УДК 611.018.4:577.21
DOI https://doi.org/10.35220/2523-420X/2025.3.24

***Д.В. Величко,***
*аспірант,*
*Одеський національний медичний університет,*
*Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна,*
*індекс 65082*

***М.Т. Христова,***
*кандидат медичних наук, доцент,*
*Одеський національний медичний університет,*
*Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна,*
*індекс 65082*

***В.В. Вальда,***
*кандидат медичних наук, доцент, Одеський національний медичний університет,*
*Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна,*
*індекс 65082*
*volodymyr.valda@onmedu.edu.ua*

***В.П. Мазур,***
*асистент,*
*Одеський національний медичний університет,*
*Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна,*
*індекс 65082*

***О.С. Дорогіна,***
*доктор філософії,*
*асистент кафедри хірургічної стоматології,*
*імплантології та пародонтології,*
*Дніпровський державний медичний університет,*
*вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, індекс 49044*

# СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕНЕТИЧНИХ ДЕТЕРМІНАНТ ТРАВМАТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ТА РЕГЕНЕРАЦІЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

*Травматичні ушкодження кісткової тканини у дорослих осіб – наслідок мультифакторної взаємодії механічних, запальних та генетично детермінованих чинників. Дисбаланс осі RANKL / RANK / OPG, гіперекспресія прозапальних цитокінів TNF-α та IL-6, а також недостатній VEGF-опосередкований ангіогенез спричиняють патологічну резорбцію, затримку ремоделювання та формування післятравматичних ускладнень. Попри наявність антирезорбтивних антитіл, селективних модуляторів естрогенових рецепторів і тканинно-інженерних підходів, уніфіковані персоналізовані протоколи профілактики й лікування залишаються недоопрацьованими.* ***Метою дослідження*** *було систематизувати сучасні клініко-експериментальні дані щодо ролі генетичних детермінант (TNFSF11, TNFRSF11A/B, VEGFA, TNF, IL6) у розвитку травматичних ускладнень та процесах регенерації кісткової тканини з метою виокремлення ефективних і безпечних молекулярних мішеней терапії.* ***Матеріали та методи.*** *Проведено цільовий наративний огляд літератури (2005–2025 рр.) згідно з PRISMA-ScR. Пошук здійснено у PubMed, Scopus, Web of Science, Embase та Google Scholar. До аналізу включено 65 джерел, що відповідали критеріям релевантності (експериментальні моделі переломів, генетичні асоціативні дослідження, клінічні випробування антирезорбтивних і проангіогенних засобів; вибірка – дорослі ≥ 18 р.). Оцінювали дизайн, молекулярні втручання, морфометричні та клінічні кінцеві точки (щільність кістки, частка запізнілих зрощень, швидкість закриття дефекту).* ***Результати дослідження.*** *У щурячій моделі остеопоротичних переломів ралоксифен підвищував мінеральну щільність кістки та експресію OPG у 1,4 рази, водночас знижуючи рівні RANKL і RANK у 1,3 рази ($P < 0,05$), що забезпечувало повне рентгенологічне зрощення через 4 тижні. У кроликів із дефектом щелепної кістки імплантація композиту PEK-BBC/VEGF сприяла формуванню зрілих трабекул і збільшувала експресію VEGF у 2,8 рази порівняно з моделлю ($P < 0,01$) із 75 % закриттям дефекту на 16-му тижні. Генотипи TNFSF11*G / G та TNF-308A асоціювалися з удвічі вищим ризиком сповільненого зрощення, тоді як носії VEGFA-936C демонстрували прискорений остеогенез. Блокатори TNF-α (інфліксимаб, адалімумаб) знижували швидкість перипротезної остеолізи на 28 % та частоту ревізійних операцій у хворих із ревматоїдним артритом ($P < 0,05$).* ***Висновки.*** *Генетична стратифікація пацієнтів за поліморфізмами TNFSF11, TNFRSF11A/B, VEGFA, TNF та IL6 у поєднанні з таргетною антирезорбтивною, протизапальною й проангіогенною терапією дозволяє мінімізувати ризик післятравматичних ускладнень і оптимізує репаративний остеогенез. Подальші проспективні, рандомізовані дослідження необхідні для стандартизації персоналізованих протоколів та оцінки довгострокової безпеки мультикомпонентних підходів.*

***Ключові слова:*** *RANKL; VEGF; TNF-α; IL-6; кісткова тканина; регенерація; стоматологія; травматичні ускладнення; молекулярна генетика.*

***D.V. Velichko,***
*Postgraduate Student,*
*Odesa National Medical University,*
*2 Valikhovsky lane, Odesa, Ukraine, postal code 65082*

***M.T. Khrystova,***
*Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,*
*Odesa National Medical University,*
*2 Valikhovsky lane, Odesa, Ukraine, postal code 65082*

***V.V. Valda,***
*Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,*
*Odesa National Medical University,*
*2 Valikhovsky lane, Odesa, Ukraine, postal code 65082*
*volodymyr.valda@onmedu.edu.ua*

***V.P. Mazur,***
*Assistant,*
*Odesa National Medical University,*
*2 Valikhovsky lane, Odesa, Ukraine, postal code 65082*

*© Д.В. Величко, М.Т. Христова, В.В. Вальда, В.П. Мазур, О.С. Дорогіна, 2025*

***O.S. Dorohina,***
*Doctor of Phylosophy, Assistant Professors of the Surgical Dentistry Departament, Department of Implantology, Dnipro State Medical University, 9 Vernadskogo street, Dnipro, Ukraine, postal code 49044*

