

УДК 572.781.42:612.015.1

**РОЛЬ КАТЕПСИНА К В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ КОСТНОЙ ТКАНИ И МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ЕГО АКТИВНОСТИ****<sup>1</sup>Воропаева А.А., <sup>1</sup>Фаламеева О.В., <sup>1,2</sup>Садовой М.А., <sup>2</sup>Алексеева Н.А.**<sup>1</sup>ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, Новосибирск, e-mail: venediktovaa@bk.ru;<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск

В обзоре рассматривается роль катепсина К в ремоделировании матрикса костной ткани и регуляция его активности. Обсуждается влияние состава костного матрикса на процесс его резорбции остеокластами и роль компонентов внеклеточного матрикса в проявлении активности катепсина К. Приведены естественные субстраты фермента и условия их расщепления. Рассмотрена роль катепсина К в регуляции и переключении активности костной кислой фосфатазы. Высказывается предположение, что поскольку катепсин К, синтезируемый в жировой ткани, является индуктором дифференцировки адипоцитов, то он также является фактором, сдерживающим развитие остеопороза за счет роста содержания жировой ткани, обеспечивающей остаточный уровень эстрогенов при дисфункции гонад у особой женского пола. При определении концентрации или активности данного фермента в сыворотке крови как маркера остеопороза необходимо учитывать, что сывороточный катепсин К может происходить из широко представленной в организме животных и человека жировой ткани.

**Ключевые слова:** катепсин К, ремоделирование костной ткани, резорбция, остеопороз, остеокласты, адипоциты**THE ROLE OF CATHEPSIN K IN BONE REMODELING AND MECHANISMS REGULATING ITS ACTIVITY****<sup>1</sup>Voropaeva A.A., <sup>1</sup>Falameeva O.V., <sup>1,2</sup>Sadovoy M.A., <sup>2</sup>Alekseeva N.A.**<sup>1</sup>*Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyan,*  
*Novosibirsk, e-mail: venediktovaa@bk.ru;*<sup>2</sup>*Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk*

The review considers the role of cathepsin K in remodeling the matrix of bone tissue and regulating its activity. The effect of the bone matrix composition on the process of its resorption by osteoclasts and the role of extracellular matrix components in the manifestation of cathepsin K activity are discussed. Natural substrate substrates of the enzyme and the conditions of their cleavage are presented. The role of cathepsin K in the regulation and switching of bone acid phosphatase activity is considered. It is suggested that since cathepsin K synthesized in adipose tissue is an inducer of adipocyte differentiation, it is also a factor inhibiting the development of osteoporosis by increasing the adipose tissue content, providing a residual level of estrogen in gonadal dysfunction in female individuals. When determining the concentration or activity of a given enzyme in the blood serum as a marker of osteoporosis, it must be taken into account that serum cathepsin K can originate from a fat body widely represented in the body of animals and humans.

**Keywords:** cathepsin K, bone tissue remodeling, resorption, osteoporosis, osteoclasts, adipocyte

Ремоделирование костной ткани является механизмом, направленным на сохранение ее гомеостаза, обеспечение ее роста и обновления. Нормальное костное ремоделирование представляет собой сбалансированное сочетание процессов резорбции, осуществляемой остеокластами и формирования костной ткани, за которое ответственны остеобласты. Избыточная резорбция является главным патогенетическим фактором потери костной массы и развития разных форм остеопороза, в том числе – идиопатического, а также вызванного возрастными изменениями, дисфункцией гонад, воспалительными заболеваниями [1, 2]. Катепсин К является ключевой коллагеназой остеокластов. В данном обзоре будет

рассмотрена роль катепсина К в ремоделировании матрикса костной ткани и механизмы регуляции его активности.

Сигналом для миграции остеокластов к будущему месту резорбции являются микропереломы, в результате которых матриксные металлопротеазы остеокластов попадают во внеклеточный матрикс кости. Под действием матриксных металлопротеаз поврежденных остеокластов высвобождаются такие цитокины, как RANKL, OPG, M-CSF и TGF $\beta$  [3], а также происходит их процессинг, благодаря которому они превращаются в свои активные формы. Специфические продукты протеолиза белков матрикса, осуществленного металлопротеазами, служат сигналами к прикреплению

остеокластов [4]. Интегриновые рецепторы остеокластов узнают специфические аминокислотные последовательности коллагена, фибронектина, остеопонтина, тромбосподина, костного сиалопротеина, витронектина [5], после чего прикрепляются к участку матрикса кости, подлежащему резорбции. Из этого следует, что не только количество и качество рецепторов на остеокластах играет роль в их прикреплении, но и состав, и специфика матрикса кости, а также состояние и количество остеоцитов, гибнущих в результате микропереломов. Нагруженность остеоцитов матриксными металлопротеазами обеспечивает степень интенсивности сигнала, усиливающего дифференцировку и миграцию остеокластов.

