УДК 591.84
DOI: 10.7868/S3034606126020039

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЦИТОМОРФОЛОГИИ И ЦИТОФИЗИОЛОГИИ ОСТЕОКЛАСТОВ

И. А. Одинцова, М. Л. Чуркова*, К. Л. Колибаба

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Министерства обороны РФ
Санкт-Петербург, 195009, Российская Федерация
**E-mail: mlchurkova@mail.ru*

Аннотация. Остеокласты, высокоспециализированные многоядерные клетки, ответственные за резорбцию костных тканей. Они являются центральными эффекторами процесса костного ремоделирования. Нарушение их дифференцировки и функции лежит в основе широкого спектра социально значимых заболеваний, таких как остеопороз, метастатическое поражение костей и остеолиз — как постоперационный, так и посттравматический. Особую значимость понимание физиологии остеокластов имеет в контексте регенеративной медицины и исследования механизмов посттравматического остеогистогенеза. Уточнение молекулярных механизмов дает возможность искать новые точки приложения для управления процессами резорбции поврежденной кости. В обзоре систематизированы современные представления о цитоморфологии и цитофизиоологии остеокластов. Детально рассмотрена их ультраструктурная организация, включая несколько функциональных зон и молекулярные механизмы, обеспечивающие выраженную гетероморфию цитоплазмы клетки и резорбцию матрикса. Охарактеризовано паракринное влияние остеокластов на остеобласты посредством секретируемых факторов (S1P, Sema4D, CTHRC1, экзосомы и др.). Особое внимание уделено цитогенезу остеокластов; поэтапно проанализированы стадии дифференцировки от гемопоэтического предшественника до высокодифференцированного многоядерного клеточного элемента, включая ключевую роль систем RANKL/RANK/OPG, M-CSF/c-Fms и костимулирующих ITAM-сигнальных путей. Отдельный раздел посвящен регуляции слияния предшественников, в котором рассматриваются функции главных фузогенов (белков, ответственных за слияние плазмалемм DC-STAMP, OC-STAMP) и рецептора TREM2. Обобщение современных данных о тонкой регуляции остеокластогенеза и функции остеокластов имеет важное значение для разработки новых терапевтических стратегий, направленных на лечение патологии костной ткани.

Ключевые слова: остеокласт, резорбция кости, костное ремоделирование, RANKL, остеокласт-остеобластные взаимодействия, полиплоидизация, клеточное слияние, многоядерность

Принятые сокращения: BMP — костные морфогенетические белки; CTHRC1 — белок содержащий повторы тройной спирали коллагена; DC-STAMP и OS-STAMP — соответственно дентритноклеточный и остеокласт-специфический трансмембранный белок; c-Fms — рецептор к макрофагальному колониестимулирующему фактору; GM-CSF и M-CSF — соответственно гранулоцитарно-макрофагальный и макрофагальный колониестимулирующий фактор; MMP — матриксные металлопротеазы; NFATc1 — активированный ядерный фактор Т-клеток, цитоплазматический 1; OPG — остеопротегерин; RANK и RANKL — соответственно рецептор-активатор и его лиганд фактора транскрипции NF-κB; S1P — сфингозин-1-фосфат; SEMA4D — семафорин 4D; TNF — фактор некроза опухоли; TRAP — тартрат-резистентная кислая фосфотаза; TREM2 — триггерный рецептор миелоидных клеток 2.

Благодарности. Коллектив авторов выражает благодарность профессору В. Г. Гололобову (Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия), за научно-методическую консультацию по вопросам статьи.

Финансирование. Работа финансирована за счет средств бюджета Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным исследованием получено не было.

Соблюдение этических стандартов. В данной работе отсутствуют эксперименты с участием человека или животных в качестве объектов исследования.

Конфликт интересов. Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Информация о вкладе авторов. ОИА, ЧМЛ – консультирование по вопросам подбора материалов, анализ данных, редактирование; ККЛ – мониторинг баз данных eLibrary.ru, PubMed, подбор материалов, анализ данных, подготовка рукописи.

Для цитирования: Одинцова И. А., Чуркова М. Л., Колибаба К. Л. Современные представления о цитоморфологии и цитофизиологии остеокластов. *Цитология / Cell and Tissue Biology*. 2026. Т. 68. № 2. С. 130—141. https://doi.org/10.7868/S3034606126020039

Поступила в редакцию 26.12.2025
После доработки 29.01.2026
Принята к публикации 30.01.2026

© Одинцова И. А., Чуркова М. Л., Колибаба К. Л., 2026

ЦИТОЛОГИЯ / CELL AND TISSUE BIOLOGY, 2026, том 68, № 2, с. 130—141

DOI: 10.7868/S3034606126020039

Contemporary Concepts of Osteoclast Cytomorphology and Cytophysiology

I. A. Odintsova, M. L. Churkova*, K. L. Kolibaba

Kirov Military Medical Academy named of the Ministry of Defense of the Russian Federation
195009, St. Petersburg, Russian Federation
**E-mail: mlchurkova@mail.ru*

Abstract. Osteoclasts are highly specialized multinucleated cells responsible for bone tissue resorption. They are central effectors of the bone remodeling process. Impairments in their differentiation and function underlies a wide range of socially significant diseases, such as osteoporosis, bone metastasis, and osteolysis — both post-operative and post-traumatic. Understanding osteoclast physiology is particularly important in the context of regenerative medicine and research into the mechanisms of post-traumatic osteohistogenesis. Elucidating the molecular mechanisms provides opportunities to identify new targets for controlling the resorption of damaged bone. This review systematizes current knowledge on the cytomorphology and cytophysiology of osteoclasts. Their ultrastructural organization examined in detail, including the distinct functional zones and the molecular mechanisms underlying the pronounced cytoplasmic heteromorphism and matrix resorption. The paracrine influence of osteoclasts on osteoblasts via secreted factors (S1P, Sema4D, CTHRC1, exosomes) is characterized. Special attentionis paid to osteoclast cytogenesis, with a stage-by-stage analysis of differentiation from a hematopoietic precursor to a highly differentiated multinucleated cell, including the key roles of the RANKL/RANK/OPG system, the M-CSF/c-Fms axis, and co-stimulatory ITAM-signaling pathways. A separate section is dedicated to the regulation of precursor fusion, discussing the functions of the main fusogens (proteins responsible for plasmalemma fusion, such as DC-STAMP and OC-STAMP) and the TREM2 receptor. Summarizing current data on the fine regulation of osteoclastogenesis and osteoclast function is crucial for developing new therapeutic strategies for treating bone tissue pathology.

Keywords: osteoclast, bone resorption, bone remodeling, RANKL, osteoclast-osteoblast interactions, polyploidization, cell-fusion, multinucliation

Acknowledgments. The authors express their gratitude to professor V. G. Gololobov (Kirov Military Medical Academy named of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg) for scientific and methodological consultation on the article.

Funding. This work was supported by ongoing institutional funding. No additional grants to carry out or direct this particular research were obtained.

Ethics approval and consent to participate. This work does not contain any studies involving human and animal subjects.

Conflict of interest. The authors of this work declare that they have no conflicts of interest.

Ethics approval and consent to participate. The authors of this work declare that they have no conflicts of interest.

Author contribution. OIA, ChML — consulting on selection of materials, data analysis, editing; KKL — monitoring on eLibrary.ru, PubMed databases, selection of materials, data analysis and manuscript preparation.

