



DOI: <https://doi.org/10.15688/nsr.jvolsu.2020.3.1>

UDC 576

LBC 22.311

DEVELOPMENT OF A FUNCTIONAL MODEL DESCRIBING THE INFLUENCE OF SIGNAL PROTEINS ON THE OSTEOINTEGRATION PROCESS

Sergey R. Baranov

Volgograd State University, Volgograd, Russian Federation

Tatyana S. Lyzo

Volgograd State University, Volgograd, Russian Federation

Anastasia A. Korchagina

Volgograd State University, Volgograd, Russian Federation

Anna S. Krylova

Volgograd State University, Volgograd, Russian Federation

Abstract. Dental implantation is a fairly popular method of restoring a lost tooth, which has clear advantages, such as durability, strength, no additional load on adjacent teeth, as well as the external naturalness and aesthetics of the implant. However, despite the latest developments in this area, the problem of osseointegration success remains, and the factors of its impairment are still not limited only to the dentist's mistake. In this regard, it is necessary to study in detail the signaling molecules of the "implant-bone" system to track the correctness of the course of every osseointegration stage, and possibly control them.

This article presents a functional model with information on the effect of signaling protein molecules on osteogenic cells with a detailed action description of each signaling molecule in each osseointegration subprocess. Based on the data collected here, in subsequent studies, it will be possible to predict the success, quality, and intensity of osseointegration. A detailed analysis of the data presented here can help minimize dental implantation failure.

In the future, it is necessary to study the possibility of influencing the osseointegration process by changing the expression or suppression of individual signaling molecules. It is important that such therapy can minimize the impact of non-compliance with the doctor's recommendations by the patient on the process of osseointegration. Thus, another huge layer of reasons for possible implant rejection will disappear.

Key words: dental implantation, dental implant, osseointegration, signaling molecules, osteogenic cells.

Citation. Baranov S.R., Lyzo T.S., Korchagina A.A., Krylova A.S. Development of a Functional Model Describing the Influence of Signal Proteins on the Osteointegration. *Natural Systems and Resources*, 2020, vol. 10, no. 3, pp. 5-13. DOI: <https://doi.org/10.15688/nsr.jvolsu.2020.3.1>

**РАЗРАБОТКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МОДЕЛИ,
ОПИСЫВАЮЩЕЙ ВЛИЯНИЕ СИГНАЛЬНЫХ БЕЛКОВ
НА ПРОЦЕСС ОСТЕОИНТЕГРАЦИИ****Сергей Романович Баранов**

Волгоградский государственный университет, г. Волгоград, Российская Федерация

Татьяна Сергеевна Лызо

Волгоградский государственный университет, г. Волгоград, Российская Федерация

Анастасия Александровна Корчагина

Волгоградский государственный университет, г. Волгоград, Российская Федерация

Анна Сергеевна Крылова

Волгоградский государственный университет, г. Волгоград, Российская Федерация

Аннотация. Дентальная имплантация – довольно популярный метод восстановления утраченного зуба, имеющий явные преимущества, такие как долговечность, прочность, отсутствие дополнительной нагрузки на соседние зубы, а также внешняя натуральность и эстетичность имплантата. Однако, несмотря на новейшие разработки в этой сфере, проблема успешности остеоинтеграции все еще остается, а факторы ее нарушения все еще не ограничиваются только лишь ошибкой стоматолога. В этой связи следует детально изучить действия сигнальных молекул системы «имплантат – кость», чтобы иметь возможность отслеживать правильность протекания всех этапов остеоинтеграции, а возможно и контролировать их.

В данной статье представлена функциональная модель с информацией о воздействии сигнальных белковых молекул на остеогенные клетки с подробным описанием действия каждой сигнальной молекулы в каждом подпроцессе остеоинтеграции. На основе собранных здесь данных, при последующих исследованиях можно будет прогнозировать успешность, качество и интенсивность остеоинтеграции. Подробный анализ приведенных здесь данных может помочь свести к минимуму неудачи в сфере дентальной имплантации.