После прикрепления остеокласты изменяют свою функциональную активность, формируют так называемую гофрированную мембрану с большим количеством выпячиваний и приступают к резорбции кости. Наличие карбангидразы II в остеокластах способствует выработке протонов, которые под действием специальной АТФ-азы перемещаются через плазматическую мембрану в прелакунарное пространство [6]. Остеокласты способны закислить среду в прелакунарном пространстве до pH 3 всего за несколько минут [7]. Закисление среды в резорбционной лакуне способствует растворению кристаллов гидроксиапатита и протеолизу белков матрикса кости. После закисления среды в резорбционную лакуну остеокластами экскретируются протеолитические ферменты.

Одним из ферментов, играющих ключевую роль в резорбции костной ткани, является катепсин К. Помимо катепсина К в резорбционную лакуну остеокластами экскретируются катепсин В и катепсин L, относящиеся к семейству цистеиновых протеаз, и катепсин Е, принадлежащий к семейству аспартильных протеаз. В течение резорбции остатки подвергшихся протеолизу белков поглощаются остеокластами и поступают в лизосомы, где подвергаются дальнейшей деградации катепсином D [8]. Несмотря на присутствие в резорбционной лакуне катепсинов В и L, их роль в деградации костного матрикса крайне мала. Существуют данные о том, что мРНК катепсина L совершенно не экспрессируется в остеокластах человека, а селективные ингибиторы катепсина L не предупреждают резорбцию кости остеокластами [9]. Несмотря на это, на культуре клеток черепа показано, что при культивировании остеокластов с витамином D<sub>3</sub>, паратиреоидным гормоном, ИЛ-1α, ИЛ-6 или с ФНОα повышается уровень

катепсина L, но не катепсина К. Однако при отсутствии такой стимуляции остеокластов в культуре резорбция кости ингибируется только в случае добавления в культуру ингибиторов катепсина К [10].

Катепсин К (код классификации ферментов 3.4.22.38) относится к семейству папаиноподобных цистеиновых протеаз и является основной специфичной протеазой остеокластов и активированных макрофагов [11]. Помимо остеокластов катепсин К экспрессируется в преостеокластах, эпителии бронхов, желчных протоков, щитовидной железы [12], хондроцитах [4] гладкомышечных клетках артерий, пораженных атеросклерозом [13]. Ген катепсина К человека расположен в 1q21 [14] по соседству с геном катепсина S [15]. Показано, что дефект пропептида катепсина К и мутации полипептидной цепи зрелой формы фермента, препятствующие правильному фолдингу белка, приводят к неспособности катепсина К связывать, а значит, и расщеплять коллаген. Результатом этого является развитие пикнодисостоза, – дисплазии скелета, проявляющейся нарушением ремоделирования костной ткани, что ведет к остеосклерозу, частым переломам, дисплазии ключиц, акроостеолизису дистальных фаланг [16].

Катепсин К синтезируется в виде профермента с молекулярной массой около 35 кДа. Зрелый фермент представляет собой относительно небольшой белок, молекулярная масса зрелого человеческого катепсина К составляет 23,5 кДа [14, 17]. Установлено, что катепсин К крыс и человека имеет более 80% гомологии [18], поэтому катепсин К крыс и их остеокласты могут служить адекватной моделью для тестирования веществ, регулирующих активность этой коллагеназы, и для изучения ответа остеокластов на попытки изменения их резорбционной активности.

В отличие от других катепсинов, которые секретируются клетками в виде зимогенов, катепсин К секретируется остеокластами в активной зрелой форме [19].

