

ISSN 0031-2991

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ



В.В. ПАШУТИН

2·2009·

Москва • Медицина •

Ю. А. Петрович, Н. А. Гурин, А. Н. Гурин, С. М. Киченко

RGD-ПЕПТИДЫ. ИНТЕГРИНЫ. ПРИМЕНЕНИЕ ДЕЗИНТЕГРИНОВ В ТЕРАПИИ ОСТЕОПОРОЗА

Московский государственный медико-стоматологический университет, Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Росмедтехнологий.

Обнаружение М. Pierschbacher, Е. Ruoslatti (1984, 1987) системы RGD-пептидов и ее взаимодействия с интегринами является выдающимся научным достижением. С той поры за два десятилетия опубликованы тысячи исследований, в которых рассматриваются свойства, значение и использование RGD-пептидов и интегрин [43, 44]. В России это направление успешно разрабатывается в Институте биомедхимии РАМН А. Е. Берманом и сотрудниками, в том числе при онкопатологии [1—3, 5—7].

Настоящий обзор посвящен участию RGD-пептидов и интегрин в физиологии и патологии костной ткани. В первой части кратко освещена их структура и функции, во второй — их взаимодействие с костной тканью, в третьей — их роль в патогенезе, терапии и профилактике остеопороза.

Проблема остеопороза настолько актуальна, что Всемирная организация здравоохранения объявила 2001—2010 гг. "декадой остеопороза".

Остеопороз — одна из важнейших глобальных медицинских проблем (М. Choev и соавт., 1995) [14]. Ее актуальность возрастает в большинстве стран в связи с постарением населения. В США остеопороз диагностировали у 24 млн человек (преимущественно у женщин), причем ежегодно переломы регистрируют более чем у 1,3 млн жителей США. Эффективность лечения остеопороза ограничена, долгосрочная результативность неясна. При обследовании населения разных районов России по критериям Всемирной организации здравоохранения оказалось, что каждая третья женщина и каждый пятый мужчина старше 50 лет страдают остеопорозом [4]. Тяжелая инвалидность и высокая смертность являются результатами опасных переломов.

Структура и функции RGD-пептидов

Патохимия рассматривает остеопороз как результат нарушения равновесия между факторами резорбции и ремоделирования кости.

В соответствии с принятым в биохимии правилом обозначать 20 аминокислот, входящих в состав пептидов и белков, одной буквой латинского алфавита, аббревиатура RGD расшифровывается как R — аргинин, G — глицин, D — аспарагиновая кислота.

На рис. 1 в белке R₁—R₂ три аминокислоты RGD соединены пептидными связями (—CO—NH—) между собой и с двумя участками полипептидной цепи R₁—R₂. При этом свободные кар-

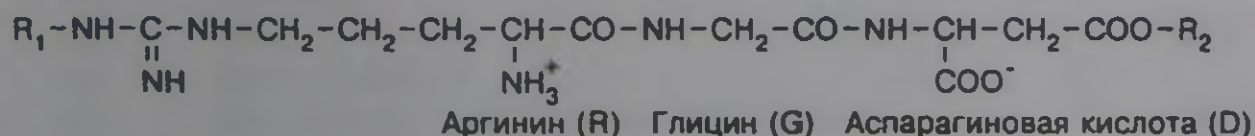


Рис. 1. Структура трипептида RGD в составе полипептида R₁-RGD-R₂.

боксильные группы аспарагиновой кислоты (—COO⁻) и аминогруппы аргинина (—NH₃⁺) могут ионизироваться, способствуя их соединению с противоположно заряженными амино- и карбоксильными группами других пептидов и белков.

Синтетические RGD-пептиды с молекулярной массой (ММ) меньше 1 кДа также активно адгезируют клетки, как и натуральные молекулы с ММ в десятки и сотни кДа.

При линейной структуре аминокислотный состав пептидов и полипептидов (рис. 2), пограничный с RGD-трипептидом, влияет на аффинитет рецепторов, их специфичность и другие биологические свойства, что позволяет модифицировать свойства RGD-содержащих пептидов и белков, изменяя последовательность аминокислот, находящихся рядом с RGD-участком [13]. В циклических RGD-содержащих пептидах и полипепти-

дах в отличие от линейных собственно трипептид RGD замыкают в кольцо (см. рис. 2).

Аминокислотную последовательность аргинин-глицин-аспарагиновая кислота обнаружили во многих других пептидах и полипептидах [14, 17, 24, 31, 44].

