

Метод неинвазивной оценки структуры биопротеза клапана сердца

К.Ю. Клышников, Е.А. Овчаренко, Т.В. Глушкова, Ю.А. Кудрявцева, Л.С. Барбараш

*НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6*

Резюме

Исследование эксплантированных биопротезов клапанов сердца представляет собой ценный источник информации о деструктивных процессах, развивающихся в их компонентах в результате длительного контакта с организмом реципиента. Анализ морфологии, стадийности и степени вовлеченности различных материалов протеза клапана в распространенность патологических процессов – кальцификации, механических разрушений, нарастания соединительно-тканной капсулы – является основой для разработки потенциальных методов увеличения срока службы данных изделий и снижения риска повторных вмешательств. Цель исследования – оценить потенциал компьютерной микротомографии для анализа внутренней структуры биологического протеза клапана сердца, эксплантированного по причине дисфункции. **Материал и методы.** В работе исследовали распространенность патологической минерализации биопротеза «ПериКор», эксплантированного вследствие развившейся дисфункции створчатого аппарата с клинической картиной протезной недостаточности степени 2Б. Материал описывали макроскопически, после чего исследовали методом компьютерной микротомографии высокого разрешения. В структуре образца выделяли и описывали рентгеноплотные области патологической минерализации, а также оценивали объем вовлеченного в кальцификацию материала. **Результаты.** Показано, что основными патологическими изменениями, приведшими к протезной дисфункции, стали дегенеративные изменения биоматериала с признаками кальцификации, с утолщением и разрывом створок. Количественно определено, что области рентгенологически плотных включений (кальцификатов) занимают 11,1 % объема материала. Установлено, что описанные области ассоциированы с обшивкой каркаса и с элементами шовного материала, используемого при производстве данного биопротеза. **Заключение.** Исследованный в настоящей работе метод неразрушающего анализа внутренней структуры измененных материалов биологического протеза продемонстрировал возможность качественной и количественной оценки областей патологической минерализации, их распространения и связанности с другими процессами, приводящими к развитию протезной дисфункции. Метод позволяет визуализировать макро- и микроучастки кальцификации и способен стать ценным инструментом для дополнения существующих подходов к исследованию эксплантированных биопротезов.

Ключевые слова: компьютерная микротомография, протез клапана сердца, дисфункция биопротеза, кальцификация биоматериала, структурная дегенерация.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках фундаментальной темы № 0419-2022-0001 «Молекулярные, клеточные и биомеханические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонализированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов» (научный руководитель – академик РАН Л.С. Барбараш).

Автор для переписки: Клышников К.Ю., e-mail: klyshku@kemcardio.ru

Для цитирования: Клышников К.Ю., Овчаренко Е.А., Глушкова Т.В., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С. Метод неинвазивной оценки структуры биопротеза клапана сердца. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2022;42(4):87–95. doi: 10.18699/SSMJ20220408

Method for non-invasive assessment of the structure of a heart valve bioprosthesis

K.Yu. Klyshnikov, E.A. Ovcharenko, T.V. Glushkova, Yu.A. Kudryavtseva, L.S. Barbarash

Federal State Budgetary Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
650002, Kemerovo, Sosnovy blvd., 6

Abstract

Background. The study of explanted heart valve bioprostheses is a valuable source of information about the destructive processes in their components that develop as a result of prolonged contact with the recipient's body. An analysis of the morphology, staging and degree of involvement of various valve prosthesis materials in the prevalence of pathological processes – calcification, mechanical damage, growth of the connective tissue capsule, is the basis for developing potential methods for increasing the service life of these products and reducing the risk of re-interventions. The aim of the study was to evaluate the potential of computed microtomography to analyze the internal structure of a biological prosthetic heart valve explanted due to dysfunction. **Material and methods.** In this work, we investigated the prevalence of pathological mineralization of the PeriCor bioprosthesis, explanted as a result of the developed dysfunction of the leaflet apparatus with a clinical picture of grade 2B prosthetic insufficiency. The material was described macroscopically, after which it was subjected to high-resolution computed microtomography. In the structure of the sample, X-ray dense areas of pathological mineralization were identified and described, and the volume of the material involved in calcification was assessed. **Results.** It was shown that the main pathological changes that led to prosthetic dysfunction were degenerative changes in the biomaterial with signs of calcification, thickening and rupture of the leaflets. It was quantitatively determined that the areas of radiologically dense inclusions (calcifications) occupy 11.1 % of the volume of the material. It has been established that the described areas are associated with the sheathing of the frame and with the elements of the suture material used in the production of this bioprosthesis. **Conclusion.** The method of non-destructive analysis of the internal structure of altered materials of a biological prosthesis studied in this work has demonstrated the possibility of a qualitative and quantitative assessment of areas of pathological mineralization, their distribution and connection with other processes leading to the development of prosthetic dysfunction. The method makes it possible to visualize macro- and microsites of calcification and can become a valuable tool to complement existing approaches to the study of explanted bioprostheses.