Ферментативная активность катепсина К схожа с таковой катепсина S [20]. Он, как и катепсин S, предпочитает объемные гидрофобные остатки в субсайте S2, но в отличие от последнего, лучше связывает β-разветвленный валин. Фермент имеет колокол-подобный профиль pH с широким оптимумом от 5 до 8 [18], что делает этот фермент весьма устойчивым в среде организма и потенциально очень разрушительным в отношении белковых структур. Катепсин К способен расщеплять многие белки: эластин, желатин, остеопонтин, остеонектин [20, 21], коллаген [13], белко-

вый кор агрекана как в интерглобулярном, так и в прикрепляющемся к гиалуронану глобулярном домене [22]. Характерным отличием катепсина К от других протеаз, расщепляющих только телопептиды коллагена, является его способность расщеплять 3-х спиральный коллаген. Расщепление 3-х спирального коллагена осуществляется посредством образования комплекса, представляющего собой кольцо из пяти молекул катепсина К, связанных между собой хондроитинсульфатом [17]. При этом активные центры молекул фермента направлены внутрь кольца. Образованию комплекса предшествует расщепление катепсином К кора агрекана в специальных сайтах, что способствует высвобождению растворенного хондроитинсульфата [22]. Образовавшийся комплекс охватывает фибриллу коллагена и при продвижении комплекса вдоль спирали коллагена, расщепляет его на пептиды, состоящие из 6–8 аминокислотных остатков, в то время как металлопротеазы способны расщеплять коллаген лишь в 2–3 сайтах [23, 24]. Кроме того, катепсин К может осуществлять протеолиз внутри спиралей коллагена в сайте, специфичном для металлопротеаз. Все это делает его уникальной коллагеназой. Вместе с тем адекватное содержание протеогликанов в матриксе костной ткани важно для осуществления адекватной резорбции костной ткани.

Кроме активного и непосредственного участия в расщеплении костного матрикса, катепсин К за счет активирования тартратрезистентной кислой фосфатазы остеокластов путем ограниченного протеолиза, опосредует дефосфорилирование остеопонтина, что приводит к ингибированию костной резорбции [25]. Таким образом, он осуществляет ауторегуляцию своей активности через кислую фосфатазу. Однако этот ресурс контроля над активностью катепсина К ограничен экспрессией тартрат-резистентной кислой фосфатазы. При повышенной активности и/или экспрессии катепсина К и базальной экспрессии и/или активности кислой фосфатазы этот путь регуляции активности может не обеспечивать эффективность данной обратной связи.

В активно резорбирующих остеокластах везикулы с катепсином К транспортируются к прелакунарному пространству, и катепсин К экскретируется в резорбционную лауну, где начинает лизировать костный матрикс. Затем катепсин К вместе с продуктами деградации матрикса подвергается эндоцитозу, впоследствии с эндоцитозными везикулами сливаются везикулы, содержащие мономерную костную ТРКФ. Катепсин

К активирует костную ТРКФ, и она начинает генерировать активные формы кислорода, завершая таким образом, деградацию компонентов матрикса [25]. В связи с этим делается вывод о том, что повышенная активность костной ТРКФ связана не с интенсивностью резорбции, а с количеством остеокластов. Это подтверждает и тот факт, что у больных пикнодизостозом несмотря на низкую способность остеокластов к резорбции, что ведет к повышенному их содержанию в костной ткани, активность костной ТРКФ повышена [12]. С другой стороны, группа исследователей на крысиных остеокластах показала, что покоящиеся остеокласты выделяют гораздо меньшее количество костной ТРКФ, чем резорбирующие [26].

Регуляция экспрессии катепсина К в остеокластах осуществляется целым рядом гормонов и цитокинов. Судя по уровню мРНК, интерферон гамма, ИЛ-10, -12, -18 уменьшает, а ИЛ-1, -6, -11, -15, 17 – увеличивают экспрессию катепсина К в остеокластах [14]. RANKL способствует усилению экспрессии катепсина К, а остеопротогерин ее снижает [27]. Показано, что под действием эстрогенов снижается экспрессия и секреция остеокластами катепсина К, а также катепсина L и гиалуронидазы [28]. Эффект эстрогенов на остеокласты опосредуется мембранным рецептором, при присоединении к которому запускается каскад фосфорилирования различных белков, включая src [29]. О значительной степени подавления  $17\beta$ -эстрадиолом экспрессии катепсинов К и L в остеокластах, полученных из костей черепа мышей, свидетельствует факт снижения экспрессии этих ферментов в культуре клеток при предварительном введении мышам в течение 2-х недель  $17\beta$ -эстрадиола в дозе 10 мкг/кг, несмотря на присутствие в среде культивирования паратиреоидного гормона, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО [30]. Выявлено, что кальцитонин подавляет экспрессию катепсина К на уровне мРНК, а ПТГ, напротив, – увеличивает [14]. На остеокластах кролика установлено, что ретиноевая кислота стимулирует усиление кость-резорбирующей активности остеокластов путем увеличения экспрессии катепсина К в дозо- и времязависимой манере, ее эффект реализуется быстрее, чем эффект витамина  $D_3$  [31].

