ОСТЕОКАЛЬЦИН И СКЛЕРОСТИН КАК ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗА

Чумаков Н. С. [1],
Саркисян Н. Г. [2, 3],
Катаева Н. Н. [3]

[1] Независимый исследователь, г. Санкт-Петербург, Россия
[2] ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской Академии Наук, г. Екатеринбург, Россия
[3] ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

OSTEOCALCIN AND SCLEROSTIN AS IMMUNOLOGICAL MARKERS OF REPARATIVE OSTEOGENESIS

Chumakov N. S. [a],
Sarkisyan N. G. [b, c],
Kataeva N. N. [c]

[a] Independent researcher, Saint-Petersburg, Russian Federation
[b] Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation
[c] Ural state medical university, Yekaterinburg, Russian Federation

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

Резюме

Репаративный остеогенез при дефектах костной ткани представляет собой сложный, многофазный процесс, регулируемый тесным взаимодействием костной и иммунной систем. В рамках концепции остеоиммунологии особое внимание уделяется молекулярным маркерам, отражающим динамику костного обмена и иммунного микроокружения. Остеокальцин и склеростин рассматриваются как ключевые показатели костного гомеостаза, однако их иммунологическая роль в процессе регенерации костной ткани требует систематизации и углубленного анализа.

Целью данной работы являлось обобщение современных представлений о фазоспецифической роли остеокальцина и склеростина в репаративном остеогенезе с позиции остеоиммунологии, а также рассмотрение влияния мезенхимальных стволовых клеток на функциональную активность данных белков. Дополнительной задачей выступало выявление критических временных окон, в которых динамика изучаемых маркеров наиболее тесно коррелирует с благоприятным исходом регенерации.

Проблема восстановления костной ткани остается актуальной в фундаментальной и экспериментальной медицине. В статье обобщены данные последних лет о клеточном и иммунологическом механизмах костной регенерации, влиянии остеокальцина и склеростина на разные фазы репаративного остеогенеза, а также о прямом и опосредованном влиянии мезенхимальных стволовых клеток на активность остеокальцина и склеростина.

По результатам исследования показано, что остеокальцин является не только маркером костного обмена, но и активным иммунорегулятором, участвующим в фенотипическом переключении макрофагов, ограничении воспалительного ответа, а также регуляции остеокластогенеза. Склеростин выступает фазоспецифическим ингибитором остеогенеза, обеспечивая временное ограничение остеобластной активности и переход к ремоделированию костной ткани. Мезенхимальные стволовые клетки как опосредованно регулируют баланс остеокальцина и склеростина, так и напрямую влияют на функциональную активность этих белков путем формирования благоприятного иммунного и сигнального микроокружения.

Таким образом, динамическое соотношение остеокальцина и склеростина, модулируемое мезенхимальными стволовыми клетками, может служить прогностическим критерием эффективности костно-пластических вмешательств. Мониторинг данных маркеров в различные фазы репаративного процесса открывает перспективы для разработки таргетных иммуноориентированных стратегий, направленных на оптимизацию регенерации костной ткани и предотвращение формирования неполноценного

костного регенерата. Дальнейшие исследования должны быть направлены на установление референсных интервалов уровней остеокальцина и склеростина в различные фазы остеогенеза, и на оценку эффективности их фармакологической модуляции в экспериментальных моделях и клинической практике.

Ключевые слова: склеростин, остеокальцин, репаративный остеогенез, остеоиммунология, мезенхимальные стволовые клетки.

Abstract

Reparative osteogenesis in bone tissue defects is a complex and multiphase process regulated by the close interaction between the bone and immune systems. Within the concept of osteoimmunology, particular attention is paid to molecular markers reflecting the dynamics of bone metabolism and the immune microenvironment. Osteocalcin and sclerostin are considered key indicators of bone homeostasis, but their immunological role in bone regeneration requires systematization and in-depth analysis.

The aim of this study was to summarize current understanding of the phase-specific role of osteocalcin and sclerostin in reparative osteogenesis from an osteoimmunological perspective, as well as to examine the influence of mesenchymal stem cells on the functional activity of these proteins.