Key words: computed microtomography, heart valve prosthesis, bioprosthesis dysfunction, biomaterial calcification, structural degeneration

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financing. The investigation was carried out within the framework of the fundamental topic No. 0419-2022-0001 “Molecular, cellular and biomechanical mechanisms of the pathogenesis of cardiovascular diseases in the development of new methods for the treatment of diseases of the cardiovascular system based on personalized pharmacotherapy, the introduction of minimally invasive medical devices, biomaterials and tissue-engineered implants” (supervisor – Academician of the Russian Academy of Sciences L.S. Barbarash).

Correspondence author: Klyshnikov K.Yu., e-mail: klyshku@kemcardio.ru

Citation: Klyshnikov K.Yu., Ovcharenko E.A., Glushkova T.V., Kudryavtseva Yu.A., Barbarash L.S. Method for non-invasive assessment of the structure of a heart valve bioprosthesis. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(4):87–95. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220408

Введение

Протезы клапанов сердца, содержащие биологические компоненты, являются широко применяемыми устройствами при хирургическом лечении приобретенных пороков сердца в России и мире. Количественно данная характеристика выражена более чем в 2000 ежегодных вмешательствах с их использованием в клиниках РФ [1]. Однако развивающаяся структурная дегенерация биологического компонента [2–4], а именно

створчатого аппарата, определяет более редкое их использование в возрастной группе младше 60 лет [5] по сравнению с механическими протезами, общее количество имплантаций которых достигает 8000 в год [1].

Исследователи ведут активные разработки, направленные на увеличение срока функционирования биопротезов – замедление процесса дегенерации путем разработки альтернативных материалов [6–8], оптимизацию методов консер-

вазии [9, 10], дополнительную протективную обработку биоматериала [11, 12]. Основой подобных разработок являются фундаментальные исследования причин патогенеза и морфологии развивающихся изменений в биологическом материале створчатого аппарата в результате длительного (10–15 лет) контакта со средой организма реципиента. Получаемое при таком анализе глубокое понимание основных факторов, стадийности и паттернов распределения участков механической деструкции, кальцификации и инкапсуляции соединительной тканью (паннус) определяет ключевые подходы к модификации материала. Наиболее ценными для подобного исследования становятся биопротезы, эксплантированные в результате повторного протезирования в плановом порядке, с развившимися клинически значимыми проявлениями дисфункции – значительным ростом транспротезного градиента (после исключения тромбоза клапана) или тяжелой недостаточности в анамнезе [5]. Среди инструментов анализа таких биопротезов в реальной исследовательской практике используют описательные морфологические и/или гистологические методы [13–15], которые, несмотря на свою распространенность, обладают целым рядом недостатков – прежде всего, субъективностью. Оператор морфологического описания не способен детально оценить распределение (однородность, распространенность, плотность) патологических участков, прежде всего кальцификации биоматериала. А оператор гистологических методов может проанализировать только выборочные участки, так как пробоподготовка, микроскопирование и описание большого количества образцов – чрезвычайно трудоемкая процедура.

Потенциальным инструментом анализа патологических процессов внутри компонентов биологических протезов, возникших в результате длительного контакта с кровью реципиента, могут стать методы неразрушающего контроля, которые активно применяют в промышленной дефектоскопии [16–18] и в биомедицинских исследованиях [19–21] – методы на основе рентгеновского излучения, в частности компьютерная микротомография. Такие источники высокоточных изображений глубокой структуры материала макрообъектов способны представить подробные данные о его гетерогенности, в связи с чем апробация подобных методов в биомедицинских исследованиях явилась только вопросом времени.

