

И.А. Гольдина, Е.В. Маркова

## ВЛИЯНИЕ ЭНДОГЕННОГО РЕТРОВИРУСА HERV-ЕЛ 4-1 НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ КЛЕТОК ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯНЫМ СКЛЕРОЗОМ

DOI 10.25789/УМЖ.2019.68.07

УДК 616.832-004.21

Проведено сравнительное исследование функциональной активности иммунокомпетентных клеток крови больных рассеянным склерозом (РС), ассоциированным с активацией эндогенного ретровируса человека HERV-ЕЛ 4-1, а также иммуномодулирующих свойств синтетического 17-аминокислотного олигопептида, гомологичного консервативному региону его гидрофобного трансмембранного протеина p15E.

Установлено, что больные рассеянным склерозом с активированным ретровирусом HERV-ЕЛ 4-1 характеризовались более высокой функциональной активностью иммунокомпетентных клеток крови по сравнению со здоровыми донорами, а также больными РС, в мононуклеарных клетках крови которых экспрессии данного ретровируса обнаружено не было. Синтетический 17-аминокислотный олигопептид, гомологичный консервативному региону гидрофобного трансмембранного протеина p15E ретровируса HERV-ЕЛ 4-1, повышает функциональную активность мононуклеарных клеток крови больных РС, а также клеток центральных и периферических органов иммунной системы и мононуклеарных клеток крови экспериментальных животных *in vivo*; его действие генетически не рестриковано.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, непрерывно-прогредиентное течение, эндогенный ретровирус человека HERV-ЕЛ 4-1, ретровирусный олигопептид, тимоциты, спленциты, мононуклеарные клетки крови, функциональная активность, генетическая рестрикция.

A comparative study of the blood immune cells functional activity in multiple sclerosis (MS) patients associated with the human endogenous retrovirus HERV - E L 4-1 activation, as well as the immunomodulating properties of the homologous to a conservative region of hydrophobic transmembrane protein p15E 17 - amino acid synthetic oligopeptide was held.

We found that multiple sclerosis patients with activated retrovirus HERV - E L 4-1 are characterized by a higher blood immune cells functional activity, compared with healthy donors, as well as in MS patients, in whose blood mononuclear cells the expression of this retrovirus was not detected. Synthetic 17 - amino acid oligopeptide, homologous to the conservative region of the hydrophobic transmembrane protein p15E of the HERV retrovirus - E L 4-1, increases the functional activity of blood mononuclear cells of MS patients, as well as the immune system central and peripheral organs cells and blood mononuclear cells of experimental animals *in vivo*. This oligopeptide's effect was not genetically restricted.

**Keywords:** multiple sclerosis, progredient course, human endogenous retrovirus HERV - E L 4-1, retroviral oligopeptide, thymocytes, splenocytes, blood mononuclear cells, functional activity, genetic restriction.

**Введение.** Рассеянный склероз (РС) - это социально значимое полиэтиологическое аутоиммунное заболевание нервной системы с иммуноопосредованным поражением серого и белого веществ мозга в результате формирования очагов воспаления с фиброзированием и глиозом субарахноидальных и интракорткальных регионов и вторичной нейродегенерацией [5,7]. Клинически РС характеризуется прогрессирующей неврологической дисфункцией, когнитивной недостаточностью и аффективными расстройствами [16]. Для заболеваемости РС свойственно уникальное географическое распределение, отражающее значимость в этиологии генетической предрасположенности, нарушений эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генов, а

также экстрагенетических факторов, в частности, латитюдного градиента, с преобладанием распространенности заболевания в регионах вблизи Северного и Южного полюсов [1,9,14].

