



Научные обзоры / Scientific reviews

© ЗАМАЙ Т. Н., ТОЛМАЧЕВА Т. В.

УДК 57.054

DOI: 10.20333/25000136-2021-6-5-11

Новые стратегии регенерации костной ткани с помощью магнитомеханической трансдукции

Т. Н. Замай^{1,2}, Т. В. Толмачева¹

¹Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

²Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» СО РАН, Красноярск 660036, Российская Федерация

Резюме. Восстановительная регенерация костной ткани – одна из ключевых задач травматологии и ортопедии. Несмотря на то, что костная регенерация – саморегулирующийся физиологический процесс формирования кости, сложные клинические состояния требуют дополнительного усиления регенерации кости либо локально, либо системно. В обзоре кратко описаны основные фазы восстановительной регенерации. Поиск осуществлялся в базах данных PubMed и e-LIBRARY за период с 2000 по 2021 г.г. Представлены основные стратегии, которые в настоящее время используются для ускорения регенерации костной ткани, и ограничения для их применения. В обзоре подробно описан один из наиболее перспективных способов усиления регенерации костной ткани, а именно магнитомеханическая стимуляция с помощью функционализированных адресными агентами магнитных наночастиц в переменном магнитном поле, которая вызывает остеогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток.

Ключевые слова: восстановительная регенерация, костная ткань, мезенхимальные стволовые клетки, магнитные наночастицы, магнитомеханическая трансдукция.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Замай ТН, Толмачева ТВ. Новые стратегии регенерации костной ткани с помощью магнитомеханической трансдукции. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;(6):5-11. DOI: 10.20333/25000136-2021-6-5-11

New strategies in bone tissue regeneration via application of magnetomechanical transduction

T. N. Zamay^{1,2}, T. V. Tolmacheva¹

¹Prof. V. F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

²Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences», Krasnoyarsk 660036, Russian Federation

Abstract. Reparative regeneration is one of the key problems in traumatology and orthopaedics. Despite the fact that bone regeneration is a self-regulatory physiological process of bone formation, complex clinical conditions require additional enhancement of bone regeneration – either local or systemic. This review provides a concise description of main stages of reparative regeneration. The search was performed in PubMed and e-LIBRARY databases among papers published between 2000 and 2021. Main strategies presently used for acceleration of bone tissue regeneration and limitations of their application are presented. This review gives a detailed description of one of the most promising means for bone tissue regeneration enhancement. Namely, magnetomechanical transduction of magnetic nanoparticles using functionalised targeted agents in an alternating magnetic field that induces osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells.

Key words: reparative regeneration, bone tissue, mesenchymal stem cells, magnetic nanoparticles, magnetomechanical transduction.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Zamay TN, Tolmacheva TV. New strategies in bone tissue regeneration via application of magnetomechanical transduction. *Siberian Medical Review*. 2021;(6):5-11. DOI: 10.20333/25000136-2021-6-5-11

Управление посттравматической регенерацией костной ткани до настоящего времени остается одной из ключевых задач травматологии и ортопедии [1-3], поскольку, несмотря на способность костной ткани к самовосстановлению, лечение ее больших дефектов остается крайне сложной, а иногда и непреодолимой задачей. В целом кость представляет собой неоднородную твердую ткань и состоит из клеток, находящихся в биоминеральной среде из коллагеновых волокон и

неорганического костного минерала в форме мелких кристаллов [2]. Наиболее важными клетками являются остеобласты, остеоциты и остеокласты [4]. За рост и ремоделирование кости отвечают остеобласты, образующиеся из остеопрогениторных мезенхимальных клеток костного мозга и других соединительных тканей [2, 4].

Механизмы регенерации костной ткани

Концепция физиологической регенерации в целом основывается на наличии в организме человека

компенсаторных резервов в виде тканеспецифических стволовых клеток, целевая стимуляция которых приводит к направленной регенерации утраченных структур и, таким образом, восстановлению функций. Регенерация костной ткани осуществляется благодаря индукции каскада внутриклеточных сигнальных путей и клеточных изменений, включающих в себя фазы воспаления, образования фиброкардиального и костного каллуса и ремоделирования [4].