For citation: Odintsova I. A., Churkova M. L., Kolibaba K. L. Contemporary concepts of osteoclast cytomorphology and cytophysiology. *Tsitologiya / Cell and Tissue Biology.* 2026. Vol. 68. No. 2. P. 130—141. https://doi.org/10.7868/S3034606126020039

Received December 26, 2025
Revised January 29, 2026
Accepted January 30, 2026

© Odintsova I. A., Churkova M. L., Kolibaba K. L., 2026

Костная ткань представляет собой динамичную, постоянно обновляющуюся систему, клетки которой активно участвуют в процессе костного ремоделирования. Этот процесс обеспечивает поддержание механической прочности скелета благодаря участию в минеральном гомеостазе и репарации микроповреждений. Фундаментальный принцип ремоделирования кости заключается в точном временном и пространственном сопряжении активности двух основных типов клеток: остеокластов, ответственных за резорбцию старого костного матрикса, и остеобластов, осуществляющих формирование нового (Chen et al., 2017; Sims, Martin, 2020; Weiss, O'Brien, 2022; Šromová et al., 2023). Остеокласты — уникальные гигантские многоядерные клетки, единственные клетки организма, способные к эффективному разрушению минерализованного костного матрикса. Их происхождение из миелоидной линии гемопоэза подчеркивает тесную связь костной и иммунной систем (Takayanagi et al., 2002), что нашло отражение в формировании современной концепции остеоиммунологии (Юрова и др., 2020). Нарушение регуляции образования и функции остеокластов является ключевым патогенетическим звеном таких заболеваний, как ревматоидный артрит, постменопаузальный и сенильный остеопороз, костные метастазы злокачественных опухолей в кости, перипротезная «нестабильность» (Boyce, 2013).

Несмотря на то, что за последние три десятилетия был достигнут значительный прогресс в понимании цитофизиологии остеокластов, чему, в частности, способствовало открытие системы RANKL/RANK/OPG (Lacey et al., 1998; Yasuda et al., 1998a), многие аспекты остаются недостаточно изученными. К ним относятся тонкие механизмы формирования поляризации цитоплазмы клетки, регуляция слияния клеток-предшественников с образованием одной многоядерной клетки, роль митохондриального аппарата и, что особенно важно, возникновение сложной сети их коммуникаций с остеобластами.

Цель настоящего обзора — систематизировать и обобщить современные данные о строении, функциях, источниках развития, молекулярных механизмах дифференцировки и межклеточных взаимодействиях остеокластов. Анализ проведен на базе данных eLibrary.ru, PubMed и включал оригинальные исследования, научные обзоры, патентные разработки, материалы международных конференций по вопросам цитоморфологии и цитофизиологии остеокластов. В результате исследования изучены и обобщены наиболее значимые материалы по данным вопросам за последние 10 лет из отечественных и зарубежных источников, данные из которых представлены в настоящем обзоре.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ И ЦИТОАРХИТЕКТОНИКА ОСТЕОКЛАСТОВ

Остеокласты — высокодифференцированные многоядерные клетки костных тканей, локализованные на периферии костных трабекул ретикулофиброзной костной ткани и костных пластинок пластинчатой костной ткани. Они имеют неправильную форму и достаточно крупные размеры. Число ядер в цитоплазме функционально активного остеокласта варьирует в широких пределах: от двух до ста (Гололобов и др., 2011; Yao et al., 2022).

В системе взаимосвязанных клеточных элементов костной ткани активный остеокласт отвечает за резорбцию компонентов межклеточного вещества (костного матрикса). В тесном взаимодействии с остеобластами остеокласты обеспечивают поддержание определенной массы костной ткани и характерной формы костей, а также участвуют в поддержании гомеостаза кальция (Kim et al., 2020). Важной функцией этих клеток является секреция цитокинов (кластокинов) и факторов роста, что определяет их участие в широком спектре регуляторных процессов. Кроме того, отмечено участие остеокластов в иммунных реакциях (Boyce, 2013).

В настоящее время остеокласты классифицируют по числу ядер. Выделяют неактивные остеокласты (одноядерные) и активные (многоядерные). Описаны различия в экспрессии тартрат-резистентной кислой фосфатазы (TRAP) и матриксных металлопротеиназ (MMP) — факторов, контролирующих специфические различия остеокластов на разных этапах дифференцировки. Однако этого недостаточно для более детальной классификации этих клеток (Weiss, O'Brien, 2022).

Дифференцирующиеся одноядерные остеокласты при световой микроскопии с использованием общеобзорных методов гистологического окрашивания практически неотличимы от остеобластов (Гололобов и др., 2011). Для их идентификации требуются специфические гистохимические методы, например выявление TRAP (Minkin, 1982) или иммуноцитохимия с использованием антител к специфическим маркерам остеокластов (например, к катепсину K) (Zainal Ariffin et al., 2024).

При поддержании гомеостаза костной ткани во взрослом организме остеокласты малочисленны и локализуются в определенных местах. Во время остеогистогенеза остеокласты визуализируются вблизи костного матрикса, вдоль периоста и эндоста, где они необходимы для формирования правильной формы и структуры костей. У взрослых людей количество остеокластов уменьшается, они локализуются преимущественно под эндостом и на трабекулярной поверхности. Функционирование остеокластов координируется с деятельностью остеобластов. В ходе роста костей и перемещения в пространстве их срастание и резорбция происходят в разных местах. В отличие от этого в сформированной дефинитивной костной ткани «выработанный» или поврежденный матрикс удаляется, а на этом месте возникает новый (*in situ*), благодаря координированному взаимодействию остеокластов и остеобластов (Weiss, O'Brien, 2022).

Компартментализация цитоплазмы остеокласта. Функционально активный остеокласт характеризуется выраженной поляризацией цитоплазмы, в которой выделяются

несколько зон (компартментов): базальная, светлая, везикулярная зоны и гофрированная кайма (Гололобов и др., 2011).

В *базальном компартменте* расположены ядра. Плазмалемму, ограничивающую данную область, называют базолатеральной мембраной (часть мембраны, не контактирующая с костью). В ней находятся везикулы, содержащие различные ионные переносчики и белки, поддерживающие внутриклеточный гомеостаз, в частности вакуолярная H^+-АТФаза (V-ATPase), ионобменный канал Cl^-/HCO_3^- и другие хлоридные каналы (ClC-7) (Novack, Teitelbaum, 2008).

Везикулярная зона, расположенная между гофрированной каймой и базальной зоной, содержит множество везикул с кислыми ферментами (катепсином K, MMP, кислой фосфатазой) и ионами водорода (H^+), необходимыми для деминерализации и разрушения костного матрикса. Здесь же находятся комплекс Гольджи и гранулярная эндоплазматическая сеть, обеспечивающие высокую концентрацию везикул, вакуолей и лизосом (Teitelbaum, 2007; Yao et al., 2022; Гололобов и др., 2006; Гололобов и др., 2011).

