

РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТЕОПЕНИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Осиков М.В.^{1,2}, Коробкин Е.А.^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, e-mail: ri-tochka9@list.ru;

² ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск

Цель исследования: определить связь между признаками остеопении и показателями костного ремоделирования у пациентов с хроническим лимфолейкозом. Исследование проводилось на мужчинах, страдающих хроническим лимфолейкозом, в возрасте от 50 до 70 лет. Результаты сравнивались с контрольной группой, включавшей 20 здоровых мужчин того же возрастного диапазона. По данным остеоденситометрии пациенты были разделены на две группы: группа 2 – 54 пациента без признаков остеопении и группа 3 – 22 пациента с выявленной остеопенией. Во всех группах в сыворотке крови исследовали концентрации общего и ионизированного кальция, фосфора, общего витамина D, тестостерона. Морфометрия трепанобиоптата костной ткани исследовалась только у больных хроническим лимфолейкозом. В костной ткани исследовали содержание матричных металлопротеиназ. На основании данных морфометрии у пациентов с хроническим лимфолейкозом и остеопенией в костной ткани снижено количество остеоцитов, остеобластов, увеличено количество остеокластов. При этом остеопения у таких пациентов сопровождается в сыворотке дефицитом витамина D, недостаточностью фосфора и тестостерона. У больных хроническим лимфолейкозом с остеопенией в костной ткани снижено содержание матричных металлопротеиназ 2 и 9. Прогрессирование остеопении при хроническом лимфолейкозе связано с уменьшением концентраций тестостерона, фосфора, витамина D в сыворотке, снижением содержания матричных металлопротеиназ 2 и 9 в костной ткани.

Ключевые слова: остеопения, хронический лимфоцитарный лейкоз, морфометрия, матричные металлопротеиназы, ремоделирование костной ткани.

ROLE OF ALTERED BONE TISSUE REMODELING IN THE PATHOGENESIS OF OSTEOPENIA IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Osikov M.V.^{1,2}, Korobkin E.A.^{1,2}

¹South State Medical University, Chelyabinsk, e-mail: ri-tochka9@list.ru;

²Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk

Objective of the study: To determine the relationship between osteopenia signs and bone remodeling indices in patients with chronic lymphocytic leukemia. The study was conducted on men suffering from chronic lymphocytic leukemia aged 50 to 70 years. The results were compared with the control group, which included 20 healthy men of the same age range. According to osteodensitometry data, the patients were divided into two groups: group 2 - 54 patients without signs of osteopenia and group 3 - 22 patients with detected osteopenia. In all groups, the concentrations of total and ionized calcium, phosphorus, total vitamin D, and testosterone were studied in the blood serum. Morphometry of bone tissue trephine biopsy was studied only in patients with chronic lymphocytic leukemia. The content of matrix metalloproteinases in bone tissue was studied. Based on morphometric data, patients with chronic lymphocytic leukemia and osteopenia have a reduced number of osteocytes and osteoblasts in bone tissue, and an increased number of osteoclasts. Osteopenia in such patients is accompanied by vitamin D deficiency, phosphorus and testosterone deficiency in the serum. Patients with chronic lymphocytic leukemia with osteopenia have a reduced content of matrix metalloproteinases 2 and 9 in bone tissue. Progression of osteopenia in chronic lymphocytic leukemia is associated with a decrease in the concentrations of testosterone, phosphorus, and vitamin D in the serum, and a decrease in the content of matrix metalloproteinases 2 and 9 in bone tissue.

Keywords: osteopenia, chronic lymphocytic leukemia, morphometry, matrix metalloproteinases, bone tissue remodeling.

Введение

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) - это лимфопролиферативное онкологическое заболевание, которое проявляется клональным увеличением популяции лимфоцитов и/или лимфаденопатией, гипертрофией селезенки и других лимфоидных органов [1]. За последние 5 лет, по данным Национального института рака, заболеваемость ХЛЛ на 2022 год составляет около 5 случаев на 100 тыс. населения в год, в России 3–4 случая на 100 тыс. населения [2, с. 142].