## CURRENT INSIGHTS INTO THE GENETIC DETERMINANTS OF TRAUMATIC COMPLICATIONS AND BONE-TISSUE REGENERATION

*Traumatic injuries of bone tissue in adults result from a multifactorial interaction of mechanical, inflammatory, and genetically determined factors. Imbalance within the RANKL / RANK / OPG axis, hyper-expression of the pro-inflammatory cytokines TNF-α and IL-6, and insufficient VEGF-mediated angiogenesis provoke pathological resorption, delayed remodelling, and the development of post-traumatic complications. Although anti-resorptive antibodies, selective oestrogen-receptor modulators, and tissue-engineering approaches are available, unified personalised protocols for prevention and treatment remain under-developed.* ***The purpose of the study*** *was to systematise contemporary clinical and experimental evidence concerning the role of genetic determinants (TNFSF11, TNFRSF11A/B, VEGFA, TNF, IL6) in the emergence of traumatic complications and in bone-tissue regeneration, with the aim of identifying effective and safe molecular therapeutic targets.* ***Materials and methods.*** *A targeted narrative review (2005–2025) was conducted in accordance with PRISMA-ScR. Searches were performed in PubMed, Scopus, Web of Science, Embase, and Google Scholar. Sixty-five sources met the inclusion criteria (fracture models, genetic association studies, clinical trials of anti-resorptive and pro-angiogenic agents; adult population ≥ 18 years). Study design, molecular interventions, and morphometric and clinical end-points (bone mineral density, incidence of delayed union, rate of defect closure) were assessed.* ***Research results.*** *In a rat model of osteoporotic fractures, raloxifene increased bone mineral density and OPG expression 1.4-fold while reducing RANKL and RANK levels 1.3-fold ($P < 0.05$), achieving complete radiological union after 4 weeks. In rabbits with mandibular bone defects, implantation of a PEK-BBC/VEGF composite promoted mature trabecular formation and elevated VEGF expression 2.8-fold versus controls ($P < 0.01$), with 75 % defect closure by week 16. The TNFSF11*G/G and TNF-308A genotypes were associated with a two-fold higher risk of delayed union, whereas carriers of VEGFA-936C exhibited accelerated osteogenesis. TNF-α blockers (infliximab, adalimumab) reduced the rate of periprosthetic osteolysis by 28 % and the frequency of revision surgery in patients with rheumatoid arthritis ($P < 0.05$).* ***Conclusions.*** *Genetic stratification of patients according to TNFSF11, TNFRSF11A/B, VEGFA, TNF, and IL6 polymorphisms, combined with targeted anti-resorptive, anti-inflammatory, and pro-angiogenic therapy, minimises the risk of post-traumatic complications and optimises reparative osteogenesis. Further prospective randomised studies are required to standardise personalised protocols and to evaluate the long-term safety of multi-component approaches.*

***Key words:*** *RANKL; VEGF; TNF-α; IL-6; bone tissue; regeneration; dentistry; traumatic complications; molecular genetics.*

Травматичні ушкодження кісткової тканини – поширена причина тимчасової чи стійкої втрати працездатності, а подекуди й формування тяжких ортопедичних ускладнень. Ефективність репаративного остеогенезу визначається багатофакторним балансом між резорбцією й новоутворенням кістки, який тонко регулюється генетично детермінованими цитокіново-сигнальними каскадами [1–11]. Ключове місце у цій мережі посідає система RANKL/RANK/OPG: активація RANKL індукує остеокластогенез, тоді як ендогенний антагоніст – остеопротегерин – гальмує резорбцію кістки; дисбаланс компонентів осі асоціюється з остеопетрозом, хворобою Педжета та іншими патологіями [12–14].

Паралельно з RANKL-опосередкованими механізмами, на перебіг посттравматичної регенерації суттєво впливають чинники ангіогенезу (VEGF) [25–30] та прозапальні цитокіни TNF-α і IL-6, які через транс- і цис-сигналізацію модулюють активність остеокластів та остеобластів [31–65]. Отже, сучасний погляд на проблематику потребує інтеграції генетичних, імунобіологічних і біомеханічних аспектів, що відкриває перспективи персоналізованих підходів до профілактики й терапії травматичних ускладнень скелета.

Накопичені клініко-експериментальні дані свідчать про можливість фармакологічного впливу на зазначені молекулярні ланки – від антирезорбтивних антитіл до біоінженерних систем контрольованої доставки цитокінів [15–24, 30]. Водночас у літературі бракує комплексних аналітичних узагальнень, що концентрували б увагу саме на генетичних детермінантах післятравматичної остеорегенерації та їх потенціалі як мішеней таргетної терапії.

**Метою** огляду було систематизувати й критично оцінити сучасні дані щодо участі генетично зумовлених сигнальних шляхів RANKL/RANK/OPG, VEGF, TNF-α та IL-6 у розвитку травматичних ускладнень і процесах регенерації кісткової тканини з позицій доказової медицини.

**Матеріал та методи дослідження.** Для проведення дослідження було здійснено пошук наукових публікацій, що висвітлюють роль принаймні одного з аналізованих генів/цитокінів у травматичних ушкодженнях або регенерації кістки, за допомогою електронних баз даних, таких як Web of Science, Scopus, PubMed

та Google Scholar. Ключові фрази для пошуку були визначені як «RANKL», «TNFSF11», «RANK», «osteoprotegerin», «VEGF», «TNF-α», «IL-6», «bone regeneration», «traumatic bone complications», «gene polymorphism», «cytokine signaling». Пошукові запити формувалися українською та англійською мовами. Більшість публікацій, які були включені до дослідження, датувалися останніми 10 роками, але також було розглянуто деякі публікації з більш пізніми датами. Оцінка релевантності проводилася на основі назви, резюме та повного тексту публікацій, щоб виключити ті, що не відповідали темі дослідження або були недоступні.

**Результати та їх обговорення.** Відомо, що наявність запалення в кісткових тканинах сприяє резорбційним процесам в них [1-11].