Остеокласты содержат большое количество митохондрий, что отражает высокие энергетические потребности процесса резорбции костной ткани (Wei et al., 2005; Ishii et al., 2009). Помимо обеспечения процессов остеорезорбции энергией АТФ, митохондрии опосредованно участвуют в регуляции цитодифференцировки и функциональной активности остеокласта. Так, белковый регулятор митохондриального биогенеза PGC-1β (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-beta) активируется в ответ на сигнал, поступающий через лиганд рецептора активатора NF-κB (RANKL — receptor activator of NF-κB ligand), и запускает экспрессию генов, ответственных за синтез белков биогенеза митохондрий (Ishii et al., 2009). Важна и роль активных форм кислорода, генерируемых митохондриями, при передаче сигналов, опосредованных взаимодействием RANKL с его рецептором RANK. Активация рецептора RANK усиливает митохондриальное дыхание в прогенеторных клетках и стимулирует образование активных форм кислорода, которые, в свою очередь, действуют как сигнальные молекулы, запускающие (через активацию NF-kβ, фактора MAPK, транскрипционного фактора Nrf2, фосфатаз) транскрипцию генов, ответственных за дифференцировку остеокластов (Simonet et al., 1997).

Светлая зона — область непосредственного контакта с костным матриксом по периферии гофрированной каймы. Она содержит мало органелл, богата актиновыми филаментами и интегриновыми рецепторами, обеспечивающими плотное прикрепление остеокласта к костной поверхности и отграничение зоны резорбции от нерезорбируемого участка кости. Плазмалемма этой зоны называется зоной уплотнения или зоной герметизации (Weiss, O'Brien, 2022). В ее состав входят адгезионные белки интегрины, винкулин, талин, паксиллин (Teitelbaum, 2007). Помимо функции прикрепления, эта зона поддерживает компартментализацию цитоплазмы остеокласта и обеспечивает направленное движение везикул с протонами и ферментами в зону гофрированной каймы (Novack, Teitelbaum, 2008).

Остеокласты прикрепляются к костному матриксу с помощью интегрина αvβ3, который располагается в специализированных участках Плазмалеммы — подосомах (компартментах, ответственных за адгезию Плазмалеммы со сложной структурой цитоскелета) и группируется с участием винкулина, α-актинина и актиновых филаментов в суперструктуру замыкающей зоны, которая в дальнейшем преобразуется в актиновое кольцо. Это создает зону уплотнения, которая действует как прокладка, прижимая клеточную мембрану к поверхности костной ткани и изолируя центральное пространство, в которое высвобождаются кислоты и протеазы экзосом и где поддерживается их концентрация. Помимо механического прикрепления, взаимодействие интегрина αvβ3 с RGD-эпитопами в коллагене активирует сигнальные пути, включая Src, Rac1/2, талин1, Rap1 и киндлин-3 (Weiss, O'Brien, 2022).

Интегрины α/β — трансмембранные белки, гетеродимеры, существующие в неактивном (покоящемся) состоянии с низкой аффинностью связывания) или активированном (с высокой аффинностью связывания). Эти белки активируются непосредственно соответствующим лигандом или косвенно путем передачи сигналов от рецепторов факторов роста. Распознавание лиганда осуществляется при контакте с аминокислотной последовательностью Arg-Gly-Asp (RGD) компонентов белков костного матрикса, таких как остеопонтин, костный сиалопротеин и витронектин (Novack, Teitelbaum, 2008). Связывание лиганда с интегрином αvβ3 активирует ГТФазы семейства Rho, которые играют ключевую роль в организации цитоскелета остеокласта. Rho регулирует формирование и сократительную активность актино-миозинового комплекса в замыкающей зоне остеокласта, что обеспечивает плотное прилегание к костному матриксу (Saltel et al., 2006). Активация Rac-ГТФазы стимулирует образование ламеллоподий за счет полимеризации актина (Nobes, Hall, 1995; Бобков и др., 2024), на поверхности которых располагаются подосомы. Rac играет ключевую роль на ранних этапах дифференцировки, регулируя адгезию, необходимую для слияния преостеокластов (Kodama, Kaito, 2020). Все ГТФазы переходят из неактивной (связанной с ГДФ) формы в активированную (связанную с ГТФ) под влиянием факторов обмена гуаниновых нуклеотидов (GEF). Таким образом, ГТФазы Rac и Rho играют разные, но координированные роли в формировании цитоскелета остеокластов: Rac управляет начальной адгезией и миграцией, в то время как Rho контролирует организацию зрелого резорбционного компартмента (Saltel et al., 2008).

Описаны (Novack, Teitelbaum, 2008) эффекты повышенной и сниженной экспрессии интегрина αvβ3 (также называемого витронектиновым белком), а также участие этого белка в формировании подосом; в этой же работе

описаны эффекты протоонкогена c-Src и его связь с интегрином, а также его участие в активации остеокластов. Предшественники остеокластов (преостеокласты) экспрессируют интегрин αvβ3, тогда как ранние предшественники остеокластов в виде макрофагов костного мозга не экспрессируют αvβ3, но несут близкородственный интегрин αvβ5 (Novack, Teitelbaum, 2008). Эти же авторы описали взаимодействия M-CSF с интегринами, которое стимулирует в остеокластах образование ламеллоподий, обеспечивая способность к передвижению вдоль костного матрикса (Novack, Teitelbaum, 2008).

Гофрированная кайма — это область плазмалеммы, обращенная к трабекулярной поверхности, характеризующаяся выраженной складчатостью, что значительно увеличивает площадь поверхности клетки, контактирующей с костным матриксом, а также обеспечивает экзоцитоз содержимого везикул. Складчатость гофрированной каймы образуется в результате слияния внутриклеточных везикул с Плазмалеммой (Novack, Teitelbaum, 2008). Для транспортировки этих везикул и секреторных лизосом к гофрированной кайме требуется наличие представителей семейства малых Rab-ГТФаз и «сортирующих» нексинов (SNX-белков). Некоторые везикулы обладают трансмембранными белками, например хлоридный канал ClC-7 и вакуолярная АТФаза (V-АТФаза), которые критически важны для снижения величины pH в резорбтивной лакуне. Для секреции HCl остеокласт генерирует в цитоплазме свободные ионы водорода с помощью карбоангидразы-2 и сохраняет электронейтральность с помощью ионного канала Cl^-/HCO_3^- (SLC4A2), входящего в состав базолатеральной мембраны. V-АТФаза представляет собой протонный насос, состоящий как минимум из 14 субъединиц и нескольких вспомогательных белков. Сборка этого фермента и его активация находятся под регуляторным влиянием, но его молекулярные механизмы пока слабо изучены (Weiss, O'Brien, 2022). Плазмалемма зоны уплотнения и гофрированной каймы вместе с поверхностью костного матрикса образуют резорбтивную лакуну (ямку) — область, где происходит резорбция.

ЦИТОФИЗИОЛОГИЯ ОСТЕОКЛАСТОВ

Остеокластическая резорбция представляет собой циклический процесс. Сначала остеокласты мигрируют к резорбируемому участку, прикрепляются к нему, разрушают межклеточное вещество, затем мигрируют в другую область, требующую резорбции, где возобновляют цикл резорбции с фазы активации. В остеокластах, готовых к миграции, зона уплотнения исчезает, интегрины перемещаются в ламеллоподии, сформировавшиеся для осуществления движения остеокласта вдоль костного матрикса. Оптимальная резорбция зависит от циклов прикрепления, формирования зоны уплотнения и миграции (Novack, Teitelbaum, 2008).