В целом костный гомеостаз и ремоделирование кости обеспечивается благодаря балансу между резорбционной активностью кости остеокластами и образованием кости остеобластами. Во время процесса ремоделирования образование костей индуцируется остеобластами посредством экспрессии различных белков матрицы [5, 6]. Многоядерные остеокласты, участвующие в ремоделировании костной ткани, прикрепляются к поверхности кости интегрином, что приводит к образованию зоны уплотнения для резорбции кости. Активность костной резорбции остеокластами связана с функцией остеобластов и остеоцитов [4-7].

Стратегии, использующиеся для регенерации костной ткани

Золотым стандартом технологии восстановления костной ткани считается аутотрансплантация [7-9], несмотря на то, что использование этого метода имеет множество ограничений, и, в частности, сложность в использовании донорской костной ткани, повреждение донорского участка, необходимость проведения повторной операции и др. Для преодоления этих ограничений было разработано много новых стратегий, основанных на комбинировании тканевой инженерии и регенеративной медицины. Регенерация костной ткани в этом случае достигается путем введения в нее различных сигнальных молекул, в том числе факторов роста [10], генетического материала [11], лекарств и малых молекул [12], которые могут быть доставлены в костную ткань с помощью различных технологий. Для регенерации костной ткани уже одобрено два лекарственных препарата на основе антител – костные морфогенетические белки BMP-2 и BMP-7 [13]. Эти антитела являются привлекательной альтернативой для аутотрансплантации.

В последнее время появилось другое перспективное направление в регенеративной медицине, позволяющее разрабатывать дистанционные методы управления функциональным состоянием клеток-мишеней путем их воздействия на клеточные механорецепторы в условиях магнитного поля [14]. Известно, что механочувствительные рецепторы, находящиеся на клеточной мембране, управляют активностью сигнальных белков в клетке и контролируют, таким образом, внутриклеточные сигнальные пути, регулирующие

клеточные функции. С помощью механочувствительных рецепторов клетки преобразуют механические раздражители в биохимические сигналы для индукции биологического ответа (рис. 1) [15]. Механическое воздействие на механочувствительные рецепторы в естественных условиях организма достигается с помощью физических сил – потока жидкости, осевого сжатия, растяжения и др. [16].

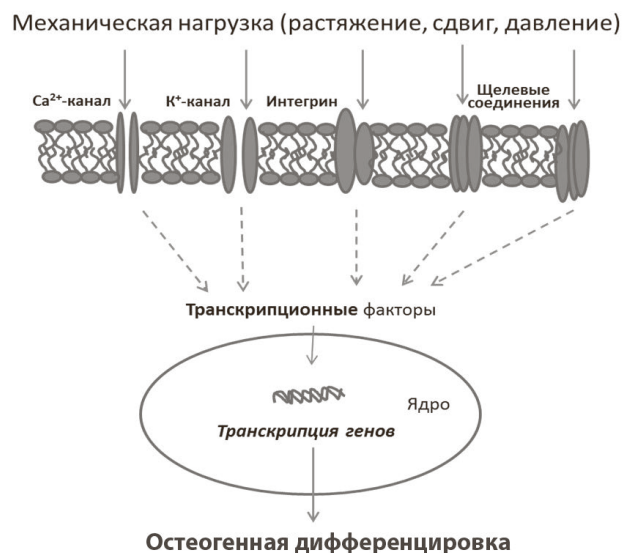


Рисунок 1. Схема механотрансдукции – преобразование механического сигнала в биохимический. Механическая нагрузка вызывает изменение конформации клеточных рецепторов и каналов, индуцируя сигнальные пути дифференцировки.

Figure 1. The scheme of mechanical transduction – conversion of a mechanical signal into a biochemical one. Mechanical load leads to conformational changes in cell receptors and channels thus inducing signalling pathways of differentiation.

В последнее время возможность управления функциональным состоянием клеток-мишеней путем воздействия на клеточные рецепторы с помощью магнитного поля стало одним из перспективных направлений в регенеративной медицине. Мембранные механочувствительные рецепторы контролируют апоптоз, сокращение, дифференциацию, миграцию, пролиферацию, секрецию. Процесс механотрансдукции, в котором происходит преобразование механической энергии в биохимический сигнал (рис. 1), играет важную роль в развитии патологии у человека, в частности, атеросклероза [17] и рака [18]. Это обстоятельство обусловило интерес к способу управления клеткой путем воздействия на механочувствительные рецепторы. Надо полагать, что в будущем такие рецепторы станут перспективной мишенью для терапевтического воздействия [19].