Активатор рецептора ліганду NF-κB (RANK) (RANKL) індукує диференціацію клітин лінії моноцитів/макрофагів у клітини, що резорбують кістку, які називаються остеокластами. Оскільки аномалії RANKL, його сигнального рецептора RANK або рецептора-приманки остеопротегерину (OPG) призводять до захворювань кісток, таких як остеопетроз, система RANKL/RANK/OPG є важливою для резорбції кістки [12-14].

Як молекула надродини TNF, RANKL утворює гомотример і зв'язується з його рецепторами. RANK і OPG діють як мономер і гомодимер відповідно. Кристалічні структури комплексу RANK–RANKL і OPG–RANKL були розділені з роздільною здатністю 2,7 Å. Ген RANKL людини (символ гена: TNFSF11) розташований на хромосомі 13 (13q14.11) і кодує глікопротеїн із 317 амінокислотами. RANKL є трансмембранним білком II типу з позаклітинним доменом на карбоксикінці. Цей ектодомен розщеплюється ферментами, такими як металопротеїнази матриці, і вивільняється в позаклітинне середовище у вигляді розчинного RANKL. Як мембранно-зв'язаний, так і розчинний RANKL зв'язуються з RANK, але перший здається більш функціонально значущим, ніж останній (див. нижче). Кістка проходить цикл остеокластичної резорбції кістки та остеобластного утворення кістки, тобто процес ремоделювання кістки. Остеокласт – це велика багатоядерна клітина, яка руйнує кістковий матрикс за допомогою кислоти та каталітичних ферментів. Остеокласти утворюються з клітин лінії моноцитів/макрофагів шляхом стимуляції необхідним для остеокластогенезу цитокіном RANKL. У кістковій тканині RANKL експресується кількома типами клітин, включаючи остеобласти, остеоцити та імунні клітини. Серед цих клітин експресія RANKL вища в остеобластах і остеоцитах. Згідно експериментальних досліджень, у новонароджених або молодих мишей у період росту гіпертрофовані хондроцити в ростовій пластині та остеобласти є основними джерелами RANKL, а у старших мишей остеоцити більше сприяють експресії RANKL. RANKL зв'язується з відповідним рецептором RANK, таким чином індукуючи подальші остеокластогенні сигнали. Через свою важливу роль у остеокластогенезі дисрегуляція передачі сигналів RANKL призводить до надмірної або порушеної резорбції кісток, а певні терапевтичні втручання в таку дисрегуляцію сигналів виявилися ефективними при лікуванні захворювань кісток. Мутації в генах, що кодують RANKL, RANK і OPG, призводять до спадкових захворювань кісток у людини, таких як аутосомно-рецесивний остеопетроз (ARO), сімейна форма хвороби Педжета з раннім початком кісток (PDB2), сімейний експанзильний остеоліз (FEO), розширена скелетна гіперфосфатазія (ESH), паностозна розширена кісткова хвороба (PEBD) та ювенільна хвороба Педжета (JPD, або ідіопатична гіперфосфатазія, IH). Механічне навантаження на кістку зберігає її морфологію, кількість і якість. Ортодонтична сила, прикладена до зубів, викликає ремоделювання альвеолярної кістки, щоб вибрані зуби рухалися до цільового призначення. Під час такого ремоделювання альвеолярної кістки остеоцити функціонують як основне джерело RANKL. Таким чином, умови розвантаження та навантаження можуть індукувати остеокластичну резорбцію кістки, яка опосередковується збільшенням RANKL остеоцитів (рис. 1) [15-24].

В роботі [15] досліджувався вплив ралоксифену на загоєння переломів та систему остеопротегерин (OPG) / активатор рецепторів ліганду NF-κB (RANKL) / активатор рецепторів NF-κB (RANK) у щурів з остеопоротичним переломом щелепи. Після успішного створення моделі перелому щелепи при остеопорозі тваринам внутрішньошлунково вводили 12 мг/кг ралоксифену протягом 4 тижнів. Результати показали, що відновлення лінії перелому в групі ралоксифену було кращим, ніж у модельній групі через 2 і 4 тижні після операції. Було виявлено більше кісткових трабекул і утворень, подібних до кісткової матриці, в області кісткової мозолі, ніж у модельній групі, яка була подібною до контрольної групи через 4 тижні після операції. Мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ) і відносна експресія білка OPG у групі ралокси-

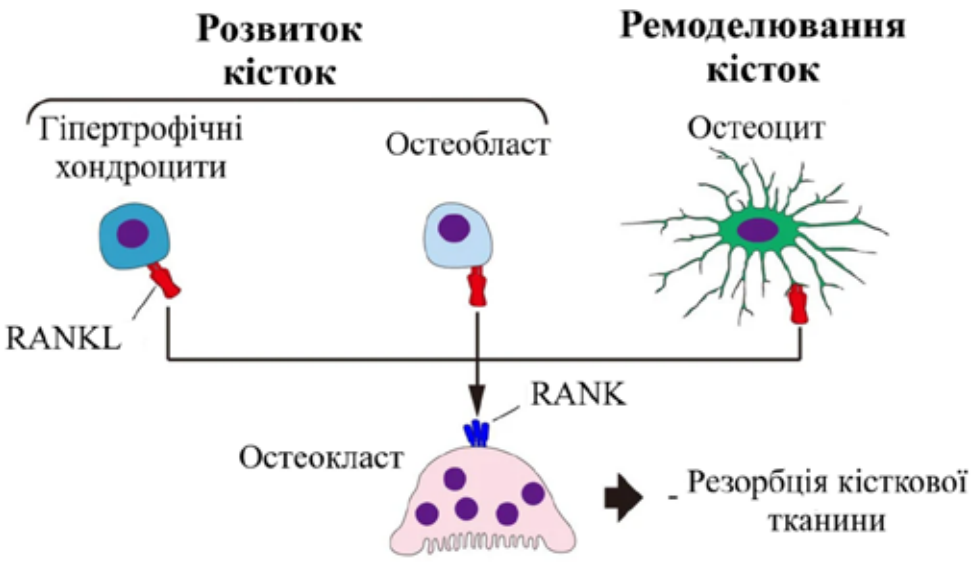


Рис. 1. Взаємодія RANKL–RANK у розвитку та ремоделюванні кістки. Гіпертрофічні хондроцити та остеобласти функціонують як джерело RANKL під час росту. Після періоду росту остеоцити є основним джерелом RANKL. RANKL індукує диференціацію остеокластів, які резорбують кістковий матрикс

