

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 полигидроксibuтирата/валерата методом электроспиннинга, модифицированные пептидами RGDK, AhRGD и c[RGDFK] с использованием 1,6-гексаметилендиамин 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 вызвали 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 и 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 "KemPeriplas-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 "KemPeriplas-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.tvlg@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, reception@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 проходности 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].

Для увеличения биосовместимости изделия зачастую синтетические полимеры используют в комбинации с природными. Так, в ряде работ описаны подходы к созданию тканеинженерной сосудистой заплаты из PGA, покрытой поли-4-гидроксиполитионом (poly-4-hydroxybutyrate, P-4-HB). Исследование *in vivo* P-4-HB матриц, заселенных аутологичными мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками и эндотелиальными прогениторными клетками костного мозга, с имплантацией в качестве заплат в легочную артерию овец показало, что через 6 недель ее структура была схожа с нативной артериальной тканью [12].

Хотя заселение матрикса клетками увеличивает скорость его ремоделирования *in situ*, такой подход является слишком трудоемким и дорогостоящим. В результате этого стало актуальным создание биodeградируемого материала, который будет способен к заселению клетками *in situ*. При этом необходимость быстрого формирования из аутологичных клеток эндотелиального монослоя на внутренней поверхности заплат потребовала поиска способов стимуляции этого процесса. Известны как физические, так и химические методы модифицирования поверхности тканеинженерных матриц, оказывающие проангиогенный эффект или способствующие привлечению и сидингу эндотелиальных клеток из кровотока и окружающих тканей [1, 5, 8]. Таким образом, актуальной является разработка новых биосовместимых заплат, обладающих функциональной активностью, обеспечивающей регенерацию сосудистой стенки в зоне имплантации.

Цель – разработать биodeградируемые сосудистые заплатки, модифицированные функционально активными пептидами, и провести сравнительное изучение их физико-механических свойств и гемосовместимости относительно используемых в клинике заплат из ксеноперикарда.

Материалы и методы исследования. Полимерные матрицы изготавливали методом электроспиннинга на установке Nanon-01A (MECC CO, Япония) из смеси 5 % полигидроксиполитиола/валерата (PHBV, Sigma-Aldrich, США) и 10 % поликапролактона (PCL, Sigma-Aldrich, США) в трихлорметане при следующих условиях: напряжение – 20 kV, скорость подачи раствора 0,5 мл/ч, скорость вращения коллектора 200 об./мин, расстояние до коллектора 15 см. В качестве коллектора исполь-

зовали металлический штифт диаметром 8,0 мм. Перед снятием со штифта матрикс разрезали вдоль и снимали отслаивающимися движениями.

Первичную модификацию поверхности заплат аминами (1,6-гексаметилендиамин (Amin1, Sigma-Aldrich, США) или 4,7,10-триокса-1,13-тридекадиамин (Amin2, Sigma-Aldrich, США)) осуществляли по методике, описанной авторами ранее [6].

Для модифицирования полимерных заплат PHBV/PCL использовали следующие конфигурации RGD-пептидов производства компании НаноТех-С (Россия): RGDK (Pep1) – линейный пептид (аланин-глицин-аспарагиновая кислота-лизин); AhRGD (Pep2) – линейный пептид (аминокапроновая кислота-аланин-глицин-аспарагиновая кислота); c[RGDFK] (Pep3) – циклический пептид (аланин-глицин-аспарагиновая кислота-фенилаланин-лизин). Модификацию и оценку степени пришивки полимера к поверхности осуществляли аналогично [6].

Исследование проведено в условиях одноосного растяжения образцов (ГОСТ 270-75) на универсальной испытательной машине серии Z (Zwick/Roell, Германия). Предел прочности материала оценивали по максимальному напряжению при растяжении (МПа) и абсолютному значению максимальной силы, приложенной к образцу до начала разрушения ($F_{\max}$, Н). Упруго-деформативные свойства оценивали по относительному удлинению образца (%) и модулю Юнга (МПа), который определяли в диапазонах физиологического давления (80 – 120 мм рт.ст.).