При ХЛЛ в сравнении со здоровыми лицами сравнительно чаще встречается снижение минеральной плотности кости (МПК), что приводит к развитию остеопении и остеопороза. Риск перелома костей скелета при ХЛЛ в результате потери костной массы достигает 66-67%, при этом остеопения диагностируется всего у 35%, а остеопороз у 16% пациентов [3].

В норме костное ремоделирование представляет собой микроповреждения костной ткани и регулируется остеоцитами, которые активируются под воздействием простагландинов, факторов роста, оксида азота в ответ на механический сигнал. Эти процессы формируют компартмент костного ремоделирования и способствуют стимуляции остеобластогенеза. Остеобласты стимулируют продукцию остеопротегерина, активируют неколлагеновые белки костного матрикса (морфогенетические костные белки (BMP – Bone Morphogenetic Proteins), остеокальцин, остеопонтин), коллаген I типа, фактор транскрипции SP7 и детерминируют щелочную фосфатазу. Активированные остеокласты при участии лиганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа-B (RANKL) с помощью интегринов α -v и β 3, остеопонтин, сиалопротейна фиксируются на поверхности костной ткани и начинают ее резорбцию с помощью протеолитических ферментов: матриксных металлопротеиназ, цистеинпротеазы, катепсина К, ионов водорода [4]. Наиболее значимыми являются матриксная металлопротеиназа-2 (ММП-2) и матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9). ММП-2 в норме участвует в образовании новой костной ткани, а ММП-9 – в дифференцировке остеокластов и является маркером активности костного ремоделирования [5; 6].

Процесс остеорезорбции костей скелета при ХЛЛ начинается с проксимальных отделов бедренных костей и по мере прогрессирования ХЛЛ затрагивает позвоночник и остальные кости [7]. При ХЛЛ снижение МПК проявляется снижением содержания сывороточных концентраций тестостерона, витамина D и фосфора [8]. При оценке гистологических препаратов костной ткани остеорезорбция проявляется истончением костных балок, снижением общего объема костной ткани, нарушением клеточного состава губчатой и пластинчатой кости [9]. Отмечено, что при ХЛЛ патогенез остеодеструктивного синдрома является многофакторным процессом, в котором участвует окислительный стресс: накопление продуктов пероксидации липидов в костной ткани ассоциируется со снижением МПК [8].

MMP-2 и MMP-9 могут иметь значение в нарушении нормального ремоделирования костной ткани. Эти металлопротеиназы участвуют в патогенезе многих гематологических злокачественных новообразований, в том числе и при ХЛЛ [10]. Кроме того, MMP могут участвовать и в костном ремоделировании с помощью активации факторов роста: фактора роста фибробластов (FGF – fibroblast growth factor), инсулиноподобных факторов роста (IGFs – insulin-like growth factors) – IGF-3 и IGF-5, трансформирующего фактора роста- β (TGF- β – transforming growth factor-beta); активации провоспалительных цитокинов: интерлейкин-1 β (IL-1 β), фактора некроза опухоли- α (TNF- α – tumor necrosis factor-alfa) [10]. Несмотря на известные факты, патогенез развития остеопении и остеопороза при ХЛЛ остается недостаточно изученным. Результаты современных исследований по данной теме показывают, что процесс остеорезорбции при ХЛЛ – это многофакторный процесс, в котором одновременно участвуют иммунная система, внутриклеточные сигнальные каскады, дисбаланс прооксидантной и антиоксидантной систем, в связи с чем требуется дальнейшее его изучение.

Цель работы - исследовать взаимосвязь признаков остеопении и показателей костного ремоделирования у больных хроническим лимфолейкозом.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница».

