

# **Модификация результатов биоинженерии костной ткани *in vivo* RGD пептидами, нанесенными на наноструктурные кальцийфосфатные покрытия**

**И.А. Хлусов<sup>1</sup>, К.В. Зайцев<sup>1</sup>, М.В. Дворниченко<sup>1</sup>, Е.Н. Больбасов<sup>1</sup>, Д. Аронов<sup>2</sup>, Г. Розенман<sup>2</sup>**

## ***Modification of the results of bone tissue bio-engineering in vivo using RGD peptides, applied to nanostructural coatings of calcium phosphate***

**I.A. Khlusov<sup>1</sup>, K.V. Zaitsev<sup>1</sup>, M.V. Dvornichenko<sup>1</sup>, E.N. Bol'basov<sup>1</sup>, D. Aronov<sup>2</sup>, G. Rosenman<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Томский филиал ФГУ "РНИЦ "ВТО" им. акад. Г.А. Илизарова Росмедтехнологий"  
(и.о. директора – д.м.н., профессор И.А. Хлусов)

<sup>2</sup>Инженерная школа им. Ф. Зандмана, кафедра физической электроники, университет Тель-Авива, Израиль

Одними из основных участников клеточной адгезии являются arginine-glycine-aspartic acids (RGD), распознающие последовательности в молекулах клеточной адгезии, являющиеся высокоафинными лигандами для интегриновых рецепторов на клетках, включая стволовые и родоначальные клетки костного мозга. В работе изучено регулирующее влияние RGD-пептидов на остеогенный потенциал различных видов наноструктурных кальцийфосфатных (КФ) поверхностей в тесте эктопического костеобразования (биореактор *in vivo*). RGD пептиды модулировали распределение, функциональную активность и дифференцировку стромальных и кроветворных клеток костного мозга. Тем не менее, они подавляют адгезию стволовых клеток костного мозга, ухудшают ремоделирование костной ткани. Это может ограничивать их перспективы для биоинженерии костной ткани на КФ покрытиях.

**Ключевые слова:** костный мозг, мыши, имплантаты, RGD-пептиды, гистогенез.

Arginine-glycine-aspartic acids (RGD) are ones among the main participants of cell adhesion; they recognize the sequences in cell adhesion molecules, being high-affinity ligands for integrine receptors on cells, including stem cells and progenitor cells of bone marrow. In this work the regulating effect of RGD peptides on osteogenic potential of nanostructural calcium-phosphate (CP) coatings of different kinds has been examined using the test of ectopic osteogenesis (in vivo bioreactor). RGD peptides modulated distribution, functional activity and differentiation of bone marrow stromal and hemopoietic cells. Nevertheless, they inhibit the adhesion of bone marrow stem cells, and impair bone tissue remodeling. This fact may restrict their prospects for bone tissue engineering on CP coatings.

**Keywords:** bone marrow, mice, implants, RGD peptides, histogenesis.

### ВВЕДЕНИЕ

Экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ) принимает активное участие в поддержании клеточного фенотипа, влияет на морфологические (форма, полярность) и функциональные свойства (адгезия, подвижность, пролиферация, дифференцировка) клеток. Одним из таргетных механизмов ЭЦМ являются arginine-glycine-aspartic acid (RGD) распознающие последовательности (мотивы) в молекулах клеточной адгезии (фибронектин, остеопонтин, I тип коллагена, ламинин, тромбоспондин и др.) [17]. Они являются высокоафинными лигандами для интегриновых рецепторов на клетках [12], включая эндотелиоциты, остеобласты [22], стромальные стволовые и родоначальные клетки [11].

В исследованиях *in vitro* установлено значение

RGD-трипептидов в инициации взаимодействия клеток с искусственными поверхностями [24]. Отмечается их позитивная [25] или негативная [15] биомиметическая роль в функционализации инертных материалов для жизнедеятельности остеобластов. В то же время представлено мало доказательств эффективности малых пептидов для стимуляции роста костной ткани *in vivo* [22]. Как правило, использовались титановые [13, 22] или полимерные имплантаты (полиметилметакрилат, полилактатгликолид) [24], покрытые RGD-пептидами, которые, тем не менее, показали неоднозначный остеогенный эффект в долгосрочных экспериментах на животных.