Для дистанционной механотрансдукции используются магнитные наночастицы, функционализованные узнающими лигандами – антителами, пептидами, аптамерами, связывающими магнитные наночастицы с рецепторами или ионными каналами клеток-мишеней [20]. Взаимодействие функционализованных магнитных наночастиц с рецепторами и ионными каналами способно изменить мембранный потенциал и индуцировать сигнальные пути в клетке [21]. В частности, применение этой технологии позволило активировать дифференцировку человеческих остеобластов в ответ на магнитную активацию внешним переменным магнитным полем [16, 22]. Наиболее интересными молекулами, с точки зрения связывания магнитных наночастиц с клетками-мишенями, являются аптамеры – синтетические одностебельные молекулы РНК или ДНК (размером 30-80 нуклеотидов), способные к специфичному связыванию с любыми молекулярными и клеточными мишенями: белками, малыми органическими молекулами, вирусными частицами, бактериями, антителами, целыми клетками, клеточными лизатами и даже тканями [23]. Функционализованные узнающими лигандами магнитные наночастицы (рис. 2) стали многообещающими инструментами для широкого спектра применений в тканевой инженерии. В частности, в статье A. Ito et al. предложили методы дистанционного управления функциями клеток с помощью магнитных наночастиц в переменном магнитном поле, которые были использованы в тканевой инженерии [24].

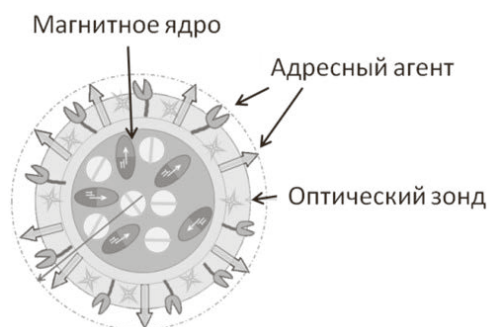


Рисунок 2. Многофункциональная биомангнитная наночастица.

Figure 2. A multifunctional biomagnetic nanoparticle.

Таким образом, магнитные наночастицы, преимуществом которых является возможность управлять ими дистанционно, стали уникальным инструментом для управления клеткой с помощью механотрансдукции путем воздействия на механорецепторы. Магнитная маркировка клеток магнитными наночастицами позволяет ими манипулировать, что обуславливает контроль функции клеток путем приложения внеш-

него магнитного поля. Немаловажным фактором является то, что размеры магнитных наночастиц сопоставимы с размерами биологических молекул [25].

Сила, которую внешнее магнитное поле может оказывать на частицу, варьирует от 10 пико- до 10 наноньютонов. Силы такого порядка сопоставимы с силами, которые клетки испытывают *in vivo* [26]. Переменное магнитное поле способно вызывать колебания магнитных наночастиц и этот процесс лег в основу сравнительно нового метода магнитодинамического дистанционного управления клетками. В работе [27] предложен новый наномеханический подход к управлению биохимическими свойствами белков, прикрепленных к магнитным наночастицам, с помощью низкочастотного негреющего магнитного поля. В этой концепции магнитные наночастицы используются в качестве преобразователя энергии магнитного поля в деформацию и изменение конформации прикрепленных к ним макромолекул [28].

Экспериментально доказана важная роль механотрансдукции в регенерации тканей [29]. Исследования на крысах, в частности, продемонстрировало, что к механической стимуляции особенно чувствительна неоваскуляризация [30]. Магнитное поле формирует динамический ламинарный поток и перемешивание, создавая условия для формирования нативного хряща [31]. Кроме того, магнитное поле также может быть использовано для обеспечения сжимающей нагрузки, изменяющей экспрессию генов и продукцию внеклеточного матрикса [32]. Показано, что метаболизм хондроцитов изменяется в зависимости от механической стимуляции. Мезенхимальные стволовые клетки и клетки человеческого эмбрионного тела (hEBd), инкапсулированные в гидрогели, положительно реагируют на хондрогенез при механической стимуляции в присутствии трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ [33].