фену були значно вищими, ніж у модельній групі через 2 і 4 тижні після операції, а відносна експресія білка RANKL і RANK була значно нижчою, ніж у модельній групі ($P<0,05$), які були подібні до таких у контрольній групі через 4 тижні після операції ($P>0,05$). Таким чином, ралоксифен може регулювати систему OPG/RANKL/RANK і сприяти загоєнню переломів у щурів з остеопоротичним переломом щелепи [12].

Цитокіни відіграють життєво важливу роль у відновленні кісток. Фактор росту ендотелію судин (VEGF) є різновидом цитокіну, який впливає на ендотеліальні клітини судин із високою специфічністю. Під час процесу зростання хряща до кістки VEGF координує взаємозв'язки між послідовністю хондроцитів, ангіогенезом, поглинанням остеокластів і остеогенезом. Крім того, VEGF здатний полегшити диференціацію остеобластів, що значною мірою сприятиме відновленню кісткових дефектів. Під час процесів загоєння переломів і судинного ремоделювання експресія VEGF підвищується. Крім того, його регуляція пов'язана з реваскуляризацією на кінці перелому та сприяє проліферації ендотеліальних клітин судин [25-29].

Дослідження [30] мало на меті дослідити вплив екзогенного васкулярного ендотеліального фактора росту (VEGF), введеного біокерамічними композитними матеріалами, на дефект щелепної кістки. Кролики були випадковим чином розділені на чотири групи: контрольна, фіктивна, модельна та зі стентом. У модельній групі хірургічним шляхом створили отвори дефекту щелепної кістки. У групі стентів кроликів з дефектом щелепної кістки лікували поліефіркетоновими (PEK)/двофазними біокерамічними ((PEK-BBC)) композитними матеріалами, що інкапсулюють VEGF. Через 4, 8 і 16 тижнів після операції було проведено фарбування щелепних кісток HE і Van Gieson, щоб охарактеризувати статус відновлення кісткового дефекту. Для всіх часових інтервалів були виявлені інтактні кісткові структури в контрольній і фіктивній групах, і не було жодного покращення положення дефекту кістки в модельній групі. Однак у групі стентів спостерігалося зростання багатьох остеоцитів на краю стентів на 8 і 16 тижні. Для дослідження експресії VEGF через 4, 8 і 16 тижнів після операції проводили RT-PCR, вестерн-блот та імунофлуоресцентний аналіз. Через 8 тижнів рівень VEGF у модельній групі був різко знижений порівняно з контрольною групою, а група зі стентом мала набагато вищий рівень VEGF, ніж модельна група. Через 16 тижнів експресія VEGF у модельній групі була додатково знижена порівняно з контрольною групою, яка також була підвищена до відносно високого рівня в результаті лікування стентом. Що стосується фіктивної групи, рівень VEGF був стабільним без будь-яких відмінностей від контрольної групи протягом усіх інтервалів часу. Таким чином, екзогенний VEGF, введений біокерамічними композитними матеріалами, сприяв відновленню кісткового дефекту у кролів [30].

Фактор некрозу пухлини-альфа (TNF-α) є прозапальним цитокіном, що виробляється різними типами клітин в організмі. Ці клітини необхідні для нормального функціонування імунної системи та відіграють вирішальну роль під час інфекції та запалення. TNF-α відіграє вирішальну роль у регуляції різних фізіологічних функцій клітин. Крім того, цей цитокін опосередковує імунні та запальні реакції. Багато цитокінів, що експресуються внаслідок запальних захворювань, впливають на втрату кісткової тканини шляхом збільшення диференціації та активності остеокластів. TNF-α може мати захисну або деструктивну дію, залежно від типів тканин/клітин, звідки він секретується, і механізмів передачі сигналів за допомогою його рецепторів. Підвищена або нерегульована експресія та секреція TNF-α також можуть сприяти патологічним станам. Хронічні запальні розлади, викликані підвищеним місцевим виробленням TNF-α, включають пародонтит, запальний артрит і асептичний перипротезний остеоліз, що включає втрату кісткової тканини в суглобах і зубах. Деякі захворювання порожнини рота, такі як рецидивуючий афтозний стоматит, хвороба Бехчета, хронічний періодонтит і синдром Шегрена, також пов'язані з дисбалансом TNF-α. Схвалені FDA блокатори TNF у Сполучених Штатах включають Remicade (інфліксимаб), Enbrel (etanercept), Humira (адалімумаб), Cimzia (цертолізумаб пегол) і Simponi (голімумаб). Ці блокатори пригнічують імунну систему шляхом блокування активності TNF-α [31-47].

Інтерлейкін-6 (IL-6) є цитокіном, який не тільки бере участь у реакціях на запалення та інфекцію, але й у регуляції метаболічних, регенеративних і нервових процесів (рис. 2).