Другая стратегия улучшения остеоинтеграции изделий для ортопедии и стоматологии на

протяжении последних 15-20 лет связана с макро- и микроструктурированием их поверхности и приданием биоактивных свойств за счет кальцийфосфатных покрытий [14], являющихся основной канвой в наших исследованиях [4, 7]. Одним из недостатков подобного подхода считается отсутствие биологической специфической (рецептор-опосредованной) связи имплантатов с клетками [22], хотя обнаружено взаимодействие гидроксиапатита (ГАП) с остеопонтином [18]. При этом, согласно мнению некоторых

авторов [23], растворимые RGD-пептиды способны ингибировать адгезию остеобластов к поверхности ГАП, но не титана.

Нами показаны остеогенные свойства различных типов кальцийфосфатных (КФ) покрытий на титане в эксперименте [7] и клинике [6]. Целью данной работы было изучение модулирующего влияния RGD-пептидов на остеогенный потенциал различных видов КФ поверхностей в тесте эктопического костеобразования (биореактор *in vivo*).

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наноразмерные порошки синтетического ГАП  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  для изготовления покрытий получали механохимическим методом [5]. Двусторонние наноструктурные КФ покрытия формировали в модифицированном варианте [8]. Титановые диски марки ВТ-6 (контроль) обрабатывали анодно-искровым способом в 10 % растворе фосфорной кислоты, содержащей  $\text{CaCO}_3$  и взвесь наночастиц ГАП (20-40 нм) синтетического происхождения. Наноструктурное, элементное и фазовое состояния покрытий на имплантатах расшифрованы нами ранее [1].

Оценивалось состояние поверхности полученных КФ покрытий по значениям параметров вертикальных неровностей профиля с помощью измерительной системы Talysurf 5-120 (разрешающая способность 1 нм). Определялся общепринятый показатель  $R_a$  – средний результат шероховатости в пределах нескольких длин участков измерений. Шероховатость КФ поверхности от плотного (КФП) до рыхлого покрытия (КФР) варьировали посредством частоты импульсного тока в диапазоне 1-10 Гц и длительности импульсов от 20 до 200 мс.

Коммерчески чистый порошок RGD пептида (Bachem AG) наносили на оксидтитановую или КФ поверхность посредством термического напыления в вакууме (10<sup>-6</sup> тор) при температуре 180 °С. После осаждения пептидов на искусственные поверхности система постепенно охлаждалась до комнатной температуры. Отмечалась оптически гомогенная пленка RGD пептидов толщиной 1 мкм. Контроль толщины слоя в процессе напыления осуществлялся с помощью кварцевого резонансного измерителя толщины (SQM-160 Multi-Film Rate Thickness Monitor, Sigma).

В биологической части экспериментов 12 мышам-самцам линии Balb/c под эфирным наркозом подкожно вводили по 1 имплантату (диаметр 12 мм, толщина 1 мм) с нанесенным в асептических условиях столбиком сингенного костного мозга, взятого из бедренной кости.

Для адгезии клеток органный культуру костного мозга на подложке культивировали в течение 45 минут в культуральной среде, содержащей 95 % среды RPMI-1640 (ICN) и 5 % эмбриональ-

ной телячьей сыворотки (ICN). Костный мозг служил источником мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) и ростовых факторов. При раздельном подкожном введении мышам подложек или фрагментов костного мозга образования тканевых пластинок не наблюдалось.

Через 45 суток имплантаты извлекали, для определения площади тканевых пластинок применяли цифровые изображения, полученные при помощи фотоаппарата Olympus C-830L в отраженном свете с одинаковыми параметрами освещенности [3]. Для проведения гистологического анализа применяли стандартные методы световой микроскопии тонких (толщина 10 мкм) срезов. После декальцинации тканевых пластинок, выросших на имплантатах, осуществляли обычную окраску гематоксилином-эозином парафиновых срезов, выполненных на ротационном микротоме HM 325 (Zeiss) перпендикулярно поверхности дисков, фотографировали срезы на микроскопе Axioskop 40 (Zeiss) с цифровой фотонасадкой PowerShot A630 (Canon).

