



Обоснование использования магниточувствительных биоматериалов в клинической практике для стимуляции регенерации костных тканей: обзор литературы

Марков П.А.* , Костромина Е.Ю., Фесюн А.Д., Еремин П.С.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. В настоящее время интенсивно ведутся разработки новых биоматериалов для повышения эффективности восстановления повреждений твердых и мягких тканей. Предложены новые подходы и методы функционализации биоматериалов, позволяющие повысить регенеративный потенциал биомиметических конструкций, в том числе используемых для восстановления поврежденной или утраченной костной ткани. Одним из таких методов является использование магнитных наночастиц (МНЧ). Данный подход является новым и пока еще мало изученным, тем не менее ежегодное увеличение количества публикаций по данной теме свидетельствует об интересе и перспективности изучения медико-биологических свойств МНЧ.

ЦЕЛЬ. Провести литературный обзор научно-исследовательских работ, посвященных изучению действия магниточувствительных биоматериалов на функциональную активность клеток, участвующих в восстановлении поврежденной костной ткани.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Литературный обзор проводился по базам данных PubMed и Scopus. Ключевые слова, используемые для проведения поиска: «magnetic nanoparticles» (магнитные наночастицы), «биоматериалы» (biomaterials), «остеоиндукция» (osteoinduction), «регенерация кости» (bone regeneration). Даты запросов — февраль-март 2024 г., глубина запроса — 2000–2024 гг.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ. Предложены новые подходы и методы функционализации биоматериалов. Одним из таких подходов является использование МНЧ. Традиционно в медицине МНЧ применяются в качестве контрастного агента для улучшения визуализации раковых опухолей, кроме того, МНЧ могут выступать в качестве матрицы в системах адресной доставки лекарственных средств и в гипертермической терапии раковых опухолей. Новые экспериментальные данные показывают, что использование МНЧ в качестве магниточувствительного компонента в биоматериалах — перспективный способ стимуляции восстановления костных дефектов и переломов. Показано, что модифицированные наночастицами биоматериалы стимулируют остеогенную дифференцировку стволовых клеток, повышают пролиферативную активность и секрецию белков межклеточного матрикса костными клетками.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Интеграция МНЧ с органическими и синтетическими полимерами и другими биомиметическими конструкциями — перспективное направление для создания биоматериалов медицинского назначения, направленных на повышение эффективности регенерации костных дефектов. Использование магниточувствительных биоматериалов позволяет создавать «умные» тканеинженерные конструкции, управляемые внешними электромагнитными стимулами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: электромагнитное поле, магнитные наночастицы, биоматериалы, остеоиндукция, регенерация кости.

Для цитирования / For citation: Марков П.А., Костромина Е.Ю., Фесюн А.Д., Еремин П.С. Обоснование использования магниточувствительных биоматериалов в клинической практике для стимуляции регенерации костных тканей: обзор литературы. Вестник восстановительной медицины. 2024; 23(3):69-76. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2024-23-3-69-76> [Markov P.A., Kostromina E.Yu., Fesyun A.D., Eremin P.S. Rationale of Using Magnetically Sensitive Biomaterials in Bone Tissue Therapy: a Review. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2024; 23(3):69-76. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2024-23-3-69-76> (In Russ.)]

* **Для корреспонденции:** Марков Павел Александрович, E-mail: markovpa@nmicrk.ru, p.a.markov@mail.ru

Статья получена: 19.03.2024
Статья принята к печати: 03.05.2024
Статья опубликована: 17.06.2024

Rationale of Using Magnetically Sensitive Biomaterials in Bone Tissue Therapy: a Review

 Pavel A. Markov*,  Elena Yu. Kostromina,  Anatoliy D. Fesyun,  Petr S. Eremin

National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia

ABSTRACT

INTRODUCTION. Currently, new biomaterials are being intensively developed to improve the efficiency of repair of damage to hard and soft tissues. New approaches and methods for functionalizing biomaterials have been proposed. One such method is the use of magnetic nanoparticles. This approach is new and still little studied, however, the annual increase in the number of publications on this topic indicates the promise of studying the osteogenic effect of magnetic nanoparticles.

AIM. To summarize the results of current research devoted to studying the effect of magnetically sensitive biomaterials on the functional activity of cells involved in the reparation of bone tissue damage.

MATERIALS AND METHODS. A literature review was conducted using the databases PubMed and Scopus. Keywords used to conduct the search: electromagnetic field, magnetic nanoparticles, biomaterials, osteoinduction, bone regeneration. Request dates: February–March 2024, publication period 2000–2024 years.

MAIN CONTENT. New approaches and methods for functionalizing biomaterials have been proposed. One such approach is the use of magnetic nanoparticles (MNPs). Traditionally, in medicine, MNPs are used as a contrast agent to improve the visualization of cancer tumors; in addition, MNPs can act as a matrix in targeted drug delivery systems and in hyperthermic therapy of cancer tumors. New experimental data show that the use of MNPs as a magnetically sensitive component in biomaterials is a promising way to stimulate the repair of bone defects and fractures. It has been shown that biomaterials modified by nanoparticles stimulate osteogenic differentiation of stem cells, increase proliferative activity and secretion of extracellular matrix proteins by bone cells.

CONCLUSION. Integration of MNPs with organic and synthetic polymers, and other biomimetic constructs is a promising direction for creating osteogenic biomaterials for medical use, including those aimed at increasing the efficiency of regeneration of bone defects. The use of magnetically sensitive biomaterials makes it possible to create “smart” tissue-engineered structures controlled by external electromagnetic stimulus.