В перспективе, следует изучить возможность воздействия на процесс остеоинтеграции путем изменения экспрессии или супрессии отдельных сигнальных молекул. Немаловажно, что при такой терапии можно свести к минимуму влияние несоблюдения рекомендаций врача пациентом на процесс остеоинтеграции. Таким образом исчезнет еще один огромный пласт причин возможного отторжения имплантата.

Ключевые слова: дентальная имплантация, дентальный имплантат, остеоинтеграция, сигнальные молекулы, остеогенные клетки.

Цитирование. Баранов С. Р., Лызо Т. С., Корчагина А. А., Крылова А. С. Разработка функциональной модели, описывающей влияние сигнальных белков на процесс остеоинтеграции // Природные системы и ресурсы. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 5–13. – DOI: <https://doi.org/10.15688/nsr.jvolsu.2020.3.1>

Введение. Дентальные имплантаты имеют большое количество преимуществ перед другими вариантами замены зубов: они прочны и долговечны, не оказывают давления на соседние зубы и даже наоборот, мешают корням соседних зубов двигаться, имплантаты, как и окружающая десна, после заживления выглядят натурально, не вызывают ощущения инородного тела и не мешают речи.

История дентальной имплантации насчитывает уже не одну сотню лет, перед специалистами до сих пор остро стоит вопрос успешности этой процедуры. При всей высокотехнологичности современных имплантатов отсутствие отторжения достигается не в 100 % случаев [3]. Одним из важнейших компонентов удачной установки имплантата является полная остеоинтеграция и возникновение полноценной системы «имплантат-костная

ткань». Важно знать и понимать процессы, происходящие в этой системе на молекулярном и клеточном уровнях. Многие из них уже исследованы, но источник обобщенных знаний на эту тему отсутствует.

В перспективе, следует изучить возможность воздействия на процесс остеоинтеграции путем изменения экспрессии или супрессии отдельных сигнальных молекул, подробное описание действия на остеогенные клетки которых изложен ниже.

Целью работы стоит представление относительно полной структурированной информации о воздействии сигнальных белковых молекул на остеогенные клетки в виде функциональной модели.

Материалы и методы исследования.

Для создания представленной функциональной модели был осуществлен биоинформационный поиск в отечественных и зарубежных источниках литературы, использовались открытые и доступные ресурсы: PubMed, PubMedCentral, PDB, GeneBank, UniProtKB, НЭБ РИНЦ. Проведен сравнительный анализ статей за последние 10 лет, в которых с использованием наиболее точных современных методов было изучено влияние разных белковых сигнальных молекул на остеогенные клетки, обеспечивающие процесс остеоинтеграции. На основе наиболее полных и адекватных источников была составлена функциональная схема с подробным описанием действия каждой сигнальной молекулы в каждом подпроцессе остеоинтеграции.

В данной функциональной модели показаны основные молекулярные участники, которые запускают ответные реакции остеогенных клеток. Так же отражены подпроцессы – составляющие части единого процесса остеоинтеграции:

- дифференцировка и пролиферация остеобластов;
- дифференцировка и пролиферация остеокластов;
- синтез и минерализация экстрацеллюлярного матрикса кости;
- резорбция экстрацеллюлярного матрикса кости.

Каждый из этих процессов запускается под действием факторов, которые взаимодействуют с определенными рецепторами на поверхности остеогенных клеток.

Результаты

Все представленные белки регулируют происходящие в кости процессы и составляют общую систему, контроль над которой позволит более эффективно внедрять дентальные имплантаты. В общем, целостность и правильное функционирование кости зависит от баланса между двумя типами клеток, участвующих в процессе ремоделирования кости – остеобластов и остеокластов. Первые формируют кости, вторые – резорбируют. В рамках представленной темы следует подробнее рассмотреть такие основные процессы, как дифференцировка и пролиферация остеобластов и остеокластов, а также синтез, минерализацию и резорбцию экстрацеллюлярного матрикса кости.