Для включения в исследование проводилась процедура подписания информированного согласия. В контрольную группу включены 20 условно здоровых мужчин (группа 1), в группу 2 включены 54 пациента с диагнозом ХЛЛ без отклонений параметров исследования костной системы, в группу 3 вошли 22 больных с ХЛЛ с остеопенией. Возраст исследуемых в группе 1 (59,0 [55,7; 63,5] лет), в группе 2 (62,0 [59,7; 65,3] года) и в группе 3 (65,0 [59,0; 66,1] лет) был сопоставим. Разделение на группы проводили по Т-критерию после проведения остеоденситометрии в поясничных позвонках, проксимальном отделе бедренной кости, шейке бедренной кости на денситометре DEXXUM 3 (OsteoSys Co, Южная Корея) в соответствии с Национальными рекомендациями. В группах 1 и 2 Т-критерий соответствовал норме (Т-критерий $\geq -1,0$ SD), а в группе 3 - остеопении (Т-критерий от $-1,0$ SD до $-2,5$ SD).

Диагноз ХЛЛ подтверждали методом иммунофенотипирования опухолевых лимфоцитов с использованием проточного цитофлуориметра BD FACSCanto II (BD Biosciences, США). Определялись маркеры экспрессии CD5⁺, CD19⁺, CD20⁺, CD23⁺, CD22⁺, CD23⁺, CD43⁺,

CD200⁺, легкие цепи иммуноглобулинов каппа или лямбда. Пациентов распределили по стадиям согласно классификации Vinet: стадия А выявлена у 28 пациентов (37%), стадия В - у 36 пациентов (47%), стадия С - у 12 пациентов (16%) [11].

Для подтверждения диагноза ХЛЛ и гистоморфометрической оценки костной ткани только в группах 2 и 3 в асептических условиях проведена трепанобиопсия гребня подвздошной кости. Полученные срезы трепанобиоптата окрашивали в гематоксилин-эозин («Диахим-Гемистейн-Р», Россия). Оценка толщины костных балок (в пикселях, PIX), количества остеоцитов, остеокластов и остеобластов на мм², а также общего объема костной ткани в процентах проводилась на микроскопе DMRXA (Leica Microsystems, Германия). Для анализа использовалась интегрированная в микроскоп программа компьютерной обработки изображений «ДиаМорф Cito-W» (Москва, Россия). Исследование выполнялось при увеличении $\times 50$, $\times 100$, $\times 200$ и $\times 400$ в 10 случайно выбранных полях зрения.

В сыворотке исследовали концентрации общего и ионизированного кальция, фосфора, тестостерона и общего витамина D на биохимическом анализаторе AU-408 (Beckman coulter, США) с помощью тест-систем Beckman coulter (США). В костной ткани исследовали содержание MMP-2 и MMP-9 с помощью тест-систем Cloud-Clone Corp (Китай) на автоматическом анализаторе Chem Well 2910 Combi (Awareness Technology, США).

Для статистического анализа использовали программу IBM SPSS Statistics v. 23 (SPSS: An IBM Company, США). Выборки представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me - медиана, Q1 и Q3 - значения первого и третьего квартилей соответственно. Для оценки нормальности распределения непрерывных переменных использовался тест Шапиро – Уилка. Проверка статистических отличий между группами проводилось с применением непараметрического критерия Манна – Уитни. Взаимосвязь между исследуемыми показателями оценивалась с помощью коэффициента корреляции Спирмена (r_s). Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Цитоморфометрический анализ препаратов костной ткани у больных ХЛЛ показал (табл. 1), что в группе 3 (29%) по сравнению с группой 2 был значимо снижен общий объем костной ткани на 48% по медиане, размеры костных балок были меньше на 73%. При сравнении клеточного состава костной ткани у пациентов с ХЛЛ и признаками резорбции костной ткани значимо реже выявляются остеоциты (на 76% по медиане по сравнению с группой 2) и остеобласты (на 80% по медиане по сравнению с группой 2), однако количество остеокластов было увеличено на 50% по медиане в сравнении с группой 2.