Магнитомеханическая стимуляция регенерации костной ткани

Первые исследования, показавшие, что функционализованные аффинным к интегринам пептидом RGD магнитные наночастицы в условиях воздействия переменного магнитного поля способны связываться с первичными культурами остеобластов, не вызывая в них токсических изменений, и стимулировать их функциональную активность, были проведены в 2002 году [22]. В 2010 году J.M. Kanczler et al. показали [22], что механическая стимуляция трансмембранного ионного канала (TREK-1) покрытыми хитозаном и функционализированными антителами к TREK-1 магнитными наночастицами в переменном магнитном поле позволяет индуцировать дифференцировку популяции остеобластов. Способность увеличивать плотность остеобластов в присутствии магнитных наночастиц была впервые исследована Rajesh et al. [34]. Магнитные наночастицы,

покрытые СаР, прикрепляли к костной ткани под воздействием магнитного поля. При покрытии гидроксипапатитом магнитные наночастицы $g\text{-Fe}_2\text{O}_3$ эффективно стимулировали пролиферацию остеобластов уже через день. Хотя механизм этого явления все еще до конца не изучен, исследователи полагают, что адсорбция некоторых специфических белков (таких как витронектин и фибронектин) на наноразмерных поверхностях усиливает адгезию остеобластов, которые могут быть важны для стимулирования клеточных функций [34].

Механическая стимуляция, запускающая путь передачи сигналов механотрансдукции, важна для остеогенной дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток. Магнитное поле обеспечивает достаточное напряжение сдвига, которое может инициировать пути передачи сигналов механотрансдукции, тем самым повышая регуляцию продукции циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), TGF-бета 1 и оксида азота [35]. В дополнение к биохимическим молекулам, которые участвуют в клеточных сигнальных путях, механические сигналы также обеспечивают значительную стимуляцию образования функционального тканевого матрикса. Связывание магнитных наночастиц с клеточной мембраной позволяет дистанционно контролировать специфическое клеточное поведение *in vitro* и даже *in vivo* при воздействии магнитного поля. Существует несколько способов, с помощью которых магнитные наночастицы контролируют клеточное поведение [36]: (1) Магнитное скручивание, при котором магнитные наночастицы, покрытые лигандами, связываются с интегрином на клеточной мембране. Скручивающее магнитное поле после импульса намагничивания способствует скручиванию связанных магнитных наночастиц на клеточной мембране и, таким образом, генерирует механическую силу на активных филаментах, которые связаны с рецепторами. (2) Активация механочувствительного ионного канала. Путем применения высокоградиентного магнитного поля магнитные наночастицы вызывают деформацию клеточной мембраны и активируют механочувствительные ионные каналы. (3) Целевая активация ионного канала. Ионный канал принудительно открывается путем специального нацеливания магнитных наночастиц на канал через лиганд в условиях действия сильного магнитного поля. (4) Рецепторная кластеризация. Разнесенные рецепторы (связывающиеся с магнитными наночастицами) на клеточной мембране образуют кластер, когда магнитная игла применяется для создания локализованного магнитного поля благодаря межчастичной магнитной силе.

Прикрепление магнитных наночастиц к рецепторам интегрин первичных остеобластов человека в магнитном поле усиливает минерализацию [15]. Этот процесс стимулирует депонирование внутриклеточного каль-

ция, изменение мембранного потенциала и активацию генов, связанных с образованием кости. Селективная активация ионного канала TREK-1, который представляет собой активированный растяжением калиевый канал, также может быть достигнута путем связывания магнитных наночастиц с антителом [37]. Значительная активация хрящевых генов в мезенхимальных стволовых клетках также продемонстрировала, что этот процесс способен специфически активировать ионный канал TREK-1 при дифференцировке хряща.

Заключение

Естественная регенерация кости – сложный, высокосоординированный временной процесс, в котором ряд экзогенных стимулов играет критическую роль. Один из них – механическая стимуляция – оказывает глубокое влияние на экспрессию генов, пролиферацию и дифференцировку костных клеток [38, 39]. Идентификация специфических путей передачи сигнала, связанных с механочувствительными генами, критическими для гомеостаза костной ткани, открыла возможность для использования механотрансдукции при терапевтической регенерации костной ткани [40]. Концепция тканевой инженерии, по сути, заключается в манипулировании собственными клетками пациента с использованием механических стимулов и биохимических сигнальных молекул для развития функциональных замещающих тканей или органов либо в теле пациента в месте дефекта, либо *ex vivo* в биореакторе для имплантации. На сегодняшний день существуют серьезные ограничения на использование сжимающей или растягивающей нагрузки для механического стимулирования биологических конструкций для ортопедической тканевой инженерии. Тем не менее, технологии магнитомеханической регенерации костной ткани на клеточном уровне для специфических механорецепторов показали значимый потенциал для тканевой инженерии, особенно для манипулирования скаффолдами/клетками, которые имплантированы пациенту [15, 41].

