et al. Matrix metalloproteinase-12 (MMP-12) in osteoclasts: new lesson on the involvement of MMPs in bone resorption // Bone. – 2004. – Vol. 34. – P. 37 – 47.
23. Initiation of osteoclast bone resorption by interstitial collagenase // L.S. Holliday, H.G. Welgus, C.J. Fliszar et al. // J. Biol. Chem. – 1997. – Vol. 272. – P. 22053 – 22058.
24. Inoue K., Mikuni-Takagaki Yu., Oikawa K. et al. A crucial role for MMP-2 in osteocytic canalicular formation and bone metabolism K // J. Biol. Chem. – 2006. – Vol. 281, № 44. – P. 33814 – 33824.
25. Ito A., Mukaiyama A., Itoh Y. Degradation of interleukin 1β by matrix metalloproteinases. // J. Biol. Chem. – 1996. – Vol. 271(25). – P. 14657 – 14660.
26. Lindarman J.H.N., Hanemaaijer R., Mulder A. et al. Cathepsin K is the principal protease in giant cell tumor of bone // Am. J. Pathol. – 2004. – Vol. 165, №2. – P. 593 – 600.
27. Li Z., Hou W.S., Escalante-Torres C.R. Collagenase activity of cathepsin K depends on complex formation with chondroitin sulfatase // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277. – P. 28669 – 28676.
28. Lynch C.C., Hikosaka A., Acuff H.B. et al. MMP-7 promotes prostate cancer-induced osteolysis via the solubilization of RANKL // Cancer Cell. – 2005. – Vol. 7, № 5. – P. 485 – 496.
29. Matrix metalloproteinases degrade insulin-like growth factor-binding protein-3 in dermal fibroblast cultures // J.L. Fowlkes, J.J. Enghild, K. Suzuki, H. Nagase // J. Biol. Chem. – 1994. – Vol. 269. – P. 25742 – 25746.
30. Meunier P.J. Roux C., Seeman E. et al. The effect of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 459 – 468.
31. Paiva K.B., Granjeiro J.M. Bone tissue remodeling and development: focus on matrix metalloproteinase functions // Arch. Biochem. Biophys. 2014. – Vol. 561. – P. 74–87.
32. Rocken Ch., Strix B., Bromme D. et al. A putative role for cathepsin K in degradation of AA and AL amyloidosis // Am. J. Pathol. – 2001. – Vol. 158. – P. 1029 – 1038.
33. Sasaguri Y., Mori Y. Degradation of interleukin 1 by matrix metalloproteinases // J. Biol. Chem. – 1996. – Vol. 271. – P. 14657 – 14660.
34. Sasaki T., Gohring W., Mann K. et al. Limited cleavage of extracellular matrix protein BM-40 by matrix metalloproteinases increases its affinity for collagens // JBC. – 1997. – Vol. 272, №14. – P. 9237–9243.
35. Sato T., Taekker N., Dalaisse J.-M. The migration of purified osteoclasts through collagen is inhibited by matrix metalloproteinase inhibitors // J. Bone Miner. Res. – 1998. – Vol. 13, №1. – P. 59–65.
36. Sato T., Ovejero M.C., Hou P. et al. Identification of the membrane-type matrix metalloproteinase MT1-MMP in osteoclasts // J. Cell. Sci. – 1997. – Vol. 110. – P. 589 – 596.
37. Spatial organization of microfilaments and vitronectin receptor αvβ3 in osteoclasts // P.T. Lakkakorpi, M.H. Helfrich, M.A. Horton, H.K. Vaananen // J. Cell Science. – 1993. – Vol. 104. – P. 663–670.
38. The cell biology of osteoclast function // H.K. Vaananen, H. Zhao, M. Mulari, J.M. Halleen // J. Cell Sci. – 2000. – Vol. 113. – P. 337 – 381.
39. The regulation of osteoclast differentiation by Wnt signals // Y. Kobayashi, S. Uehara, M. Koide, N. Takahashi // BoneKey Rep. – 2015. – Vol. 4. – P. 1–6.
40. Turck J., Pollock A.S., Lee L.K. et al. Matrix metalloproteinase 2 regulates glomerular mesangial cell proliferation and differentiation // J. Biol. Chem. – 1996. – Vol. 271, № 25. – P. 15074 – 15083.
41. Visse R., Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry // Circ. Res. 2003. – Vol. 92. – P. 827 – 839.
42. Yang C.M., Chien C.S., Yao C.C. et al. Mechanical strain induces collagenase-3 expression in MC3T3-E1 osteoblastic cells // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279 (21). – P. 22158 – 22165.