У класичній передачі сигналу IL-6 стимулює клітини-мішені через пов'язаний з мембраною рецептор IL-6, який після зв'язування ліганду зв'язується з білком сигнального рецептора gp130. Gp130 димеризується, що призводить до активації кіназ Janus і подальшого фосфорилювання залишків тирозину в цитоплазматичній частині gp130. Це призводить до залучення гомологічних доменів фосфатази Src, що містять тирозинфосфатазу-2 (SHP-2), і активації шляху ras/raf/мітоген-активованої білкової (MAP) кінази (MAPK). Крім того, залучаються перетворювач сигналу та активатор факторів транскрипції, які фосфорилюються та, отже, димеризуються, після чого вони транслокуються в ядро та активують гени-мішені. Кише кілька клітин експресують зв'язаний з мембраною рецептор IL-6, тоді як усі клітини демонструють gp130 на поверхні клітини. Хоча клітини, які експресують лише gp130, не реагують лише на IL-6, вони можуть реагувати на комплекс IL-6, пов'язаний із його природною розчинною формою. Таким чином, генерація розчинної форми рецептора IL-6 різко розширює спектр його клітин-мішеней. Цей процес отримав

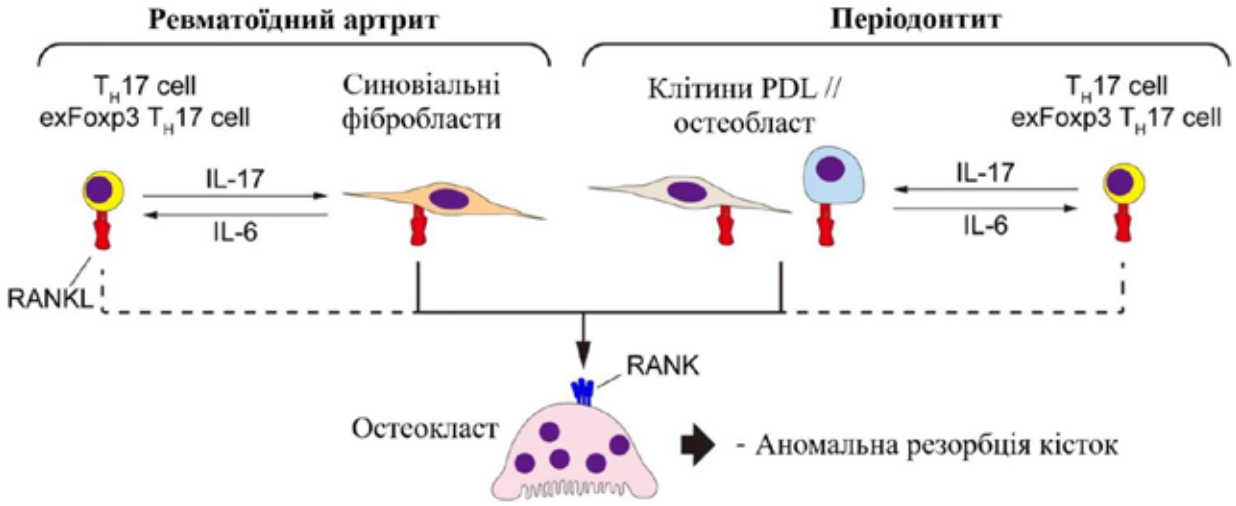


Рис. 2. В ураженні, яке виникає при ревматоїдному артриті, синовіальні фібробласти, стимульовані прозапальними цитокінами, включаючи IL-17, експресують RANKL і посилюють остеокластогенез. При пародонтиті RANKL в основному забезпечується клітинами PDL і остеобластами. IL-17 у цих процесах виробляється клітинами TH17, стимульованими IL-6. Клітини TH17 (зокрема, клітини exFoxp3 TH17) також експресують RANKL. Активатор рецептора RANKL ліганду NF-κB, активатор рецептора RANK NF-κB, Т-хелперна клітина 17 клітини TH17, періодонтальна зв'язка PDL

назву транссигналізації. Регенеративна або протизапальна активність IL-6 опосередковується класичною передачею сигналів, тоді як прозапальні відповіді IL-6 швидше опосередковуються транс-сигналізацією [48-65].

**Висновки.** 1. Генетично зумовлені дисфункції осі RANKL / RANK / OPG, а також цитокінові дисбаланси TNF-α та IL-6 виступають провідними тригерами патологічної резорбції, що зумовлює розвиток післятравматичних ускладнень кісткової тканини.

2. VEGF-опосередкований ангіогенез визначає якість репаративного остеогенезу; введення екзогенного VEGF у складі біокерамічних матриць достовірно прискорює інтеграцію новоутвореної кістки та формування повноцінної трабекулярної архітектоніки.

3. Поліморфізми генів TNFSF11, TNFRSF11A та TNFRSF11B, а також варіанти регуляторних ділянок VEGFA, TNF та IL6 асоційовані з варіабельністю клінічного перебігу переломів і чутливістю до антирезорбтивної чи проангіогенної терапії.

4. Фармакологічна модуляція (деносумаб, ралоксифен, блокатори TNF-α, інгібітори IL-6R) у поєднанні з тканинно-інженерними підходами створює підґрунтя для персоналізованих схем профілактики та лікування травматичних ушкоджень скелета.

5. Отримані дані формують доказову базу для розроблення багаторівневих протоколів генетичного скринінгу, стратифікації ризику й таргетної терапії, що здатні мінімізувати частоту ускладнень і оптимізувати регенерацію кісткової тканини після травм.

## References:


1. Epsley, S., Tadros, S., Farid, A., Kargilis, D., Mehta, S., & Rajapakse, C.S. (2021). The Effect of Inflammation on Bone. *Front Physiol,* 1151-1799. DOI:10.3389/fphys.2020.511799

2. Lu, N., & Malemud, C. J. (2019). Extracellular signal-regulated kinase: A regulator of cell growth, inflammation, chondrocyte and bone cell receptor-mediated gene expression. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(15), 3792–3798.

3. Maruyama, M., Rhee, C., Utsunomiya, T., Zhang, N., Ueno, M., Yao, Z., & Goodman, S.B. (2020). Modulation of the Inflammatory Response and Bone Healing. *Front Endocrinol (Lausanne),* 386. DOI:10.3389/fendo.2020.00386.