Таблица 1

Морфометрия костной ткани больных ХЛЛ (Me [Q1; Q3])

Показатели	Группа 2 (n=54)	Группа 3 (n=22)
Объем костной ткани, %	33,00 [27,00; 36,00]	17,00 [11,00; 17,00] #
Толщина костных балок, PIX	38,00 [34,00; 56,00]	10,00 [10,00; 13,00] #
Остеоциты, мм ²	125,00 [85,00; 145,00]	30,00 [17,50; 30,00] #
Остеобласты, мм ²	12,50 [7,50; 12,50]	2,50 [0,00; 2,50] #
Остеокласты, мм ²	1,25 [0,00; 3,75]	2,50 [2,50; 5,00] #

Примечание: # - статистически значимые различия с группой 2 по критерию U Манна - Уитни ($p \leq 0,05$).

При исследовании содержания матричных металлопротеиназ в костной ткани выявлено, что в группе 3 ММР-2 был значительно снижен на 85% по медиане и ММР-9 – на 44% по медиане в сравнении с группой 2 (табл. 2).

Таблица 2

Матричные металлопротеиназы у больных ХЛЛ (Ме [Q₁; Q₃])

Показатели	Группа 2 (n=54)	Группа 3 (n=22)
ММР-2, нг/мл	83,78 [49,59; 163,94]	12,50 [12,50; 26,71] #
ММР-9, нг/мл	4,35 [3,93; 4,89]	2,42 [1,21; 4,02] #

Примечание: # - статистически значимые различия с группой 2 по критерию U Манна - Уитни ($p \leq 0,05$).

При оценке показателей костного обмена в сыворотке крови во всех группах не обнаружено значимых отличий концентраций общего и ионизированного кальция. В группе 2 содержание общего витамина D по медиане соответствовало недостаточности (20–30 нг/мл), а в группе 3 – дефициту (<20 нг/мл). В группе 3 концентрация витамина D была значимо снижена на 74% по медиане по сравнению с группой 1 (табл. 3). По сравнению с группой 2 витамин D был ниже на 71% по медиане. Концентрация тестостерона в группе 3 соответствовала критериям недостаточности (<2,47 нг/мл.) и была ниже на 37% по медиане в сравнении с группой 1. По сравнению с группой 2 концентрация тестостерона была снижена на 30% по медиане. Концентрация фосфора в группе 3 соответствовала критериям недостаточности (<0,87 нг/мл) и была значимо ниже на 30% по медиане по сравнению с группой 1. По сравнению с группой 2 концентрация фосфора в группе 3 была ниже на 45% по медиане.

Таблица 3

Биохимические показатели костного обмена при ХЛЛ (Ме [Q₁; Q₃])

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Кальций общ., ммоль/л	2,42 [2,37; 2,50]	2,47 [2,39; 2,56]	2,41 [1,74; 2,54]
Кальций иониз.,	1,17 [1,14; 1,19]	1,17 [1,13; 1,21]	1,04 [0,21; 1,07]

ммоль/л			
Витамин D, нг/мл	31,00 [24,50; 40,00]	28,00 [25,00; 31,00]	8,00 [6,00; 13,00]*#
Тестостерон, нг/мл	3,64 [2,05; 3,42]	3,26 [2,07; 3,35]	2,28 [2,01; 2,36]*#
Фосфор, ммоль/л	0,91 [0,85; 0,98]	1,15 [0,95; 1,19]	0,63 [0,21; 0,92]*#

Примечание: * - статистически значимые ($p \leq 0,05$) различия с группой 1 по критериям Краскелла - Уоллиса и Манна - Уитни, # - с группой 2.