Среди триггеров аутоиммунного воспаления в нервной системе при РС рассматриваются эндогенные ретровирусы (ЭР) как одни из наиболее значимых, способных индуцировать поликлональную активацию Т-лимфоцитов [8]. Данные ретровирусы представляют собой интегрированную в виде ретровируса форму экзогенных и являются разновидностью мобильных элементов генома - РНК ретротранспозонов, последовательностей ДНК, составляющих до 8% генома человека, распределенных более чем в 700 000 дискретных локусах [6]. Согласно современной классификации, ЭР объединены в 3 класса, представлены 50 семействами из 3173 последовательностей, имеющих единую геномную организацию: состоят из 4 ретровирусных генов, ограниченных 2 длинными концевыми повторами, регулируемыми их экспрессию [15]. Чаще всего активность ретроэлементов в геноме человека репрессирована как генетическими, так и

эпигенетическими механизмами [12]. Однако в процессе эволюции, в результате мутаций и рекомбинаций, некоторые из них приобрели патогенные свойства и способность реплицироваться, формировать структуру вириона и продуцировать вирусные белки [11]. Некоторые из ЭР ассоциированы с развитием аутоиммунитета [1,10], так как способны продуцировать белки с иммуномодулирующими свойствами и выступать в качестве суперантигенов - формировать антигенные эпитопы по механизму молекулярной мимикрии, распознаваемые клетками иммунной системы [4,10,13]. Воспаление и активация иммунной системы являются одними из факторов, модулирующих транскрипцию ЭР, так как в их промоторных регионах присутствуют сайты связывания с факторами транскрипции, вовлеченными в формирование ответа на оксидативный стресс, который ингибирует активность деацетилаз, стимулируя ацетилирование гистонов и активацию экспрессии ЭР [8]. РНК ЭР может распознаваться Toll-like рецепторами как патоген-ассоциированная, что индуцирует продукцию интерферона I типа, вовлеченного в

**ГОЛЬДИНА Ирина Александровна** – н.с. НИИ клинической и фундаментальной иммунологии, г. Новосибирск, <https://orcid.org/0000-0002-8246-9552>, [igoldina@mail.ru](mailto:igoldina@mail.ru);  
**МАРКОВА Евгения Валерьевна** – д.м.н., руковод. лаб., гл.н.с. НИИ клинической и фундаментальной иммунологии, проф. НГПУ, [evgenya\\_markova@mail.ru](mailto:evgenya_markova@mail.ru).

формирование патологического процесса при аутоиммунных заболеваниях [17]. Учитывая полученные нами ранее данные об ассоциации ретровируса I класса субгруппы HERV –E  $\lambda$  4-1 (ЭР  $\lambda$  4-1) с течением РС, а также его способность к репликации и продукции протеинов [10,18], целью данной работы было сравнительное исследование функциональной активности иммунокомпетентных клеток крови больных рассеянным склерозом, ассоциированным с активацией ЭР  $\lambda$  4-1, а также иммуномодулирующих свойств синтетического 17-аминокислотного олигопептида, гомологичного консервативному региону его гидрофобного трансмембранного *env* протеина p15E.

**Материалы и методы исследования.** В исследование были включены 32 больных с установленным диагнозом РС, непрерывно-прогредиентным типом течения заболевания и 16 условно здоровых доноров. Протокол исследования был разработан в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами надлежащей клинической практики», утверждёнными Приказом МЗ РФ № 200н от 01.04.2016 г. Экспрессию ЭР  $\lambda$  4-1 определяли методом обратнo-транскриптазной ПЦР, в соответствии с методикой, описанной нами ранее [2]. Пролиферативную активность мононуклеарных клеток крови (МНК) больных оценивали стандартным методом, по включению  $N^3$  тимидина в 72-часовую культуру клеток, как было описано нами в работе [3]. 17-аминокислотный ретровирусный или контрольный (с обратной последовательностью аминокислот) олигопептиды вносили в культуру клеток через 24 ч после начала культивирования с субоптимальными концентрациями митогенов, также в субоптимальной концентрации (50 мкг/мл), определенной в серии предварительных экспериментов [4].

Исследование функциональной активности клеток иммунной системы *in vivo* проводили у здоровых половозрелых мышей-самцов (СВАхС57В1/6) F1 12-недельного возраста, массой тела 18-20 г, полученных из Экспериментально-биологической клиники лабораторных животных НИИФирм им. Е.Д. Гольдберга, ТНИМЦ РАН г. Томск. Эксперименты с животными проводились в соответствии с приказом МЗ и СР РФ №708н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики»

и «Руководством по экспериментальному (доклиническому) исследованию новых фармакологических веществ» (Москва, 2005 г.). Все манипуляции соответствовали правилам, принятым «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых в экспериментах или в иных научных целях» (Страсбург, 1986 г.). Олигопептиды вводили внутривенно в дозе 300 мкг/мышь, трехкратно, с интервалом 48 ч. Через сутки после третьего введения олигопептидов определяли пролиферативную активность МНК, тимуса и селезенки, как описано выше.