4. Wang, T., & He, C. (2020). TNF-α and IL-6: The link between immune and bone system. *Current Drug Targets*, 21(3), 213–227. DOI:10.2174/1389450120666190821161259.

5. Wang, Z.W., Chen, L., Hao, X.R., Qu, Z.A., Huang, S.B., M,a X.J., Wang, J.C., & Wang, W.M. (2019). Elevated levels of interleukin-1β, interleukin-6, tumor necrosis factor-α and vascular endothelial growth factor in patients with knee articular cartilage injury. *World J Clin Cases,* 7(11), 1262-1269. DOI:10.12998/wjcc.v7.i11.1262.

6. Sahu, N., Viljoen, H. J., & Subramanian, A. (2019). Continuous low-intensity ultrasound attenuates IL-6 and TNF-α-induced catabolic effects and repairs chondral fissures in bovine osteochondral explants. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 20, 193–200. DOI:10.1186/s12891-019-2566-4.

7. Terkawi, M.A., Matsumae, G., Shimizu, T., Takahashi, D., Kadoya, K., & Iwasaki, N. (2022). Interplay between Inflammation and Pathological Bone Resorption: Insights into Recent Mechanisms and Pathways in Related Diseases for Future Perspectives. *Int J Mol Sci,* 23(3), 1786–1792. DOI:10.3390/ijms23031786.

8. Sadek, K.M., El Moshy, S., Radwan, I.A., Rady, D., Abbass, M.M.S., El-Rashidy, A.A., Dörfer, C.E., Fawzy, & El-Sayed, K.M. (2023). Molecular Basis beyond Interrelated Bone Resorption/Regeneration in Periodontal Diseases: A Concise Review. *Int J Mol Sci,* 24(5), 4599. DOI:10.3390/ijms24054599.

9. Xie, Y., Xiao, S., Huang, L., Guo, J., Bai, M., Gao, Y., Zhou, H., Qiu, L., Cheng, C., & Han, X. (2023). Cascade and Ultrafast Artificial Antioxidases Alleviate Inflammation and Bone Resorption in Periodontitis. *ACS Nano,* 17(15), 15097-15112. DOI:10.1021/acsnano.3c04328.

10. Doi, K., Murata, K., Ito, S., Suzuki, A., Terao, C. & et al. (2022). Role of lysine-specific demethylase 1 in metabolically integrating osteoclast differentiation and inflammatory bone resorption through hypoxia-inducible factor 1α and E2F1. *Arthritis & Rheumatology*, 74(6), 948–960. DOI:10.1002/art.42074

11. Jiang, M., Shang, Z., Zhang, T., Yin, X., Liang, X., & Sun, H. (2022). Study on the role of pyroptosis in bone resorption induced by occlusal trauma with or without periodontitis. *J Periodontal Res,* 57(3), 448-460. DOI:10.1111/jre.12974.

12. Ono, T., Hayashi, M., Sasaki, F., & Nakashima, T. (2020). RANKL biology: bone metabolism, the immune system, and beyond. *Inflamm Regen,* 40, 2. DOI:10.1186/s41232-019-0111-3.

13. Nakai, Y., Okamoto, K., Terashima, A., Ehata, S., Nishida, J., Imamura, T., Ono, T., & Takayanagi, H. (2019). Efficacy of an orally active small-molecule inhibitor of RANKL in bone metastasis. *Bone Res,* 7, 1. DOI:10.1038/s41413-018-0036-5.

14. Asano, T., Okamoto, K., Nakai, Y., Tsutsumi, M., Muro, R., & et al. (2019). Soluble RANKL is physiologically dispensable but accelerates tumour metastasis to bone. *Nat Metab,* 1(9), 868-875. DOI:10.1038/s42255-019-0104-1.

15. Compston, J. E., McClung, M. R., & Leslie, W. D. (2019). Osteoporosis. *Lancet*, 393, 364–376. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32112-3

16. Takeuchi, T., Tanaka, Y., Soen, S., Yamanaka, H., Yoneda, T., & et al. (2019). Effects of the anti-RANKL antibody denosumab on joint structural damage in patients with rheumatoid arthritis treated with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DESIRABLE study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Ann Rheum Dis.* 78(7), 899-907. DOI:10.1136/annrheumdis-2018-214827.

17. Tanaka, S. (2019). RANKL is a therapeutic target of bone destruction in rheumatoid arthritis. *F1000Research*, 8, 110–118. DOI:10.12688/f1000research.17296.1.

18. Tsukasaki, M., & Takayanagi, H. (2019). Osteoimmunology: Evolving concepts in bone–immune interactions in health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 19(10), 626–642. DOI:10.1038/s41577-019-0178-8

19. Penna, S., Capo, V., Palagano, E., Sobacchi, C., & Villa, A. (2019). One Disease, Many Genes: Implications for the Treatment of Osteopetroses. *Front Endocrinol (Lausanne),*10, 85. DOI:10.3389/fendo.2019.00085.

20. Camara, A., Cordeiro, O.G., Alloush, F., Sponsel, J., Chypre, M., & et al. (2019). Lymph Node Mesenchymal and Endothelial Stromal Cells Cooperate via the RANK-RANKL Cytokine Axis to Shape the Sinusoidal Macrophage Niche. *Immunity*, 50(6), 1467-1481.e6. DOI:10.1016/j.immuni.2019.05.008.

21. Panda, S. K., & Colonna, M. (2019). Innate lymphoid cells in mucosal immunity. *Frontiers in Immunology*, 10, 861–881. DOI:10.3389/fimmu.2019.00861

22. Peters, S., Clézardin, P., Márquez-Rodas, I., Niepel, D., & Gedye, C. (2019). The RANK-RANKL axis: an opportunity for drug repurposing in cancer? *Clin Transl Onco,* 21(8), 977-991. DOI:10.1007/s12094-018-02023-5.