Процесс ремоделирования костной ткани включает известные четыре фазы (Parfitt, 1982; Katsimbri, 2017): активация остеокластов; резорбция костного матрикса; реверсивная фаза (апоптоз остеокластов и рекрутирование предшественников остеобластов); фаза формирования: синтез нового остеоида и его минерализация.

В процессе резорбции костного матрикса осуществляются процессы деминерализации неорганических солей и лизис органического костного матрикса. Катепсин K (цистеиновая протеаза) — фермент, работающий при низком значении pH, играет ключевую роль в деградации оссеиновых (коллагена I типа) волокон. Помимо катепсина K, в остеокластах вырабатываются матриксные металлопротеазы (MMP), которые разрушают не только коллаген, но и другие белки матрикса, включая костные факторы роста. В отличие от катепсина K, MMP активны при нейтральном pH и функционируют вне резорбтивной лакуны (Weiss, O'Brien, 2022).

Исследования *in vitro* показывают, что в процессе миграции остеокласты ремоделируют зону уплотнения, а не «демонтируют» ее полностью, что обеспечивает им возможность двигаться вдоль костного матрикса в процессе резорбции. Для продвижения остеокласта необходимо удаление неминирализованного коллагена, в первую очередь, с помощью вышеупомянутого фермента — катепсина K. Хотя только остеокласты способны координированно удалять минерализованный и неминерализованный компоненты межклеточного вещества костной ткани, другие клетки микроокружения (клетки костной выстилки, костные макрофаги) также вырабатывают ферменты из группы MMP, которые «очищают» костные поверхности от коллагена, способствуя формированию зон уплотнения, тем самым ускоряя резорбцию (Weiss, O'Brien, 2022). Недавние исследования *in vivo* также показывают, что деление остеокластов на более мелкие поликарионы может генерировать подвижные клетки, которые впоследствии сливаются в новом месте для образования резорбтивных остеокластов (McDonald et al., 2021).

Влияние остеокластов на остеобласты. Остеокласты активно влияют на остеобласты посредством секреции различных факторов, обеспечивая широкий спектр паракринных сигналов (Henriksen et al., 2014; Tonna, Sims, 2014).

Сфингозин-1-фосфат (S1P). Выделяемый остеокластом S1P стимулирует выживаемость и миграцию остеобластов, а также увеличивает экспрессию RANKL, создавая петлю положительной обратной связи (Ryu et al., 2006; Ishii et al., 2009).

Семафорин 4D (SEMA4D). Этот белок, образующийся в результате отщепления от трансмембранной формы, подавляет дифференцировку остеобластов, связываясь с рецептором плексином-B1 (PLXNB1). Этот механизм позволяет остеокласту временно ингибировать костеобразование в зоне резорбции (Negishi-Koga et al., 2011; Chen et al., 2017).

Белок CTHRC1. В процессе резорбции остеокласт синтезирует белок, содержащий повторы тройной спирали коллагена (CTHRC1), который влияет

на предшественников остеобластов, сигнализируя о необходимости начала формирования костного матрикса (Kim et al., 2020).

Экзосомы и микроРНК. Остеокласты выделяют экзосомы, содержащие микроРНК (например, miR-214), которые подавляют остеобластогенез, подавляя экспрессию генов, кодирующих белки, необходимые для функциональной активности остеобластов (Weivoda et al., 2016; Chen et al., 2017; Potter, 2020). Последние годы активно исследуется другая популяция экзосом активных остеокластов, несущие на своей поверхности рецептор RANK, которые могут конкурентно ингибировать остеокластогенез (Huynh et al., 2016).

Система комплемента. В процессе регуляции костеобразования участвует продукт расщепления компонента системы комплемента C3 (C3a). Этот цитокин секретируется остеокластами, связывается с рецептором C3aR на остеобластах и таким образом стимулирует их пролиферацию и дифференцировку, тем самым способствуя сопряжению процессов резорбции и формирования кости (Ignatius et al., 2011). Прямая стимуляция пролиферации и дифференцировки остеобластов C3a синергична с действием IL-1β (Ignatius et al., 2011).

Костные морфогенетические белки (BMP). Белки семейства BMP, в частности BMP-2, продуцируемые остеокластами в ходе резорбции, являются мощными индукторами остеогенной дифференцировки мезенхимных стромальных клеток и остеобластов. Таким образом, высвобождение BMP из костного матрикса во время резорбции и их секреция самими остеокластами создают остеогенное микроокружение, необходимое для последующего костеобразования (Katsimbri, 2017). Обратным эффектом обладает выделяемая остеокластом сериновая протеаза HtrA1 (high-temperature requirement A1). Синтез HtrA1 повышается в ходе RANKL-индуцированного остеокластогенеза, что ограничивает дифференцировку остеобластов, подавляя ключевые сигнальные пути, необходимые для остеогенеза. Этот механизм представляет собой еще один уровень перекрестного подавления, с помощью которого активные остеокласты могут временно ограничивать остеогистогенез (Wu et al., 2013).

Канонический Wnt-путь. Помимо неканонических лигандов WNT5A и WNT16, важную роль в межклеточной коммуникации играет β-катенин-зависимый (канонический) Wnt-путь. Активность этого пути в остеобластах не только стимулирует костеобразование, но и косвенно подавляет остеокластогенез за счет увеличения соотношения OPG/RANKL. Блокада канонического Wnt-сигналинга, например при повышении уровня его антагонистов (таких как склеростин и DKK1), приводит к усилению костной резорбции (Baron, Kneissel, 2013; Weivoda et al., 2016).

Дополнительные механизмы регуляции. Еще одним примером тонкой настройки является секреция остеокластами карбоангидразы II (CAII). Этот фермент, необходимый для закисления резорбционной лакуны, также может секретироваться во внеклеточное пространство, где способствует образованию бикарбоната. Повышение величины локального pH, в свою очередь, может создавать благоприятные условия для минерализации *de novo* образованного остеоида остеобластами, демонстрируя еще один уровень метаболического сопряжения (Lehenkari et al., 1998).

Важно отметить, что помимо синтезируемых остеокластом молекул, на дифференцировку остеобластов влияют продукты резорбции костного матрикса. Причем некоторые из них обладают способностью одномоментно влиять и на остеокластогенез. Например, фактор роста TGF-β1 в составе костного матрикса находится в неактивной форме и при воздействии ферментов в процессе резорбции отщепляется от связывающего его белка (латентно-ассоциированного белка, LAP) и в свободной активной форме регулирует ремоделирование костной ткани, привлекая костно-мезенхимные клетки в зону резорбции и способствуя их дифференцировке (Kim et al., 2020).

Цитодифференцировка остеокластов. По современным представлениям, популяция остеокластов неоднородна. Согласно классическим представлениям, остеокласты происходят от гемопоэтических стволовых клеток красного костного мозга (Jacome-Galarza et al., 2019). Исследования с использованием технологий отслеживания клеточных клонов показали, что существует второй путь дифференцировки остеокластов в эмбриогенезе — от эритромиелоидных предшественников в составе сосудов стенки желточного мешка (Gomez Perdiguero et al., 2015; Jacome-Galarza et al., 2019). В процессе дифференцировки гемопоэтические стволовые клетки привносят ядра в резидентные остеокласты, происходящие из эритромиелоидных предшественников, примерно каждые 1—2 месяца (Weiss, O'Brien, 2022). Основные этапы дифференцировки остеокластов (рис. 1) с учетом морфологических признаков, уровня экспрессии ключевых маркеров, действия специфических цитокинов и факторов роста (Novack, Teitelbaum, 2008), перечислены далее.