Циклические RGD-пептиды значительно активнее и специфичнее линейных и главное не гидролизуются пептидазами и протеиназами. В RGD-содержащих пептидах и белках специфичность связи с интегрином при циклизации уменьшается по отношению к фибронектину и увеличивается к витронектину [34, 44].

Циклические RGD-пептиды синтезируют для разных целей: в качестве антагонистов рецепторов фибриногена, селективных антагонистов α_vβ₃-интегрин, для лечения диабетической ретинопатии и острой почечной недостаточности, метастазирования опухолей человека и подавления онкоиндуцированного ангиогенеза, ремоделирования костной ткани и при остеопорозе [51].

По наблюдениям S. Bogdanowich-Klipp и соавт. [9, 10], при нейтральном pH растворы циклического RGD-пептида в 30 раз стабильнее, чем раствор линейного RGD-пептида. Снижение гибкости циклических RGD-пептидов определяет замкнутая структура их молекулы. Деградация линейных и циклических пептидов, начинающаяся с аспарагиновой кислоты, приводит к потере функциональной активности [21, 38]. Циклические RGD-пептиды более эффективные медиаторы адгезии клеток-предшественников в костной ткани, чем линейные пептиды [62]. При инициации клеточной адгезии циклические RGD-пептиды, иммобилизованные на поверхностных структурах, активнее линейных пептидов [31, 64]. Синтетические циклические RGD-пептиды взаимодействуют с интегрин подобно естественным молекулам, обеспечивая адгезию клеток [23].

Структура и функции интегрин

Интегрин — это трансмембранные гликопротеины поверхности клеток, выполняющие рецепторные функции при взаимодействии клеток между собой и внеклеточным матриксом. Интегрин участвуют в передаче сигналов пролиферации, дифференцировки, движения клеток, экспрессии генов, в организации цитоскелета и контроле за активностью гена. Функциональные свойства разных интегрин определяет их структура и топография в клетке.

На рис. 3 показаны 22 интегрин состоящих из α- и β-субъединиц. Каждая субъединица является интегральным трансмембранным полипептидом из трех доменов. ММ α- и β-субъединиц 120—180 и 90—115 кДа соответственно. Идентифицированы 14 α-интегрин, и 8 β-интегрин. Интегрин передают сигнал в двух направлениях — из клетки во внешнюю среду и из внешней среды внутрь клетки.

Адгезивные белки внеклеточного матрикса, такие как фибронектин, витронектин, остеопонтин, коллаген (Клг), тромбоспондин, фибриноген, фактор Вильбранда, содержат трипептид RGD [50].

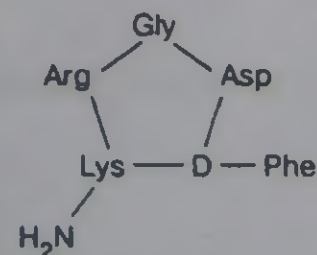


Рис. 2. Один из высокоактивных циклических RGD-пептидов.



Рис. 3. Упрощенная схема молекулярной структуры интегрinov.

Участок связывания, образованный α - и β -субъединицами. Взаимодействие между двумя субъединицами зависит от двухвалентных катионов. Участок связывания находится на α -субъединице.

Схематически передача сигнала осуществляется путем связывания лиганда (RGD-пептида), группировкой интегрinov и активацией цитоскелета и лизосом. Передача информации через систему интегрinov также ответственна за эмбриогенез, жизнеспособность клетки, апоптоз и злокачественный рост, который, как представляется, связан с нарушением функционирования интегрinov.

В табл. 1 приведена лигандная специфичность интегрinov. Как видно, первичная структура многих природных белков, обладающих адгезивными свойствами, содержит аминокислотную последовательность RGD.

Наиболее активно взаимодействуют с RGD-зависимыми интегринами белки коллаген (Клг), фибронектин, витронектин, сиалопротеин костной ткани, остеопонтин, тромбоспондин,

фибриноген, ламинин, нектипепсин и неидентифицированные молекулы RGD-зависимый механизм проникновения в клетку хозяина используют бактерии, вирусы, дрожжи [7, 22, 49, 63]

Интегрины специфичны по отношению к своим лигандам. Лиганд — это молекула, взаимодействующая с комплементарным участком определенной структуры. Такая специфичность — главное звено в практическом использовании пептидов клеточной адгезии и создании искусственных матриц.

Интегрины проявляют различную способность к связыванию с RGD-пептидами. Если специфический тип клеток имеет строго определенный набор интегрinov, то он связывает только специфичные для данных интегрinov RGD-пептиды. Это позволяет управлять процессом связывания клеток с RGD-пептидами и определять специфичность клеток, прикрепляющихся к матрице.