23. Raje, N. S., Bhatta, S., & Terpos, E. (2019). Role of the RANK/RANKL pathway in multiple myeloma. *Clinical Cancer Research*, 25, 12–20. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-1537.

24. Rachner, T.D., Kasimir-Bauer, S., Göbel, A., Erdmann, K., Hoffmann, O. & et al. (2019). Prognostic Value of RANKL/OPG Serum Levels and Disseminated Tumor Cells in Nonmetastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res*, 25(4), 1369-1378. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-2482. 1369–1378.

25. Sekiguchi, K., Ito, Y., Hattori, K., Inoue, T., Hosono, K. & et al. (2019). VEGF Receptor 1-Expressing Macrophages Recruited from Bone Marrow Enhances Angiogenesis in Endometrial Tissues. *Sci Rep,* 9(1), 7037. DOI:10.1038/s41598-019-43185-8.

26. Dashtimoghadam, E., Fahimipour, F., Tongas, N., & Tayebi, L. (2020). Microfluidic fabrication of microcarriers with sequential delivery of VEGF and BMP-2 for bone regeneration. *Sci Rep,* 10(1), 11764. DOI:10.1038/s41598-020-68221-w.

27. Geng, Y., Duan, H., Xu, L., Witman, N., & Yan, B. (2021). BMP-2 and VEGF-A modRNAs in collagen scaffold synergistically drive bone repair through osteogenic and angiogenic pathways. *Commun Biol,* 4(1), 82. DOI:10.1038/s42003-020-01606-9.

28. Lee, H-P., & et al. (2020). Soya-cerebroside inhibits VEGF-facilitated angiogenesis in endothelial progenitor cells. *Food and Agricultural Immunology*, 31(1), 193–204.

29. Liu, K., Meng, C.X., Lv, Z.Y., Zhang, Y.J., & Li, J. (2020). Enhancement of BMP-2 and VEGF carried by mineralized collagen for mandibular bone regeneration. *Regen Biomater,* 7(4), 435-440. DOI:10.1093/rb/rbaa022.

30. Yu, H., Zeng, X., Deng, C., Shi, C., Ai, J., & Leng, W. (2018). Exogenous VEGF introduced by bioceramic composite materials promotes the restoration of bone defect in rabbits. *Biomed Pharmacother,* 98, 325-332. DOI:10.1016/j.biopha.2017.12.075.

31. Sharifi, M. (2022). The role of tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) in the pathogenesis of oral diseases. *Journal of Dentistry and Oral Health*, 9, 1–4.

32. Lechner, J., Rudi, T., & Von Baehr, V. (2018). Osteoimmunology of tumor necrosis factor-alpha, IL-6, and RANTES/CCL5: A review of known and poorly understood inflammatory patterns in osteonecrosis. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry*, 15, 251–262. DOI:10.2147/CCIDE.S184498.

33. Kany, S., Vollrath, J. T., & Relja, B. (2019). Cytokines in inflammatory disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(23), 6008–6015.

34. Holbrook, J., Lara-Reyna, S., Jarosz-Griffiths, H., & McDermott, M. (2019). Tumour necrosis factor signalling in health and disease. *F1000Res,* 8, F1000 Faculty Rev-111. DOI:10.12688/f1000research.17023.1.

35. Sulijaya, B., Takahashi, N., & Yamazaki, K. (2019). Host modulation therapy using anti-inflammatory and antioxidant agents in periodontitis: A review to a clinical translation. *Archives of Oral Biology*, 105, 72–80. DOI:10.1016/j.archoralbio.2019.07.002.

36. Hoare, A., Soto, C., Rojas-Celis, V., & Bravo, D. (2019) Chronic Inflammation as a Link between Periodontitis and Carcinogenesis. *Mediators Inflamm,* 2019, 1029857. DOI:10.1155/2019/1029857.

37. Melsheimer, R., Geldhof, A., Apaolaza, I., & Schaible, T. (2019). Remicade® (infliximab): 20 years of contributions to science and medicine. *Biologics*, 13, 139-178. DOI:10.2147/BTT.S207246

38. Ohno, S., & et al. (2019). Safety and efficacy of infliximab in the treatment of refractory uveoretinitis in Behçet's disease: A large-scale, long-term post-marketing surveillance in Japan. *Arthritis Research & Therapy*, 21, 2–11.

39. Alqranei, M. S., & Chellaiah, M. A. (2020). Osteoclastogenesis in periodontal diseases: Possible mediators and mechanisms. *Journal of Oral Biosciences*, 62(2), 123–130. DOI:10.1016/j.job.2020.02.002.

40. Hu, Y., Huang, Z., Yang, S., Chen, X., Su, W., & Liang, D. (2020). Effectiveness and Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Agents Treatment in Behcets' Disease-Associated Uveitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol,* 11, 941. DOI:10.3389/fphar.2020.00941.

41. Tenkumo, T., Rojas-Sánchez, L., Vanegas, Sáenz, J.R., Ogawa, T., Miyashita, M. & et al. (2020). Reduction of inflammation in a chronic periodontitis model in rats by TNF-α gene silencing with a topically applied siRNA-loaded calcium phosphate paste. *Acta Biomater,* 105, 263-279. DOI:10.1016/j.actbio.2020.01.031.

42. Shen, C., Ye, W., Gong, L., Lv, K., Gao, B., & Yao, H. (2021). Serum interleukin-6, interleukin-17A, and tumor necrosis factor-alpha in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med,* 50(4), 418-423. DOI:10.1111/jop.13158.

43. Garcia-Montoya, L., & Emery, P. (2021). Disease modification in ankylosing spondylitis with TNF inhibitors: Spotlight on early phase clinical trials. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 30, 1109–1124. DOI:10.1080/13543784.2021.2010187.