Целью настоящей работы явилась оценка потенциала компьютерной микротомографии для анализа внутренней структуры биологического протеза клапана сердца, эксплантированного по причине дисфункции.

Материал и методы

В качестве объекта исследования выступил биологический протез митрального клапана «ПериКор» (ЗАО «НеоКор», Россия), имплантированный пациенту А. в 2009 г., который спустя 6,5 года был подвергнут репротезированию по причине дегенеративных изменений биоматериала и, как следствие, развития недостаточности 2Б степени. Эксплантацию биопротеза проводили с минимальным повреждением конструкции для детального макро- и микроскопического анализа, а также апробации метода компьютерной микротомографии. Учитывая рентгеновский принцип работы томографии, исходным предположением для включения данного биопротеза в исследование стало наличие «скрытых» внутритканевых областей кальцификации биоматериала, оценка распределения которых затруднена макроскопически.

Микротомографическое исследование выполняли на лабораторной установке «Орел-МТ» (Томский политехнический университет), позволяющей получать посрезовые изображения образца с разрешением 25,4 мкм. Сканирование проводили при накоплении трех кадров на каждую проекцию с угловым шагом 0,3°, с формированием таким образом 1200 проекций. Реконструкцию полученных томограмм осуществляли в программе NRecon (Bruker microCT, Бельгия) с формированием набора файлов формата tif в восьмибитной градации серого, соответствующей различной рентгенологической плотности. Дальнейший анализ проводили в программе Amiga (FEI, США), оценивая размеры и локализацию областей патологической плотности – зон кальцификатов.

Результаты

Макроскопическое морфологическое описание биопротеза

В ходе анализа установлено, что причиной дисфункции биопротеза явилось дегенеративное изменение биоматериала с признаками кальцификации в области комиссур, утолщением в зоне коаптации, разрывом створок и, что особенно примечательно, фиксацией створок к каркасу со стороны приточного отдела с ограничением их подвижности (рис. 1). Крупные участки кальцификации отмечены в комиссуральной области в месте отрыва створки от стойки каркаса.

Компьютерная микротомография

Качественный анализ томографических срезов продемонстрировал наличие крупных областей рентгенконтрастных элементов в составе