В процессе дифференцировки и пролиферации остеобластов участвуют такие белки, как трансформирующий фактор роста (TGF- β), костные морфогенетические белки (BMP-2, BMP-5, BMP-7), факторы роста фибробластов (FGF-1, FGF-2, FGF-23), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), а также фибриноген и фибронектин (см. рисунок) [1].

Ауто- и паракринная стимуляция белком TGF- β в целом важна для поддержания и размножения мезенхимальных прогениторных клеток, предшествующих остеобластам. Известно, что изоформы TGF- β и их рецепторы (I типа: TGF β R1 и ALK5; II типа: TGF β R2 и Tgfr2), играют важную роль в эндохондральном и внутримембранозном окостенении. TGF- β посредством селективных путей MAPK и Smad2/3 и в связке с PTH, Wnt и BMP передает сигнал, чем способствует пролиферации остеопрогениторов и их ранней дифференцировке в остеобласты [2].

BMP – многофункциональные ростовые факторы, принадлежащие к суперсемейству β -трансформирующего фактора роста – действуют на рецепторы клеточной мембраны и играют значительную роль в регулировании роста, дифференцирования и апоптоза различных типов клеток, в том числе и остеобластов. Во организме они поддерживают процесс костеобразования. BMP-2 значительно увеличивает остеокальцин, а его кратковременная экспрессия необходима и достаточна для необратимой индукции формирования кости. BMP2

нетические исследования *in vivo* с использованием модели *Ptx1-cre* показали, что отсутствие локально продуцируемого BMP-7 не влияет на постнатальный рост конечности и поддержание костной массы, указывая на то, что другие представители семейства BMP, присутствующие во взрослой кости, достаточны для компенсации отсутствия BMP-7 [2].

Сигналы семейства FGF, с избыточной передачей сигналов цитокинов меньшим количеством рецепторов, регулируют формирование кости и активно индуцируют дифференцировку остеобластов. FGF обычно связаны с гепарином: две или более молекулы необходимы для активации димерных рецепторов [16]. FGF-2, например, имеет 2 изоформы с высокой (HMWFGF2) и низкой (LMWFGF2) молекулярными массами. LMWFGF2 способствует минерализации костей, действуя локально для увеличения пролиферации и дифференцировки остеобластов. Действию LMWFGF2 противостоит изоформа HMWFGF2, которая функционирует в ядре как активатор транскрипции в комплексе с FGFR1. Основным эффектом HMWFGF2 заключается в экспрессии генов ингибиторов минерализации: FGF23 и *Sost*. LMWFGF2 стимулирует экспрессию BMP2 и может выполнять синергетические функции во время активации линии остеобластных клеток [5].

Инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) увеличивает экспрессию коллагена I типа через посттранскрипционный и трансляционно-зависимый механизм, включающий передачу сигналов PI3K / Akt / p70S6k. В результате этого увеличивается скорость синтеза коллагена и его внеклеточного накопления. Таким образом, IGF-1 участвует как в дифференцировке и пролиферации остеобластов, так и в синтезе и минерализации экстрацеллюлярного матрикса кости [10].

Фибриноген опосредует значительный потенциал остеиндукции. Фибриноген связывается с поверхностным интегрином ($\alpha 9\beta 1$) для экспрессии гена *RUNX2* через сигнальный путь SMAD1/5/8. Сигнальная ось фибриноген- $\alpha 9\beta 1$ -SMAD1/5/8-RUNX2 может эффективно индуцировать остеогенную дифференцировку. Индуцированные фибриногеном остеогенные клетки сохраняют способность экспрессировать типичные зрелые остеобластные маркеры [7].