Считается, что мезенхимальные стволовые клетки способны к дифференцировке в фибробласты, остеобласты, хондроциты, адипоциты и др. [42]. Их можно легко выделить из костного мозга, жировой ткани или периферической крови и быстро размножить *ex vivo* при соответствующих условиях [43]. Следовательно, аутологичные мезенхимальные стволовые клетки являются идеальными кандидатами в регенеративной медицине и тканевой инженерии [44-46]. Манипуляция стволовыми клетками может стать одним из важнейших аспектов при разработке новых биоматериалов и нанотехнологий для тканевой инженерии [47]. Недавние исследования показали, что субстраты с различными нанотопографическими структурами (нано-бороздки, нано-выступы или

нановолокна) могут вызывать изменения в формировании очаговой адгезии, организации цитоскелета или клеточной экспансии, таким образом, направление дифференцировки стволовых клеток также было изменено, например, в остеогенные или адипогенные клетки [40, 48-53]. Показано, что наноразмерное механическое напряжение может дифференцировать мезенхимальные стволовые клетки в остеобласты [54]. Золотые наночастицы могут также способствовать остеогенной дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток через активированный стрессом путь p38 MAPK, более того, золотые наночастицы с различным зарядом могут запустить дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток [55, 56].

Несмотря на то, что костная регенерация – хорошо организованный саморегулирующийся физиологический процесс формирования кости, при сложных клинических состояниях (некроз, атрофическое не-сращение, остеопороз и крупные костные дефекты, созданные травмой, инфекцией, резекцией опухоли и аномалиями скелета) требуется дополнительное усиление регенерации кости либо локально, либо системно [57]. Одним из перспективных способов усиления регенерации костной ткани может стать активно разрабатываемая в последнее время стратегия магнитомеханической стимуляции регенерации с помощью функционализированных адресными агентами магнитных наночастиц в переменном магнитном поле, вызывающем остеогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток (рис. 3).

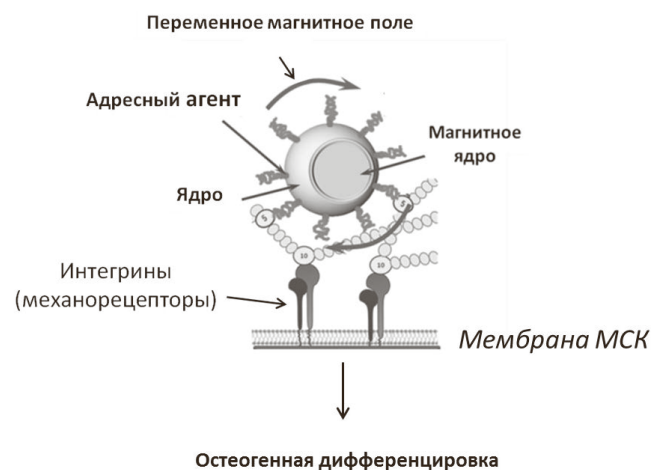


Рисунок 3. Схема магнитомеханической стимуляции остеогенной дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток с помощью функционализированных адресным агентом магнитных наночастиц, запускающих внутриклеточные сигнальные пути интегринов.

Figure 3. The scheme of magnetomechanical stimulation of osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells with magnetic nanoparticles functionalised with targeted agents activating intracellular signalling pathways of integrins.