1. Стволовая кроветворная клетка.
2. Ранний предшественник: клетки линии моноцитов/макрофагов, экспрессирующие рецепторы M-CSF (c-Fms) и RANK.
3. Преостеокласт (промежуточный предшественник) — после взаимодействия RANKL/RANK запускается каскад реакций, приводящий к экспрессии NFATc1, c-Fos и других генов-мишеней.
4. Поздний предшественник: повышение экспрессии NFATc1 запускает экспрессию генов, ответственных за синтез главных фузогенов DC-STAMP и OC-STAMP, которая инициирует слияние клеток-предшественников.
5. Зрелый остеокласт: многоядерная клетка, экспрессирующая полный набор функциональных маркеров — катепсин K, TRAP, αvβ3 интегрин, H^+– АТФазу.

Циркулирующие в крови моноциты при попадании в ткани дифференцируются в различные типы макрофагов. Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) и макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF) — это два цитокина, способствующих дифференцировке моноцитов в макрофаги (Yao et al., 2022). Для инициации дифференцировки моноцитарных предшественников в остеокласты необходимо воздействие M-CSF через его рецептор c-Fms. M-CSF является критическим фактором дифференцировки остеокластов (Weiss, O'Brien, 2022), однако сам по себе он не способен завершить этот процесс (Yao et al., 2022). В процессе дифференцировки мононуклеарные преостеокласты сначала становятся TRAP-положительными, причем *in vitro* этот путь могут пройти мононуклеары из тканей разных органов (костного мозга, периферической крови, тимуса, селезенки) (Udagawa et al., 2021).

Высокодифференцированными гигантскими многоядерными клетками остеокласты становятся посредством слияния одноядерных предшественников и незавершенного цитокинеза (Kodama, Kaito, 2020). M-CSF продуцируется как в мембрано-ассоциированной, так и в растворимой формах, и обе они способствуют остеокластогенезу. Передача сигнала через рецептор M-CSF инициирует не только пролиферацию предшественников, но и способствует выживанию как прогениторных клеток, так и зрелых остеокластов. Скоординированная передача сигналов через рецептор M-CSF и интегрин αvβ3 контролирует организацию цитоскелета остеокласта (Weiss, O'Brien, 2022). Дальнейшая дифференцировка происходит под действием специфичных факторов микроокружения, продуцируемых остеобластами и остеоцитами (Kodama, Kaito, 2020; Yao et al., 2022). Первичным индуцирующим остеокластогенез фактором является лиганд рецептора-активатора NF-ϰB (RANKL) — белок из суперсемейства TNF. RANKL также называется лигандом остеопротегерина (OPGL) (Lacey et al., 1998) или фактором дифференцировки остеокластов (ODF) (Yasuda et al., 1998b).

После открытия этих регуляторов выяснилось, что большинство гормонов и цитокинов, стимулирующих резорбцию кости, либо стимулируют выработку RANKL, либо ингибируют выработку его рецептора-«ловушки» OPG клетками остеобластического дифферона. Остеоциты являются основным источником RANKL, способствующим образованию остеокластов при ремоделировании кости (Nakashima et al., 2011). Многочисленные исследования показали, что продуцировать RANKL и стимулировать остеокластогенез способны не только клетки остеобластического дифферона, остеобласты и остеоциты, но и другие типы клеток, включая B- и T-лимфоциты, эндотелиоциты кровеносных сосудов и адипоциты (Weiss, O'Brien, 2022).



Рис. 1. Схема основных этапов дифференцировки остеокластов

Рецептор RANK экспрессируется как на клетках-предшественниках, так и на зрелых остеокластах. Активация RANK запускает сложную сеть сигнальных путей, включая ядерный фактор NF-κB, что направляет дифференцировку остеокластов и параллельно подавляет их апоптоз, способствуя выживанию зрелых клеток (Boyle et al., 2003). Для нормальной дифференцировки необходима ко-стимуляция рецепторов, ассоциированных с ITAM-мотивами (FcRγ или DAP12). Эта костимуляция способствует активации главного транскрипционного фактора NFATc1 (Weiss, O'Brien, 2022). Связывание RANKL с RANK рекрутирует адаптерные белки (TRAF1, 2, 3, 5, 6) и киназы (TAK1), что приводит к активации транскрипционных факторов NF-κB (субъединиц p50 и p52), c-Fos и NFATc1, необходимых для дифференцировки остеокластов (Negishi-Koga, Takayanagi, 2009; Yao et al., 2022).

Мононуклеарные предшественники остеокластов мигрируют из миелоидной ткани костного мозга в кровоток с помощью хемокинов и циркулируют в крови до тех пор, пока не будут привлечены в кость факторами, высвобождаемыми в местах резорбции (единицах ремоделирования кости). После этого клетки-предшественники дифференцируются в остеокласты (Boyce, 2013). Среди таких факторов — хемокины и цитокины, например M-CSF, RANKL, TNF (Lam et al., 2000) которые экспрессируются клетками микроокружения (в основном клетками остеобластического дифферона) внутри и вокруг единицы ремоделирования и необходимы для остеокластогенеза *in vivo* (Boyce, 2013).

Полиплоидизация как этап дифференцировки. В дифференцировке остеокластов важное значение имеет процесс полиплоидизации. Описаны (Kodama, Kaito, 2020) пути регуляции образования многоядерности через DC-STAMP (dendritic cell–specific transmembrane protein) и OC-STAMP (osteoclast stimulatory transmembrane protein), относящиеся к главным фузогенам (факторам, стимулирующим «слияние» клеток) (Буев и др., 2018). Молекулярные механизмы, запускающие каскады через эти фузогены, изучены не полностью, отчасти из-за сложности идентификации их лигандов. Существуют три основные гипотезы о взаимодействии этих фузогенов (Kodama, Kaito, 2020):

DC-STAMP и OC-STAMP являются лигандами друг друга (гомо- или гетерофильное взаимодействие), однако прямых доказательств такого взаимодействия нет. Гипотеза основана на том, что при отсутствии одного из них нарушается функция другого.

У каждого фузогена существует свой собственный, еще не идентифицированный лиганд, на что указывает строение их внеклеточных доменов, сходных с классическими рецепторными доменами.

DC-STAMP и OC-STAMP формируют единый рецепторный комплекс для взаимодействия с общим лигандом или в ассоциации с другими рецепторами (в частности, с TREM2) (Yagi et al., 2005).

В настоящее время эти белки рассматриваются скорее как исполнительные медиаторы слияния, а не как классические рецепторы. Экспрессия DC-STAMP и OC-STAMP индуцируется RANKL (Takayanagi et al., 2002). В последнее время внимание в регуляции полиплоидизации привлечено к рецептору TREM2, который не обладает собственной сигнальной активностью и должен ассоциироваться с адаптерным белком DAP12. Исследования показывают, что он не только способствует выживанию и пролиферации предшественников остеокластов, но и необходим для инициации их слияния (Humphrey et al., 2006). Функции TREM2 активно изучаются; помимо остеокластогенеза, он участвует в регуляции апоптоза, иммунного ответа, воспаления, фагоцитоза и метаболизма липидов (Humphrey, Nakamura, 2016). Такой широкий спектр функций связан со способностью TREM2 распознавать разнообразные лиганды: липопротеины, фосфолипиды, LPS, апоЕ, нуклеиновые кислоты, β-амилоид (Montalvo et al. 2013; Colonna, Wang, 2016; Ulland, Colonna, 2018). Активация TREM2 запускает каскад реакций, усиливающих экспрессию генов DC-STAMP и OC-STAMP, таким образом инициируя и поддерживая процесс слияния остеокластов (Koga et al., 2004; Mócsai et al., 2004).