KEYWORDS: magnetic nanoparticles, biomaterials, osteoinduction, bone regeneration.

For citation: Markov P.A., Kostromina E.Yu., Fesyun A.D., Eremin P.S. Rationale of Using Magnetically Sensitive Biomaterials in Bone Tissue Therapy: a Review. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2024; 23(3):69-76. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2024-23-3-69-76>

* **For correspondence:** Pavel A. Markov, E-mail: markovpa@nmicr.ru, p.a.markov@mail.ru

Received: 19.03.2024

Accepted: 03.05.2024

Published: 17.06.2024

ВВЕДЕНИЕ

Повышение эффективности восстановления сложных костных травм является клинической проблемой, решение которой имеет как социальное, так и экономическое значение. «Золотым стандартом» в таких случаях служит использование костных аутотрансплантатов. Однако ограниченное количество костной ткани, болезненность процедуры, а также зачастую тяжелое состояние пациентов препятствуют широкому применению аутотрансплантации. Использование биоматериалов на основе аллотрансплантатов или деминерализованного костного матрикса также имеет свои ограничения, связанные с неконтролируемым остеоиндуктивным действием, высокой иммуногенностью, риском инфицирования и др. [1, 2].

Кроме аутотрансплантатов и аллотрансплантатов для восстановления костной ткани могут быть использованы биоматериалы, чаще всего для этого используются гидрогели из коллагена, альгината, хитозана, производных молочной и гликолевой кислот и их композиций [3, 4]. Несмотря на то что к настоящему времени разработаны технологии создания биомиметических конструкций на основе природных и синтетических полимеров, их эффективное и масштабное применение в клинической практике ограничено. В случае использования природных полимеров ограничивающим фак-

тором является стандартизация химического состава и макромолекулярной структуры полимеров, архитектуры и топографии поверхности, механических свойств биоматериалов, изготовленных на их основе [5]. Как известно, именно перечисленные свойства определяют клеточный и тканевой ответ на имплантируемые биоматериалы [6]. Биоматериалы из синтетических полимеров проще поддаются стандартизации по физико-химическим и структурно-механическим свойствам, однако их применение в качестве имплантируемых биоматериалов осложняется их низкой биосовместимостью с клетками и тканями человека [7, 8].

В настоящее время интенсивно ведутся разработки новых биоматериалов для повышения эффективности восстановления повреждений твердых и мягких тканей. Предложены новые подходы и методы функционализации биоматериалов. Один из таких подходов — использование магнитных наночастиц (МНЧ). Включение наночастиц с магнитными свойствами в биоматериалы позволяет придать заданные функциональные свойства биоматериалам, изготовленным как из синтетических, так и природных полимеров. Способность таких магниточувствительных материалов заданным образом реагировать на внешние электромагнитные воздействия расширяет способы их применения в клинической практике.

Данный подход в силу своей новизны пока еще мало изучен. Тем не менее с каждым годом количество публикаций в научной литературе по этой тематике увеличивается. Так, например, количество публикаций за 5 лет по запросам «magnetic nanoparticles» в базе данных PubMed с 2004 по 2008 г. составило порядка 3000 результатов, а с 2019 по 2023 г. уже приблизилось к 16 000, т. е. количество опубликованных результатов исследований увеличилось более чем в 5 раз. Примерно в той же пропорции увеличивается количество публикаций на тему биомедицинского применения магнитных наночастиц (magnetic nanoparticles biomedical applications).

Таким образом, данные литературы указывают на высокий интерес к изучению МНЧ и их применению в конструировании биоматериалов с заданными медико-биологическими свойствами для тканевой и клеточной инженерии.

ЦЕЛЬ

Провести литературный обзор научно-исследовательских работ, посвященных изучению действия магниточувствительных биоматериалов на функциональную активность клеток, участвующих в восстановлении поврежденной костной ткани.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Литературный обзор проводился по базам данных PubMed и Scopus. Ключевые слова, используемые для проведения поиска: «magnetic nanoparticles» (магнитные наночастицы), «биоматериалы» (biomaterials), «остеоиндукция» (osteoinduction), «регенерация кости» (bone regeneration). Даты запросов — февраль-март 2024 г., глущина запроса — 2000–2024 гг.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ОБЗОРА

Клеточный состав костной ткани

Костная ткань представлена четырьмя видами резидентных клеток, это остециты, остеобласты, клетки костной выстилки и остеокласты. Наиболее значимой по численности популяции костных клеток являются остециты, составляющие более 90 % от всех клеток костной ткани. Остециты не только самые многочисленные, но и наиболее долгоживущие клетки, продолжительность их жизни достигает 25 лет [9]. Остециты выполняют функцию регуляции метаболизма костной ткани [10, 11]. Вторая по численности популяция клеток костной ткани — остеобласты, именно эти клетки генерируют белки костного матрикса и формируют костную ткань [12, 13].

Клетки костной выстилки, пожалуй, самые малоизученные клетки костной ткани, что, по-видимому, связано с методическими ограничениями, а именно отсутствием общепринятых маркеров и эффективных методов их селективного выделения. Предполагается, что функциональное назначение этих клеток состоит в удалении деминерализованного матрикса и контроле минерального обмена [14, 15]. Кроме того, установлено, что клетки костной выстилки могут служить своеобразным депо остеобластов, поскольку обладают способностью дифференцироваться в активные остеобласты [16, 17].