Литература / References

1. Кесян ГА, Берченко ГН, Уразгильдеев РЗ. Сочетанное применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и биоконпозиционного материала коллапан в комплексном лечении больных с длительно несрастающимися переломами и ложными суставами длинных костей конечности. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2011;(2):26-32. [Kesyana GA, Berchenko GN, Urazgil'deev RZ. Combined use of platelet-rich autoplasm and biocomposite material Kollapan in the complex treatment of patients with long-term non-healing fractures and pseudoarthrosis of the long bones of the limb. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2011;(2):26-32. (In Russian)]
2. Ansari M. Bone tissue regeneration: biology, strategies and interface studies. *Progress in Biomaterials*. 2019;(38):223-237.
3. Конев ВА, Лабути ДВ, Божкова СА. Экспериментальное обоснование клинического применения стимуляторов остеогенеза в травматологии и ортопедии (обзор литературы). *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;(4):5-17. [Konev VA, Labutin DV, Bozhkova SA. Experimental justification for clinical application of bone growth stimulators in traumatology and orthopaedics (a review). *Siberian Medical Review*. 2021;(4):5-17. (In Russian)]
4. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2008;473(2):139-146.
5. Iaquina MR, Mazzoni E, Bononi I, Rotondo J, Mazziotta C, Montesi M, Sprio S, Tampieri A, Tognon, Martini F. Adult Stem Cells for Bone Regeneration and Repair. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2019. DOI: 10.3389/fcell.2019.00268
6. Huang S, Jin M, Su N, Chen L. New insights on the reparative cells in bone regeneration and repair. *Biological Reviews*. 2021;96(2):357-375.
7. Battafarano G, Rossi M, De Martino V, Marampon F, Borro L, Secinaro A, Del Fattore A. Strategies for Bone Regeneration: From Graft to Tissue Engineering. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;(22):1128.
8. Omar O, Engstrand T, Kihlström L, Linder B, Åberg J, Shah FA, Palmquist A, Birgersson U, Elgali I, Pujari-Palmer M, Engqvist H, Thomsen P. In situ bone regeneration of large cranial defects using synthetic ceramic implants with a tailored composition and design. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020;117(43):26660-26671.
9. Wu Y, Chen J, Xie F, Liu H, Niu G, Zhou L. Autotransplantation of mature impacted tooth to a fresh molar socket using a 3D replica and guided bone regeneration: two years retrospective case series. *BMC Oral Health*. 2019;(19):248.
10. Jimi E, Hirata S, Osawa K, Terashita M, Kitamura C, Fukushima H. The Current and Future Therapies of

Bone Regeneration to Repair Bone Defects. *International Journal of Dentistry*. 2012;(2012):1-7.

11. Safarova Y, Umbayev B, Hortelano G, Askarov A. Mesenchymal stem cells modifications for enhanced bone targeting and bone regeneration. *Regenerative Medicine*. 2020;15(4):1579-1594.

12. Galli M, Yao Y, Giannobile WV, Wang H-L. Current and future trends in periodontal tissue engineering and bone regeneration. *Plastic and Aesthetic Research*. 2021;(8):3.

13. Lademann F, Hofbauer LC, Rauner T. The Bone Morphogenetic Protein Pathway: The Osteoclastic Perspective. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020;(8):586031.

14. Zamay TN, Zamay SS, Kolovskaya OS, Kichkailo AS. Magnetic Nanoparticles in Theranostics. In: *Handbook of Materials for Nanomedicine: Metal-Based and Other Nanomaterials*. Danvers; Jenny Stanford of Publishing Ptc. Ltd; 2020. 554 p.

15. Ingber DE. Cellular mechanotransduction: putting all the pieces together again. *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*. 2006;20(7):811-827.

16. Cartmell SH, Dobson J, Verschuere SB, El Haj AJ. Development of magnetic particle techniques for long-term culture of bone cells with intermittent mechanical activation. *IEEE Transactions on Nanobioscience*. 2002;1(2):92-97.

17. Hahn C, Schwartz MA. Mechanotransduction in vascular physiology and atherogenesis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2009;(10):53-62.

18. Butcher DT, Alliston T, Weaver VM. A tense situation: forcing tumour progression. *Nature Reviews Cancer*. 2009;(9):108-122.

19. Tavi P, Laine M, Weckstrom M, Ruskoaho H. Cardiac mechanotransduction: from sensing to disease and treatment. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2001;(22):254-260.

20. Markides H, Rotherham M, El Haj AJ. Biocompatibility and Toxicity of Magnetic Nanoparticles in Regenerative Medicine. *Hindawi Publishing Corporation Journal of Nanomaterials*. 2012;(2012):1-11.

21. Kirkham GR, Elliot KJ, Keramane A. Hyperpolarization of human mesenchymal stem cells in response to magnetic force. *IEEE Transactions on Nanobioscience*. 2010;9(1):71-74.

22. Kanczler JM, Sura HS, Magnay J. Controlled differentiation of human bone marrow stromal cells using magnetic nanoparticle technology. *Tissue Engineering A*. 2010;16(10):3241-3250.

23. Muharemagic D, Zamay AS, Ghobadloo S, Evgin L, Savitskaya A, Bell JC, Berezovski MV. Aptamer-Facilitated Protection of Oncolytic Virus from Neutralizing Antibodies. *Molecular Therapy – Nucleic Acids*. 2014;(3):e167.