DC-STAMP является ключевым регулятором слияния остеокластов и гигантских клеток инородного тела (FBGC). У мышей с нокаутом DC-STAMP биохимический профиль остеокластов был сравним с нормальным, однако полностью отсутствовали многоядерные формы этих клеток (Yagi et al., 2005). Для слияния достаточно присутствия DC-STAMP на мембране одного из предшественников, но его точный лиганд пока не идентифицирован (Kodama, Kaito, 2020; Weiss, O'Brien, 2022). Наличие иммунорецепторной тирозин-ингибирующей последовательности в цитоплазматическом хвосте DC-STAMP, которая влияет на экспрессию NFATc1, объясняет его влияние не только на слияние, но и на весь процесс дифференцировки. Поэтому при дефиците DC-STAMP у мышей наблюдается повышение костной массы, чего не происходит при дефиците OC-STAMP (Weiss, O'Brien, 2022).

OC-STAMP имеет схожую с DC-STAMP структуру и локализацию, но не идентичен ему. При отсутствии OC-STAMP способность остеокластов к слиянию также полностью блокируется, и они остаются одноядерными, сохраняя способность к экспрессии зрелых маркеров (катепсин K, NFATc1, TRAP, DC-STAMP). Резорбционная активность таких OC-STAMP-дефицитных остеокластов составляет около трети от активности нормальных клеток (Kodama, Kaito, 2020).

Более того, неполный цитокинез также может приводить к образованию многоядерных остеокластов, что открывает новое направление для исследований этого процесса (Takayanagi et al., 2002; Kodama, Kaito, 2020).

Недавно открытые молекулы сиглек-15/DAP12, NETRIN-1/Flrt2/Unc5b, а также пуринергические рецепторы также регулируют многоядерность остеокластов.

Несмотря на постоянные усилия исследователей, механизмы, контролирующие многоядерность остеокластов, остаются в значительной степени неясными (Kodama, Kaito, 2020).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ литературы позволяет заключить, что остеокласт представляет собой высокоспециализированную клетку, сложная организация и полифункциональность которого находятся в центре регуляции костного гомеостаза. Современные исследования демонстрируют, что остеокластогенез представляет собой многоэтапный процесс, регулируемый не только каноническими цитокинами (M-CSF, RANKL), но и широким спектром костимулирующих сигналов (ITAM, TREM2), транскрипционных факторов (NFATc1, NF-κB) и эпигенетических механизмов.

Ключевым достижением последних лет стало углубленное понимание ультраструктурных основ резорбции, в котором скоординированная работа ионных каналов, протонных насосов, систем везикулярного транспорта и цитоскелета обеспечивает создание и поддержание уникальной микросреды резорбтивной лакуны. Отдельного внимания заслуживает процесс полиплоидизации, который, как выяснилось, регулируется не только классическими фузогенами (DC-STAMP, OC-STAMP), но и альтернативными механизмами, такими как неполный цитокинез.

Наиболее динамично развивающейся областью является изучение межклеточной коммуникации в костной ткани, в ходе которого установлено, что остеокласты — не пассивные исполнители, а активные участники регуляторных процессов. Они оказывают многообразное влияние на остеобласты через секрецию как стимулирующих (S1P, CTHRC1), так и ингибирующих (Sema4D, miR-214) факторов, формируя сложные петли обратной связи. Прямые контактные взаимодействия, опосредованные системами Ephrin/Eph, FAS/FASL и Sema3A, обеспечивают точную пространственно-временную координацию активности клеток в рамках базовой мультиклеточной единицы.

Перспективы дальнейших исследований связаны с изучением роли остеокластов в метаболических процессах, их взаимодействия с иммунными клетками, а также с поиском новых мишеней для фармакологического воздействия. Понимание тонких механизмов регуляции остеокластогенеза и функции открывает путь к разработке более эффективных и безопасных методов лечения широкого спектра заболеваний костной системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бобков Д. Е., Лукачева А. В., Горб А. И., Полянская Г. Г.* 2024. Роль малых ГТФаз семейства Rho в регуляции нормальных и патологических процессов. Цитология. Т. 66. № 1. С. 5. (*Bobkov D. E., Lukacheva A. V., Gorb A. I., Polyanskaya G. G.* 2024. The role of small Rho GTPases in the regulation of normal and pathological processes. Cell Tiss. Biol. (Tsitologiya). V. 66. P. 5.)
https://doi.org/10.31857/S0041377124010012
2. *Буев, Д. О., Емелин А. М., Деев Р. В.* 2018. Fusion-феномен в нормальном гистогенезе и при патологии: часть 1. Гены и Клетки. Т. 13. № 2. С. 13 (*Buev D. O., Emelin A. M., Deev R. V.* 2018. Fusion phenomenon in normal histogenesis and pathology: part 1. Genes & Cells. V. 13. P. 13.).
https://doi.org/10.23868/201808014
3. *Гололобов В. Г., Дедух Н. В., Деев Р. В.* 2011. Скелетные ткани и органы. В кн. Руководство по гистологии. СПб: СпецЛит. Т. 1. С. 238. (*Gololobov V. G., Dedukh N. V., Deev R. V.* 2011. Skeletal tissues and organs. In: Histology Guide. Saint Petersburg: SpetsLit. V. 1. P. 238.)
4. *Гололобов В. Г., Дулаев А. К., Деев Р. В.* 2006. Морфофункциональная организация, реактивность и регенерация костной ткани. СПб.: ВМА. (*Gololobov V. G., Dulaev A. K., Deev R. V.* 2006. Morphofunctional organization, reactivity and regeneration of bone tissue. Saint Petersburg: VMA. 190 p.)
5. *Юрова К. А., Хазиахматова О. Г., Малащенко В. В.* 2020. Клеточно-молекулярные аспекты воспаления, ангиогенеза и остеогенеза. Краткий обзор. Цитология. Т. 52. № 5. С. 305. (*Yurova K. A., Khaziakhmatova O. G., Malashchenko V. V.* 2020. Cellular and molecular aspects of inflammation, angiogenesis and osteogenesis. A brief review. Cell Tiss. Biol. (Tsitologiya). V. 62. P. 305.)
https://doi.org/10.31857/S0041377120050090
6. *Baron R., Kneissel M.* 2013. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. Nat. Med. V. 19(2). P. 179.
https://doi.org/10.1038/nm.3074
7. *Boyce B. F.* 2013. Advances in the regulation of osteoclasts and osteoclast functions. J. Dent. Res. V. 92(10). P. 860.
https://doi.org/10.1177/0022034513500306