Остеокласты — это высокоспецифичные многоядерные фагоцитирующие клетки гемопоэтического проис-

хождения, они единственные обладают способностью к резорбции кости. Кроме того, остеокласты участвуют в регуляции функциональной активности иммунной системы и иммунном ответе на антигены [18, 19].

Говоря о клеточном составе костной ткани, нельзя не упомянуть популяцию костных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК). Костные ММСК располагаются в костном мозге и являются предшественниками остеобластов, дифференцируясь в которых они постоянно восполняют пул клеток костной ткани [20]. Также костные ММСК регулируют активность клеток костной ткани и клеток иммунной системы [21–24].

Таким образом, кость — это уникальная ткань, которая постоянно и полностью регенерирует, ярким примером тому служит заживление переломов. Целостность и функциональность костей поддерживается благодаря непрерывным процессам ремоделирования, при которых старая и поврежденная кость заменяется новой.

Однако существуют случаи, когда регенеративная потребность поврежденной ткани выходит за пределы нормального потенциала самовосстановления. Как правило, такое происходит при дефектах костей критического размера, возникших в результате ортопедических или челюстно-лицевых операций, после травм, инфекций и резекций опухолей. Во всех этих случаях необходимы клиническое вмешательство и эндогенная стимуляция регенерации костной ткани.

Стимуляции регенерации костных тканей магнитными наночастицами

МНЧ представляют собой наноразмерные кристаллы различной формы, изготовленные из кобальта, никеля и железа, а также их производных, как, например, ацетил-ацетонат и пентакарбонил железа, магнетит и маггемит (рис. 1). Уникальность МНЧ состоит в том, что эти магнитные кристаллы демонстрируют суперпарамагнитное поведение, а именно намагниченность под влиянием внешнего магнитного поля и нулевую намагниченность после удаления внешнего электромагнитного воздействия. Данное свойство позволяет управлять физическими, химическими и биологическими свойствами как самих МНЧ, так и содержащих их биоматериалов [25].

При использовании в клинической практике выбор тех или иных металлов для изготовления МНЧ обусловлен в первую очередь их токсичностью. В настоящее время для изготовления МНЧ, контактирующих с биологическими системами, используются наименее токсичные минералы — магнетит и маггемит, представляющие собой модификации оксида железа [26]. Кроме того, МНЧ из оксидов железа способны сохранять суперпарамагнитные свойства при комнатной температуре и при физиологических значениях кислотности (рН 7) [27, 28].

Основные факторы, влияющие на физико-химические характеристики и биологические свойства наночастиц — размер и форма наноструктур. Например, МНЧ размером более 30 нм нагреваются интенсивнее, чем частицы размером менее 20 нм. Форма наночастиц определяет их магнитный отклик, агрегацию и, соответственно, биологический отклик как на клеточном, так и на тканевом уровне [29, 30].

Традиционно в медицине МНЧ применяются в качестве контрастного агента для улучшения визуализации