Посредством программы Photoshop 6.0 проводили количественную гистоморфометрическую оценку цифровых изображений площади тканевой пластинки, как описано ранее [10]. На цифровых изображениях поперечных сечений тканевых пластинок определяли площади (% и мм<sup>2</sup>) кости, как отражение функциональной активности остеобластов, костного мозга (функция кроветворного микроокружения) и костномозговых полостей (функция остеокластов) (рис. 1). Эффективность гистогенеза оценивали полуколичественным способом (в баллах или процентах) следующим образом: 0 – отсутствие тканевой пластинки; 0,25 – соединительная ткань (рис. 2); 0,5 – грубоволокнистая кость (рис. 3); 0,75 – грубоволокнистая кость с костным мозгом (рис. 4); 1 – пластинчатая кость с костным мозгом.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли посредством t-критерия Стьюдента, корреляционного анализа по Спирмену (rS), регрессионного анализа с помощью программы Statistica for Windows Version 6,0.



Рис. 1. Поперечный срез тканевой пластинки, выросшей на кальцийфосфатном покрытии в тесте эктопического гистогенеза. Определяются костная ткань (1) и костномозговые полости (2), заполненные костным мозгом (3). Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение  $\times 150$

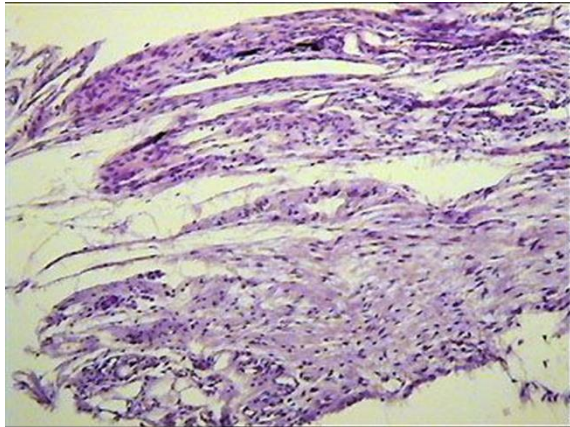


Рис. 2. Гистологический состав тканевой пластинки, выросшей на кальцийфосфатном покрытии в тесте эктопического гистогенеза. Определяются участки соединительной ткани. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение  $\times 150$

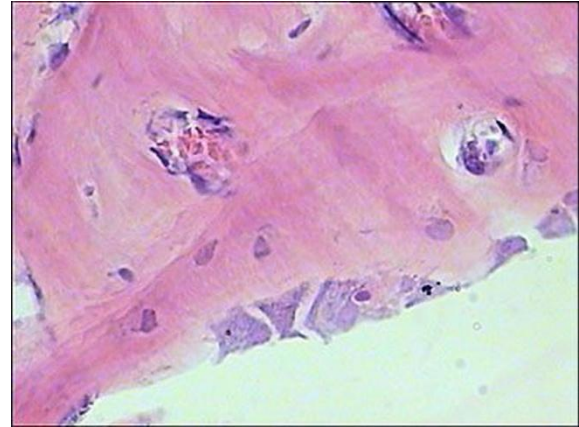


Рис. 3. Грубоволокнистая костная ткань в тканевых пластинках, выросших на кальцийфосфатном покрытии в тесте эктопического гистогенеза. Выявляются секретирующие остеобласты. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение  $\times 600$

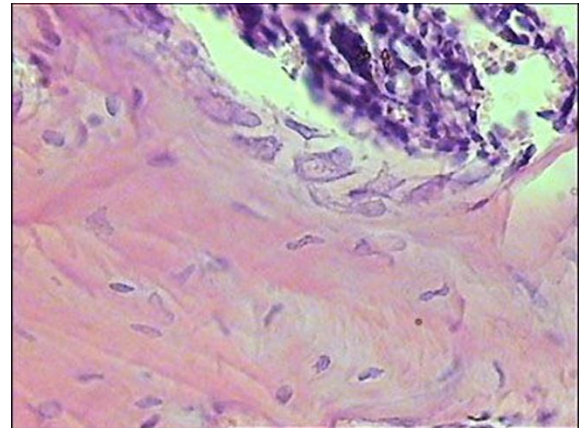


Рис. 4. Грубоволокнистая костная ткань с участками костного мозга в тканевых пластинках, выросших на кальцийфосфатном покрытии в тесте эктопического гистогенеза. Выявляются секретирующие остеобласты. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение  $\times 600$

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным данным, на титановых дисках без КФ покрытия не наблюдается формирования костных пластинок из клеток костного мозга, что подтверждает ранние результаты теста “биореактор *in vivo*”, свидетельствующие об отсутствии у них остеоиндуцирующих свойств [7]. Нанесение слоя синтетических RGD пептидов на оксидтитановую поверхность не улучшает коренным образом адгезию и дифференцировку стволовых клеток (табл. 1), что подразумевает роль пептидов только как вероятных модификаторов уже известных ранее клеточных реакций на различные типы поверхностей (биотолерантных, биоинертных, биоактивных).