8. *Boyle W.J., Simonet W.S., Lacey D.L.* 2003. Osteoclast differentiation and activation. Nature. V. 423. P. 337. https://doi.org/10.1038/nature01658
9. *Chen X., Wang Z., Duan N., Zhu G., Schwarz E.M., Xie C.* 2017. Osteoblast-osteoclast interactions. Connect. Tissue Res. V. 59(2). P. 99. https://doi.org/10.1080/03008207.2017.1290085
10. *Colonna M., Wang Y.* 2016. TREM2 variants: new keys to decipher Alzheimer disease pathogenesis. Nat. Rev. Neurosci. V. 17(4). P. 201. https://doi.org/10.1038/nrn.2016.7
11. *Gomez Perdiguero E., Klapproth K., Schulz C. et al.* 2015. Tissue-resident macrophages originate from yolk-sac-derived erythro-myeloid progenitors. Nature. V. 518. P. 547. https://doi.org/10.1038/nature13989
12. *Henriksen K., Karsdal M.A., Martin T.J.* 2014. Osteoclast-derived coupling factors in bone remodeling. Calcif. Tissue Int. V. 94. P. 88. https://doi.org/10.1007/s00223-013-9741-7
13. *Humphrey M.B., Daws M.R., Spusta S.C., Niemi E.C., Torchia J.A., Lanier L.L., Seaman W.E., Nakamura M.C.* 2006. TREM2, a DAP12-associated receptor, regulates osteoclast differentiation and function. J. Bone Miner. Res. V. 21(2). P. 237. https://doi.org/10.1359/JBMR.051016
14. *Humphrey M.B., Nakamura M.C.* 2016. A comprehensive review of immunoreceptor regulation of osteoclasts. Clin. Rev. Allergy Immunol. V. 51(1). P. 48. https://doi.org/10.1007/s12016-015-8521-8
15. *Huynh N., VonMoss L., Smith D., Rahman I., Felemban M.F., Grimm J., Wang R., Moqbel S.A.S., Kuehl S., Kline A., Rody W.J., McHugh K.P., Holliday L.S.* 2016. Characterization of Regulatory Extracellular Vesicles from Osteoclasts. J. Dent. Res. V. 95(6). P. 673. https://doi.org/10.1177/0022034516633189
16. *Ignatius A., Schoengraf P., Kreja L., Liedert A., Recknagel S., Kandert S., Brenner R.E., Schneider M., Lambris J.D., Huber-Lang M.* 2011. Complement C3a and C5a modulate osteoclast formation and inflammatory response of osteoblasts in synergism with IL-1β. J. Cell. Biochem. V. 112. P. 2594. https://doi.org/10.1002/jcb.23186
17. *Ishii K.A., Fumoto T., Iwai K., Takeshita S., Ito M., Shimohata N., Aburatani H., Taketani S., Lelliott C.J., Vidal-Puig A., Ikeda K.* 2009. Coordination of PGC-1β and iron uptake in mitochondrial biogenesis and osteoclast activation. Nat. Med. V. 15. P. 259. https://doi.org/10.1038/nm.1910
18. *Ishii M., Egen J.G., Klauschen F., Meier-Schellersheim M., Saeki Y., Vacher J., Proia R.L., Germain R.N.* 2009. Sphingosine-1-phosphate mobilizes osteoclast precursors and regulates bone homeostasis. Nature. V. 458. P. 524. https://doi.org/10.1038/nature07713
19. *Jacome-Galarza C.E., Percin G.I., Muller J.T., Mass E., Lazarov T., Eitler J., Rauner M., Yadav V.K., Crozet L., Bohm M., Loyher P.-L., Karsenty G., Waskow C., Geissmann F.* 2019. Developmental origin, functional maintenance and genetic rescue of osteoclasts. Nature. V. 568. P. 541. https://doi.org/10.1038/s41586-019-1105-7
20. *Katsimbri P.* 2017. The biology of normal bone remodelling. Eur. J. Cancer Care. V. 26. e12740. https://doi.org/10.1111/ecc.12740
21. *Kim J.-M., Lin C., Stavre Z., Greenblatt M.B., Shim J.-H.* 2020. Osteoblast-Osteoclast Communication and Bone Homeostasis. Cells. V. 9. 2073. https://doi.org/10.3390/cells9092073
22. *Kodama J., Kaito T.* 2020. Osteoclast Multinucleation: Review of Current Literature. Int. J. Mol. Sci. V. 21. 5685. https://doi.org/10.3390/ijms21165685
23. *Koga T., Inui M., Inoue K., Kim S., Suematsu A., Kobayashi E., Iwata T., Ohnishi H., Matozaki T., Kodama T., Taniguchi T., Takayanagi H., Takai T.* 2004. Costimulatory signals mediated by the ITAM motif cooperate with RANKL for bone homeostasis. Nature. V. 428. P. 758. https://doi.org/10.1038/nature02444
24. *Lacey D.L., Timms E., Tan H.-L., Kelley M.J., Dunstan C.R., Burgess T., Elliott R., Colombero A., Elliott G., Scully S., Hsu H., Sullivan J., Hawkins N., Davy E., Capparelli C., Eli A., Qian Y.-X., Kaufman S., Sarosi I., Shalhoub V.,*

Senaldi G., Guo J., Delaney J., Boyle W.J. 1998. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. Cell. V. 93. P. 165.
https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81569-X