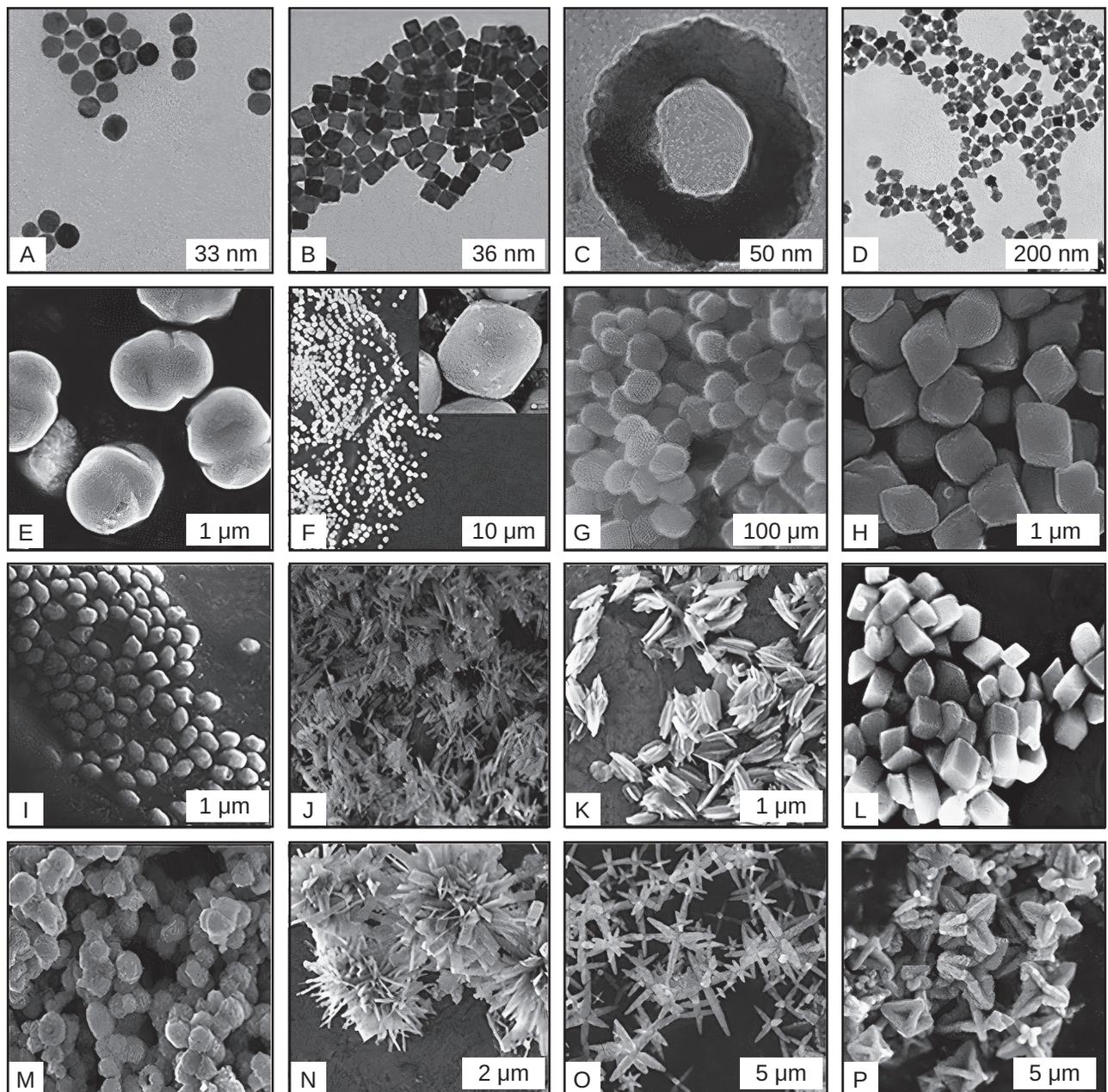


Рис. 1. Изображения МНЧ, полученные с использованием просвечивающей (А–D) и электронной сканирующей микроскопии (Е–Р): А — сферические частицы; В — кубические частицы; С — нанокольца; D — цветкообразные частицы; Е — грибообразные частицы; F — кубообразные частицы; G — пластинчатые частицы; H — структуры ромбоэдрической формы; I — эллипсоидные 3D-структуры; J — наностержни; K — наношелуха; L — кубические; M — пористые сферы; N — сложноориентированные цветки; O — звездообразные; P — вогнутые октаэдры [29]
Fig. 1. Transmission (A–D) and scanning electron microscopy (E–P) image of MNP: A — spherical; B — cubic; C — nanoring; D — flower-like; E — mushroom-like particles; F — cube-like particles; G — plate-shaped particles; H — rhombohedral shaped superstructures; I — ellipsoid-like 3D superstructures; J — nanorod; K — nanohusk; L — distorted cubes; M — porous spheres and N — self-oriented flowers; O — star-shaped hexapode; P — concave octahedrons [29]

раковых опухолей во время диагностики с использованием позитронно-эмиссионной и магнитно-резонансной томографии [31–33]. Ряд экспериментальных работ демонстрирует эффективность применения МНЧ в гипертермической терапии раковых опухолей и в качестве носителя в системах адресной доставки лекарственных средств [26, 34–36].

Одним из новых направлений исследований медико-биологических свойств МНЧ является их использование для стимуляции процессов регенерации костной ткани. Механизмы воздействия МНЧ на метаболизм и регенера-

цию костной ткани еще изучаются. Предполагается, что биологическое действие МНЧ может быть обусловлено их физическими свойствами, а именно способностью воспринимать внешнее электромагнитное воздействие, преобразовывать его в тепловую энергию и транслировать ее внутриклеточным структурам. Однако не исключается и непосредственное влияние микромагнитных полей, генерируемых МНЧ, на функциональную активность клеток костной ткани. В результате воздействия тех или иных физических сигналов изменяется метаболическая активность клеток костной ткани. Так, например, увеличивается

пролиферативная активность остеобластов и выработка ими белков внеклеточного матрикса. Показано, что физические сигналы, генерируемые МНЧ, способны стимулировать остеогенную дифференцировку ММСК. Предположительно это обусловлено изменением чувствительности к паракринным и эндокринным стимулам и связанных с ними внутриклеточных сигнальных путей [37–40].

Как уже упоминалось выше, использование МНЧ в качестве самостоятельных биологически активных агентов ограничивается их цитотоксичностью. Результаты исследований показывают, что эта проблема может быть решена путем интеграции МНЧ с полимерами природного и искусственного происхождения. При этом, как оказалось, новые гибридные материалы обладают не только магниточувствительностью, но и приобретают биомиметические и новые структурно-механические и физические свойства, что расширяет диапазон их медико-биологического применения.

Так, например, интеграция МНЧ с матрицей из поливинилиденфторида позволила создать биоматериал с остеоиндуктивными свойствами, которые реализуются посредством стимуляции остеогенной дифференцировки костных ММСК. Авторы отмечают, что функциональные свойства биоматериала могут управляться удаленными электромагнитными стимулами, при этом он способен активировать регенерацию кости даже при воспалительных состояниях и подавлении остеогенеза [41].

Показано, что интеграция МНЧ в желатиновый каркас стимулирует остеогенез и образование новой костной ткани. Полученные результаты показывают, что формирование новой кости и стимуляция остеогенеза наблюдаются даже без внешнего электромагнитного воздействия. Также авторы отмечают перспективность использования в качестве каркаса для МНЧ желатина, поскольку при этом наблюдается согласование процессов деградации биоматериала и замещения костного дефекта [42].

Результаты ряда других исследований показывают возможность применения магнитных частиц для направленной функционализации и придания остеоиндуктивных свойств даже биологически инертным материалам [26, 43].

Способность МНЧ стимулировать остеогенез на клеточном и тканевом уровне сохраняется и при их интеграции со сложными многокомпонентными композитными материалами. Например, включение МНЧ в гидрогель из хитозана и полиэтиленгликоля придает композиту способность стимулировать остеогенную дифференцировку ММСК. По мнению авторов, реализация остеоиндуктивного потенциала биоматериала осуществляется посредством нанотепловой стимуляции стволовых клеток и может регулироваться внешними магнитными полями [37].