На аффинитет RGD-пептидов в отношении их лиганда оказывает влияние изменение пространственной конфигурации пептидов [15]. Некоторые пептиды, содержащие RGD-аминокислотную последовательность, служат лигандами для интегрinov [30].

Субстраты, содержащие в своем составе RGD-молекулы, только запускают процессы клеточной адгезии, но также активируют другие основные функции клеток [36].

Последовательности аминокислот, между которыми расположен RGD-участок, могут влиять на селективность и аффинитет связывания пептидов с интегринами [46, 62]. Инициальная фаза адгезии остеобластоподобных клеток, по мнению A. Rezia и соавт. [46—48], осуществляется посредством связывания Клг $\alpha_2\beta_1$ -интегрином, а распластывание, формирование цитоскелета, образование межклеточных контактов и, возможно, миграция клеток происходит при участии $\alpha_5\beta_1$ -интегрин (рецептора витронектина).

RGD-пептиды и интегрины костной ткани

Как известно, остеобласты генерируют костную ткань, а остеокласты ее резорбируют (рис. 4). Оба типа клеток участвуют в метаболизме кости.

Интегрины костной ткани человека охарактеризовали Schafner, M. Dard [54]. Два протеина костного внеклеточного матрикса — остеопонтин и сиалопротеин костной ткани, участвующие в ремоделировании кости, содержат RGD-связывающий участок. RGD-участку принадлежит существенная роль в остеопонтинзависимой адгезии остеокластов. Сиалопротеин костной ткани в остеокластах не обнаружен [28, 29]. К гли-

Таблица

Специфичность лигандов интегрива [5, 26, 53, 54, 61]

Интегрин	Лиганды	Аминокислотная последовательность связываемого участка
$\alpha_1\beta_1$	Клг, ламинин, лейкоциты	
$\alpha_2\beta_1$	Клг, ламинин, лейкоциты	RGD, DGEA
$\alpha_3\beta_1$	Клг, ламинин, ФН, тромбоспондин	RGD
$\alpha_4\beta_1$	ФН, VCAM-1	RGD, EILDV
$\alpha_5\beta_1$	ФН	RGD, RGD
$\alpha_6\beta_1$	Ламинин	
$\alpha_7\beta_1$	Ламинин	
$\alpha_8\beta_1$	ФН	RGD
$\alpha_9\beta_1$	КОЛ, тенасцин	
$\alpha_v\beta_1$	ФН, тенасцин, витронектин, остеопонтин	RGD
$\alpha_L\beta_2$	ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3	
$\alpha_M\beta_2$	ICAM-1, ICAM-2, C3b	
$\alpha_{II}\beta_3$	Фибриноген, ФН, фактор Вильбранда, витронектин, тромбоспондин	RGD, KQAGD
$\alpha_V\beta_3$	Витронектин, Клг, фактор Вильбранда, фибриноген, тромбоспондин, тенасцин, фибулин, остеопонтин, костный сиалопротеин	RGD, GRGDSY, GRGDVY, GRGDSP, RGDS, RGI
$\alpha_6\beta_4$	Ламинин, десмин	
$\alpha_V\beta_5$	Витронектин, остеопонтин, костный сиалопротеин	RGD, GRGDSY, GRGDVV, RGDS, GRGDSP, RGI
$\alpha_V\beta_6$	ФН, тенасцин	RGD
$\alpha_4\beta_7$	ФН, VCAM-1	EILDV
$\alpha_V\beta_8$	Витронектин	RGD

Примечание. Здесь и в табл. 2: R — аргинин, G — глицин, D — аспарагиновая кислота, E — глутаминовая кислота, I — изолейцин, L — лейцин, V — валин, K — лизин, Q — фенилаланин, S — серин, C3b — фактор комплемента, ICAM — молекулы межклеточной адгезии, VCAM — молекулы адгезии клеток сосудов, Клг — коллаген, ФН — фибронектин.