Статистическую обработку данных проводили с использованием методов описательной статистики, сравнительного анализа, при помощи непараметрического Н-критерия Краскела-Уоллиса и U-критерия Манна-Уитни, с использованием коммерческого пакета программ "Statistica 10.0" (StatSoft, USA). Результаты представляли в виде медианы и интервала между 1-м и 4-м квартилями (Me (25%; 75%). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Для оценки влияния ЭР  $\lambda$  4-1 на функциональную активность иммунокомпетентных клеток крови больных РС в серии предварительных экспериментов было исследовано наличие его активации в МНК больных на основании оценки экспрессии его гена *env*, ответственного за синтез оболочки вируса

и выход его из клетки. Для дальнейшего исследования были отобраны по 16 образцов МНК с наличием или отсутствием в них активации данного ретровируса. Результаты оценки пролиферативной активности МНК больных РС с наличием или отсутствием экспрессии в них ЭР  $\lambda$  4-1, а также при воздействии ретровирусного олигопептида *in vitro* представлены в табл. 1.

Мы обнаружили, что у больных, в МНК которых не экспрессировался ген *env*ЭР  $\lambda$  4-1, уровень спонтанной пролиферации лимфоцитов, а также ответ на стимуляцию В- и Т-клеточными митогенами не отличался от соответствующих показателей условно здоровых доноров. В то же время у больных, в МНК которых экспрессировался ген *env*ЭР  $\lambda$  4-1, отмечался исходно более высокий уровень спонтанной митотической активности МНК, но более низкий ответ на стимуляцию В- и Т-клеточными митогенами, по сравнению с соответствующими параметрами у здоровых и больных РС с отсутствием экспрессии гена *env*ЭР  $\lambda$  4-1. Контрольный олигопептид не изменял пролиферативную активность культур клеток. У здоровых и больных с отсутствием экспрессии гена *env* ЭР  $\lambda$  4-1 действие ретровирусного олигопептида заключалось в повышении уровня спонтанной и ConA-стимулированной пролиферации; воздействие ретровирусного олигопептида у больных РС с активированным ЭР  $\lambda$  4-1 приводило к

Таблица 1

**Влияние ретровирусного олигопептида на пролиферативную активность мононуклеарных клеток крови больных рассеянным склерозом (Me (25%; 75%))**

Группы, воздействие	0,9% NaCl	Контрольный олигопептид	Ретровирусный олигопептид
Доноры интактные	1425 (871; 2110)	1625 (920; 2120)	2787 (2355; 3441)*
Доноры, ConA	20722 (19111; 23914)	20485 (16240; 23560)	32227 (29998; 33683)*
Доноры, PWM	7973 (6460; 9105)	8259 (7542; 9980)	10124 (8347; 12647)
Больные РС, ЭР(-)	1847 (1121; 2324)	1971 (967; 2490)	3567 (2945; 3876)*
Больные РС, ЭР(-), ConA	18396 (15811; 23501)	19920(17831; 22911)	30772 (28859; 33267)*
Больные РС, ЭР(-), PWM	8218 (5638; 9456)	9631 (7623; 10118)	9265 (7719; 9967)
Больные РС, ЭР(+)	2421 (2125; 3230)#	2704 (2520; 3307)	4395 (3998; 4775)*,#
Больные РС, ЭР(+), ConA	15873(13923; 20657)#	16004 (15645; 21007)	26034 (19892; 29076)*,#
Больные РС, ЭР(+), PWM	5197 (4887; 6345)#	7857 (6378; 8935)	7527 (6365; 7841)#

Примечание. ЭР(-) - отсутствие экспрессии ЭР  $\lambda$  4-1; ЭР(+)- наличие экспрессии ЭР  $\lambda$  4-1; ConA – конканавалин А; PWM - митоген лаконоса; n=16 в каждой группе; \* -  $p < 0,05$  (H – критерий Краскела-Уоллиса) между соответствующими показателями при воздействии контрольного и ретровирусного олигопептидов; # -  $p < 0,05$  (H – критерий Краскела-Уоллиса) между соответствующими показателями в группах доноров и больных РС.