To achieve this goal, a literature review was conducted of scientific papers devoted to the cellular and immunological mechanisms of bone regeneration, the influence of osteocalcin and sclerostin on different phases of reparative osteogenesis, and the direct and indirect effects of mesenchymal stem cells on osteocalcin and sclerostin activity. The analysis included experimental and clinical studies from recent years.

The results of this review demonstrate that osteocalcin is not only a marker of bone turnover but also an active immunoregulator involved in the phenotypic switching of macrophages, limiting the inflammatory response, and regulating osteoclastogenesis. Sclerostin acts as a phase-specific inhibitor of osteogenesis, temporarily limiting osteoblastic activity and promoting bone remodeling. Mesenchymal stem cells both indirectly regulate the balance of osteocalcin and sclerostin and directly influence the functional activity of these proteins by creating a favorable immune and signaling microenvironment, which may serve as a prognostic criterion for the effectiveness of bone grafting interventions. Further research should be aimed at establishing reference intervals for osteocalcin and sclerostin levels during various phases of osteogenesis and assessing the effectiveness of their pharmacological modulation in experimental models and clinical practice.

Keywords: sclerostin, osteocalcin, reparative osteogenesis, osteoimmunology, mesenchymal stem cells.

1 Введение

Достижения современной регенеративной медицины позволяют успешно восстанавливать как незначительные, так и объемные дефекты костной ткани, используя различные материалы и методы [1, 5]. Среди них можно выделить как остеопластические методики направленной костной регенерации [4], так и использование ауто- и аллогенных трансплантатов [2, 3]. Вариабельность техник восстановления структуры и функции костной ткани обусловлена, прежде всего, высоким регенераторным потенциалом самой кости. Однако, их реализация зависит от множества факторов, включая характер повреждения, состояние микроциркуляции, механическую стабильность и иммунный статус организма.

Регенерация костной ткани при дефектах различного генеза представляет собой многофакторный биологический процесс, в основе которого лежит координированное взаимодействие клеток костной и иммунной систем. В последние годы концепция остеоиммунологии существенно расширила представление о механизмах репаративного остеогенеза, показав, что фаза регенерации, на ряду с воспалительным процессом, регулируется более широким спектром иммунологических реакций. Иммунные механизмы формируют воспалительное микроокружение, определяют судьбу мезенхимальных стволовых клеток (МСК) и последующую интенсивность ангиогенеза и остеорепарации [9]. Ключевыми молекулярными регуляторами костного гомеостаза являются остеокальцин (BGP) – неколлагеновый белок костного матрикса, синтезируемый остеобластами и остеоцитами, и склеростин (SOST) – белок, кодируемый геном SOST. BGP рассматривается как гормоноподобная молекула с системным действием, а SOST – является антагонистом Wnt/β-катенин-сигнального пути и мощным ингибитором остеобластной активности [7].

Цель работы – обобщение современных представлений о фазоспецифической роли остеокальцина и склеростина в репаративном остеогенезе с позиции остеоиммунологии, а также рассмотрение влияния мезенхимальных стволовых клеток на функциональную активность данных белков.

2 Материалы и методы

Систематизация данных проводилась на основе анализа отечественных и зарубежных литературных источников за последние 18 лет. Поиск публикаций осуществлялся в электронных базах PubMed, Web of Science, Scopus и eLibrary. Отбор материалов проводился на основе критериев релевантности тематике исследования, с преимущественным включением тем,

раскрывающих фазоспецифическую регуляцию остеогенеза и иммунологические аспекты взаимодействия изучаемых маркеров.

3 Результаты и обсуждение

Регенерация кости – сложный и многоступенчатый механизм, который вовлекает большое количество регуляторных систем организма, каждая из которых отвечает за тот или иной процесс в очаге регенерации. Их можно разделить на несколько последовательных фаз.