24. Ito A, Kamihira M. Tissue Engineering Using Magnetite Nanoparticles. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2011;(104):355-395.

25. Lu AH, Salabas EL, Schuth F. Magnetic nanoparticles: synthesis, protection, functionalization, and application. *Angewandte Chemie International Edition in English*. 2007;(46):1222-1244.

26. Orr AW, Helmke BP, Blackman BR, Schwartz MA. Mechanisms of mechanotransduction. *Developmental Cell*. 2006;(10):11-20.

27. Sokolsky M, Klyachko N, Pothayee N, Golovin Y, Davis R, Riffle J, Kabanov A. Evaluation of Magnetic Nanoparticles as Potential Field Actuated Mechanochemical Switches. *Nanomedicine and drug delivery Symposium NANO DDS'11. Program and Proceedings*. Salt Lake City; 2011:61-62.

28. Klyachko NL, Sokolsky-Papkov M, Pothayee N, Efremova MV, Gulina AD, Kuznetsov AA, Majouga AG, Riffle JS, Golovin Yu, Kabanov AV. Changing the Enzyme Reaction Rate in Magnetic Nanosuspensions by Non-Heating Magnetic Field. *Angewandte Chemie International Edition*. 2012;(51):12016-12019.

29. Huang C, Ogawa R. Mechanotransduction in bone repair and regeneration. *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*. 2010;(24): 3625-3632.

30. Boerckel JD, Uhrig BA, Willett NJ, Huebsch N, Guldberg RE. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;(108):E674-E680.

31. Martin I, Wendt D, Heberer M. The role of bioreactors in tissue engineering. *Trends in Biotechnology*. 2004;(22):80-86.

32. Hunter CJ, Imler SM, Malaviya P, Nerem RM, Levenston ME. Mechanical compression alters gene expression and extracellular matrix synthesis by chondrocytes cultured in collagen I gels. *Biomaterials*. 2002;(23):1249-1259.

33. Terraciano V, Hwang N, Moroni L, Park HB, Zhang Z, Mizrahi J, Seliktar D, Elisseeff J. Differential response of adult and embryonic mesenchymal progenitor cells to mechanical compression in hydrogels. *Stem Cells*. 2007;(25):2730-2738.

34. Rajesh AP, Erik T, Thomas JW. Increased osteoblast density in the presence of novel calcium phosphate coated magnetic nanoparticles. *Nanotechnology*. 2008;(19):265101.

35. Zhang ZY, Teoh SH, Chong WS, Foo TT, Chng YC, Choolani M, Chan J. A biaxial rotating bioreactor for the culture of fetal mesenchymal stem cells for bone tissue engineering. *Biomaterials*. 2009;(30):2694-2704.

36. Alenghat FJ, Tytell JD, Thodeti CK, Derrien A, Ingber DF. Global cytoskeletal control of mechanotransduction in kidney epithelial cells. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2009;(106):529-538.

37. Hughes S, McBain S, Dobson J, El Haj AJ, Soc JR. Selective activation of mechanosensitive ion channels

using magnetic particles. *Journal of the Royal Society Interface*. 2008;(25):855-863.

38. Rubin J, Rubin C, Jacobs CR. Molecular pathways mediating mechanical signaling in bone. *Gene*. 2006;(367):1-16.

39. Walker LM, Publicover SJ, Preston MR, Said Ahmed MAA, El Haj AJ. Calcium channel activation and matrix protein up-regulation in bone cells in response to mechanical strain. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2000;(79):648-661.

40. Wang Q, Chen B, Cao M, Sun J, Wu H, Zhao P, Xing J, Yang Y, Zhang X, Ji M, Gu N. Response of MAPK pathway to iron oxide nanoparticles in vitro treatment promotes osteogenic differentiation of hBMSCs. *Biomaterials*. 2016;(86):11-20.

41. Dobson J, Cartmell SH, Keramane A, El Haj AJ. Principles and design of a novel magnetic force and mechanical conditioning bioreactor for tissue engineering, stem cell conditioning and dynamic in vitro screening. *IEEE Transactions on Nanobioscience*. 2006;5(3):173-177.

42. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999;(284):143-147.