Фибронектин обладает двумя изоформами: изоформа, характеризующаяся наличием экстрадомена А, активирует интегрин $\alpha 4\beta 1$ и усиливает дифференцировку остеобластов, а изоформа, содержащая экстрадомен В, усиливает связывание фибронектина через последовательность RGD с $\beta 3$ -содержащим интегрином, что приводит к увеличению минерализации и дифференциации остеобластов [8].

В процессе дифференцировки и пролиферации остеокластов участвует фактор некроза опухоли (TNF- α). TNF- α известен как ингибитор дифференцировки остеобластов (хотя при некоторых обстоятельствах он может индуцировать и остеобластогенез) и активатор остеокластогенеза. TNF- α передает сигналы через NF- κ B и митоген-активируемые протеинкиназы (MAPK). Активация остеокластов приводит к чрезмерной системной и локальной потере костной массы [15]. TNF- α также вызывает экспрессию маркеров транскрипции TRAIL и OPG. TRAIL (TNF-связанный апоптоз-индуцирующий лиганд) индуцирует апоптоз, связываясь с рецепторами смерти TRAIL-R1 и -R2 [13]. OPG (остеопротегерин) участвует в устойчивости к TRAIL-индуцированному апоптозу в злокачественных клетках.

В процессе синтеза и минерализации экстрацеллюлярного матрикса кости участвуют белки группы BMP и инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), роль которых в данном процессе уже была рассмотрена выше.

В процессе резорбции экстрацеллюлярного матрикса кости участвуют белки интерлейкины (1 α , 1 β , 4, 6, 10), интерферон γ (IFN- γ), фибриноген, фибронектин, витронектин и простогландин E2.

IL-1 представляет собой мощный цитокин, который может вызывать эрозию кости в местах воспаления посредством активации остеокластов [21]. IL-1 индуцирует остеокласт-специфическую экспрессию генов посредством активации MITF, таким образом активируя зрелые остеокласты, тем самым усиливая резорбцию кости. IL-6 усиливает остеокластную опосредованную остеокластическую дифференцировку путем активации JAK2 и RANKL [9]. IL-4 и IL-10 ингибируют остеокластогенез, тем самым играя роль в модуляции потери костной массы при воспа-

лительных заболеваниях, оказывая взаимное действие на дифференцировку остеокластов и макрофагов от их общего предшественника [18]. Во всех процессах образуется специфические маркеры резорбции: тартрат-резистентная кислая фосфатаза (ACP-5), высвобождаемая остеокластами во время резорбции кости [11], матриксная металлопротеиназа 9 (Mmp9), катепсин К (Ctsk) [19].

Действие интерферона γ обладает некой двойственностью. С одной стороны, IFN- γ подавляет остеокластогенез за счет дегградации фактора β , связанного с рецептором фактора некроза опухолевого белка адаптера RANK (TRAF6) и индукции апоптоза взаимодействием лиганда Fas-Fas. С другой, IFN- γ стимулирует антиген-зависимую активацию Т-клеток и продукцию остеокластогенных факторов RANKL и TNF- α . Однако, *in vivo* суммарный эффект этих двух противоположных качеств IFN- γ смещен в сторону ускорения резорбции кости [17].

Исследования *in vitro* показали, что имобилизованный фибриноген может усиливать дифференцировку моноцитов в остеокласты, специализированную воспалительную клетку, которая индуцирует резорбцию кости, опосредованную RANK / RANKL [12].

Фибронектин активирует интегрин $\alpha\upsilon\beta3$, необходимый в остеокластах для образования актиновых колец *in vitro* и раздраженных мембран *in vivo*. Тем самым фибронектин контролирует правильность резорбции кости, ингибируя ее [8].

Основной производный от витронектина пептид (VnP-16) ингибирует резорбцию кости, ограничивая JNK-c-Fos-NFATc1-индуцированную дифференцировку остеокластов и $\alpha\upsilon\beta3$ интегрин-c-Src-PYK2-опосредованная резорбтивная функция [4].