Острая воспалительная фаза (1-3 сутки). Формирование костного дефекта сопровождается развитием острого иммунного ответа. В течение первых суток в зоне дефекта происходит инфильтрация нейтрофилов и моноцитов, активация системы комплемента и высвобождение провоспалительных цитокинов TNF-α, IL-1β и IL-6. Остеоциты, находящиеся в зоне повреждения, подвергаются апоптозу, что сопровождается резким снижением уровня BGP. Одновременно подавляется экспрессия SOST, что рассматривается как адаптивный механизм снятия ингибирующего контроля над Wnt-сигналингом и подготовкой к репаративному остеогенезу. Иммунологически данный этап характеризуется доминированием M1-макрофагов, которые с одной стороны, обеспечивают санацию зоны дефекта, а с другой – могут тормозить регенерацию [13].

Фаза ранней репарации (3-7 сутки). К 3-7 суткам происходит постепенное снижение острого воспаления и переход у регенеративному типу иммунного ответа. Макрофаги претерпевают фенотипическое переключение в сторону M2, сопровождающееся секрецией IL-10, TGF-β и факторов роста. В этот период наблюдается активация остеобластов и МСК, что отражается увеличением уровня BGP. Низкая экспрессия SOST способствует поддержанию активного Wnt/β-катенин-сигнального пути и усиленной дифференцировке остеогенных клеток [12].

Фаза активного остеогенеза (14-21 сутки). На 14-21 сутки формируется первичный костный регенерат. Уровень остеокальцина достигает максимальных значений, что отражает интенсивную минерализацию матрикса. Иммунное микроокружение характеризуется снижением провоспалительных сигналов и доминированием регуляторных Т-клеток, ограничивающих избыточный иммунный ответ. SOST начинает постепенно возрастать, что указывает на переход от фазы роста к фазе структурной организации регенерата [6].

Фаза ремоделирования (30-60 сутки). В отдаленные сроки происходит организация костной ткани. Экспрессия BGP стабилизируется, отражая баланс между костеобразованием и резорбцией. SOST достигает физиологического уровня, ограничивая избыточную остеобластную активность и участвуя в формировании оптимальной архитектоники кости. Иммунная система

возвращается к состоянию относительного гомеостаза, однако сохраняется регуляция ремоделирования через ось RANK/RANKL/OPG (лиганд-рецепторная система, контролирующая образование, функцию и гибель остеокластов) [8].

Иммунорегуляторная роль остеокальцина в регенерации костной ткани. В последние годы BGP рассматривается не только как маркер костеобразования, но и как активный регулятор межклеточных взаимодействий. Его участие в регенерации костной ткани носит фазоспецифический характер и тесно связано с динамикой воспалительного ответа и активацией адаптивного иммунитета. В первые сутки после формирования костного дефекта наблюдается резкое снижение уровня BGP, что связано как с гибелью остеоцитов в зоне повреждения, так и с подавлением синтетической активности остеобластов под действием провоспалительных цитокинов TNF-α и IL-1β. Данное снижение отражает адаптивный механизм, направленный на предотвращение преждевременной минерализации и не является исключительно следствием тканевого повреждения.

Важно отметить, что уровень BGP тесно коррелирует с фенотипическими изменениями макрофагов и активностью NF-kB-сигнального пути. Низкий уровень BGP связан с доминированием M1-макрофагов, высокой активностью NF-kB-сигналинга, а также высокой продукцией IL-6 и MCP-1, что способствует дополнительному рекрутингу моноцитов в зону дефекта. Повышение концентрации BGP совпадает с фенотипическим переключением макрофагов из M1 в M2, на которые он может влиять путем снижения активации NF-kB-сигнального пути и усиливать экспрессию Arg1, CD163 и IL-10. Это приводит к снижению уровня воспаления и созданию микроокружения, благоприятного для миграции и остеогенной дифференцировки МСК [11].

Также BGP опосредованно влияет на активность Th1- и Th17-клеток, способствуя расширению популяции регуляторных Т-клеток (Treg), ограничивая избыточный иммунный ответ в зоне регенерации. В фазе активного остеогенеза и последующего ремоделирования BGP отражает баланс между костеобразованием и резорбцией, что связано со снижением экспрессии RANKL остеобластами и остеоцитами, повышением уровня остеопротергина, что ограничивает дифференцировку остеокластов.