еще большему повышению спонтанной пролиферации и оказывало костимулирующий эффект на митотическую активность культур клеток, обогащенных Т-лимфоцитами в результате митогенной стимуляции, что, вероятно, является одним из аспектов патогенеза данного заболевания.

С целью исследования иммуномодулирующих свойств ретровирусного олигопептида на уровне целостного организма, а также наличия генетической рестрикции его действия мы оценивали функциональную активность иммунокомпетентных клеток периферической крови, а также центральных и периферических органов иммунной системы у экспериментальных животных при введении олигопептида *in vivo*. Было установлено, что уровень спонтанной и ConA-стимулированной пролиферации тимоцитов, спленоцитов и МНК под действием ретровирусного олигопептида превышал таковой в контрольных группах животных, что свидетельствует о стимуляции данным олигопептидом митотической активности Т-лимфоцитов различной степени зрелости и отсутствии генетической рестрикции его действия (табл. 2).

При этом исследуемый олигопептид не оказывал влияния на пролиферацию культур клеток, обогащенных В-лимфоцитами, в результате стиму-

ляции их пролиферативной активности митогеном лаконоса.

**Заключение.** Таким образом, большие РС с активированным ЭР  $\lambda$  4-1 характеризуются более высокой функциональной активностью иммунокомпетентных клеток крови по сравнению со здоровыми и больными, в МНК которых экспрессии гена *env* ЭР  $\lambda$  4-1 обнаружено не было. Синтетический 17-аминокислотный олигопептид, гомологичный консервативному региону гидрофобного трансмембранного протеина p15E эндогенного ретровируса человека  $\lambda$  4-1, ассоциированного с течением рассеянного склероза, повышает функциональную активность МНК больных *in vitro*, а также пролиферацию иммунокомпетентных клеток крови, центральных и периферических органов иммунной системы у экспериментальных животных *in vivo*. Следовательно, ЭР  $\lambda$  4-1 обладает сиквенс-специфичными, генетически не рестриктированными иммуномодулирующими свойствами, определяющими роль данного эндогенного ретровируса в патогенезе рассеянного склероза.

## Литература

1. Гольдина И.А. Нейроиммунные механизмы рассеянного склероза / И.А. Гольдина, Е.В. Маркова. - Красноярск: Научно-инновацион-

ный центр, 2018. - 150 с. Doi:10.12731|978-5-906314-89-5.

Goldina I.A. Neuroimmune mechanisms of multiple sclerosis / I.A. Goldina, E.V. Markova // Krasnoyarsk: Scientific- innovation center, 2018. - 150p.

2. Гольдина И.А. УФО-индуцированная экспрессия эндогенного ретровируса человека HERV-E  $\lambda$  4-1 в мононуклеарных клетках крови / И.А. Гольдина, К.В. Гайдурь, В.А. Козлов // Бюллетень сибирской медицины. - 2018. - Т.17, №1. - С.36-44. Doi:10.20538/1682-0363-2018-1-36-44.

Goldina I.A. UVI-induced expression of human endogenous retrovirus HERV-E  $\lambda$  4-1 in blood mononuclear cells / I.A. Goldina, K.V. Gaidul, V.A. Kozlov // Bulletin of Siberian medicine. - 2018. - V.17. - №1. - P.36-44.

3. Жизнеспособность и функциональная активность лимфоцитов периферической крови человека под действием производного инолиптиоалканкарбонной кислоты / И.В. Сафронова, И.А. Гольдина, К.В. Гайдурь [и др.] // Якутский медицинский журнал. - 2009. - №2(26). - С. 164-166.

Viability and functional activity of human peripheral blood lymphocytes under the influence of indolitiolcancarbonate acid derivative / I.V. Safronova, I.A. Goldina, K.V. Gaidul [et al.] // Yakut medical journal. - 2009. - №. 2(26). - P.164-166.