Проведен корреляционный анализ между показателями морфометрии срезов трепанобиоптата и показателями костного ремоделирования в сыворотке и костной ткани (табл. 4). По шкале Чеддока умеренной силы прямая связь обнаружена между показателями общего объема костной ткани, количеством остеобластов и концентрацией тестостерона в сыворотке; толщиной костных балок и содержанием фосфора в сыворотке; количеством остеоцитов и содержанием ММР-9 в костной ткани. Выраженной силы прямая связь обнаружена между показателями общего объема костной ткани, толщиной костных балок и ММР-2 в костной ткани; ММР-9 в костной ткани и толщиной костных балок, концентрацией в сыворотке общего витамина D и толщиной костных балок. Высокой силы прямая связь определяется между количеством остеоцитов и концентрацией сывороточного фосфора, ММР-2 в костной ткани и количеством остеоцитов; количеством остеобластов и ММР-2 в костной ткани. Очень сильные прямые связи определяются между количеством остеобластов и концентрацией в сыворотке общего витамина D, количеством остеоцитов и концентрацией тестостерона в сыворотке.

Обратные связи обнаружены между количеством остеокластов и концентрациями витамина D (умеренной силы), тестостерона (выраженной силы), фосфора (умеренной силы) в сыворотке крови, содержанием ММР-2 (выраженной силы), ММР-9 (очень высокой силы) в костной ткани.

Таблица 4

Корреляция между показателями морфометрии, показателями ремоделирования и метаболизма костной ткани у больных ХЛЛ и остеопенией

Показатель	Витамин D, нг/мл	Кальций общ., ммоль/л	Кальций иониз., ммоль/л	Тестостерон, нг/мл	Фосфор, ммоль/л	ММР-2, нг/мл	ММР-9, нг/мл
Объем костной ткани, %	$r_s=0,28$	$r_s=0,86$	$r_s=0,59$	$r_s=0,44$	$r_s=0,00$	$r_s=0,61$	$r_s=0,25$

Толщина костных балок, PIX	$r_s=0,52$	$r_s=-0,63$	$r_s=-0,37$	$r_s=0,21$	$r_s=0,31$	$r_s=0,55$	$r_s=0,63$
Остеоциты, мм ²	$r_s=-0,05$	$r_s=-0,66$	$r_s=-0,58$	$r_s=0,91$	$r_s=0,87$	$r_s=0,72$	$r_s=0,31$
Остеобласты, мм ²	$r_s=0,97$	$r_s=0,55$	$r_s=-0,52$	$r_s=0,31$	$r_s=0,15$	$r_s=0,72$	$r_s=0,21$
Остеокласты, мм ²	$r_s=-0,44$	$r_s=-0,44$	$r_s=-0,68$	$r_s=-0,54$	$r_s=-0,44$	$r_s=-0,62$	$r_s=-0,94$

Примечание: r_s – коэффициент корреляции Спирмена, статистически значимые ($p<0,05$) связи отмечены полужирным шрифтом.

Костная ткань является метаболическим резервом ионов кальция и фосфора и регулирует их концентрацию в крови. Снижение МПК при ХЛЛ в результате преобладания костной резорбции над репарацией сопровождается выходом кальция во внеклеточную жидкость. Избыток кальция экскретируется почками с мочой, что может приводить к снижению уровня общего и ионизированного кальция до нормальных референсных значений или дефицита и неоднозначно интерпретироваться при клинической оценке [12]. Гипофосфатемия при ХЛЛ связана с использованием внеклеточного фосфора лейкоэмическими клетками для дифференцировки и пролиферации опухолевого клона [13]. Сниженная концентрация сывороточного витамина D до недостаточности или дефицита ассоциирована с тяжелым течением ХЛЛ и интенсивностью костной резорбции, плохим прогнозом, выживаемостью, неэффективностью полихимиотерапии [14]. Дефицит витамина D, недостаточное поступление с пищей кальция и фосфора приводят к снижению МПК. Тестостерон участвует в развитии и течении лимфоидных злокачественных новообразований, а также в ремоделировании костной ткани. Дефицит тестостерона у мужчин связан с потерей костной массы. При ХЛЛ гормональный профиль мужчин значительно изменен по сравнению со здоровыми и связан с клинической стадией и выживаемостью. Изменения уровня половых гормонов указывают на потенциальную роль соответствующих рецепторов в развитии и течении ХЛЛ. Такие рецепторы обнаруживаются не только на здоровых, но и на злокачественных клетках ХЛЛ, а сверхэкспрессия тестостероновых рецепторов на клетках ХЛЛ имеет прогностическое значение [15]. Костное ремоделирование контролируется различными сигнальными путями. Основные пути, участвующие в дифференцировке остеобластов, включают факторы роста фибробластов, семейство костных морфогенных белков BMP, сигнальный путь Wnt [16]. Усиленная активность FGF-23 и остеопротегерина при дефиците MMP-2 может способствовать обострению остеолита. FGF-23 секретируется