В качестве контроля использовали ксеноперикардиальный лоскут «КемПериплас-Нео» (ЗАО «НеоКор», Россия), который в настоящее время активно применяют в клинической практике при проведении КЭА в качестве сосудистой заплат. Для групп сравнения использовали немодифицированные образцы PHBV/PCL, а также сегменты внутренней грудной артерии человека (a.mammaria), полученные при проведении операции аортокоронарного шунтирования у пациентов, подписавших Договор информированного согласия на забор материала. Вырубку образцов a.mammaria осуществляли в продольном направлении сосудистого сегмента.

Для оценки степени гемолиза эритроцитов использовали свежую цитратную кровь. В качестве положительного и отрицательного контролей применяли физиологический раствор и дистиллированную воду соответ-

ственно. Оптическую плотность растворов измеряли на спектрофотометре GENESYS 6 (Thermo SCIENTIFIC, США) при длине волны 545 нм. Степень гемолиза (H) в % определяли по формуле [9].

Для исследования использовали обогащенную тромбоцитами плазму (ОТП). Бедная тромбоцитами плазма выступала в качестве калибровочного раствора. В качестве положительного контроля использовали интактную ОТП. Время контакта исследуемых образцов с ОТП составило 3 мин [4, 7, 14]. Измерения осуществляли в спонтанном режиме без индукторов агрегации. Для восстановления ионов Ca^{2+} в цитратной крови использовали раствор $CaCl_2$ с молекулярной массой 0,025 М, после чего производили измерения на анализаторе агрегации тромбоцитов «АРАСТ 4004» (LABiТес, Германия).

Степень адгезии и трансформации тромбоцитов после контакта с полимерными заплатками, а также структуру поверхности данных заплат до контакта с тромбоцитами оценивали с помощью сканирующего электронного микроскопа S-3400N (Hitachi, Япония) в условиях высокого вакуума. В качестве группы сравнения использовали лоскут «КемПериплас-Нео». Пробо-подготовку проводили в соответствии с методикой, описанной авторами ранее [6]. Адгезивную способность поверхности материалов оценивали по индексу деформации тромбоцитов, рассчитанному по формуле [7, 14]: индекс деформации = Количество типа I x 1 + количество типа II x 2 + количество типа III x 3 + количество типа IV x 4 + количество типа V x 5 / общее количество тромбоцитов.

Типы тромбоцитов определяли исходя из характеристик, описанных в табл. 1.

Характер распределения в выборках оценивали при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Данные представлены в виде медианы (М) и 25 и 75 процентилей. Статистическую значимость различий между независимыми группами оценивали с помощью теста Kruskal-Wallis (ANOVA), достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Тест Сакагути подтвердил наличие аргинина на поверхности образцов полимерных заплат после модификации. После ковалентной пришивки RGD-пептида светло-желтая окраска не исчезала после промывки образцов полимерных заплат PHBV/PCL+RGD. Светло-жел-

Таблица 1

Степени деформации тромбоцитов

Тип	Форма тромбоцита
I	Дискообразной формы, без деформации
II	Увеличен в размере с зачатками псевдоподий в виде выпячиваний
III	Значительно увеличен в размере, неправильной формы, с ярко-выраженными псевдоподиями. Наблюдаются скопления тромбоцитов
IV	Распластывание тромбоцита, цитоплазма распространяется между псевдоподиями
V	Тромбоцит в виде пятна с гранулами, за счет распространения цитоплазмы псевдоподии не могут быть идентифицированы

тое окрашивание немодифицированных аналогов PHBV/PCL, не содержащих на своей поверхности RGD, исчезало при промывках. Таким образом, подтверждена эффективность модифицирования RGD-пептидами поверхности полимерных заплат PHBV/PCL.

Методом сканирующей электронной микроскопии доказано отсутствие эндотелиальной выстилки на серозной поверхности лоскута «КемПериплас-Нео». При этом показана сохранность нативной архитектуры, заключенная в рельефности, которая определена извитостью коллагеновых волокон, плотность расположения которых обуславливает отсутствие пор (рис. 1).

рована различными аминами (Amin1 или Amin2) и RGD-содержащими пептидами (Pep1, Pep2 или Pep3), достоверных межгрупповых различий не выявлено ($p > 0,05$). Поэтому для дальнейшего сравнения физико-механических параметров модифицированных заплат с немодифицированными аналогами, лоскутом «КемПериплас-Нео» и нативными сосудами все образцы заплат, модифицированные RGD-пептидами, были объединены в одну группу – PHBCV/PCL+RGD.