4. Исследование пролиферативной активности мононуклеарных клеток крови больных рассеянным склерозом при воздействии пептида региона ENVELOPE эндогенного ретровируса человека HERV-E  $\lambda$ 4-1 / А.А. Смагин, И.А. Гольдина, К.В. Гайдурь [и др.] // Медицинская иммунология. - 2014. - Т.16, №.3. - С. 247-256.

Investigation of blood mononuclear cells proliferative activity of multiple sclerosis patients under the influence of human endogenous retrovirus HERV-E  $\lambda$ 4-1 region ENVELOPE peptide / A.A. Smagin, I.A. Goldina, K.V. Gaidul [et al.] // Medical Immunology. - 2014. - V.16. - №.3. - P. 247-256.

5. Central role of Th2/Tc2 lymphocytes in pattern II multiple sclerosis lesions / R. Planas, I. Metz, Y. Ortiz [et al.] // Ann. Clin. Transl. Neurol. - 2015. - V.2. - P.875-893. Doi:10.1002/acn3.218.

6. Classification and characterization of human endogenous retroviruses; mosaic forms are common / L. Vargiu, P. Rodriguez-Tomé, G.O. Sperber [et al.] // Retrovirology. - 2016. - V.13. - P.7. Doi:10.1186/s12977-015-0232-y.

7. Comparing epidemiology and baseline characteristic of multiple sclerosis and neuromyelitis optica: A case-control study / S. Eskandarieh, S. Nedjat, I. Abdollahpour [et al.] // Mult. Scler. Relat. Disord. - 2017. - V.12. - P.39-43. Doi:10.1016/j.msard.2017.01.004.

8. Do Human Endogenous Retroviruses Contribute to Multiple Sclerosis, and if So, How? / G. Morris, M. Maes, M. Murdjeva [et al.] // Mol. Neurobiol. - 2019. - V.56(4). - P.2590-2605. Doi:10.1007/s12035-018-1255-x.

9. Goldina I.A. Epigenetic mechanisms of multiple sclerosis / I.A. Goldina, K.V. Gaidul, V.A. Kozlov // Open Access Journal of Translational Medicine and Research. - 2018. - V.2, №.2. - P. 56-61.

10. Goldina I.A. Pattern of relationship of the level of mRNA of human endogenous retrovirus of class I  $\lambda$ 4-1 envelope gene and proliferative activity of blood mononuclear cells / I.A. Goldina, I.V. Safronova, B.G. Goldin [et al.] // International Immunology. - 2010. - V. 22, - №.S1. - P. i71.

11. Grandi N. HERV envelope proteins: physiological role and pathogenic potential in cancer and autoimmunity / N. Grandi, E. Tramon-

Таблица 2

### Влияние ретровирусного олигопептида на пролиферативную активность мононуклеарных клеток крови, клеток центральных и периферических органов иммунной системы у мышей (СВАхС57BL/6)F1 (Me (25%; 75%))

Группы, воздействие	Спонтанная пролиферация (имп/мин)	ConA – стимулированная пролиферация (имп/мин)	PWM- стимулированная пролиферация (имп/мин)
Тимоциты			
0,9% NaCl	852 (556; 1271)	24647 (19881; 28993)	945(718; 1044)
Контрольный олигопептид	1043 (678; 1364)	25564 (20765; 29144)	1180(754; 1250)
Ретровирусный олигопептид	1975 (1302;2483)*	33105 (27675; 36165)*	1263(843; 1911)
Спленоциты			
0,9% NaCl	2899 (2282; 3154)	45981(30845; 53850)	31928(22184; 36543)
Контрольный олигопептид	2995 (2751; 3598)	42428 (32967; 51278)	29771(20567; 33852)
Ретровирусный олигопептид	4066 (3256;4328)*	74246 (68977;77034)*	32470(19160; 35767)
Мононуклеарные клетки крови			
0,9% NaCl	3547 (2159; 3465)	50661(33283; 53887)	29548(18276; 34547)
Контрольный олигопептид	3633 (2918; 3912)	42014 (32545; 51338)	27453(20657; 34278)
Ретровирусный олигопептид	49554 (3176;5134)*	61324 (58116;73491)*	26541(19947; 34595)

Примечание. n = 9; ConA – конканавалин А; PWM - митоген лаконоса; \* - p < 0,05 (U – критерий Манна – Уитни).

tano // *Front. Microbiol.* – 2018. – V.9. – P.462. Doi:10.3389/fmicb.2018.00462.