Как известно, эктопическое костеобразование позволяет зафиксировать результат интимных процессов адгезии и индукции остеогенно-

го потенциала стромальных стволовых клеток на искусственных поверхностях [10] в сложных условиях гидродинамических и биомеханических нагрузок, характерных для системы *in vivo*. Исходя из этого факта, полученные результаты не противоречат сообщениям о слабой (статистически недостоверной) стимуляции остеогенеза и биомеханики вокруг костных имплантатов из титана с покрытием из RGD пептидов [13], особенно в долгосрочной перспективе [22]. Подобные данные предполагают аппозиционный рост со стороны регенерирующей кости, замедляющийся при длительном контакте с титановой поверхностью. Ухудшающаяся биомеханика системы кость/титановый имплантат показана нами ранее [3].

Таблица 1

Морфометрические данные поперечных срезов (толщина 10 мкм) тканевых пластинок, выросших на имплантатах с модифицированными и необработанными кальцийфосфатными покрытиями в тесте гетеротопического остеогенеза, X+m, P

| Группа, число срезов, шероховатость | S поперечной пластинки, мм    | S кости, %                     | S кости, мм          | S костного мозга, %            | S костного мозга, мм <sup>2</sup> | S костномозговых полостей, %   | S костномозговых полостей, мм <sup>2</sup> |
|-------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------|--------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------|
| Титан, Ra=0,53 мкм                  | 0                             | 0                              | 0                    | 0                              | 0                                 | 0                              | 0                                          |
| Титан+RGD                           | 0                             | 0                              | 0                    | 0                              | 0                                 | 0                              | 0                                          |
| КФП n=19<br>Ra=1,43 мкм             | 1,18±0,08                     | 24,10±1,71                     | 0,28±0,020           | 39,40±1,34                     | 0,46±0,015                        | 75,90±1,71                     | 0,90±0,02                                  |
| КФП+RGD, n=20                       | 0,84±0,10<br><0,013           | 38,20±2,29<br><0,00002         | 0,32±0,019           | 38,70±2,32<br>>0,79            | 0,33±0,019<br><0,00002            | 61,80±2,29<br><0,00002         | 0,52±0,019<br><10 <sup>6</sup>             |
| КФР<br>n=12 Ra=6,48 мкм             | 0,82±0,06                     | 54,51±5,73                     | 0,45±0,04            | 22,08±3,85                     | 0,18±0,03                         | 45,49±5,73                     | 0,37±0,05                                  |
| КФР+RGD                             | РНСТ                          | -                              | -                    | -                              | -                                 | -                              | -                                          |
| КФП<br>n=20 Ra=2,26 мкм             | 1,48±0,21                     | 44,80±2,10                     | 0,66±0,03            | 30,30±2,33                     | 0,45±0,034                        | 55,50±2,22                     | 0,82±0,033                                 |
| КФП+RGD<br>n=12                     | 1,26±0,08<br>>0,43            | 30,70±4,12<br><0,002           | 0,39±0,05<br><0,0001 | 47,30±4,10<br><0,00052         | 0,60±0,052<br><0,05               | 69,40±4,15<br><0,0029          | 0,87±0,052                                 |
| КФР<br>n=21 Ra=6,69 мкм             | 4,73±0,28                     | 27,60±1,38                     | 1,31±0,065           | 43,00±1,91                     | 2,03±0,09                         | 72,70±1,32                     | 3,42±0,062                                 |
| КФР+RGD n=20                        | 1,16±0,25<br><10 <sup>6</sup> | 67,70±5,97<br><10 <sup>6</sup> | 0,79±0,069<0,00002   | 12,70±4,00<br><10 <sup>6</sup> | 0,15±0,046<br><10 <sup>6</sup>    | 32,30±5,97<br><10 <sup>6</sup> | 0,37±0,069<br><10 <sup>6</sup>             |

Примечание: n – число поперечных срезов пластинок; отмечены статистически значимые различия с соответствующим немодифицированным покрытием согласно t-критерию Стьюдента; КФП – кальцийфосфатное плотное покрытие; КФР – кальцийфосфатное рыхлое покрытие; РНСТ – рыхлая неоформленная соединительная ткань.