На посттрасляционном уровне активность катепсина К регулируется протеолитической активацией, протеолитической деградацией, уровнем pH, ингибиторами, концентрацией субстрата, колебаниями в резорбционной лауне концентрации кальция.

Протеолитическая активация катепсина К может осуществляться аспартильной протеазой катепсином D [32]. Не исключено, что другие протеазы также вносят свой вклад в активацию катепсина К. Аутоактивация катепсина К осуществляется путем ограниченного протеолиза при pH 4.0, приводящему к изменению конформации пропептида, благодаря чему становится возможным его гидролиз активным центром фермента [17].

Как у многих ферментов, период полужизни катепсина К в условиях неоптимальных для реакции увеличивается при наличии насыщающей концентрации субстрата [33].

На лизосомальном экстракте клеток кости мыши показано, что активность катепсинов может регулироваться концентрацией свободного кальция в среде: ее повышение ведет к значительному увеличению активности катепсинов, что, в частности, проявляется усилением деградации коллагена [7]. Это дает основание предполагать, что чем больше кальция содержит костная ткань, тем активнее может протекать процесс резорбции, а значит фаза резорбции, а за ней и фаза формирования новой костной ткани остеобластами сокращается во времени.

Активность катепсина К может подавляться цистатинами, – эндогенными ингибиторами цистеиновых протеаз, представляющими собой небольшие белки, состоящие из 120 аминокислотных остатков, блокирующие активный центр фермента [34].

Цистатин С экскретируется различными типами клеток, показано, что его экскретируют остеобласты и остеокласты [35]. Внутри остеокласта синтезированные цистатин С и катепсин К находятся в разных компартментах. В течение резорбции в резорбционную лауну выделяется катепсин К, предварительно активированный катепсином D, и цистатин С, который, связываясь с катепсином К, регулирует интенсивность резорбционного процесса. После этого образовавшийся комплекс посредством эндоцитоза попадает в лизосомы, где происходит его расщепление катепсином D [32].

Помимо участия непосредственно в процессах резорбции катепсин К участвует в дифференцировке остеокластов [36] и адипоцитов [37]. Известно, что увеличение веса за счет содержания жировой ткани и остаточный уровень эстрогенов у женщин в постменопаузе [38] и овариэктомированных крыс [2] рассматривается как компенсаторный механизм, защищающий костную систему от остеопороза. Поэтому катепсин

К, синтезируемый в жировой ткани, принимающий участие в деградации коллагена I типа в матриксе жировой ткани [39] и тем самым выступающий в роли индуктора дифференцировки адипоцитов [10], в определенной мере является фактором, сдерживающим развитие остеопороза. Поскольку содержание жировой ткани в теле животных и человека значительно, то при определении концентрации [40, 41] или активности катепсина К в сыворотке крови как маркера остеопороза [2, 42] необходимо учитывать, что источником сывороточного катепсина К могут служить не только костная, но и жировая ткань.

Таким образом, катепсин К является наиболее эффективной протеазой остеокластов, этим объясняется его ключевая роль в деградации костного матрикса. Регуляция остеокластогенеза и активности катепсина К происходит однонаправленно под действием различных цитокинов и гормонов. На сегодняшний день стало ясным, что одной из причин остеопороза или фактором, усугубляющим его течение, является увеличение провоспалительного фона организма любого генеза. Одновременно с этим компенсаторное увеличение доли жировой ткани, судя по последним данным, может играть положительную роль в предотвращении или замедлении развития остеопороза. Однако остается неясным мера вовлеченности катепсина К в адипогенез, а также существует ли корреляция его экспрессии в адипоцитах с временным интервалом набора веса. В связи с этим не ясны доли катепсина К, определяемого в сыворотке, происходящего из костной и жировой ткани при остеопорозе у женщин. Исследование этого вопроса является важным для понимания связи усиленной резорбции кости и компенсаторного накопления жировой ткани, а также поможет определить ограничения для тестирования активности и/или концентрации катепсина К в крови у женщин, если таковые имеются.