43. Horwitz EM, Gordon PL, Koo WK, Marx JC, Neel MD, McNall RY. Isolated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal cells engraft and stimulate growth in children with osteogenesis imperfecta: Implications for cell therapy of bone. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002;(99):8932-8937.

44. Caplan AI, Bruder SP. Mesenchymal stem cells: building blocks for molecular medicine in the 21st century. *Trends in Molecular Medicine*. 2001;(7):259-264.

45. Phinney DG, Prockop DJ. Concise review: mesenchymal stem/multipotent stromal cells: the state of transdifferentiation and modes of tissue repair-current views. *Stem Cells*. 2007;(25):2896-2902.

46. Mundra V, Gerling IC, Mahato RI. Mesenchymal stem cell-based therapy. *Molecular Pharmaceutics*. 2013;(10):77-89.

47. Murphy WL, McDevitt TC, Engler AJ. Materials as stem cell regulators. *Nature Materials*. 2014;(13):547-557.

48. Yim EK, Darling EM, Kulangara K, Guilak F, Leong KW. Nanotopography-induced changes in focal adhesions, cytoskeletal organization, and mechanical properties of human mesenchymal stem cells. 2010;(31):1299-1306.

49. Kulangara K, Yang Y, Yang J, Leong KW. Nanotopography as modulator of human mesenchymal stem cell function. *Biomaterials*. 2012;(33):4998-5003.

50. Yang J, McNamara LE, Gadegaard N, Alakpa EV, Burgess KV, Meek RM, Dably M. Nanotopographical induction of osteogenesis through adhesion, bone

morphogenic protein cosignaling, and regulation of microRNAs. *ACS Nano*. 2014;(8):9941-9953.

51. Wang Y, Gao R, Wang PP, Jian J, Jiang XL, Yan C, Lin X, Wu L, Chen G-Q, Wu Q. The differential effects of aligned electrospun PHBHHx fibers on adipogenic and osteogenic potential of MSCs through the regulation of PPARgamma signaling. *Biomaterials*. 2012;(33):485-493.

52. Yin Z, Chen X, Chen JL, Shen WL, Nguyen TMH, Gao L, Ouyang H. The regulation of tendon stem cell differentiation by the alignment of nanofibers. *Biomaterials*, 2010;(31):2163-2175.

53. Biggs MJ, Richards RG, Gadegaard N, Wilkinson CD, Oreffo RO, Dalby MJ. The use of nanoscale topography to modulate the dynamics of adhesion formation in primary osteoblasts and ERK/MAPK signalling in STRO-1+ enriched skeletal stem cells. *Biomaterials*. 2009;(30):5094-5103.

54. Watari S, Hayashi K, Wood JA, Russell P, Nealey PF, Murphy CJ, Genetos DC. Modulation of osteogenic differentiation in hMSCs cells by submicron topographically-patterned ridges and grooves. *Biomaterials*. 2012;(33):128-136.

55. Nikukar H, Reid S, Tsimbouri PM, Riehle MO, Curtis AS, Dalby MJ. Osteogenesis of mesenchymal stem cells by nanoscale mechanotransduction. *ACS Nano*. 2013;(7):2758-2767.

56. Yi C, Liu D, Fong CC, Zhang J, Yang M. Gold nanoparticles promote osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells through p38 MAPK pathway. *ACS Nano*. 2010;(4):6439-6448.

57. Li JJ, Kawazoe N, Chen G. Gold nanoparticles with different charge and moiety induce differential cell response on mesenchymal stem cell osteogenesis. *Biomaterials*. 2015;(54):226-236.

Сведения об авторах

Замай Татьяна Николаевна, д.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник, профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» СО РАН; адрес: Российская Федерация, 660036, Красноярск, Академгородок, стр. 50; тел.: +7(391)2201893; e-mail: tzamaya@yandex.ru

Толмачева Татьяна Владимировна, к.м.н., доцент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2201893; e-mail: t_tolmacheva@mail.ru

Author information

Tatiana N. Zamay, Leading researcher, Dr.Biol.Sci., Associate Professor, Prof. V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone:+7(391)2201893; e-mail: zamaya@yandex.ru

Tatiana V. Tolmacheva, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Prof. V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2201893; e-mail: t_tolmacheva@mail.ru

Дата поступления 27.08.2021

Дата рецензирования 29.09.2021

Принята к печати 11.11.2021

Received 27 August 2021

Revision Received 29 September 2021

Accepted 11 November 2021