Склеростин как фазоспецифический регулятор репаративного остеогенеза. В отличие от BGP, SOST рассматривается как ингибитор остеогенеза. Однако, в контексте регенерации костной ткани его роль является более сложной и строго зависит от фазы заживления и иммунного статуса микроокружения. Раннее снижение экспрессии SOST после формирования костного дефекта обеспечивает активацию Wnt/β-катенин-сигнального пути. Его подавление связано как с гибелью остеоцитов, так и с воздействием

провоспалительных медиаторов, включая TNF-α и простагландины. Кроме того, с точки зрения остеоиммунологии, снижение SOST сопровождается усилением продукции факторов роста и цитокинов, стимулирующих рекрутирование стволовых клеток.

В фазе активного остеогенеза начинается постепенное восстановление экспрессии SOST. Этот процесс адаптивный и направлен на ограничение чрезмерной пролиферации остеобластов и неконтролируемого роста костной ткани. Иммунологически повышение уровня SOST коррелирует с изменением цитокинового профиля и усилением сигналов, связанных с остеокластогенезом. Показано, что SOST может усиливать экспрессию RANKL и повышать чувствительность предшественников остеокластов к RANK-сигналам, тем самым участвуя в формировании первичного ремоделирования регенерата. Данные механизмы играют ключевую роль в стабилизации баланса ремоделирования и формировании оптимальной архитектуры и механической прочности кости. Следует учитывать, что при избыточной экспрессии SOST возможно подавление остеобластной активности, что подчеркивает необходимость временного контроля экспрессии SOST и снижение его уровня к физиологической норме [10].

Влияние мезенхимальных стволовых клеток на функциональную активность остеокальцина и склеростина. МСК являются главным клеточным компонентом регенерации костной ткани, обеспечивая координацию процессов воспаления, остеогенеза и костного ремоделирования. Их роль не ограничивается функцией предшественников остеобластов, поскольку МСК активно формируют микроокружение и опосредуют функциональную активность ключевых регуляторов костного метаболизма [14].

Наиболее интересным фактором влияния МСК на данные белки является участие в регулировании их функциональной активности. Паракринная секреция TGF-β, IL-10 и простагландина E_2 способствует подавлению NF-κB-зависимой активации макрофагов и снижению продукции провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α и IL-1β [15]. В этих условиях BGP способствует переключению макрофагов в фенотип M2 и ограничивает дифференцировку остеокластов через регуляцию оси RANKL/OPG. Кроме того, высокая численность и функциональная активность МСК сопровождается подавлением сигнальных эффектов SOST. Это связано с активной секрецией МСК Wnt-лигандов (Wnt3a, Wnt10b), оксида азота и простагландина E_2, которые поддерживают активность Wnt/β-катенин-сигнального пути и снижают чувствительность остеобластов к ингибирующему действию SOST. По мере прогрессирования регенерации и перехода к фазе ремоделирования кости наблюдается истощение пула МСК, вследствие чего происходит ослабление их паракринного влияния,

постепенное снижение уровня подавления SOST и усиление действия BGP. В этих условиях остеоциты становятся доминирующим источником регуляторных сигналов, а SOST реализует свое физиологическое действие, направленное на ограничение остеобластической активности. Таким образом, МСК выступают в роли временного регулятора баланса между BGP и SOST, способствуя подавлению SOST-зависимого торможения остеогенеза и одновременно создания условий для функциональной активности BGP.

4 Выводы

1. С позиции остеоиммунологии ось МСК-BGP-SOST представляет собой ключевой регуляторный контур репаративного остеогенеза, нарушение компонентов которого может приводить к формированию структурно или функционально неполноценной костной ткани. Это касается как снижения пула МСК или задержки их остеогенной дифференцировки, снижением экспрессии BGP и преждевременной активации экспрессии SOST.

2. BGP и SOST являются информативными маркерами костного обмена, а также регуляторами процессов регенерации костной ткани, поскольку их функциональная активность определяется фазой репаративного процесса и состоянием микроокружения. МСК же в свою очередь выступают интегрирующим элементом, способным регулировать синтез BGP и временные параметры активации SOST.