Выявлено, что биологические образцы заплат значимо отличались от а.mammaria человека по пределу прочности (табл. 2). Так, по напряже-

сопоставимо с данными а.mammaria. Модуль Юнга полимерных заплат превышал данный показатель а.mammaria в 9 раз ($p < 0,05$) (табл. 2, рис. 2).

Выявлено, что после модифицирования RGD предел прочности заплат PHBV/PCL, выраженный в напряжении, снизился в 3,25 раза, а в абсолютной силе, прикладываемой к образцу до начала его разрушения, при равнозначной толщине образца снизилась в 2 раза ($p < 0,05$). Достоверного изменения относительного удлинения и модуля Юнга не выявлено (табл. 2, рис. 2). Таким образом, модифицирование RGD снижает прочность изделия, не оказывая влияния на его упруго-деформативные свойства.

Степень гемолиза эритроцитов после контакта с модифицированными (Amin1 и Amin2) и немодифицированными полимерными заплатами на основе PHBV/PCL составила 0,36; 0,72 и 0% соответственно (табл. 3), что свидетельствует о высокой гемосовместимости используемого материала [4]. При этом контакт с поверхностью лоскутов «КемПериплас-Нео» увеличивал гемолиз эритроцитов до 2,12%, что считается допустимым [4]. Однако он был достоверно выше уровня гемолиза, полученного после контакта эритроцитов с модифицированными заплатами ($p < 0,05$). Также достоверные различия наблюдали между полимерными заплатами, модифицированными Amin1 и без модификации. Между заплатами, модифицированными Amin2 и немодифицированными, статистически значимых отличий не выявлено ($p = 0,14$). Сравнительный анализ между собой двух групп заплат PHBV/PCL, модифицированных Amin1 или Amin2, показал отсутствие статистически значимых отличий ($p = 0,7$).

Анализ агрегационной активности тромбоцитов показал статистически значимое увеличение максимума агрегации тромбоцитов после контакта с поверхностью заплат PHBV/PCL, модифицированных Amin1 или Amin2, относительно интактной ОТП, уровень которой составил 15,02% (14,98; 17,72) ($p < 0,05$). Сравнение немодифицированных заплат с контрольной ОТП не имело достоверных отличий ($p = 1,0$) (табл. 3).

При контакте тромбоцитов с поверхностью лоскута «КемПериплас-Нео» было выявлено значительное повышение максимума агрегации до 46,66% (21,06; 48,21). При этом статистически значимое увеличение уровня агрегации тромбоцитов наблюдалось только относительно группы немодифицированных заплат.

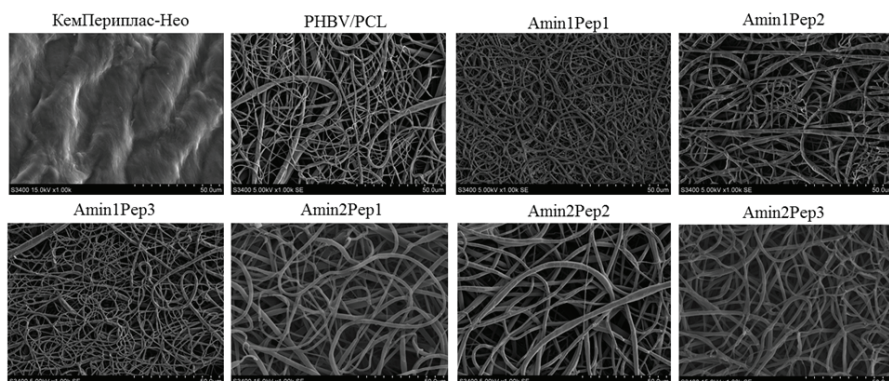


Рис. 1. Структура поверхности биodeградируемых заплат до и после модифицирования RGD-содержащими пептидами в сравнении с лоскутом КемПериплас-Нео, ув. x1000

Заплаты PHBV/PCL обладали высокопористой структурой, составленной хаотично расположенными полимерными волокнами диаметром от 350 нм до 4,0 μm , которые при переплетении формировали незамкнутые поры размером от 5,1 до 27,6 μm (рис. 1). Проведенное модифицирование RGD-пептидами не приводило к изменению архитектуры поверхности полимерных заплат относительно немодифицированных аналогов.