#### Список литературы

1. Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу. – М., 2003. – 524 с.
2. Венедиктова А.А. Роль протеаз различных классов в развитии остеопороза у крыс: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Новосибирск, 2009. – 24 с.
3. Local communication on and within bone controls bone remodeling / K. Henriksen, A.V. Neutzsky-Wulff, L.F. Bonewald, M.A. Karsdal // Bone. – 2009. – Vol. 44(6). – P. 1026–1033.
4. 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.
5. Spatial organization of microfilaments and vitronectin receptor  $\alpha\beta 3$  in osteoclasts / P.T. Lakkakorpi, M.H. Helfrich, M.A. Horton, H.K. Vaananen // J. Cell Science. – 1993. – Vol. 104. – P. 663–670.

6. Lee B.S., Gluck S.L., Holliday L.S. Interaction between vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase and micro-filaments during osteoclast activation // *J. Biol. Chem.* – 1999. – Vol. 274 (41). – P. 29164–29171.
7. Eeckhoeut Y. Possible role and mechanism of action of dissolved calcium in the bone collagen by lysosomal cathepsins and collagenase // *Biochem. J.* – 1990. – Vol. 272. – P. 529–532.
8. Localization of cathepsins B, D, and L in the rat osteoclast by immuno-light and -electron microscopy / T. Goto, T. Kiyoshima, R. Moroi et al. // *Histochem.* – 1994. – Vol. 101. – P. 33–40.
9. Potent and selective cathepsin L inhibitors did not inhibit human osteoclast resorption in vitro / I.E. James, R.W. Marquis, S.M. Blake et al. // *Biochem. J.* – 2001. – Vol. 276 (15). – P. 11507–11511.
10. Furuyama N., Fujisawa Y. Distinct roles of cathepsin K and cathepsin L in osteoclastic bone resorption // *Endocr. Res.* – 2000. – Vol. 26. – P. 189–204.
11. Cathepsin K – a marker of macrophage differentiation? / F. Bühling, A. Reisenauer, A. Gerber et al. // *J. Pathol.* – 2001. – Vol. 195 (3). – P. 375–382.
12. Thyroid function of mouse cathepsins B, L and K / B. Fridrichs, C. Tepel, T. Reinheskel et al. // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 111. – P. 1733–1745.
13. A putative role for cathepsin K in degradation of AA and AL amyloidosis / Ch. Rocken, B. Strix, D. Bromme et al. // *Am. J. Pathol.* – 2001. – Vol. 158. – P. 1029–1038.
14. Dickinson D.P. Cysteine peptidase of mammals: their biological roles and potential effects in the oral cavity and other tissues in health and disease. // *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.* – 2002. – Vol. 13 (3). – P. 238–275.
15. 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.
16. Characterisation of novel cathepsin K mutation in the pro and mature polypeptide regions causing pycnodysostosis / W-Sh. Hou, D. Bromme, Y. Zhao et al. // *J. Clin. Invest.* – 1999. – Vol. 103. – P. 731–738.
17. McQueney M.S., Amegadzie B.Y., D'Alessio K. Autocatalytic activation of human cathepsin K // *J. Biol. Chem.* – 1997. – Vol. 272 (21). – P. 13955–13960.
18. Proteolytic activity of human osteoclast cathepsin K / M.J. Bossard, T.A. Tomaszek, S.K. Thompson, B.Y. Amegadzie // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 283 (21). – P. 12517–12524.
19. Wiederanders B., Kaulmann G., Schilling K. Function of propeptide parts in cysteine proteases // *Current protein and peptide Science.* – 2003. – Vol. 4. – P. 309–326.
20. Human cathepsin O2, a matrix protein-degrading cysteine protease expressed in osteoclasts. Functional expression of human cathepsin O2 in *Spodoptera frugiperda* and characterization of the enzyme / D. Brömme, K. Okamoto, B.B. Wang, S. Biroc // *J. Bio. Chem.* – 1996. – Vol. 271(4). – P. 2126–2132.
21. Kawashima-Ohya Y., Satakeda H., Kuruta Y. Effects of parathyroid hormone (PTH) and PTH-related peptide on expressions of matrix metalloproteinase-2, -3, and -9 in growth plate chondrocyte cultures // *Endocrinology.* – 1998. – Vol. 139, No. 4. – P. 2120–2127.