Простагландин E2 (PGE2) вырабатывается в кости в основном остеобластами и стимулирует резорбцию кости [14], играя важную роль в развитии TRAP-положительных остеокластов [20].

Заключение. Составленная функциональная модель дает понимание основных молекулярных и клеточных процессов остеоинтеграции, а представленная информация позволяет более глубоко изучить их. На основе собранных здесь данных, при последую-

щих исследованиях можно будет прогнозировать и, возможно, улучшать успешность, качество и интенсивность остеоинтеграции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Морфологические особенности остеоинтеграции при использовании титановых имплантатов с биоактивным покрытием и рекомбинантного костного морфогенетического белка / В. В. Новочадов, Н. М. Гайфуллин, А. С. Карягина [и др.] // *Морфология*. – 2016. – Т. 149, № 1. – С. 77–84.
2. Новочадов, В. В. Модели управления в дентальной имплантологии. / В. В. Новочадов, А. О. Зекий, А. А. Широкий // *Управление развитием крупномасштабных систем*. – 2018. – С. 475–478.
3. Остеоинтеграция имплантатов с биоактивной поверхностью, модифицированной напылением хитозана в эксперименте у крыс / В. В. Новочадов, Н. М. Гайфуллин, Д. А. Залевский [и др.] // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. – 2013. – Т. 1, № 2. – С. 30–35. – DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ2013230-35>.
4. A vitronectin-derived peptide reverses ovariectomy-induced bone loss via regulation of osteoblast and osteoclast differentiation / S. K. Min, H. K. Kang, S. Y. Jung [et al.] // *Cell death and differentiation*. – 2018. – Vol. 25, № 2. – P. 268–281. – DOI: <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.153>.
5. Coffin, J. D. Fibroblast Growth Factor 2 and Its Receptors in Bone Biology and Disease / J. D. Coffin, C. Homer-Bouthiette, M. M. Hurley // *Journal of the Endocrine Society*. – 2018. – Vol. 7, № 2. – P. 657–671. – DOI: <https://doi.org/10.1210/js.2018-00105>.
6. Fibrin Glue/Fibronectin/Heparin-Based Delivery System of BMP2 Induces Osteogenesis in MC3T3-E1 Cells and Bone Formation in Rat Calvarial Critical-Sized Defects / Q. A. S. Wang, Q. He, H. Ten [et al.] // *ACS Appl Mater Interfaces*. – 2020. – Vol. 12, № 11. – P. 13400–13410. – DOI: <https://doi.org/10.1021/acsami.0c01371>.
7. Fibrinogen Induces RUNX2 Activity and Osteogenic Development from Human Pluripotent Stem Cells / F. Kidwai, J. Edwards, L. Zou [et al.] // *Stem cells*. – 2016. – Vol. 34, № 8. – P. 2079–2089. – DOI: <https://doi.org/10.1002/stem.2427>.
8. Fibronectins containing extradomain A or B enhance osteoblast differentiation via distinct integrins. / C. Sens, K. Huck, S. Pettera [et al.] // *The Journal of biological chemistry*. – 2017. – Vol. 292, № 19. – P. 7745–7760. – DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.739987>.
9. IL-6 Enhances Osteocyte-Mediated Osteoclastogenesis by Promoting JAK2 and RANKL Activity *In Vitro* / Q. Wu, X. Zhou, D. Huang [et al.] /

/ Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology. – 2017. – Vol. 41, № 4. – P. 1360–1369. – DOI: <https://doi.org/10.1159/000465455>.

10. Insulin-like growth factor-1 increases synthesis of collagen type I via induction of the mRNA-binding protein LARP6 expression and binding to the 5' stem-loop of COL1a1 and COL1a2 mRNA / C. D. Blackstock, Y. Higashi, S. Sukhanov [et al.] // *The Journal of biological chemistry*. – 2014. – Vol. 289, № 11. – P. 7264–7274. – DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.518951>.