44. Akagi, T., Mukai, T., Mito, T., Kawahara, K., & Tsuji, S. (2020). Effect of Angiotensin II on Bone Erosion and Systemic Bone Loss in Mice with Tumor Necrosis Factor-Mediated Arthritis. *Int J Mol Sci*, 21(11), 4145. DOI:10.3390/ijms21114145.

45. Laha, D., Grant, R., Mishra, P., & Nilubol, N. (2021). The Role of Tumor Necrosis Factor in Manipulating the Immunological Response of Tumor Microenvironment. *Front Immunol*, 12, 656908. DOI:10.3389/fimmu.2021.656908.

46. Liu, W., Wu, K., & Wu, W. (2022). Effect of microRNA-138 on tumor necrosis factor-alpha-induced suppression of osteogenic differentiation of dental pulp stem cells and underlying mechanism. *BioMed Research International*, 2022, 723–732. DOI:10.1155/2022/7230167

47. Sethi, J. K., & Hotamisligil, G. S. (2021). Metabolic messengers: Tumour necrosis factor. *Nature Metabolism*, 3(10), 1302–1312. DOI:10.1038/s42255-021-00470-z.

48. Takeuchi, T., Yoshida, H., & Tanaka, S. (2021). Role of interleukin-6 in bone destruction and bone repair in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews*, 20(9), 102–114. DOI:10.1016/j.autrev.2021.102884.

49. Harmer, D., Falank, C., & Reagan, M. R. (2019). Interleukin-6 interweaves the bone marrow microenvironment, bone loss, and multiple myeloma. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 788–796. DOI:10.3389/fendo.2018.00788.

50. Favalli, E. G. (2020). Understanding the role of interleukin-6 (IL-6) in the joint and beyond: A comprehensive review of IL-6 inhibition for the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology and Therapy*, 7(3), 473–516. DOI:10.1007/s40744-020-00219-2.

51. Mishra, D., Richard, J.E., Maric, I., Porteiro, B., Häring, M. & et al. (2019). Parabrachial Interleukin-6 Reduces Body Weight and Food Intake and Increases Thermogenesis to Regulate Energy Metabolism. *Cell Rep,* 26(11), 3011-3026.e5. DOI:10.1016/j.celrep.2019.02.044.

52. Wiegertjes, R., van de Loo, F.A.J., Blaney, & Davidson, E.N. (2020). A roadmap to target interleukin-6 in osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford),* 59(10), 2681-2694. DOI:10.1093/rheumatology/keaa248

53. Kang, S., Tanaka, T., Narazaki, M., & Kishimoto, T. (2019). Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. *Immunity*, 50(4), 1007-1023. DOI:10.1016/j.immuni.2019.03.026.

54. Wiegertjes, R., van Caam, A., van Beuningen, H., Koenders, M., van Lent, P. & et al. (2019). TGF-β dampens IL-6 signaling in articular chondrocytes by decreasing IL-6 receptor expression. *Osteoarthritis Cartilage,* 27(8), 1197-1207. DOI:10.1016/j.joca.2019.04.014.

55. Reeh, H., Rudolph, N., Billing, U., Christen, H., Streif, S. & et al. (2019). Response to IL-6 trans- and IL-6 classic signalling is determined by the ratio of the IL-6 receptor α to gp130 expression: fusing experimental insights and dynamic modelling. *Cell Commun Signal,* 17(1), 46. DOI:10.1186/s12964-019-0356-0.

56. Lehrskov, L. L., & Christensen, R. H. (2019). The role of interleukin-6 in glucose homeostasis and lipid metabolism. *Seminars in Immunopathology*, 41, 491–499. DOI:10.1007/s00281-019-00747-2

57. McGregor, N.E., Murat, M., Elango, J., Poulton, I.J., Walker, E.C., & et al. (2019). IL-6 exhibits both cis- and trans-signaling in osteocytes and osteoblasts, but only trans-signaling promotes bone formation and osteoclastogenesis. *J Biol Chem*, 294(19), 7850-7863. DOI:10.1074/jbc.RA119.008074.

58. Kamiya, N., Kuroyanagi, G., Aruwajoye, O., & Kim, H.K.W. (2019). IL6 receptor blockade preserves articular cartilage and increases bone volume following ischemic osteonecrosis in immature mice. *Osteoarthritis Cartilage*, 27(2), 326-335. DOI:10.1016/j.joca.2018.10.010.

59. Hirano, T. (2021). IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *International Immunology*, 33(3), 127–148. DOI:10.1093/intimm/dxaa078.

60. Matsugaki, A., Matsumoto, S., & Nakano, T. (2020). A novel role of interleukin-6 as a regulatory factor of inflammation-associated deterioration in osteoblast arrangement. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(18), 6659–6670. DOI:10.3390/ijms21186659.

61. Lorenzo, J. A. (2020). The role of interleukin-6 in bone. *Journal of the Endocrine Society*, 4(10), 112–120. DOI:10.1210/jendso/bvaa112

62. Rose-John, S. (2022). Local and systemic effects of interleukin-6 (IL-6) in inflammation and cancer. *FEBS Letters*, 596(5), 557–566. DOI:10.1002/1873-3468.14220.

63. Pandolfi, F., Franza, L., Carusi, V., Altamura, S., Andriollo, G., & Nucera, E. (2020). Interleukin-6 in Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci,* 21(15), 5238. DOI:10.3390/ijms21155238.

64. Murakami, M., Kamimura, D., & Hirano, T. (2019). Pleiotropy and specificity: Insights from the interleukin-6 family of cytokines. *Immunity*, 50(4), 812–831. DOI:10.1016/j.immuni.2019.03.027

65. McElvaney, O.J., Curley, G.F., Rose-John, S., & McElvaney, N.G. (2021). Interleukin-6: obstacles to targeting a complex cytokine in critical illness. *Lancet Respir Med,* 9(6), 643-654. DOI:10.1016/S2213-2600(21)00103-X.