12. Hurst T.P. Epigenetic control of human endogenous retrovirus expression: focus on regulation of long-terminal repeats (LTRs) / T.P. Hurst, G. Magiorkinis // *Viruses.* – 2017. – V.9. – P.1–13. Doi:10.3390/v9060130.

13. Ramasamy R. Potential molecular mimicry between the human endogenous retrovirus W family envelope proteins and myelin proteins in multiple sclerosis / R. Ramasamy, B. Joseph, T. Whittall // *Immunol. Lett.* – 2017. – V.183. – P.79–85. Doi:10.1016/j.imlet.2017.02.003.

14. Scottish MS Register Study Collaborators. Latitudinal variation in MS incidence in Scotland / J.J. McDonald, B. Weller, M. O'Neil // *Mult. Scler. Relat. Disord.* – 2019. – V.32. – P.116–122. Doi:10.1016/j.msard.2019.04.032.

15. Systematic identification and characterization of regulatory elements derived from human endogenous retroviruses / J. Ito, R. Sugimoto, H. Nakaoka [et al.] // *PLoS Genet.* – 2017. – V.13(7). – P.e1006883. Doi:10.1371/journal.pgen.1006883.

16. The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic

review / R.A. Marrie, S. Reingold, J. Cohen [et al.] // *Mult. Scler.* – 2015. – V.21(3). – P.305–317. Doi:10.1177/1352458514564487.

17. Volkman H.E. The enemy within: endogenous retroelements and autoimmune disease / H.E. Volkman, D.B. Stetson // *Nat. Immunol.* – 2014. – V.15(5). – P.415–22. Doi:10.1038/ni.2872.

18. Yi J.M. Molecular phylogenetic analysis of the human endogenous retrovirus E (*HERV-E*) family in human tissues and human cancers / J.M. Yi, H.S. Kim // *Genes Genet.* – 2007. – V. 82(1). – P.89–98.

Л.В. Антонова, А.В. Миронов, В.Н. Сильников,  
Т.В. Глушкова, Е.О. Кривкина, Т.Н. Акентьева, М.Ю. Ханова,  
В.В. Севостьянова, Ю.А. Кудрявцева, Л.С. Барбараш

## БИОДЕГРАДИРУЕМЫЕ СОСУДИСТЫЕ ЗАПЛАТЫ: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФИЗИКО-МЕХАНИЧЕСКИХ И ГЕМОСОВМЕСТИМЫХ СВОЙСТВ

DOI 10.25789/YMJ.2019.68.08

УДК 616-77:577.11:57.085.23

Авторами изготовлены сосудистые заплатки из смеси поликапролактона и полигидроксибутирата/валерата методом электроспиннинга, модифицированные пептидами RGDK, AhRGD и c[RGDFK] с использованием 1,6-гексаметилендиамина или 4,7,10-триоха-1,13-тридеканедиамин. Изучены физико-механические и гемосовместимые свойства разработанных конструкций. В качестве групп сравнения выступили *a.mammaria* человека и ксеноперикардальный лоскут «КемПериплас-Нео», широко используемый в клинике при каротидной эндартерэктомии. Выявлено, что полимерные заплатки PHBV/PCL с и без RGD вызывали достоверно меньшую степень гемолиза эритроцитов и агрегации тромбоцитов, чем ксеноперикардальный лоскут «КемПериплас-Нео», что может свидетельствовать о высокой биосовместимости полимеров и модифицирующих агентов, использованных для изготовления сосудистых заплат.

**Ключевые слова:** тканевая инженерия, биodeградируемые полимеры, сосудистые заплатки, модифицирование поверхности, RGD-пептиды.