22. Hou W-Sh., Li Zh., Butner F.H. Cleavage site specificity of cathepsin K toward cartilage proteo-glycans and protease complex formation // *Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 384. – P. 891–897.
23. 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.
24. Visse R., Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry // *Circ. Res.* 2003. – Vol. 92. – P. 827–839.
25. Halleen J. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b as a marker of bone resorption // *Clin. Lab.* – 2006. – Vol. 3. – P. 1–9.
26. Intracellular regulation of enzyme secretion from rat osteoclasts and evidence for a functional role in bone resorption / B.S. Moonga, D.W. Moss, A. Patchell, M. Zaidi // *J. Physiology.* – 1990. – Vol. 429. – P. 29–45.
27. Troen B. R. The regulation of cathepsin K gene expression // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2006. – Vol. 1068. – P. 165–172.
28. Estrogen modulation of osteoclast lysosomal enzyme secretion / M. Kremer, J. Judd, B. Rifkin et al. // *J. Cell Biochem.* – 1995. – Vol. 57. – P. 271–279.
29. Brubaker K.D. Evidence for plasma membrane-mediated effects of estrogen // *Calcif. Tiss. Int.* – 1999. – Vol. 64, № 6. – P. 459–462.
30. Furuyama N., Fujisawa Y. Regulation of collagenolytic cysteine protease synthesis by estrogen in osteoclasts // *Steroids.* – 2000. – Vol. 65, № 7. – P. 371–378.
31. Saneshige S., Mano H., Tezuka K. Retinoic acid directly stimulates osteoclastic bone resorption and gene expression of cathepsin K/OC-2 // *Biochem. J.* – 1995. – Vol. 309 (Pt 3). – P. 721–724.
32. Goto T., Yamaza T., Tanaka T. Cathepsins in osteoclasts // *J. Electron Microscopy.* – 2003. – Vol. 52, № 6. – P. 551–558.
33. Lorenzo J. Interactions between immune and bone cells: new insights with many remaining questions // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 106. – P. 749–752.
34. Different cysteine proteinases involved in bone resorption and osteoclast formation / M. Brage, M. Abrahamson, V. Lindstrom et al. // *Calcif. Tiss. Int.* – 2005. – Vol. 76, № 6. – P. 439–447.
35. Cystatin C, an inhibitor of bone-resorption produced by osteoblasts / U.H. Lerner, L. Johansson, M. Ransjo et al. // *Acta Physiol. Scand.* – 1997. – Vol. 161. – P. 81–92.
36. Cotran R.S., Kumar V., Collins T. Pathologic basis of disease. Philadelphia.: – 1999. – 1300 p.
37. Cathepsin K in adipocyte differentiation and its potential role in the pathogenesis of obesity / Y. Xiao, H. Junfeng, L. Tianhong, W. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91 (11). – P. 4520–4527.
38. Марова Е.И. Нейроэндокринология. – Ярославль, 1999. – 505 с.
39. Cathepsin K regulates adipocyte differentiation: possible involvement of type I collagen degradation / Han J., Luo T., Gu Y. Et al. // *Endocr. J.* – 2009. – Vol. 56(1). P. 55–63.
40. Киселёва И.В. Изменение маркеров метаболизма костной ткани в сыворотке крови у больных остеопорозом // *Современные проблемы науки и образования.* – 2014. – № 3. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=13819>.
41. Новые подходы к диагностике состояния костной ткани челюстей у пациентов после реконструктивных операций и проведенной имплантации / И.В. Киселева, В.Н. Стрельников, Н.Н. Слюсарь, О.В. Кочуров // *Верхневолжский медицинский журнал.* – 2014. – Т. 12, № 1. – С. 29–32.
42. Протеазы и их сывороточные ингибиторы у овариектомизированных самок крыс Wistar при развитии остеопороза / А.А. Воробаева, О.В. Фаламеева, М.А. Садовой и др. // *Современные проблемы науки и образования.* – 2015. – № 6–0. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23768>.