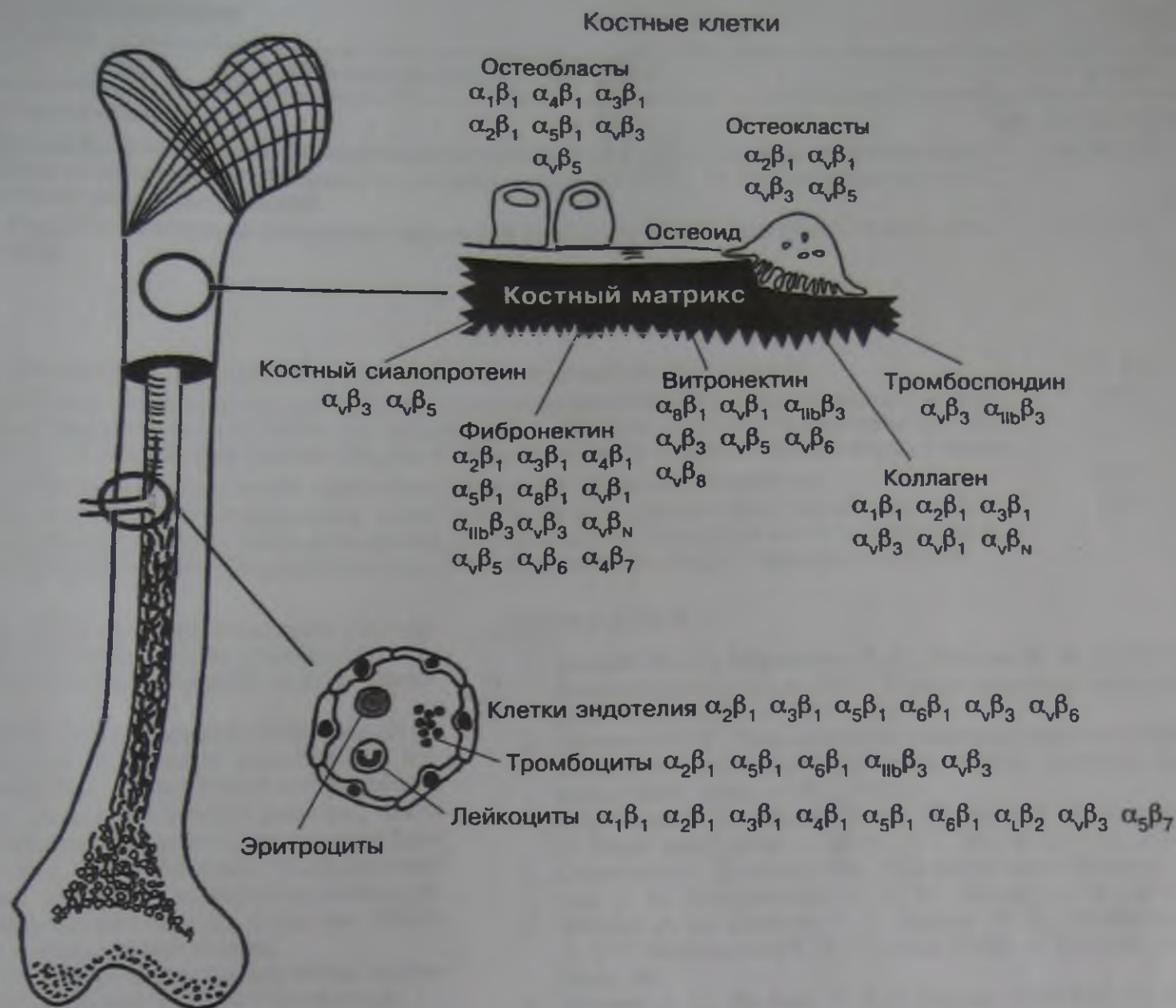


Рис. 4. Схема общей костной структуры, состоящей из фосфорно-кальциевых соединений, костных клеток, межклеточного вещества и костного мозга [53].

протеинам костного матрикса принадлежат тромбоспондин, фибронектин и витронектин [49].

До 20% массы костной ткани составляет КЛг. Более 90% костного белка приходится на КЛг I типа. Два рецептора, с которыми связывается КЛг, представляют собой $\alpha_1\beta_1$ - и $\alpha_2\beta_1$ -интегрины [25]. Установлено, что $\alpha_2\beta_1$ -интегрин связывается с КЛг I типа на участке, находящемся в пределах $\alpha_1(1)$ -СВ3 фрагмента данного КЛг [58]. А. Rezanian и К. Nealy [47] показали, что первые стадии прикрепления (первые 30 мин) остеобластоподобных клеток человека к гомогенной RGD-содержащей поверхности происходят при посредстве $\alpha_2\beta_1$ -рецептора, тогда как завершенная адгезия достигается за счет связывания $\alpha_v\beta_3$ -рецептором.

Рецепторы интегринов $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_3\beta_1$, $\alpha_4\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$ и $\alpha_v\beta_3$ обнаружены в остеобластах, выделенных из голени крыс.