Вероятность формирования тканевой пластинки на КФ покрытиях составляла 100 %, площадь пластинок возрастала (по сравнению с начальной площадью костного мозга) в среднем на 68-109 % для КФП и 234-290 % – для КФР поверхностей. Применение для тканевой биоинженерии шероховатых КФР покрытий (Ra=6,48-6,69 мкм) увеличивало в 1,5-2 раза выход костной ткани (см. табл. 1), образованной остеобластами, в сравнении с более гладкими КФП поверхностями (Ra=1,43-2,26 мкм). Корреляционный анализ по Спирмену показал тесную связь ( $r_s = 0,9$ ;  $p < 0,038$ ;  $n = 5$ ) средних показателей площади кости на поперечных срезах тканевых пластинок и шероховатости имплантатов. По-видимому, шероховатость КФ покрытий способствует прилипанию, кондукции и дифференцировке ММСК в остеогенном направлении (остеоиндукции).

Использованный нами метод гистоморфометрии поперечных срезов тканевых пластинок позволил определить взаимоотношения различных классов стволовых клеток в многоклеточной системе донора костного мозга и реципиента в процессе эктопического гистогенеза. Согласно исследованиям А.Я. Фриденштейна [9], в данной системе ММСК принадлежат донору, стволовые кроветворные клетки (СКК) хозяина заселяют готовые микротерритории, образованные элементами гемопоэз-индуцирующего микроокружения (ГИМ). К нему принадлежат различные типы клеток, например, остеобласты, адипоциты, эндотелиоциты, макрофаги, ретикулярные клетки, фибробласты [2, 26] и, по некоторым сообщениям, остеокласты [20].

Регрессионный анализ (рис. 5) показал для всех срезов прямую и обратную взаимосвязи относительной площади костномозговых полостей от площади костного мозга и кости соответственно. Корреляционный анализ средних значений (см. табл. 1) подтвердил существующие зависимости. Интерпретация методики позволяет заключить, что при формировании полноценной тканевой пластинки остеокласты находятся в реципрокных взаимоотношениях с остеобластами ( $r_s = -1,0$ ;  $n = 7$ ), что вполне логично, и способствуют расширению плацдарма кроветворения ( $r_s = 0,86$ ;  $p < 0,014$ ;  $n = 7$ ). С другой стороны, остеобласты, синтезирующие костный матрикс, подавляют гемопоэз ( $r_s = -0,86$ ;  $p < 0,014$ ;  $n = 7$ ), возможно, посредством секреции протеинов, ингибирующих СКК [16].

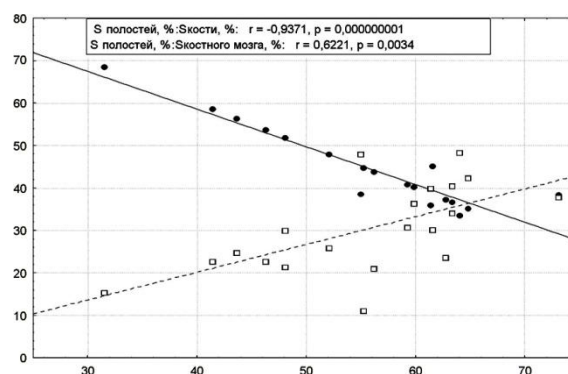


Рис. 5. Регрессионные зависимости относительных площадей костной ткани, костного мозга и костномозговых полостей в составе тканевых пластинок, выросших на кальцийфосфатных покрытиях в тесте эктопического гистогенеза. По оси абсцисс – площадь костномозговых полостей, %; по оси ординат – площади кости (сплошная линия) и костного мозга (пунктирная линия), %

Таким образом, остеокласты можно считать полноправными клетками ГИМ, remodelирующими кость, создающими новые домены для заселения кроветворных клеток, что способствует формированию полноценной структурно-функциональной системы кость/костный мозг. При этом шероховатые КФ покрытия создают оптимальную 3D-топографию для гистогенеза многоклеточных систем.

Далее была предпринята попытка на молекулярном уровне улучшить результаты эктопического остеогенеза, эффективность которого составила 63-75 %, что соответствует ранее опубликованным результатам [7]. Модификация поверхностей тонкой пленкой RGD пептидов изменяла адгезию миелокарицитов к поверхности незначительно. Площадь тканевых пластинок возрастала (по сравнению с начальной площадью костного мозга) в среднем на 79-129 % для КФП и 220-274 % – для КФР поверхностей. В то же время снижалась (на 28-75 %) средняя площадь поперечных сечений выросших тканевых пластинок независимо от типа КФ покрытия (табл. 1).