Включение МНЧ в трехмерный гидрогелевый клеточный носитель с иммобилизованными стволовыми клетками позволяет создать новый тип биоматериала с контролируемым высвобождением клеточных факторов роста. В данном случае стволовые клетки выполняют функцию производства клеточного секрета, а интегрированные МНЧ стимулируют клеточную активность после воздействия внешнего магнитного поля. Полученные результаты и разработанная технология позволяют получить биоматериалы, способные «включать»/«выключать» высвобождение во внеклеточную среду клеточных факторов роста и биологически активных соединений [44, 45].

Еще одна технология интеграции МНЧ с биополимерами — их инкапсуляция в полимерную оболочку из растительных полисахаридов. Сравнительно недавно такая возможность была показана в отношении альгината, полисахарида красных морских водорослей, и МНЧ никеля [46]. Разработка данной технологии еще больше расширяет сферу применения МНЧ, например, покрытие МНЧ растительными полисахаридами с противовоспалительным действием [47, 48] позволит снижать воспаление, чрезмерная интенсивность которого может препятствовать восстановлению костных переломов и дефектов [49].

Хорошо известно, что клетки млекопитающих, в том числе клетки костной ткани [50], ММСК [51, 52], фибробласты [53, 54], макрофаги и моноциты [55, 56], обладают способностью распознавать структурно-механические особенности поверхности биоматериалов и в зависимости от этого формировать тот или иной функциональный ответ [57]. Однако в клинической практике наиболее популярны методы регуляции функциональной активности клеток посредством фармакологического (лекарственные средства) или биохимического (цитокины, факторы роста, антитела и т. д.) воздействия. По-видимому, это обусловлено более высокой селективностью воздействия, возможностью стандартизации и использования этого протокола в стационарах [58, 59]. Тем не менее применение таких подходов несет в себе риск нарушения физиологического баланса между факторами роста и цитокинами, что может негативно влиять на последующий процесс регенерации [60, 61].

В отличие от биологических и фармакологических подходов, использование природных полисахаридов не оказывает мутагенного и канцерогенного эффекта, однако осложняется структурным разнообразием растительных полисахаридов, трудностями стандартизации структуры и селективностью их действия на клеточную активность [5].

Интеграция МНЧ в состав гидрогелевых биоматериалов из природных полисахаридов может решить проблему стандартизации структурно-механических свойств поверхности биоматериалов и селективности клеточных реакций. Данный подход может быть реализован благодаря способности МНЧ выравняться вдоль внешнего магнитного поля и воздействовать тем самым на топографию и механические характеристики поверхности гидрогелевого материала. В результате контролируемой магнито-активируемой деформации гидрогелевого материала и его структурно-механических свойств можно разработать способы направленной регуляции функциональной активности клеток [62, 63].

Таким образом, интеграция МНЧ с биополимерами, их надмолекулярными структурами и композитами — перспективное направление для создания остеогенных биоматериалов медицинского назначения, в том числе направленных на повышение эффективности регенерации костных дефектов. Терапевтическое действие МНЧ, по всей видимости, обуславливается их способностью нагреваться под воздействием внешнего магнитного поля. Интеграция МНЧ с органическими и синтетическими полимерами, со сложными биомиметическими конструкциями позволяет создавать «умные» биоматериалы, функциональные свойства которых можно регулировать внешним электромагнитным воздействием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Костная ткань представляет собой самообновляющую биологическую систему, целостность и функциональность которой поддерживается непрерывным процессом ремоделирования, при котором старая и поврежденная кость заменяется новой. Эндогенная стимуляция регенеративной репарации костной ткани требуется при костных дефектах критического значения.

Предложены новые способы и подходы направленной функционализации биоматериалов с целью повышения их остеогенных свойств. Использование для этих целей МНЧ, структур способных транслировать

внешнее электромагнитное воздействие внутриклеточным структурам, имеет ряд преимуществ. В частности, остеогенные свойства можно придать биоматериалам, состоящим как из природных, так и синтетических полимеров, а также их композиций. Интеграция наночастиц в состав гидрогелевых биоматериалов из природных полисахаридов может решить проблему стандартизации структурно-механических свойств поверхности биоматериалов и селективности клеточных реакций. Использование магниточувствительных биоматериалов позволяет создавать «умные» тканеинженерные конструкции, управляемые внешними электромагнитными стимулами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Марков Павел Александрович, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела биомедицинских технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

E-mail: markovpa@nmicrk.ru, p.a.markov@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4803-4803>

Костромина Елена Юрьевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9728-7938>

Фесюн Анатолий Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры организации здравоохранения и санаторно-курортного дела, и.о. директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3097-8889>

Еремин Петр Серафимович, научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела биомедицинских технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8470>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают свое авторство в соответствии с международными критериями ICMJE (все авторы внесли значительный вклад в концепцию, дизайн исследования и подготовку статьи, прочитали и одобрили окончательный вариант до публикации). Наибольший вклад распределен следующим образом: Марков П.А. — научное обоснование, анализ данных; Костромина Е.Ю. — проверка и редактирование текста статьи; Фесюн А.Д. — проектное руководство; Еремин П.С. — курирование проекта.

Источники финансирования. Данное исследование не было поддержано никакими внешними источниками финансирования.

Конфликт интересов. Фесюн А.Д. — и.о. директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, президент Национальной ассоциации экспертов по санаторно-курортному лечению, главный редактор журнала «Вестник восстановительной медицины». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Доступ к данным. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить по обоснованному запросу у корреспондирующего автора.