RGD-последовательность сиалопротеина костной ткани, способствует прикреплению остеобластов, инициирует феномен распластывания клеток и формирования ими фокусных контактов [46, 48]. RGD-фрагмент может регулировать минерализацию без участия клеток [20, 47]. Вместе с тем К. Дее и соавт. [16] предположили, что выделенная RGD-последовательность недостаточна для оптимальной клеточной колонизации. По их рекомендации поверхность качественных биоматериалов должна быть обработана интегринными и протеогликанами. Остеобласты отвечают за минерализацию костной ткани. Для обновления костной ткани важно, чтобы остеобласты создавали стабильную клеточную поверхность. Для этого S. Sofia и соавт. [57] обрабатывали поверхность шелка RGD-пептидами и паратгормоном. Культивируя остеобластоподобные клетки на таких поверхностях, они обнаружили интенсификацию процессов дифференцировки на 25%. С целью выбора оптимального способа покрытия полистерена субстанциями с RGD-последовательностью синтезировали разветвленные или повторяющиеся RGD-пептиды. Линейный пептид, в котором последовательность GRGDSP была повторена 4 раза, увеличивал активность адгезии остеобластов и эндотелиальных клеток.

Модификация поверхностей полилактидных пленок и структур линейными RGD-пептидами способствовала размножению клеток костного мозга, их дифференциации и минера-

лизации [66]. Модификация полиметилметакрилата циклическими RGD-пептидами *in vitro* повышала активность адгезии остеобластов, но не оказывала влияния на дифференцировку [53]. В экспериментах на животных показано более выраженное прямое воздействие на рост кости при использовании обработанных таким образом имплантатов и на образование фибринового слоя, чем при использовании необработанных имплантатов.

Остеокласты несут на своей поверхности субъединицы и рецепторы интегринов α_2 , β_1 , $\alpha_1\beta_1$, α_5 , β_3 и α_v , а также рецепторы интегринов $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_4\beta_1$, $\alpha_v\beta_1$ и $\alpha_v\beta_5$ [41]. С интегрином $\alpha_v\beta_3$ обычно связывают способность остеокластов к адгезии и миграции, поэтому в качестве основного лиганда остеокластов *in vivo* выступает остеопонтин. Линейный пептид GRGDSP конкурирует с остеопонтином при адгезии остеокластов, тогда как циклический GRGES не влиял на этот процесс. Циклические пептиды в 10 раз более активно провоцируют ретракцию остеокластов, чем линейные.

Дезинтегрины и остеопороз

Пептидомиметики — антагонисты интегринов. Основная гипотеза биомиметического преобразования субстрата заключается в том, что пептиды, имитирующие адгезивные свойства более крупных молекул внеклеточного матрикса, будучи прикрепленными к поверхности образца, могут активировать и ускорять процессы клеточного прикрепления, процессы тканеобразования соответственно типу клеток, закрепленных на таком материале.

Известно, что змеиные яды являются антагонистами интегринов. Их называют дезинтегринными. Они полностью блокируют рецепторы молекул интегринов. Различные виды змеиных ядов действуют на различные интегринные рецепторы. Эхистатин, кистрилебесататин и контортростатин описаны в качестве $\alpha_v\beta_3$ -дезинтегринных. Они выделены из змеиных ядов и оказывают непосредственное влияние на β_3 -субъединицу интегринного рецептора, блокируя функцию последнего. Флаворидин также принадлежит к семейству змеиных ядов и ингибирует агрегацию тромбоцитов.

	Механизм воздействия на интегрину	Литература
Экхистатин	$\alpha_2\beta_1$ -Дезинтегрин I	[18, 19, 42, 55, 65]
Матриксин	$\alpha_2\beta_1$ -Дезинтегрин I. Дезинтегрин блокирует функцию (ММ 13,5 кДа), гомодимер, каждая цепь которого содержит 65 аминокислот и последовательность RGD. In vivo ингибируют рост метастазов рака груди у мышей	[39, 59, 60]
Витронектин	$\alpha_5\beta_1$ и $\alpha_2\beta_1$ -Дезинтегрин блокируют взаимодействие интегрин и Клг IV и I типа in vivo и in vitro	[11, 12]
Витронектин		
Бисфосфонаты		
Экхистатин		
Дибестатин		
Витропептин	$\alpha_2\beta_1$ -Дезинтегрин, при приеме per os препятствует развитию остеопороза	[35, 40]
Салсатинин	Дезинтегрин ингибирует экспрессию металлопротеиназы MMP-9, влияя тем самым на нормальный баланс между MMP-9 и ее клеточным ингибитором TIMP-1. Взаимодействие интегрин $\alpha_2\beta_1$ и дезинтегрин ингибирует TNF- α -зависимую инвазию клеток рака яичника	[32]
Сальмозин	Дезинтегрин, ингибирующий ангиогенез опухолей и их метастазирование	[33]
Коломбистатин	Белок, состоит из 72 аминокислот, имеет ММ 7,778 кДа. Дезинтегрин ингибирует ADP-индуцированную агрегацию тромбоцитов, адгезию клеток меланомы кожи к фибронектину, миграцию клеток. Используется при лечении меланомы кожи и тромбоцитопении	[52]