По физико-механическим свойствам биodeградируемых заплат, поверхность которых была модифици-

нию и силе, приложенной к образцу, лоскут «КемПериплас-Нео» в 4 и 16,7 раза соответственно превосходил данные значения а.mammaria человека ($p < 0,05$). При этом данные показатели у модифицированных RGD и немодифицированных заплат PHBV/PCL достоверно не отличались от значений а.mammaria (табл. 2).

При этом такой важный показатель, как модуль Юнга, отражающий жесткость материала, у «КемПериплас-Нео» соответствовал значениям нативных сосудов. При этом соотношение напряжения к деформации

Таблица 2

Физико-механические свойства полимерных заплат PHBV/PCL до и после модифицирования RGD-пептидами в сравнении с лоскутом «КемПериплас-Нео» и a.mammaria (данные представлены как М (25-75%))

	Напряжение, МПа	F _{max} Н	Относительное удлинение, %	Модуль Юнга, МПа	Толщина образца, мм
PHBV/PCL	3,9 (2,88-4,5)	3,0 (2,59-3,3)	102,7 (79,37-106,3)*	21,8 (19,2-25,2)*•	0,4 (0,35-0,5)*
PHBV/PCL +RGD	1,2 (1,12-1,3)*•	1,3 (1,2-1,4)*•	102,6 (80,38-144,1)*	21,8 (20,15-23,9)*•	0,5 (0,49-0,5)*
A.mammaria	2,48 (1,36-3,25)	0,92 (0,59-1,72)	29,72 (23,51-39,62)	2,42 (1,87-3,19)	0,27 (0,24-0,3)
«КемПериплас-Нео»	10,06 (9,12-21,38)*	15,4 (12,6-26,2)*	64,96 (61,08-72,6)*	1,11 (1,02-1,34)	0,69 (0,63-0,7)*

* p<0,05 относительно значений a.mammaria

p<0,05 относительно значений графтов без модификации

• p<0,05 относительно значений лоскута «КемПериплас-Нео».

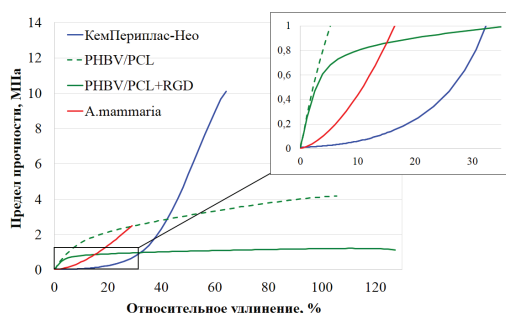


Рис. 2. Механические свойства образцов, представленные соотношением напряжение-деформация

нетканых матриксов после контакта с тромбоцитами выявлено, что на поверхности полимерных заплат PHBV/PCL после контакта с кровью наблюдали присутствие белков крови, что затрудняло оценку степени деформации тромбоцитов (рис. 3). Относительно немодифицированных аналогов достоверно больший индекс деформации отмечен для заплат Amin1Pep2 и

Amin1Pep3 - в 1,2 и 1,4 раза больше соответственно (p<0,05). На поверхности данных заплат относительно остальных исследуемых образцов выявлено большее количество тромбоцитов, при этом отмечено присутствие тромбоцитов с преобладанием III - IV типа (рис. 3). Кроме того, данные разновидности полимерных заплат отличались более массивными скоплениями белков крови, адгезировавшими на их поверхности после контакта с кровью. Индекс деформации тромбоцитов, контактировавших с поверхностью лоскута «КемПериплас-Нео», достоверно не отличался от такового у немодифицированных заплат PHBV/PCL и заплат, поверхность которых была модифицирована RGD-пептидами с использованием Amin 2 и Amin1Pep1 (табл. 4).

Закключение. Биodeградируемые полимерные сосудистые заплаты обладают высокопористой структурой поверхности, что может явиться существенным плюсом при формировании на их основе новообразованной сосудистой ткани после имплантации в сосудистое русло. Модифицирование RGD-пептидами поверхности полимерных заплат PHBV/PCL снижает прочность изделия, не меняя упруго-деформативных свойств. При этом прочность и сила, приложенная к образцу до начала его разрушения, у модифицированных RGD и немодифицированных заплат PHBV/PCL достоверно не отличались от значений внутренней грудной артерии человека. При этом жесткость полимерных заплат превысила аналогичный показатель a.mammaria в 9 раз.