11. Kirstein, B. Secretion of tartrate-resistant acid phosphatase by osteoclasts correlates with resorptive behavior / B. Kirstein, T. J. Chambers, K. Fuller // *Journal of cellular biochemistry*. – 2006. – Vol. 98, № 5. – P. 1085–1094. – DOI: <https://doi.org/10.1002/jcb.20835>.

12. Luyendyk, J. P. The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation / J. P. Luyendyk, J. G. Schoenecker, M. J. Flick // *Blood*. – 2019. – Vol. 133, № 6. – P. 511–520. – DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-07-818211>.

13. Modulation of tumor necrosis factor related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) receptors in a human osteoclast model in vitro / S. McManus, E. Chamoux, M. Bisson [et al.] // *Apoptosis*. – 2011. – Vol. 17, № 2. – P. 121–131. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s10495-011-0662-5>.

14. Ohshiba, T. Role of prostaglandin E produced by osteoblasts in osteolysis due to bone metastasis / T. Ohshiba, C. Miyaura, A. Ito // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2003. – Vol. 300, № 4. – P. 957–964. – DOI: [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(02\)02937-6](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(02)02937-6).

15. Osta, B. Classical and Paradoxical Effects of TNF- α on Bone Homeostasis / B. Osta, G. Benedetti, P. Miossec // *Frontiers in immunology*. – 2014. – Vol. 5, № 48. – P. 1–9. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00048>.

16. Osteoblast Differentiation and Bone Matrix Formation In Vivo and In Vitro / H. C. Blair, Q. C. Larrouture, Y. Li [et al.] // *Tissue engineering*. – 2017. – Vol. 2, № 23. – P. 268–280. – DOI: <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2016.0454>.

17. Osteoclast-Primed Foxp3⁺ CD8 T Cells Induce T-bet, Eomesodermin, and IFN- γ To Regulate Bone Resorption / E. V. Shashkova, J. Trivedi, A. B. Cline-Smith [et al.] // *Journal of immunology*. – 2016. – Vol. 197, № 3. – P. 726–735. – DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600253>.

18. Owens, J. M. IL-10 modulates formation of osteoclasts in murine hemopoietic cultures / J. M. Owens, A. C. Gallagher, T. J. Chambers // *Journal of immunology*. – 1996. – Vol. 157, № 2. – P. 936–940. – DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/181849>.

19. Palmitoleic Acid Inhibits RANKL-Induced Osteoclastogenesis and Bone Resorption by Suppressing NF- κ B and MAPK Signalling Pathways. / B. van Heerden, A. Kasonga, M.C. Kruger [et al.] // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9, № 5. – P. 441. – DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9050441>.

20. Raisz, L.G. Prostaglandins and bone: physiology and pathophysiology / L.G. Raisz // *Osteoarthritis and cartilage*. – 1999. – Vol. 7, № 4. – P. 419–421. – DOI: <https://doi.org/10.1053/joca.1998.0230>.

21. The mechanism of osteoclast differentiation induced by IL-1 / J. H. Kim, H. M. Jin, K. Kim [et al.] // *Journal of immunology*. – 2009. – Vol. 183, № 3. – P. 1862–1870. – DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803007>.

REFERENCES

1. Novochadov V.V., Gaifullin N.M., Kariagina A.S. et al. Morfologicheskie osobennosti osteointegratsii pri ispolzovanii titanovykh implatov s bioaktivnym pokrytiem i rekombinantnogo kostnogo morfogeneticheskogo belka [Morphological Characteristics of Osseointegration Afterapplication of Titanium Implants with Bioactive Coating and Recombinant Bone Morphogenetic Protein]. *Morfologiya* [Morphology], 2016, vol. 149, no. 1, pp. 77-84.

2. Novochadov V.V., Zekii A.O., Shirokii A.A. Modeli upravleniia v dentalnoi implatologii [Management Models in Dental Implantology]. *Upravlenie razvitiem krupnomasshtabnykh sistem*, 2018, pp. 475-478.