Экхистатин и различные RGD-пептиды блокируют увеличение концентрации внутриклеточного кальция, иммобилизуя его в результате взаимодействия лиганда с рецептором витронектина [42, 55].

W. Hoekstra и B. Poulter [27] синтезировали RGD-подобные пептидомиметики, обладающие свойствами антагонистов интегрин $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_4\beta_1$. Ими описаны преимущества пептидомиметиков с химической точки зрения: небольшие размеры, быстрый и простой синтез, сравнимая или даже более высокая биологическая активность, чем у RGD-пептидов. RGD-пептиды представляют собой первое поколение молекул-антагонистов, имитирующих свойства матриксных белков, тогда как RGD-пептидомиметики являются вторым поколением.

H. Shin и соавт. [56], P. Ma [37] представили обзор пептидомиметиков костной ткани и нервно-сосудистой системы.

Изучалась роль интегрин в резорбции кости, определяемой лиганд-интегринными взаимодействиями с молекулярными антагонистами внеклеточной адгезии, в частности $\alpha_2\beta_1$ -витронектином на поверхности остеокластов человека [14]. Пептиды, содержащие RGD-последовательность, могут ингибировать зависящую от остеокластов костную резорбцию. При анализе библиотеки 360 тыс. белков, авторы нашли, что последовательность RGD значительно чаще встречается в пептидах и белках, чем все другие триплеты [14].

R. Dresner-Pollak и соавт. [19] исследовали интегрин $\alpha_2\beta_1$. Он экспрессируется остеокластами человека, относится к рецепторам витронектина и выполняет особую роль в резорбции кости. Антитела к этому интегрину и короткоцепочечные RGD-содержащие пептиды блокируют резорбцию кости in vitro. RGD-содержащий пептид из экхистатина и других ядов змей блокирует резорбцию кости не только in vitro, но и in vivo. Пептиды, содержащие RGD-последовательность, как потенциальные антагонисты интегрин могут применяться для блокады резорбции кости. Антагонисты могут быть идентифицированы по стимуляции внутриклеточных сигналов.

Как известно, для резорбции кости требуется прикрепление остеокластов к минеральной компоненте костной ткани. Интегрин, как класс гликопротеинов адгезии костных поверхностей, участвуют в упомянутом прикреплении. Многие интегрин присоединяются к своим лигандам через RGD-трипептиды. Взаимодействие между интегринами и лигандами является результатом двустороннего переноса сигнала через плазматическую мембрану. Фосфорилирование тирозина, возникающее в клетке в результате связывания интегрин и лиганда, вероятно, играет роль в образовании активной зоны в остеокластах — специализированной области мембраны остеокластов к структуре цитоскелета и включенной резорбции кости.