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Катаева Наталья Николаевна, кандидат химических наук, доцент, доцент кафедры общей химии
Адрес: 620026, г. Екатеринбург, ул. Декабристов, 32
телефон: 8-(343)-214-85-11
e-mail: kataeva.nn@mail.ru
Kataeva Natalia Nikolaevna, PhD, associate professor, assistant professor of General Chemistry department
Address: 620026, Yekaterinburg, st. Dekabristov, 32
phone: 8-(343)-214-85-11
e-mail: kataeva.nn@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Чумаков Никита Сергеевич, врач-стоматолог, независимый исследователь
Chumakov Nikita Sergeevich, dentist, independent researcher

Саркисян Нарине Гришаевна, доктор медицинских наук, профессор отдела аспирантуры ИИФ УрО РАН (1), доцент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний УГМУ (2)
Sarkisyan Narine Grishaevna, Doctor of Medical Sciences, professor of postgraduate department (a), Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry and Propedeutics of Dental Diseases (b)

Блок 3. Метаданные статьи

ОСТЕОКАЛЬЦИН И СКЛЕРОСТИН КАК ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗА
OSTEOCALCIN AND SCLEROSTIN AS IMMUNOLOGICAL MARKERS OF REPARATIVE OSTEOGENESIS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:
МАРКЕРЫ ОСТЕОГЕНЕЗА: ОСТЕОКАЛЬЦИН И СКЛЕРОСТИН
MARKERS OF OSTEOGENESIS: OSTEOCALCIN AND SCLEROSTIN

Ключевые слова: sclerostin, osteocalcin, reparative osteogenesis, osteoimmunology, mesenchymal stem cells.
Keywords: sclerostin, osteocalcin, reparative osteogenesis, osteoimmunology, mesenchymal stem cells.

Школа Клинической Иммунологии «Сочи-2026».
Количество страниц текста – 5,
Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 0.
09.04.2026

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Болонкин И.В. Дентальная имплантация с костной пластикой комбинированным имплантатом // Уральский медицинский журнал, 2011. № 5(83). С. 98-99.	Bolonkin I.V. Dentaly implantation with the bone plasticity combined implantatis. *Uralskyi meditsinskyi zurnal = Ural Medical Journal, 2011, no. 5(83), pp. 98-99.* (In Russ.)	https://elibrary.ru/download/elibrary_16904629_16169869.pdf
2	Болонкин В.П., Меленберг Т.В., Болонкин И.В. Реабилитация больных при значительной атрофии костной ткани альвеолярного отростка (Самара) // Уральский медицинский журнал, 2009. № 5(59). С. 12-17.	Bolonkin V.P., Melenberg T.V., Bolonkin I.V. Rehabilitation of patients at the significant atrophy of the bone fabric of the alveolar shoot. *Uralskyi meditsinskyi zurnal = Ural Medical Journal, 2009, no. 5(59), pp. 12-17.* (In Russ.)	https://www.elibrary.ru/download/elibrary_12885773_35866982.pdf