В совокупности получается ограничение количества прилипших ММСК при сохранении плацдарма адгезии к RGD-модифицированной поверхности. Максимальное уменьшение показателей было отмечено в случае шероховатой поверхности, в одном случае вместо системы

кость/костный мозг формировалась рыхлая неоформленная соединительная ткань. Эффективность гистогенеза варьировала в пределах 0-75 %. Абсолютные показатели площадей демонстрировали неоднозначные результаты: подавление выхода костной ткани, костномозговых полостей и костного мозга (75 % случаев) или, напротив, стимуляцию гемопоэза (25 % случаев).

Одним из объяснений полученных негативных эффектов и дисперсии результатов может быть образование растворимых RGD пептидов при взаимодействии с тканевой жидкостью, которые способны блокировать интегриновые рецепторы и, таким образом, препятствовать адгезии, распространению [23] и созреванию остеобластов [15]. С другой стороны, RGD последовательности опосредуют функции нескольких интегринов [22], которые распределены на различных стволовых и родоначальных клетках. Далее одна и та же молекула адгезии (например, остеопонтин), содержащая RGD мотив [19], может способствовать проявлению функциональной активности нескольких клеток, в частности, миобластов [21], СКК и остеобластов [16]. В настоящее время суммарный эффект RGD пептидов в многоклеточной системе *in vivo* непредсказуем, что диктует необходимость дальнейшего изучения перспектив их приложения для биоинженерии костной ткани.

## ВЫВОДЫ

1. RGD пептиды, нанесенные на КФ поверхность, модулируют функциональную активность и дифференцировку стромальных и кроветворных клеток костного мозга.

2. RGD пептиды в многоклеточной системе *in vivo* подавляют адгезию стволовых клеток

костного мозга, ухудшают ремоделирование костной ткани, прежде всего на шероховатых КФ покрытиях.

Исследование выполнено при частичной поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 09-04-99105).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Биологическая активность наноструктурных кальцийфосфатных покрытий и ее модификация посредством электронного облучения / А. В. Карлов [и др.] // Гений ортопедии. 2007. № 4. С. 76–82.
2. Гаврилов О. К., Козинец Г. И., Черняк Н. Б. Клетки костного мозга и периферической крови. М. : Медицина, 1985. 288 с.
3. Карлов А. В., Хлусов И. А., Хохлов А. В. Биомеханическое поведение в кости титановых имплантатов с модифицированной поверхностью // Гений ортопедии. 2001. № 3. С. 57–63.
4. Карлов А. В., Шахов В. П. Системы внешней фиксации и регуляторные механизмы оптимальной биомеханики. Томск : STT, 2001. 480 с.
5. Механохимический синтез наноразмерных функциональных материалов со структурой апатита / М. В. Чайкина [и др.] // Вопросы материаловедения. 2008. Т. 54, № 2. С. 219–232.
6. Некоторые клинические и патофизиологические вопросы и перспективы хирургической коррекции остеопении у пациентов с несовершенным остеогенезом / А. В. Карлов [и др.] // Гений ортопедии. 2008. № 4. С. 84–88.
7. Остеогенный потенциал мезенхимальных стволовых клеток костного мозга *in situ* : роль физико-химических свойств искусственных поверхностей / И. А. Хлусов [и др.] // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2005. № 3. С. 164–173.
8. Остеоиндуктивные, остеокондуктивные и электрохимические свойства кальцийфосфатных покрытий на титановых имплантатах и влияние их на минеральный обмен при переломах трубчатых костей в эксперименте / А. В. Карлов [и др.] // Гений ортопедии. 1999. № 4. С. 28–33.
9. Фриденштейн А. Я., Лурия Е. А. Клеточные основы кроветворного микроокружения. М. : Медицина, 1980. 210 с.
10. Хлусов И. А., Крылов А. В., Суходоло И. В. Генез костной ткани на поверхности имплантатов для остеосинтеза // Гений ортопедии. 2003. № 3. С. 16–26.
11. Aerts F., Wagemaker G. Mesenchymal stem cells engineering and transplantation // Genetic engineering of mesenchymal stem cells / ed. by J. A. Nolte. Dordrecht : Springer, 2006. Chap. 1. P.1–44.
12. Biomaterials science : an introduction to materials in medicine / ed. by B. D. Ratner [et al.]. 2<sup>nd</sup> edition. Amsterdam ; Boston : Elsevier Academic Press, 2004. 851 p.
13. Effect of RGD peptides coating of titanium implants on periimplant bone formation in the alveolar crest. An experimental pilot study in