Таким образом, анализ литературы, описывающий структуру, функции и свойства RGD-пептидов (линейных и циклических) интегрин и дезинтегрин, показывает перспективы их использования при костной патологии, особенно в профилактике и лечении остеопороза, а также в имплантологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берман Ф. Б., Морозевич Г. Е., Козлова Н. И. // 2-й Съезд Биохимического о-ва РАН: Тезисы симпозиальных докладов. — М., 1997. — С. 50—51.
2. Козлова Н. И. Роль коллагенспецифических интегрин в апоптозе и инвазии опухолевых клеток. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — М., 2002.
3. Морозевич Г. Е., Козлова Н. И., Чубукина А. Л., Берман А. Е. // Биол. мембраны. — 2001. — Т. 18, № 5. — С. 353—358.
4. Остеопороз. Диагностика. Профилактика. Лечение / Под ред. Л. Н. Беневоленской, О. М. Лесняк. — М., 2007.
5. Berman A. E., Kozlova N. I., Kozlova N. L., Chubukina A. L. // XVI Meeting of FCTS: Abstract Book. — Uppsala, 1998. — Abstr. B1.
6. Berman A. E., Kozlova N. I. // Membr. Cell Biol. — 2000. — Vol. 13, N2. — P. 207—244.
7. Berman A. E., Kozlova N. I., Morozovich G. E. // Biochemistry (Mosc.). — 2003. — Vol. 68, N 12. — P. 1284—1299.
8. Blancher C., Omri B., Bidou L. et al. // J. Biol. Chem. — 1996. — Vol. 271. — P. 26220—26226.
9. Bogdanowich-Knipp S. J., Jois D. S., Siahian T. J. // J. Pept. Res. — 1999. — Vol. 53. — P. 523—529.
10. Bogdanowich-Knipp S. J., Chakrabarti S., Williams T. D. et al. // J. Pept. Res. — 1999. — Vol. 53. — P. 530—541.
11. Calvete J. J., Juarez P., Sanz L. // J. Mass Spectrom. — 2007. — Vol. 42, N 11. — P. 1405—1414.
12. Calvete J. J., Marcinkiewicz C., Sanz L. // Cūtr. Pharm. Design. — 2007. — Vol. 13, N 28. — P. 2853—2859.
13. Cheng S., Craig W. S., Mullen D. et al. // J. Med. Chem. — 1994. — Vol. 37. — P. 1—8.
14. Chorev M., Dresner-Pollak R., Eshel Y. et al. // Biopolymers. — 1995. — Vol. 37, N 6. — P. 367—375.
15. Dechantsreiter M. A., Planker E., Matha B. et al. // J. Med. Chem. — 1999. — Vol. 42. — P. 3033—3040.
16. Dee K. C., Andersen T. T., Bizios R. // J. Biomed. Mater. Res. — 1998. — Vol. 40. — P. 371—377.
17. Delforge D., Art M., Gillon B. et al. // Analyt. Biochem. — 1996. — Vol. 242. — P. 180—186.
18. Dolche C., Vakani A., Archer L. et al. // J. Dent. Res. — 2003. — Vol. 82, N 9. — P. 682—686.
19. Dresner-Pollak R., Rosenblatt M. // J. Cell Biochem. — 1994. — Vol. 56, N 3. — P. 323—330.
20. Ganss B., Kim R. H., Sodek J. // Crit. Rev. Oral Biol. Med. — 1999. — Vol. 10. — P. 79—98.
21. Geiger T., Clarke S. // J. Biol. Chem. — 1987. — Vol. 262. — P. 785—794.
22. Goldman M. J., Wilson J. M. // J. Virol. — 1995. — Vol. 69. — P. 5951—5958.
23. Gurrath M., Muller G., Kessler H. et al. // Eur. J. Biochem. — 1992. — Vol. 210. — P. 911—921.
24. Haubner R., Gratias R., Diefenbach B. et al. // J. Am. Chem. Soc. — 1996. — Vol. 118. — P. 7461—7472.
25. Heino J. // Matrix Biol. — 2000. — Vol. 19. — P. 319—323.
26. Hersel U., Dahmen C., Kessler H. // Biomaterials. — 2003. — Vol. 24. — P. 4385—4415.
27. Hoekstra W. J., Poulter B. L. // Curr. Med. Chem. — 1998. — Vol. 5. — P. 195—204.