остеоцитами и остеобластами и повышается в кровотоке в случаях заболеваний костей. FGF-23 в норме ингибирует минерализацию костей, остеопротегерин действует как рецептор-ловушка для RANKL и подавляет остеокластогенез, а снижение уровня остеопротегерина связано с усилением остеопороза. При дефиците MMP-2 IL-7, IL-12p40 и макрофагальный воспалительный белок 1 α могут способствовать усилению остеолита посредством их известных остеокластогенных функций, вызывающих повышенную резорбцию костей [17]. MMP-9 является потенциальной мишенью метаболизма лимонной кислоты. Известно, что MMP-9, секретируемая остеокластами, участвует в регуляции ремоделирования костной ткани, резорбции и регенерации, деградации коллагена [18].

Обнаруженные авторами взаимосвязи показателей морфометрии костной ткани и показателей костного ремоделирования могут быть обусловлены тяжестью течения ХЛЛ, при котором снижается активность остеоцитов и остеобластов, активируется остеокластогенез с последующей потерей костной ткани.

Выводы

1. У 29% пациентов мужского пола течение хронического лимфолейкоза сопровождается снижением минеральной плотности кости.
2. Морфологическая картина остеопении представлена сниженным количеством остеоцитов и остеобластов, увеличением количества остеокластов.
3. При хроническом лимфолейкозе остеопения ассоциирована со сниженными концентрациями тестостерона и витамина D в сыворотке, снижением содержания матриксных металлопротеиназ 2 и 9 в костной ткани при нормальных концентрациях общего и ионизированного кальция в сыворотке.
4. У больных хроническим лимфолейкозом снижение минеральной плотности кости формируется в процессе снижения содержания матриксных металлопротеиназ 2 и 9 в костной ткани, снижения концентраций фосфора, тестостерона и витамина D в сыворотке крови.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Никитин Е.А., Бялик Т.Е., Зарицкий А.Ю., Исебер Л., Капланов К.Д., Лопаткина Т.Н., Луговская С.А., Мухортова О.В., Османов Е.А., Поддубная И.В., Самойлова О.С., Стадник Е.А., Фалалеева Н.А., Байков В.В., Ковригина А.М., Невольских А.А., Иванов С.А., Хайлова Ж.В., Геворкян Т.Г. Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов // Современная онкология. 2020. Т. 22. №3. С. 24-44.

DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200385.

2. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой, И.В. Лисичниковой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2023. 275 с.
3. Petty L., Stephens D., Sharma A. Risk Factors for Fragility Fractures in Chronic Lymphocytic Leukemia // *Cureus*. 2024. Vol. 16. Is. 2. e54774. DOI:10.7759/cureus.54774.
4. Xu H., Wang W., Liu X., Huang W., Zhu C., Xu Y., Yang H., Bai J., Geng D. Targeting strategies for bone diseases: signaling pathways and clinical studies // *Signal Transduct Target Ther*. 2023. Vol. 8. Is. 1. 202. DOI: 10.1038/s41392-023-01467-8.
5. Jiang L., Sheng K., Wang C., Xue D., Pan Z. The Effect of MMP-2 Inhibitor 1 on Osteogenesis and Angiogenesis During Bone Regeneration // *Front Cell. Dev Biol*. 2021. Vol. 8. 596783. DOI: 10.3389/fcell.2020.596783.eCollection 2020.
6. Zhu G., Chen W., Tang C.Y., McVicar A., Edwards D., Wang J., McConnell M., Yang S., Li Y., Chang Z., Li Y.P. Knockout and Double Knockout of Cathepsin K and Mmp9 reveals a novel function of Cathepsin K as a regulator of osteoclast gene expression and bone homeostasis // *Int. J. Biol. Sci*. 2022. Vol. 18. Is. 14. P. 5522-5538. DOI: 10.7150/ijbs.72211.eCollection 2022.
7. Giannoni P., Marini C., Cutrona G., Sambuceti G.M., Fais F., de Toter D. Unraveling the Bone Tissue Microenvironment in Chronic Lymphocytic Leukemia // *Cancers (Basel)*. 2023. Vol. 15. Is. 20. 5058. DOI: 10.3390/cancers15205058.
8. Осиков М.В., Коробкин Е.А., Димов Г.П. Продукты перекисидации липидов в костной ткани как маркеры остеопении у больных с хроническим лимфолейкозом // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2024. Т. 68. № 1. С. 48–54.
DOI: 10.25557/0031-2991.2024.01.48-54.
9. Lee S.H., Kim J.N., Shin K.J., Koh K.S., Song W.C. Three-dimensional microstructures of the intracortical canals in the animal model of osteoporosis // *Anat. Cell. Biol*. 2020. Vol. 53. Is. 2. P. 162-168. DOI: 10.5115/acb.19.189.
10. Das S., Amin S.A., Jha T. Inhibitors of gelatinases (MMP-2 and MMP-9) for the management of hematological malignancies // *Eur. J. Med. Chem*. 2021. Vol. 223. 113623.
DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113623.
11. Binet J.L., Auquier A., Dighiero G., Chastang C., Piguat H., Goasguen J., Vaugier G., Potron G., Colona P., Oberling F., Thomas M., Tchernia G., Jacquillat C., Boivin P., Lesty C., Duault M.T., Monconduit M., Belabbes S., Gremy F. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis // *Cancer*. 1981. Vol. 48. Is. 1. P. 198-206. DOI: 10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-cnrcr2820480131>3.0.co;2-v.

12. Walker M.D., Shane E. Hypercalcemia: A Review // JAMA. 2022. Vol. 328. Is 16. P. 1624-1636. DOI: 10.1001/jama.2022.18331.
13. Adhikari S., Mamlouk O., Rondon-Berrios H., Workeneh B.T. Hypophosphatemia in cancer patients // Clin Kidney J. 2021. Vol. 14. Is. 11. P. 2304-2315. DOI: 10.1093/ckj/sfab078.
14. Graklanov V., Popov V. Vitamin D levels in patients with non-Hodgkin lymphoma/diffuse large B-cell lymphoma, chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma // J. Int. Med. Res. 2020. Vol. 48. Is 7. P. 300060520943421. DOI: 10.1177/0300060520943421.
15. Vanura K. Sex as decisive variable in lymphoid neoplasms-an update // ESMO Open. 2021. Vol. 6. Is. 1. 100001. DOI: 10.1016/j.esmoop.2020.100001.
16. Wawrzyniak A., Balawender K. Structural and Metabolic Changes in Bone // Animals (Basel). 2022. Vol. 12. Is. 15. 1946. DOI: 10.3390/ani12151946.
17. Sarker H., Hardy E., Haimour A., Karim M.A., Scholl-Bürgi S., Martignetti J.A., Botto L.D., Fernandez-Patron C. Comparative Serum Analyses Identify Cytokines and Hormones Commonly Dysregulated as Well as Implicated in Promoting Osteolysis in MMP-2-Deficient Mice and Children // Front Physiol. 2020. Vol. 11. 568718. DOI: 10.3389/fphys.2020.568718.
18. Da W., Jiang W., Tao L. ROS/MMP-9 mediated CS degradation in BMSC inhibits citric acid metabolism participating in the dual regulation of bone remodeling // Cell. Death Discov. 2024. Vol. 10. Is. 1. 77. DOI: 10.1038/s41420-024-01835-5.