Полимерные заплаты PHBV/PCL с и без RGD вызывали достоверно меньшую степень гемолиза эритроцитов и агрегации тромбоцитов при контакте с кровью, чем ксеноперикардальный лоскут «КемПериплас-Нео», что свидетельствует о высокой биосовместимости полимерных заплат. Индекс деформации тромбоцитов достоверно повышался в случае использования

Таблица 3

Степень гемолиза эритроцитов и максимум агрегации тромбоцитов крови человека после контакта с полимерными заплатами PHBV/PCL до и после модифицирования RGD и ксеноперикардальным лоскутом «КемПериплас-Нео»

Вид образца	Степень гемолиза эритроцитов, %	Максимум агрегации тромбоцитов, %
	М (25-75%)	М (25-75%)
PHBV/PCL	0 (0-0)	17,06 (16,89-17,96) *
PHBV/PCL/Amin 1(RGD)	0,36 (0,36-0,36) *	23,74 (22,54-24,09)
PHBV/PCL/Amin 2(RGD)	0,72 (0-0,72) *	23,59 (21,44-24,35)
«КемПериплас-Нео»	2,12 (0,9 -3,95)	46,66 (21,06-48,21)

* p<0,05 относительно значений для лоскута «КемПериплас-Нео».

дифицированных заплат PHBV/PCL (p<0,05). При сравнении полимерных заплат, модифицированных Amin1 и Amin2, и ксеноперикардального лоскута достоверной разницы не выявлено (p=0,5).

Таким образом, полимерные заплаты PHBV/PCL с и без RGD вызывали достоверно меньшую степень гемолиза эритроцитов и агрегации тромбоцитов, чем лоскут «КемПериплас-Нео».

При проведении сканирующей электронной микроскопии поверхности

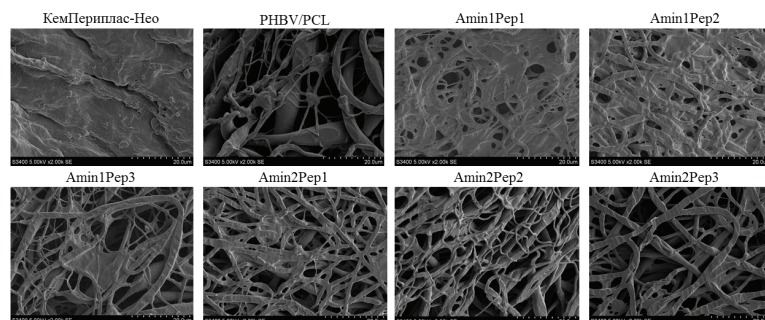


Рис. 3. Адгезия тромбоцитов на поверхности лоскута «КемПериплас-Нео» и биodeградируемых заплат PHBV/PCL с и без RGD. Ув. x 2000

Таблица 4

**Индекс деформации тромбоцитов
и процентное распределение типов тромбоцитов**

Образцы	Индекс деформации, М (25-75%)
PHBV/PCL	2,7 (1,0-3,0)
PHBV/PCL/Amin1Pep1	2,5 (2,0-3,0)
PHBV/PCL/Amin1Pep2	3,31 (3,0-3,7)*
PHBV/PCL/Amin1Pep3	3,7 (3,4-4,5)*
PHBV/PCL/Amin2Pep1	2,6 (1,0-3,7)
PHBV/PCL/Amin2Pep2	1,3 (0,0-2,2)
PHBV/PCL/Amin2Pep3	2,9 (2,5-4,0)
«КемПериплас-Нео»	2,33 (2,04; 3,13)

* $p < 0,05$ относительно значений немодифицированной заплаты PHBV/PCL.

при модифицировании полимерной поверхности 1,6-гексаметилендиамин. Таким образом, использование в качестве линкера 4,7,10-триоха-1,13-тридеканедиамин при модифицировании RGD-пептидами полимерных сосудистых заплат на основе PHBV/PCL повышает биосовместимость конечного изделия.

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2015-0011 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

Литература

1. Модификация матриц из поликапролактона сосудистым эндотелиальным фактором роста для потенциального применения в разработке тканеинженерных сосудистых

графтов / В.В. Севостьянова, А.С. Головкин, Л.В. Антонова [и др.]. Гены и клетки. – 2015. – №1(10). – С. 91-97.