3. Novochadov V.V., Gaifullin N.M., Zalevskii D.A. et al. Osteointegratsiia implantatov s bioaktivnoi poverkhnosti, modifitsirovannoi napyleniem khitozana v eksperimente u kryss [The Chitosan-Coated Implants with Bioactive Surface Demonstrate Improved Characteristics of Osseointegration in Rats]. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova* [I.P.Pavlov Russian Medical Biological Herald], 2013, vol. 1, no. 2, pp. 30-35. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ2013230-35>.

4. Min S.K., Kang, H.K., Jung, S.Y. et al. A Vitronectin-Derived Peptide Reverses Ovariectomy-Induced Bone Loss Via Regulation of Osteoblast and Osteoclast Differentiation. *Cell Death and Differentiation*, 2018, vol. 25, no. 2, pp. 268-281. DOI: <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.153>.

5. Coffin J.D., Homer-Bouthiette C., Hurley M.M. Fibroblast Growth Factor 2 and Its Receptors in Bone Biology and Disease. *Journal of the Endocrine Society*, 2018, vol. 7, no. 2, pp. 657-671. DOI: <https://doi.org/10.1210/js.2018-00105>.

6. Wang Q.A.S., He Q., Ten H. et al. Fibrin Glue/Fibronectin/Heparin-Based Delivery System of BMP2 Induces Osteogenesis in MC3T3-E1 Cells and Bone Formation in Rat Calvarial Critical-Sized Defects. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, vol. 12, no. 11, pp. 13400-13410. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsami.0c01371>.
7. Kidwai F., Edwards J., Zou L. et al. Fibrinogen Induces RUNX2 Activity and Osteogenic Development from Human Pluripotent Stem Cells. *Stem Cells*, 2016, vol. 34, no. 8, pp. 2079-2089. DOI: <https://doi.org/10.1002/stem.2427>.
8. Sens C., Huck K., Pettera S. et al. Fibronectins Containing Extradomain A or B Enhance Osteoblast Differentiation via Distinct Integrins. *The Journal of Biological Chemistry*, 2017, vol. 292, no. 19, pp. 7745-7760. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.739987>.
9. Wu Q., Zhou X., Huang D. et al. IL-6 Enhances Osteocyte-Mediated Osteoclastogenesis by Promoting JAK2 and RANKL Activity In Vitro. *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*, 2017, vol. 41, no. 4, pp. 1360-1369. DOI: <https://doi.org/10.1159/000465455>.
10. Blackstock C.D., Higashi Y., Sukhanov S. et al. Insulin-Like Growth Factor-1 Increases Synthesis of Collagen Type I Via Induction of the mRNA-Binding Protein LARP6 Expression and Binding to the 5' Stem-Loop of COL1a1 and COL1a2 mRNA. *The Journal of Biological Chemistry*, 2014, vol. 289, no. 11, pp. 7264-7274. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.518951>.
11. Kirstein B., Chambers T.J., Fuller K. Secretion of Tartrate-Resistant Acid Phosphatase by Osteoclasts Correlates with Resorptive Behavior. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2006, vol. 98, no. 5, pp. 1085-1094. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcb.20835>.
12. Luyendyk J.P., Schoenecker J.G., Flick M.J. The Multifaceted Role of Fibrinogen in Tissue Injury and Inflammation. *Blood*, 2019, vol. 133, no. 6, pp. 511-520. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-07-818211>.
13. McManus S., Chamoux E., Bisson M. et al. Modulation of Tumor Necrosis Factor Related Apoptosis-Inducing Ligand (TRAIL) Receptors in a Human Osteoclast Model In Vitro. *Apoptosis*, 2011, vol. 17, no. 2, pp. 121-131. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10495-011-0662-5>.
14. Ohshiba T., Miyaura C., Ito A. Role of Prostaglandin E Produced by Osteoblasts in Osteolysis due to Bone Metastasis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2003, vol. 300, no. 4, pp. 957-964. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(02\)02937-6](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(02)02937-6).
15. Osta B., Benedetti G., Miossec P. Classical and Paradoxical Effects of TNF- α on Bone Homeostasis. *Frontiers in Immunology*, 2014, vol. 5, no. 48, pp. 1-9. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00048>.
16. Blair H.C., Larrouture Q.C., Li Y. et al. Osteoblast Differentiation and Bone Matrix Formation In Vivo and In Vitro. *Tissue Engineering*, 2017, vol. 2, no. 23, pp. 268-280. DOI: <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2016.0454>.
17. Shashkova E.V., Trivedi J., Cline-Smith A.B. et al. Osteoclast-Primed Foxp3+ CD8 T Cells Induce Tbet, Eomesodermin, and IFN- γ To Regulate Bone Resorption. *Journal of Immunology*, 2016, vol. 197, no. 3, pp. 726-735. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600253>.
18. Owens J.M., Gallagher A.C., Chambers T.J. IL-10 Modulates Formation of Osteoclasts in Murine Hemopoietic Cultures. *Journal of Immunology*, 1996, vol. 157, no. 2, pp. 936-940. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/181849>.
19. Van Heerden B., Kasonga A., Kruger M.C. et al. Palmitoleic Acid Inhibits RANKL-Induced Osteoclastogenesis and Bone Resorption by Suppressing NF- κ B and MAPK Signalling Pathways. *Nutrients*, 2017, vol. 9, no. 5, p. 441. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9050441>.
20. Raisz L.G. Prostaglandins and Bone: Physiology and Pathophysiology. *Osteoarthritis and Cartilage*, 1999, vol. 7, no. 4, pp. 419-421. DOI: <https://doi.org/10.1053/joca.1998.0230>.
21. Kim J.H., Jin H.M., Kim K. et al. The Mechanism of Osteoclast Differentiation Induced by IL-1. *Journal of Immunology*, 2009, vol. 183, no. 3, pp. 1862-1870. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803007>.