ADDITIONAL INFORMATION

Pavel A. Markov, Ph.D. (Biol.), Leading Researcher, Department of Biomedical Technologies, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

E-mail: markovpa@nmicrk.ru, p.a.markov@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4803-4803>

Elena Yu. Kostromina, Ph.D. (Biol.), Senior Researcher, Department of Biomedical Technologies, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9728-7938>

Anatoliy D. Fesyun, Dr.Sci. (Med.), Acting Director, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3097-8889>

Petr S. Eremin, Researcher, Laboratory of Cellular Technologies, Department of Biomedical Technologies, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8470>

Author Contributions. All authors confirm their authorship in accordance with the international ICMJE criteria (all authors made significant contributions to the concept, study design and preparation of the article, read and approved the final version before publication). The largest contribution is distributed as follows: Markov P.A. — conceptualization, data analysis; Kostromina E.Yu. — writing — review & editing; Fesyun A.D. — project administration; Eremin P.S. — project supervision.

Funding. This study was not supported by any external funding sources.

Conflict of interest. Fesyun A.D. — Acting Director of the National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, President of the National Association of Experts in Spa Treatment, Editor-in-Chief of the Bulletin of Rehabilitation Medicine.

Data Access Statement. The data that support the findings of this study are available on reasonable request from the corresponding author.

Список литературы / References

- Battafarano G., Rossi M., De Martino V., et al. Strategies for Bone Regeneration: From Graft to Tissue Engineering. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(3): 1128. <https://doi.org/10.3390/ijms22031128>
- Sawkins M.J., Bowen W., Dhadda P., et al. Hydrogels derived from demineralized and decellularized bone extracellular matrix. *Acta Biomaterialia*. 2013; 9(8): 7865–7873. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.04.029>
- Zhai P., Peng X., Li B., et al. The application of hyaluronic acid in bone regeneration. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020; 151: 1224–1239. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.10.169>
- Yu L., Wei M. Biomimetic Mineralization of Collagen-Based Materials for Hard Tissue Repair. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(2): 944. <https://doi.org/10.3390/ijms22020944>
- Jookan S., Deschaume O., Bartic C. Nanocomposite Hydrogels as Functional Extracellular Matrices. *Gels*. 2023; 9(2): 153. <https://doi.org/10.3390/gels9020153>
- Vermeulen S., Tahmasebi Birgani Z., Habibovic P. Biomaterial-induced pathway modulation for bone regeneration. *Biomaterials*. 2022; 283: 121431. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2022.121431>
- Noro J., Vilaça-Faria H., Reis R.L., Pirraco R.P. Extracellular matrix-derived materials for tissue engineering and regenerative medicine: A journey from isolation to characterization and application. *Bioactive Materials*. 2024; 17(34): 494–519. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2024.01.004>
- Amani H., Kazerooni H., Hassanpoor H., et al. Tailoring synthetic polymeric biomaterials towards nerve tissue engineering: a review. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 2019; 47(1): 3524–3539. <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1639723>
- Bonewald L.F. The amazing osteocyte. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011; 26(2): 229–38. <https://doi.org/10.1002/jbmr.320>
- Delgado-Calle J., Bellido T. The osteocyte as a signaling cell. *Physiological Reviews*. 2022; 102(1): 379–410. <https://doi.org/10.1152/physrev.00043.2020>
- Cui J., Shibata Y., Zhu T., et al. Osteocytes in bone aging: Advances, challenges, and future perspectives. *Ageing Research Reviews*. 2022; 77: 101608. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101608>
- Shen L., Hu G., Karner C.M. Bioenergetic metabolism in osteoblast differentiation. *Current Osteoporosis Reports*. 2022; 20(1): 53–64. <https://doi.org/10.1007/s11914-022-00721-2>
- Ponzetti M., Rucci N. Osteoblast differentiation and signaling: established concepts and emerging topics. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(13): 6651. <https://doi.org/10.3390/ijms22136651>
- Everts V., Delaissé J.M., Korper W., et al. The bone lining cell: its role in cleaning Howship's lacunae and initiating bone formation. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2002; 17(1): 77–90. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.1.77>
- Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clinical Journal Of The American Society Of Nephrology*. 2008; 3(3): S131–S139. <https://doi.org/10.2215/CJN.04151206>
- Hong A.R., Kim K., Lee J.Y., et al. Transformation of mature osteoblasts into bone lining cells and RNA sequencing-based transcriptome profiling of mouse bone during mechanical unloading [published correction appears in *Endocrinology and Metabolism (Seoul)*. 2021; 36(6): 1314]. *Endocrinology and Metabolism (Seoul)*. 2020; 35(2): 456–469. <https://doi.org/10.3803/EnM.2020.35.2.456>
- Kim S.W., Pajevic P.D., Selig M., et al. Intermittent parathyroid hormone administration converts quiescent lining cells to active osteoblasts. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2012; 27(10): 2075–2084. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1665>
- Madel M.B., Ibáñez L., Wakkach A., et al. Immune function and diversity of osteoclasts in normal and pathological conditions. *Frontiers in Immunology*. 2019; 10: 1408. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01408>
- Takegahara N., Kim H., Choi Y. Unraveling the intricacies of osteoclast differentiation and maturation: insight into novel therapeutic strategies for bone-destructive diseases. *Experimental & Molecular Medicine*. 2024; 56: 264–272. <https://doi.org/10.1038/s12276-024-01157-7>
- Dominici M., Le Blanc K., Mueller I., et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006; 8(4): 315–317. <https://doi.org/10.1080/14653240600855905>
- Lee Y.C., Chan Y.H., Hsieh S.C., et al. Comparing the osteogenic potentials and bone regeneration capacities of bone marrow and dental pulp mesenchymal stem cells in a rabbit calvarial bone defect model. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(20): 5015. <https://doi.org/10.3390/ijms20205015>
- Xu W., Yang Y., Li N., Hua J. Interaction between mesenchymal stem cells and immune cells during bone injury repair. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(19): 14484. <https://doi.org/10.3390/ijms241914484>
- Song N., Scholtemeijer M., Shah K. Mesenchymal stem cell immunomodulation: mechanisms and therapeutic potential. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2020; 41: 653–664. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.06.009>
- Dunn C.M., Kameishi S., Grainger D.W., Okano T. Strategies to address mesenchymal stem/stromal cell heterogeneity in immunomodulatory profiles to improve cell-based therapies. *Acta Biomaterialia*. 2021; 133: 114–125. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.03.069>
- Nurettin S., Ibrahim A., Yusuf B., Muammer K. Superparamagnetic nanoarchitectures: Multimodal functionalities and applications. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 2021; 538: 168300. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2021.168300>
- Rarokar N., Yadav S., Saoji S., et al. Magnetic nanosystem a tool for targeted delivery and diagnostic application: Current challenges and recent advancement. *International Journal of Pharmaceutics*. 2024; 7: 100231. <https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2024.100231>
- Akbarzadeh A., Samiei M., Davaran S. Magnetic nanoparticles: preparation, physical properties, and applications in biomedicine. *Nanoscale Research Letters*. 2012; 7(1): 144. <https://doi.org/10.1186/1556-276X-7-144>
- Andrade R.G.D., Veloso S.R.S., Castanheira E.M.S. Shape Anisotropic Iron Oxide-Based Magnetic Nanoparticles: Synthesis and Biomedical Applications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(7): 2455. <https://doi.org/10.3390/ijms21072455>
- Elahi N., Rizwan M. Progress and prospects of magnetic iron oxide nanoparticles in biomedical applications: A review. *Artificial Organs*. 2021; 45(11): 1272–1299. <https://doi.org/10.1111/aor.14027>
- Nemati Z., Alonso J., Rodrigo I., et al. Improving the heating efficiency of iron oxide nanoparticles by tuning their shape and size. *Journal of Physical Chemistry C*. 2018; 122: 2367–81. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.7b10528>
- Arami H., Teeman E., Troksa A., et al. Tomographic magnetic particle imaging of cancer targeted nanoparticles. *Nanoscale*. 2017; 9(47): 18723–18730. <https://doi.org/10.1039/c7nr05502a>
- Lin J., Wang M., Hu H., et al. Multimodal-Imaging-Guided Cancer Phototherapy by Versatile Biomimetic Theranostics with UV and γ -Irradiation Protection. *Advanced Materials*. 2016; 28(17): 3273–3279. <https://doi.org/10.1002/adma.201505700>