We manufactured electrospun 1.5 mm vascular patches using polycaprolactone and polyhydroxybutyrate/valerate, which were modified by different linear or cyclic RGD peptides (RGDK, AhRGD and c[RGDFK]) and 1,6-hexamethylenediamine or 4,7,10-trioxa-1,13-tridecanediamine. The physicochemical and hemocompatible properties of the developed structures were studied. Human *a.mammaria* and xenopericardial flap “Kem-Periplas-Neo”, widely used in the clinic for carotid endarterectomy, were used as comparison groups. It was revealed that PHBV / PCL polymer patches with and without RGD caused significantly less erythrocyte hemolysis and platelet aggregation than the xenopericardial flap “Kem-Periplas-Neo”, which may indicate a high biocompatibility of polymers and modifying agents used to make vascular patches.

**Keywords:** tissue engineering, biodegradable polymers, vascular patches, surface modification, RGD-peptides.

НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово: **АНТОНОВА Лариса Валерьевна** – д.м.н., зав. лаб., ORCID 0000-0002-8874-0788 650056, antonova.la@mail.ru, **МИРОНОВ Андрей Владимирович** – м.н.с., ORCID 0000-0002-8846-5077, a.mir.80@mail.ru, **ГЛУШКОВА Татьяна Владимировна** – к.б.н., н.с., ORCID 0000-0003-4890-0393, bio.tvg@mail.ru, **КРИВКИНА Евгения Олеговна** – м.н.с., ORCID 0000-0002-2500-2147, leonora92@mail.ru, **АКЕНТЬЕВА Татьяна Николаевна** – м.н.с., ORCID 0000-0002-0033-9376, t.akentyeva@mail.ru, **ХАНОВА Марьям Юриевна** – м.н.с., ORCID 0000-0002-8826-9244, khanovam@gmail.com, **СЕВОСТЬЯНОВА Виктория Владимировна** – к.м.н., н.с., ORCID 0000-0003-0195-8803, sevostv@gmail.ru, **КУДРЯВЦЕВА Юлия Александровна** – д.б.н., зав. отделом, ORCID 0000-0002-6134-7468, jacke1970@mail.ru, **БАРБАРАШ Леонид Семенович** – д.м.н., проф., акад. РАН, гл.н.с., ORCID 0000-0002-2814-4300, reserption@kemcardio.ru; **СИЛЬНИКОВ Владимир Николаевич** – д.х.н., зав. лаб. Ин-та хим. биологии и фундам. медицины, г. Новосибирск, ORCID 0000-0002-7100-8953, v.silnikov@mail.ru.

**Введение.** Высокая распространенность атеросклероза внутренних сонных артерий и совершенствование диагностики данного заболевания приводит к ежегодному повышению числа операций каротидной эндартерэктомии с целью восстановления проходимости сонной артерии [10]. На сегодняшний день существует три подхода к лечению стеноза сонной артерии: консервативное, каротидная эндартерэктомия (КЭА) и стентирование [13]. Несмотря на развитие малоинвазивных методов, КЭА по-прежнему остается наиболее используемым способом лечения пациентов со стенозом сонной артерии.

Результаты рандомизированных контролируемых исследований по эффективности использования заплат PTFE, Dacron и бычьего перикарда показали широкий спектр осложнений в отдаленном периоде с одинаковой частотой [3]. Следовательно, используе-

мые на сегодняшний день заплатки не могут в полной степени удовлетворить потребности сосудистой хирургии, что делает необходимой разработку новых материалов и подходов к созданию эффективных сосудистых заплат.

Активное развитие регенеративной медицины в последние годы способствовало применению подходов тканевой инженерии в разработках различных органов и тканей, в том числе элементов сердечно-сосудистой системы [15]. Основной упор при этом делается на разработку биорезорбируемых конструкций, способных влиять на регенеративный потенциал организма и восстанавливать нативную новообразованную ткань сосудистой стенки. С этой целью применяют синтетические биodeградируемые полимеры: полимолочную кислоту (polylactic acid, PLA), полигликолевую кислоту (polyglycolic acid, PGA), поликапролактон (polycaprolactone, PCL) [2, 11].