28. Horton M. A., Nesbit M. A., Helfrich M. H. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1995. — Vol. 760. — P. 190–200.
29. Horton M. A. // Bone. — 1998. — Vol. 17. — P. 51S–53S.
30. Howe A., Aplin A. E., Alahari S. K. et al. // Curr. Opin. Cell Biol. — 1998. — Vol. 10. — P. 220–231.
31. Ivanov B., Grzesik W., Robey F. A. // Bioconjug. Chem. — 1995. — Vol. 6. — P. 269–277.
32. Kim D. S., Jeon O. H., Lee H. D. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2008. — ahead of print.
33. Kim S. I., Kim K. S., Kim H. S. et al. // Cancer Res. — 2003. — Vol. 63. — P. 6458–6462.
34. Kumagai H., Tajima M., Ueno Y. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1998. — Vol. 177. — P. 74–82.
35. Lark M. W., Stroup G. B., Hwang S. M. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1999. — Vol. 291, N 2. — P. 612–617.
36. Lebaron R. G., Athanasiou K. A. // Tissue Eng. — 2000. — Vol. 6. — P. 85–103.
37. Ma P. X. // Adv. Drug Delivery Rev. — 2008. — Vol. 60. — P. 184–198.
38. Manning M. C., Patel K., Borchardt R. T. // Pharm. Res. — 1989. — Vol. 6. — P. 903–918.
39. Minea R., Swenson S., Costa F. et al. // Pathophysiol. Haemost. Thromb. — 2005. — Vol. 34, N 4–5. — P. 177–183.
40. Nagarajan S. R., Devadas B., Malecha J. W. et al. // Bioorg. Med. Chem. — Vol. 15, N 11. — P. 3783–3800.
41. Nakamura I., Duong I. T., Rodan S. B. et al. // J. Bone Miner. Metab. — 2007. — Vol. 25, N 6. — P. 337–344.
42. Paniccia R., Riccioni T., Zani B. M. et al. // Endocrinology. — 1995. — Vol. 136. — P. 1177–1186.
43. Pierschbacher M. D., Ruoslahti E. // Nature. — 1984. — Vol. 309. — P. 30–33.
44. Pierschbacher M. D., Ruoslahti E. // J. Biol. Chem. — 1987. — Vol. 262. — P. 17294–17298.
45. Rahman S., Aitken A., Flynn G. et al. // Biochem. J. — 1998. — Vol. 335, Pt 2. — P. 247–257.
46. Rezanian A., Thomas C. H., Branger A. B. et al. // J. Biomed. Mater. Res. — 1997. — Vol. 37. — P. 9–19.
47. Rezanian A., Healy K. E. // J. Orthop. Res. — 1999. — Vol. 17. — P. 615–623.
48. Rezanian A., Healy K. E. // Biotechnol. Prog. — 1999. — Vol. 15. — P. 19–32.
49. Robey P. G. // Connect. Tissue Res. — 1996. — Vol. 35. — P. 131–136.
50. Ruoslahti E., Pierschbacher M. D. // Science. — 1987. — Vol. 238. — P. 491–497.
51. Samanen J., Ali F., Bean J. et al. // Cell. Adhes. — 1994. — Vol. 5. — P. 259–290.
52. Sanchez E. E., Rodrigues-Acosta A., Palomar R. et al. // Arch. Toxicol. — 2008. — ahead of print.
53. Schaffner P., Meyer J., Dard M. et al. // J. Mater. Sci.: Mater. Med. — 1999. — Vol. 10. — P. 837–839.
54. Schaffner P., Dard M. M. // Cell. Mol. Life Sci. — 2003. — Vol. 60. — P. 119–132.
55. Shankar G., Davison I., Helfrich M. H. et al. // J. Cell Sci. — 1993. — Vol. 105. — P. 61–68.
56. Shin H., Jo S., Mikos A. G. // Biomaterials. — 2003. — Vol. 24. — P. 4353–4364.
57. Sofia S., McCarthy M. B., Gronowicz G. et al. // J. Biomed. Mater. Res. — 2001. — Vol. 54. — P. 139–148.
58. Staatz W. D., Walsh J. J., Pexton T. et al. // J. Biol. Chem. — 1990. — Vol. 265. — P. 4778–4781.
59. Swenson S., Costa F., Ernst W. et al. // Pathophysiol. Haemost. Thromb. — 2005. — Vol. 34, N 4–5. — P. 169–176.
60. Swenson S., Ramu S., Markland F. S. // Curr. Pharm. Des. — 2007. — Vol. 13, N 28. — P. 2860–2871.
61. van der Flier A., Sonnenberg A. // Cell Tissue Res. — 2001. — Vol. 305. — P. 285–298.
62. Verrier S., Pallu S., Bareille R. et al. // Biomaterials. — 2002. — Vol. 23. — P. 585–596.
63. Virji M. // Microbiology. — 1996. — Vol. 142. — P. 3319–3336.
64. Xiao Y., Truskey G. A. // Biophys. J. — 1996. — Vol. 71. — P. 2869–2884.
65. Yamamoto M., Fisher J. E., Gentile M. et al. // Endocrinology. — 1998. — Vol. 139, N 3. — P. 1411–1419.
66. Yang X. B., Roach H. I., Clarke N. M. et al. // Bone. — 2001. — Vol. 29. — P. 523–531.

Поступила 28.10.0

ХРОНИКА

В связи с 250-летним юбилеем ММА им. И. М. Сеченова (в ноябре 2008 г.) многие ее сотрудники были представлены к различным наградам: вузовским, московским городским и Правительства Российской Федерации.

Примечательно, что двумя (из четырех) высших Правительственных наград — Орденами Дружбы награждены два патофизиолога, два проректора Академии: акад. РАМН проф. С. В. Грачев и член-корр. РАМН проф. П. Ф. Литвицкий.