25. *Lam J., Takeshita S., Barker J.E., Kanagawa O., Ross F.P., Teitelbaum S.*L. 2000. TNF-α induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. J. Clin. Invest. V. 106. P. 1481.
https://doi.org/10.1172/JCI11176
26. *Lehenkari P., Hentunen T.A., Metsikkö K., Väänänen H.K.* 1998. Carbonic anhydrase II plays a major role in osteoclast differentiation and bone resorption by effecting the steady state intracellular pH and Ca^{2+}. Exp. Cell Res. V. 242. P. 241.
https://doi.org/10.1006/excr.1998.4071
27. *McDonald M.M., Khoo W.H., Ng P.Y., Xiao Y., Zamerli J., Thatcher P., Kyaw W., Pathmanandavel K., Grootveld A.K., Moran I., Butt D., Nguyen A., Corr A., Warren S., Biro M. et al.* 2021. Osteoclasts recycle via osteomorphs during RANKL-stimulated bone resorption. Cell. V. 184. P. 1330—1347. e13.
https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.002
28. *Minkin C.* 1982. Bone acid phosphatase: tartrate-resistant acid phosphatase as a marker of osteoclast function. Calcif. Tissue Int. V. 34. P. 285.
https://doi.org/10.1007/BF02411252
29. *Mócsai A., Humphrey M.B., Van Ziffle J.A.G., Hu Y., Burghardt A., Spusta S.C., Majumdar S., Lanier L.L., Lowell C.A., Nakamura M.C.* 2004. The immunomodulatory adapter proteins DAP12 and Fc receptor γ-chain (FcRγ) regulate development of functional osteoclasts through the Syk tyrosine kinase. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. V. 101. P. 6158.
https://doi.org/10.1073/pnas.0401602101
30. *Montalvo V., Quigley L., Vistica B.P., Boelte K.C., Nugent L.F., Takai T., McVicar D.W., Gery I.* 2013. Environmental factors determine DAP12 deficiency to either enhance or suppress immunopathogenic processes. Immunology. V. 140. P. 475.
https://doi.org/10.1111/imm.12158
31. *Nakashima T., Hayashi M., Fukunaga T., Kurata K., Oh-Hora M., Feng J.Q., Bonewald L.F., Kodama T., Wutz A., Wagner E.F., Penninger J.M., Takayanagi H.* 2011. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. Nat. Med. V. 17. P. 1231.
https://doi.org/10.1038/nm.2452
32. *Negishi-Koga T., Shinohara M., Komatsu N., Bito H., Kodama T., Friedel R.H., Takayanagi H.* 2011. Suppression of bone formation by osteoclastic expression of semaphorin 4D. Nat. Med. V. 17. P. 1473.
https://doi.org/10.1038/nm.2489
33. *Negishi-Koga T., Takayanagi H.* 2009. Ca^{2+}-NFATc1 signaling is an essential axis of osteoclast differentiation. Immunol. Rev. V. 231. P. 241.
https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2009.00821.x
34. *Nobes C.D., Hall A.* 1995. Rho, rac, and cdc42 GTPases regulate the assembly of multimolecular focal complexes associated with actin stress fibers, lamellipodia, and filopodia. Cell. V. 81. P. 53.
https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90370-4
35. *Novack D.V., Teitelbaum S.L.* 2008. The Osteoclast: Friend or Foe? Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis. V. 3. P. 457.
https://doi.org/10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.151431
36. *Parfitt A.M.* 1982. The coupling of bone formation to bone resorption: a critical analysis of the concept and of its relevance to the pathogenesis of osteoporosis. Metab. Bone Dis. Relat. Res. V. 4. P. 1.
https://doi.org/10.1016/0221-8747(82)90002-9
37. *Potter M.* 2020. MicroRNAs are critical regulators of senescence and aging in mesenchymal stem cells. Bone. V. 141. 115583.
https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115679
38. *Ryu J., Kim H.J., Chang E.-J., Huang H., Banno Y., Kim H.-H.* 2006. Sphingosine 1-phosphate as a regulator of osteoclast differentiation and osteoclast-osteoblast coupling. EMBO J. V. 25. P. 5840—5851.
https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601430
39. *Saltel F., Chabadel A., Bonnelye E., Jurdic P.* 2008. Actin cytoskeletal organisation in osteoclasts: a model to decipher transmigration and matrix degradation. Eur. J. Cell Biol. V. 87. P. 459.
https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2008.01.001
40. *Simonet W.S., Lacey D.L., Dunstan C.R., Kelley M., Chang M.-S., Lüthy R., Nguyen H.Q., Wooden S., Bennett L., Boone T., Shimamoto G., De Rose M., Elliott R., Colombero A., Tan H.-L. et al.* 1997. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. Cell. V. 90. P. 309.
https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80209-3

41. *Sims N.A., Martin T.J.* 2020. Coupling the activities of bone formation and resorption: a multitude of signals within the basic multicellular unit. Bonekey Rep. V. 9. P. 1.
htpps://doi.org/10.1038/bonekey.2013.215

42. *Šromová V., Sobola D., Kaspar P.A.* 2023. Brief Review of Bone Cell Function and Importance. Cells. V. 12. P. 2576.
https://doi.org/10.3390/cells12212576

43. *Takayanagi H., Kim S., Koga T., Nishina H., Isshiki M., Yoshida H., Saiura A., Isobe M., Yokochi T., Inoue J., Wagner E.F., Mak T.W., Kodama T., Taniguchi T.* 2002. Induction and activation of the transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts. Dev. Cell. V. 3. P. 889.
https://doi.org/10.1016/S1534-5807(02)00369-6

44. *Teitelbaum S.L.* 2007. Osteoclasts: what do they do and how do they do it? Am. J. Pathol. V. 170. P. 427.
https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.060834

45. *Tonna S., Sims N.A.* 2014. Talking among ourselves: paracrine control of bone formation within the osteoblast lineage. Calcif. Tissue Int. V. 94. P. 35.
https://doi.org/10.1007/s00223-013-9738-2

46. *Udagawa N., Koide M., Nakamura M., Nakamichi Y., Yamashita T., Uehara S., Kobayashi Y., Furuya Y., Yasuda H., Fukuda C., Tsuda E.* 2021 Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways. J. Bone Miner Metab. 2021. Vol. 39(1). P. 19.
https://doi.org/10.1007/s00774-020-01162-6

47. *Ulland T.K., Colonna M.* 2018. TREM2 — a key player in microglial biology and Alzheimer disease. Nat. Rev. Neurol. V. 14. P. 667.
https://doi.org/10.1038/s41582-018-0072-1

48. *Wei S., Kitaura H., Zhou P., Ross F.P., Teitelbaum S.L.* 2005. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. J. Clin. Invest. V. 115. P. 282.
https://doi.org/10.1172/JCI23394

49. *Weiss D.J., O'Brien C.A.* 2022. Osteoclasts, master sculptors of bone. J. Bone Miner. Res. V. 37. P. 849.
https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-031521-040919

50. *Weivoda M.M., Ruan M., Pederson L., Hachfeld C., Davey R.A., Zajac J.D., Westendorf J.J., Khosla S., Oursler M.J.* 2016. Osteoclast TGF-β Receptor Signaling Induces Wnt1 Secretion and Couples Bone Resorption to Bone Formation. J. Bone Miner. Res. V. 31. P. 76.
https://doi.org/10.1002/jbmr.2586

51. *Wu X., Chim S.M., Kuek V., Lim B.S., Chow S.T., Zhao J., Yang S., Rosen V., Tickner J., Xu J.* 2013. HtrA1 is upregulated during RANKL-induced osteoclastogenesis, and negatively regulates osteoblast differentiation and BMP2-induced Smad1/5/8, ERK and p38 phosphorylation. FEBS Lett. V. 587. P. 3020.
https://doi.org/10.1016/j.febslet.2013.11.022

52. *Yagi M., Miyamoto T., Sawatani Y., Iwamoto K., Hosogane N., Fujita N., Morita K., Ninomiya K., Suzuki T., Miyamoto K., Oike Y., Takeya M., Toyama Y., Suda T.* 2005. DC-STAMP is essential for cell–cell fusion in osteoclasts and foreign body giant cells. J. Exp. Med. V. 202. P. 345.
https://doi.org/10.1084/jem.20050645

53. *Yao Z., Getting S.J., Locke I.C.* 2022. Regulation of TNF-Induced Osteoclast Differentiation. Cells. V. 11. 132.
https://doi.org/10.3390/cells11010132

54. *Yasuda H., Shima N., Nakagawa N., Mochizuki S., Yano K., Fujise N., Sato Y., Goto M., Yamaguchi K., Kuriyama M., Kanno T., Murakami A., Tsuda E., Morinaga T., Higashio K.* 1998a. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. V. 95. P. 3597.
https://doi.org/10.1073/pnas.95.7.3597

55. *Yasuda H., Shima N., Nakagawa N., Yamaguchi K., Kinosaki M., Mochizuki S., Tomoyasu A., Yano K., Goto M., Murakami A., Tsuda E., Morinaga T., Higashio K., Udagawa N., Takahashi N. et al.* 1998b. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. Endocrinology. V. 139. P. 1329.
https://doi.org/10.1210/endo.139.3.5837

56. *Zainal Ariffin S.H., Megat Abdul Wahab R., Abdul Razak M., Yazid M.D., Shahidan M.A., Miskon A., Zainol Abidin I.Z.* 2024. Evaluation of in vitro osteoblast and osteoclast differentiation from stem cell: a systematic review of morphological assays and staining techniques. Peer J. V. 12. e177790.
https://doi.org/10.7717/peerj.17790