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

3	Сельский Н.Е., Мусина Л.А., Кожемякина Е.С. Клинико-экспериментальное исследование эффективности закрытия перфорации слизистой оболочки при операции синус-лифтинг с использованием аллотрансплантанта для направленной тканевой регенерации // Уральский медицинский журнал, 2014. № 7(121). С. 100-103.	Selskij N.E., Musina L.A., Kozhemjakina E.S. Clinical and experimental study on the effectiveness of the closure of perforation of the mucous membrane of the sinus-lifting using allotransplantant for designed for tissue regeneration. *Uralskyi meditsinskyi zurnal = Ural Medical Journal, 2014, no. 7(121), pp. 100-103.* (In Russ.)	https://elibrary.ru/download/elibrary_22753136_77599923.pdf
4	Столбов И Ю., Петренко В.А., Бурдин В.В. и др. Остеосинтез осложненных повреждений нижней челюсти накостной пластиной // Уральский медицинский журнал, 2008. № 5(45). С. 107-108.	Stolbov I. YU., Petrenko V. A., Burdin V. V. i dr. Osteosintez oslozhnennyh povrezhdenij nizhnej chelyusti nakostnoj plastinoj. *Uralskyi meditsinskyi zurnal = Ural Medical Journal, 2008, no. 5(45), pp. 107-108.* (In Russ.)	https://elibrary.ru/download/elibrary_12502277_68323342.pdf
5	Шевцов В.И. Дефекты длинных костей – краткая история развития технологии их возмещения // Уральский медицинский журнал, 2022. № 2(21). С. 43-46.	Shevtsov V. I. Defects of long bones – a brief history of the development of technology of their compensation. *Uralskyi meditsinskyi zurnal = Ural Medical Journal, 2022, no. 2(21), pp. 43-46.* (In Russ.)	http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-2-43-46.
6	Adu-Berchie K., Obuseh F. O., Mooney D. J. T Cell Development and Function. Rejuvenation research, 2023, vol. 26, no. 4, pp. 126-138.		doi: 10.1089/rej.2023.0015.

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

7	Chen M., Li W., Lei L., Zhang L. Role of SOST in Response to Mechanical Stimulation in Bone and Extraosseous Organs. Biomolecules, 2025, vol. 15, no. 6, p. 856.		doi: 10.3390/biom15060856.
8	De Leon-Oliva D., Barrena-Blázquez S., Jiménez-Álvarez L., Fraile-Martinez O., García-Montero C., López-González L., Torres-Carranza D., García-Puente L. M., Carranza S. T., Álvarez-Mon M. Á., Álvarez-Mon M., Diaz R., Ortega M. A. The RANK-RANKL-OPG System: A Multifaceted Regulator of Homeostasis, Immunity, and Cancer. Medicina (Kaunas, Lithuania), 2023, vol. 59, no. 10, p. 1752.		doi: 10.3390/medicina59101752.
9	Duda G.N., Geissler S., Checa S., Tsitsilonis S., Petersen A., Schmidt-Bleek K. The decisive early phase of bone regeneration. Nature reviews. Rheumatology, 2023, vol. 19, no. 2, pp. 78-95.		doi: 10.1038/s41584-022-00887-0.
10	Huang J., Ma T., Wang C., Wang Z., Wang X., Hua B., Jiang C., Yan Z. SOST/Sclerostin impairs the osteogenesis and angiogesis in glucocorticoid- associated osteonecrosis of femoral head. Molecular		doi: 10.1186/s10020-024-00933-5.

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

	medicine (Cambridge, Mass.), 2024, vol. 30, no. 1, p. 167.		
11	Karsenty G. Osteocalcin: A Multifaceted Bone-Derived Hormone. Annual review of nutrition, 2023, vol. 43, pp. 55-71.		doi: 10.1146/annurev-nutr-061121-091348.
12	Luo M., Zhao F., Cheng H., Su M., Wang Y. Macrophage polarization: an important role in inflammatory diseases. Frontiers in immunology, 2024, vol. 15, p. 1352946.		doi: 10.3389/fimmu.2024.1352946.
13	Schlundt C., El Khassawna T., Serra A., Dienelt A., Wendler S., Schell H., van Rooijen N., Radbruch A., Lucius R., Hartmann S., Duda G. N., Schmidt-Bleek K. Macrophages in bone fracture healing: Their essential role in endochondral ossification. Bone, 2018, vol. 106, pp. 78-89.		doi: 10.1016/j.bone.2015.10.019.
14	Shang Fengqing et al. Advancing application of mesenchymal stem cell-based bone tissue regeneration. Bioactive materials, 2020, vol. 6, no. 3, pp. 666-683.		doi: 10.1016/j.bioactmat.2020.08.014.
15	Watanabe M., Asawa Y., Riu D., Sakamoto T., Hoshi K., Hikita A. Identification of mesenchymal stem cell populations with high osteogenic potential using difference in		doi: 10.1016/j.reth.2025.01.020.

	cell division rate. Regenerative therapy, 2025, vol. 28, pp. 498-508.		

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)