Information About the Authors

Sergey R. Baranov, Student, Department of Bioengineering and Bioinformatics, Volgograd State University, Prosp. Universitetsky, 100, 400062 Volgograd, Russian Federation, Bsr140900@gmail.com

Tatyana S. Lyzo, Student, Department of Bioengineering and Bioinformatics, Volgograd State University, Prosp. Universitetsky, 100, 400062 Volgograd, Russian Federation, fkbcf-fkbcf@inbox.ru

Anastasia A. Korchagina, Student, Department of Bioengineering and Bioinformatics, Volgograd State University, Prosp. Universitetsky, 100, 400062 Volgograd, Russian Federation, nastya.korchagina09@gmail.com

Anna S. Krylova, Postgraduate Student, Department of Bioengineering and Bioinformatics, Volgograd State University, Prosp. Universitetsky, 100, 400062 Volgograd, Russian Federation, krylova.volsu@mail.ru

Информация об авторах

Сергей Романович Баранов, студент кафедры биоинженерии и биоинформатики, Волгоградский государственный университет, просп. Университетский, 100, 400062 г. Волгоград, Российская Федерация, Bsr140900@gmail.com

Татьяна Сергеевна Лызо, студент кафедры биоинженерии и биоинформатики, Волгоградский государственный университет, просп. Университетский, 100, 400062 г. Волгоград, Российская Федерация, fkbcf-fkbcf@inbox.ru

Анастасия Александровна Корчагина, студент кафедры биоинженерии и биоинформатики, Волгоградский государственный университет, просп. Университетский, 100, 400062 г. Волгоград, Российская Федерация, nastya.korchagina09@gmail.com.

Анна Сергеевна Крылова, аспирант кафедры биоинженерии и биоинформатики, Волгоградский государственный университет, просп. Университетский, 100, 400062 г. Волгоград, Российская Федерация, krylova.volsu@mail.ru