- dogs / H. Schliephake [et al.] // Clin. Oral Implants Res. 2002. Vol. 13, No 3. P. 312-319.
14. Enhanced ingrowth of porous-coated CoCr implants plasma-sprayed with tricalcium phosphate / J. C. Chae [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. 1992. Vol. 26, No 1. P. 93-102.
15. Fibronectin regulates calvarial osteoblast differentiation / A. M. Moursi [et al.] // J. Cell. Sci. 1996. Vol. 109, No Pt 6. P. 1369-1380.
16. Haylock D. N., Nilsson S. K. Osteopontin : a bridge between bone and blood // Br. J. Haematol. 2006. Vol. 134, No 5. P. 467-474.
17. Kozlov I. G., Yemelyanov A. Yu. CD antigens : Review of data obtained by April' 98 // Russ. J. Immunol. 1998. Vol. 3, No 2. P. 108-132.
18. Marks A., Popoff S. Bone cell biology : the regulation of development structure and function in the skeleton // Am. J. Anat. 1988. Vol. 183. P. 1-44.
19. Oldberg A., Franzen A., Heinegard D. Cloning and sequence analysis of rat bone sialoprotein (osteopontin) cDNA reveals an Arg-Gly-Asp cell-binding sequence // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1986. Vol. 83, No 23. P. 8819-8823.
20. Osteoclasts degrade endosteal components and promote mobilization of hematopoietic progenitor cells / O. Kollet [et al.] // Nat. Med. 2006. Vol. 12, No 6. P. 657-664.
21. Osteopontin expression in coculture of differentiating rat fetal skeletal fibroblasts and myoblasts / R. O. Pereira [et al.] // In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim. 2006. Vol. 42, No 1. P. 4-7.
22. RGD-coated titanium implants stimulate increased bone formation in vivo / D. M. Ferris [et al.] // Biomaterials. 1999. Vol. 20, No 23-24. P. 2323-2331.
23. RGD peptides regulate the specific adhesion scheme of osteoblasts to hydroxylapatite but not to titanium / K. Okamoto, T. Matsuura, R. Hosokawa, Y. Akagawa // J. Dent. Res. 1998. Vol. 77, No 3. P. 481-487.
24. Selective RGD-mediated adhesion of osteoblasts at surfaces of implants / M. Kantelehner [et al.] // Angew. Chem. Int. Ed. 1999. Vol. 38, No 4. P. 560-562.
25. Surface coating with cyclic RGD peptides stimulates osteoblast adhesion and proliferation as well as bone formation / M. Kantelehner [et al.] // Chembiochem. 2000. Vol. 1. P.107-114.
26. Yin T., Li L. The stem cell niches in bone // J. Clin. Invest. 2006. Vol. 116, No 5. P. 1195-1201.

Рукопись поступила 24.02.09.

Сведения об авторах:

1. Хлусов Игорь Альбертович– и.о. директора Томского филиала ФГУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова Росмедтехнологий», д.м.н., профессор;
2. Зайцев Константин Васильевич– в.н.с. лаборатории патологической физиологии и биомеханики имплантируемых устройств Томского филиала ФГУ РНЦ ВТО им. академика Г.А. Илизарова Росмедтехнологий, к.м.н.;
3. Дворниченко Марина Владимировна– ученый секретарь Томского филиала ФГУ РНЦ ВТО им. академика Г.А. Илизарова Росмедтехнологий, к.м.н.;
4. Ботьбасов Евгений Николаевич– м.н.с. лаборатории токсикологии и культуры тканей Томского филиала ФГУ «РНЦ «ВТО» им. академика Г.А. Илизарова Росмедтехнологий;
5. Аронов Даниэль – аспирант Инженерной школы им. Ф. Зандмана, кафедра физической электроники, университет Тель-Авива, Израиль;
5. Розенман Гиль – профессор Инженерной школы им. Ф. Зандмана, кафедра физической электроники, университет Тель-Авива, Израиль.