Modification of polycaprolactone scaffolds with vascular endothelial growth factors for potential application in development of tissue engineered vascular grafts / V.V. Sevostyanova, A.S. Golovkin, L.V. Antonova [et al.] // Genes & Cells. – 2015. – № 1(10). – P. 91-97.

2. Оценка биосовместимости биодеградируемого сосудистого графта малого диаметра из полигидроксibuтирата/валерата и поликапролактона: морфологическое исследование / Л.В. Антонова, Р.А. Мухамадияров, А.В. Миронов [и др.] // Гены и клетки. 2015;2(10):71-77.

A morphological investigation of the polyhydroxybutyrate/valerate and polycaprolactone biodegradable small-diameter vascular graft biocompatibility / L.V. Antonova, R.A. Mukhamadiyarov, A.V. Mironov [et al.] // Genes & Cells. – 2015. – №2(10). – P.71-77.

3. A meta-analysis of randomized trials comparing bovine pericardium and other patch materials for carotid endarterectomy / P. Texakalidis, S. Giannopoulos, N. Charisis [et al.] // J Vasc Surg. – 2018. – 68(4). – P.1241-56. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.07.023

4. ASTM Hemolysis / B.S. Jolee Bartrom // NAMSА. – 2008. – P.1-12.

5. Atmospheric pressure plasma assisted immobilization of hyaluronic acid on tissue engineering PLA-based scaffolds and its effect on primary human macrophages / V.L. Kudryavtseva, K.S. Stankevich, A. Gudima [et al.] // Materi-

als and Design. – 2017. – 127. – P.261-71. DOI: 10.1016/j.matdes.2017.04.079

6. Biocompatibility of Small-Diameter Vascular Grafts in Different Modes of RGD Modification / L.V. Antonova, V.N. Silnikov, V.V. Sevostyanova [et al.] // Polymers. – 2019. – 11(1). – P.174. DOI: 10.3390/polym11010174

7. Biological evaluation of medical devices. Part 4: Selection of tests for interaction with blood / NSAI standards // EN ISO 10993-4:2017

8. In situ vascular tissue remodeling using biodegradable tubular scaffolds with incorporated growth factors and chemoattractant molecules / L.V. Antonova, V.V. Sevostyanova, A.V. Mironov [et al.] // Complex Issues of Cardiovascular Diseases. – 2018. – 7(2). – P.25-36. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-25-36

9. In vitro biocompatibility evaluation of biore-sorbable copolymers prepared from L-lactide, 1, 3-trimethylene carbonate, and glycolide for cardiovascular applications / X. Shen, F. Su, J. Dong [et al.] // Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition. – 2015. – 26(8). – P.497-514. DOI: 10.1080/09205063.2015.1030992

10. Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the international carotid stenting study (ICSS) randomised trial / L.H. Bonati, J. Dobson, R.L. Featherstone [et al.] // Lancet. – 2015. – 385(9967). – P.529-38. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61184-3

11. Preliminary experience with tissue engineering of a venous vascular patch by using bone marrow-derived cells and a hybrid biodegradable polymer scaffold / S-W. Cho, O. Jeon, J.E. Lim [et al.] // J Vasc Surg. – 2006. – 44(6). – P.1329-40. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.07.032

12. Stem cell-derived, tissue-engineered pulmonary artery augmentation patches in vivo / B.A. Mettler, V.L. Sales, C.L. Stucken [et al.] // Ann Thorac Surg. – 2008. – 86(1). P.132-41. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2008.02.074

13. Systematic review of guidelines for the management of asymptomatic and symptomatic carotid stenosis / A.L. Abbott, K.I. Paraskevas, S.K. Kakkos [et al.] // Stroke. – 2015. – 46(11). – P.3288-301. DOI: 10.1161/STROKEA-HA.115.003390

14. Thromboelastometric and platelet responses to silk biomaterials / B. Kundu, C.J. Schlimp, S. Nürnberg [et al.] // Sci Rep. – 2014. – 4. – P.4945. DOI: 10.1038/srep04945

15. Tissue engineering at the blood-contacting surface: a review of challenges and strategies in vascular graft development / D. Radke, W. Jia, D. Sharma [et al.] // Adv Healthc Mater. – 2018. – 7(15). – P.e1701461. DOI: 10.1002/adhm.201701461.