33. Estelrich J., Sánchez-Martín M.J., Busquets M.A. Nanoparticles in magnetic resonance imaging: from simple to dual contrast agents. *International Journal of Nanomedicine*. 2015; 10: 1727–1741. <https://doi.org/10.2147/IJN.S76501>
34. Baki A., Wiekhorst F., Bleul R. Advances in magnetic nanoparticles engineering for biomedical applications- A review. *Bioengineering (Basel)*. 2021; 8(10): 134. <https://doi.org/10.3390/bioengineering8100134>
35. Tayyaba A., Nazim H., Hafsa, et al. Magnetic nanomaterials as drug delivery vehicles and therapeutic constructs to treat cancer. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2023; 80: 104103. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.104103>
36. Ulbrich K., Holá K., Šubr V., et al. Targeted Drug Delivery with Polymers and Magnetic Nanoparticles: Covalent and Noncovalent Approaches, Release Control, and Clinical Studies. *Chemical Reviews*. 2016; 116(9): 5338–5431. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00589>
37. Cao Z, Wang D., Li Y., et al. Effect of nanoheat stimulation mediated by magnetic nanocomposite hydrogel on the osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *Science China Life Sciences*. 2018; 61(4): 448–456. <https://doi.org/10.1007/s11427-017-9287-8>
38. Li Z., Xue L., Wang P., et al. Biological Scaffolds Assembled with Magnetic Nanoparticles for Bone Tissue Engineering: A Review. *Materials (Basel)*. 2023; 16(4): 1429. <https://doi.org/10.3390/ma16041429>
39. Li M., Fu S., Cai Z., et al. Dual Regulation of Osteoclastogenesis and Osteogenesis for Osteoporosis Therapy by Iron Oxide Hydroxyapatite Core/Shell Nanocomposites. *Regenerative Biomaterials*. 2021; 8(5): rbab027. <https://doi.org/10.1093/rb/rbab027>
40. Wang Q., Chen B., Cao M., et al. Response of MAPK Pathway to Iron Oxide Nanoparticles in Vitro Treatment Promotes Osteogenic Differentiation of hBMSCs. *Biomaterials*. 2016; 86: 11–20. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.02.004>
41. Liu W., Zhao H., Zhang C., et al. In situ activation of flexible magnetoelectric membrane enhances bone defect repair. *Nature Communications*. 2023; 14(1): 4091. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39744-3>
42. Hu S., Zhou Y., Zhao Y., et al. Enhanced bone regeneration and visual monitoring via superparamagnetic iron oxide nanoparticle scaffold in rats. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2018; 12(4): e2085–e2098. <https://doi.org/10.1002/term.2641>
43. Hao L., Li L., Wang P., et al. Synergistic osteogenesis promoted by magnetically actuated nano-mechanical stimuli. *Nanoscale*. 2019; 11(48): 23423–23437. <https://doi.org/10.1039/c9nr07170a>
44. Silva E.D., Babo P.S., Costa-Almeida R., et al. Multifunctional magnetic-responsive hydrogels to engineer tendon-to-bone interface. *Nanomedicine*. 2018; 14(7): 2375–2385. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2017.06.002>
45. Shou Y., Le Z., Cheng H.S., et al. Mechano-Activated Cell Therapy for Accelerated Diabetic Wound Healing. *Advanced Materials*. 2023; 35(47): e2304638. <https://doi.org/10.1002/adma.202304638>
46. Safronov A.P., Beketov I.V., Bagazeev A.V., et al. In Situ Encapsulation of Nickel Nanoparticles in Polysaccharide Shells during Their Fabrication by Electrical Explosion of Wire. *Colloid Journal*. 2023; 85: 541–553. <https://doi.org/10.1134/S1061933X23600410>
47. Popov S.V., Markov P.A., Popova G.Yu., et al. Anti-inflammatory activity of low and high methoxylated citrus pectins. *Biomedicine & Preventive Nutrition*. 2013; 3(1): 59–63. <https://doi.org/10.1016/j.bionut.2012.10.008>
48. Марков П.А., Волкова М.В., Хасаншина З.Р. и др. Противовоспалительное действие высоко- и низкометилэтерифицированных яблочных пектинов in vivo и in vitro. *Вопросы питания*. 2021; 90(6): 92–100. <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-6-92-100> [Markov P.A., Volkova M.V., Khasanshina Z.R., et al. Anti-inflammatory activity of high and low methoxylated apple pectins, in vivo and in vitro. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2021; 90(6): 92–100. <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-6-92-100> (In Russ.)]
49. Gerstenfeld L.C., Cullinane D.M., Barnes G.L., et al. Fracture healing as a post-natal developmental process: molecular, spatial, and temporal aspects of its regulation. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2003; 88(5): 873–884. <https://doi.org/10.1002/jcb.10435>
50. Özkale B., Sakar M.S., Mooney D.J. Active biomaterials for mechanobiology. *Biomaterials*. 2021; 267: 120497. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120497>
51. Elashry M.I., Baulig N., Wagner A.S., et al. Combined macromolecule biomaterials together with fluid shear stress promote the osteogenic differentiation capacity of equine adipose-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cell Research & Therapy*. 2021; 12(1): 116. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02146-7>
52. Chen G., Dong C., Yang L., Lv Y. 3D Scaffolds with Different Stiffness but the Same Microstructure for Bone Tissue Engineering. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2015; 7(29): 15790–15802. <https://doi.org/10.1021/acsami.5b02662>
53. Lo C.M., Wang H.B., Dembo M., Wang Y.L. Cell movement is guided by the rigidity of the substrate. *Biophysical Journal*. 2000; 79(1): 144–152. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(00\)76279-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(00)76279-5)
54. Horie S., Nakatomi C., Ito-Sago M., et al. PIEZO1 promotes ATP release from periodontal ligament cells following compression force. *European Orthodontic Society*. 2023; 45(5): 565–574. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjad052>
55. McWhorter F.Y., Wang T., Nguyen P., et al. Modulation of macrophage phenotype by cell shape. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013; 110(43): 17253–17258. <https://doi.org/10.1073/pnas.1308887110>
56. Goswami R., Arya R.K., Sharma S., et al. Mechanosensing by TRPV4 mediates stiffness-induced foreign body response and giant cell formation. *Science Signaling*. 2021; 14(707): eabd4077. <https://doi.org/10.1126/scisignal.abd4077>
57. Di X., Gao X., Peng L., et al. Cellular mechanotransduction in health and diseases: from molecular mechanism to therapeutic targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023; 8(1): 282. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01501-9>
58. Mariño K.V., Cagnoni A.J., Croci D.O., Rabinovich G.A. Targeting galectin-driven regulatory circuits in cancer and fibrosis. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2023; 22(4): 295–316. <https://doi.org/10.1038/s41573-023-00636-2>
59. Dees C., Chakraborty D., Distler J.H.W. Cellular and molecular mechanisms in fibrosis. *Experimental Dermatology*. 2021; 30(1): 121–131. <https://doi.org/10.1111/exd.14193>
60. Przekora A. Current trends in fabrication of biomaterials for bone and cartilage regeneration: materials modifications and biophysical stimulations. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(2): 435. <https://doi.org/10.3390/ijms20020435>
61. Babaniamansour P., Salimi M., Dorkoosh F., Mohammadi M. Magnetic Hydrogel for Cartilage Tissue Regeneration as well as a Review on Advantages and Disadvantages of Different Cartilage Repair Strategies. *BioMed Research International*. 2022; 2022: 7230354. <https://doi.org/10.1155/2022/7230354>
62. Beltaie F., Khiari R., Dufresne A., et al. Mechanical and thermal properties of Posidoniaoceanica cellulose nanocrystal reinforced polymer. *Carbohydrate Polymers*. 2015; 123: 99–104. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.01.026>
63. Shi Y., Li Y., Coradin T. Magnetically-oriented type I collagen-SiO₂@Fe₃O₄ rods composite hydrogels tuning skin cell growth. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2020; 185: 110597. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.110597>