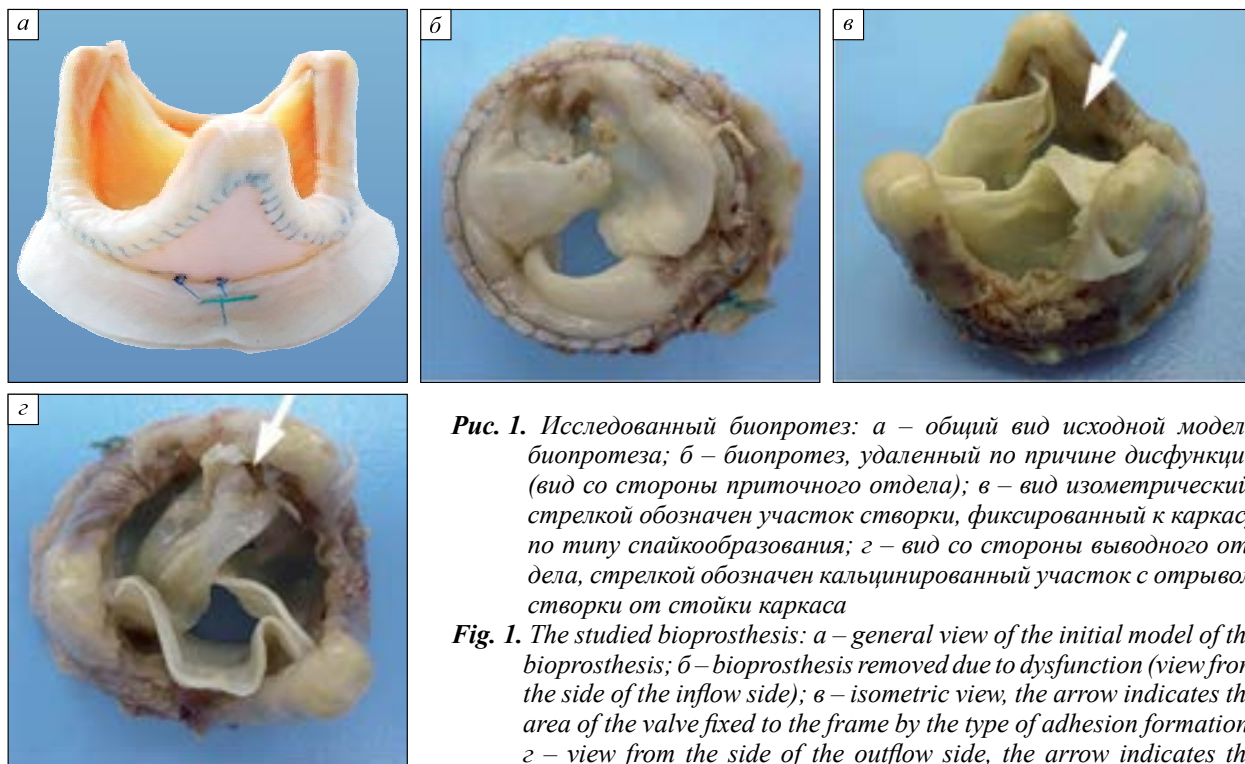


Рис. 1. Исследованный биопротез: а – общий вид исходной модели биопротеза; б – биопротез, удаленный по причине дисфункции (вид со стороны приточного отдела); в – вид изометрический, стрелкой обозначен участок створки, фиксированный к каркасу по типу спайкообразования; г – вид со стороны выводного отдела, стрелкой обозначен кальцинированный участок с отрывом створки от стойки каркаса

Fig. 1. The studied bioprosthesis: а – general view of the initial model of the bioprosthesis; б – bioprosthesis removed due to dysfunction (view from the side of the inflow side); в – isometric view, the arrow indicates the area of the valve fixed to the frame by the type of adhesion formation; г – view from the side of the outflow side, the arrow indicates the calcified area with the leaf detached from the frame post

эксплантированного биопротеза – данные зоны соответствуют кальцификатам. Показано, что кальцификаты локализованы по периметру полипропиленового каркаса в комиссуральных стойках (рис. 2, а, б, обозначено стрелками), а также по ходу технологических отверстий для крепления биоматериала к каркасу шовным материалом в приточной зоне (рис. 2, а, г).

Количественная оценка присутствия кальцификатов показала совокупный объем патологических рентгеноконтрастных элементов, равный 506 мм³, объем биоматериала – 4533 мм³. Таким образом, вовлеченным в патологическую кальцификацию оказалось 11,1 % биологического материала. В целом плотные участки представлены двумя крупными связанными элементами, однако присутствует в большом количестве мелкая «фракция» – единичные кальцификаты объемом менее 0,5 мм³ (рис. 2, в–е). Таким образом, количественно преобладают именно разрозненные единичные области. Гистограмма распределения объемов данных элементов в зависимости от размера представлена на рис. 2, е.

Обсуждение

Современная разработка медицинских устройств подразумевает не только исследование его безопасности и эффективности на этапе

конструирования, валидации и выпуска в клиническое применение, но и оценку долгосрочных эффектов, которые возникают в процессе эксплуатации в организме реципиента [22, 23]. Очевидно, что в *in vitro* тестах невозможно достичь всей полноты воздействия со стороны организма на имплантат. Доклинические исследования на животных *in vivo* моделях демонстрируют только частичную сопоставимость ответа организма на вмешательство, а клинические испытания с участием человека ограничены по времени и не могут в полной мере продемонстрировать эффекты 10–15-летних изменений. Именно поэтому для оценки клинических изделий особую роль играют исследования эксплантированных устройств, в настоящем случае – материал планового репротезирования биопротеза клапана сердца, который способен продемонстрировать реальные отдаленные изменения имплантата в условиях организма [13, 14].

Стоит отметить, что проблема анализа эксплантированных объектов не является уникальной, и ученые-разработчики активно изучают медицинские изделия с целью понимания процессов, которые в них возникают, а также поиска путей улучшения их свойств и увеличения сроков функционирования. Подобные исследования описаны для протезов клапанов сердца [13, 14], стентов [24] и транскатетерных устройств [25],

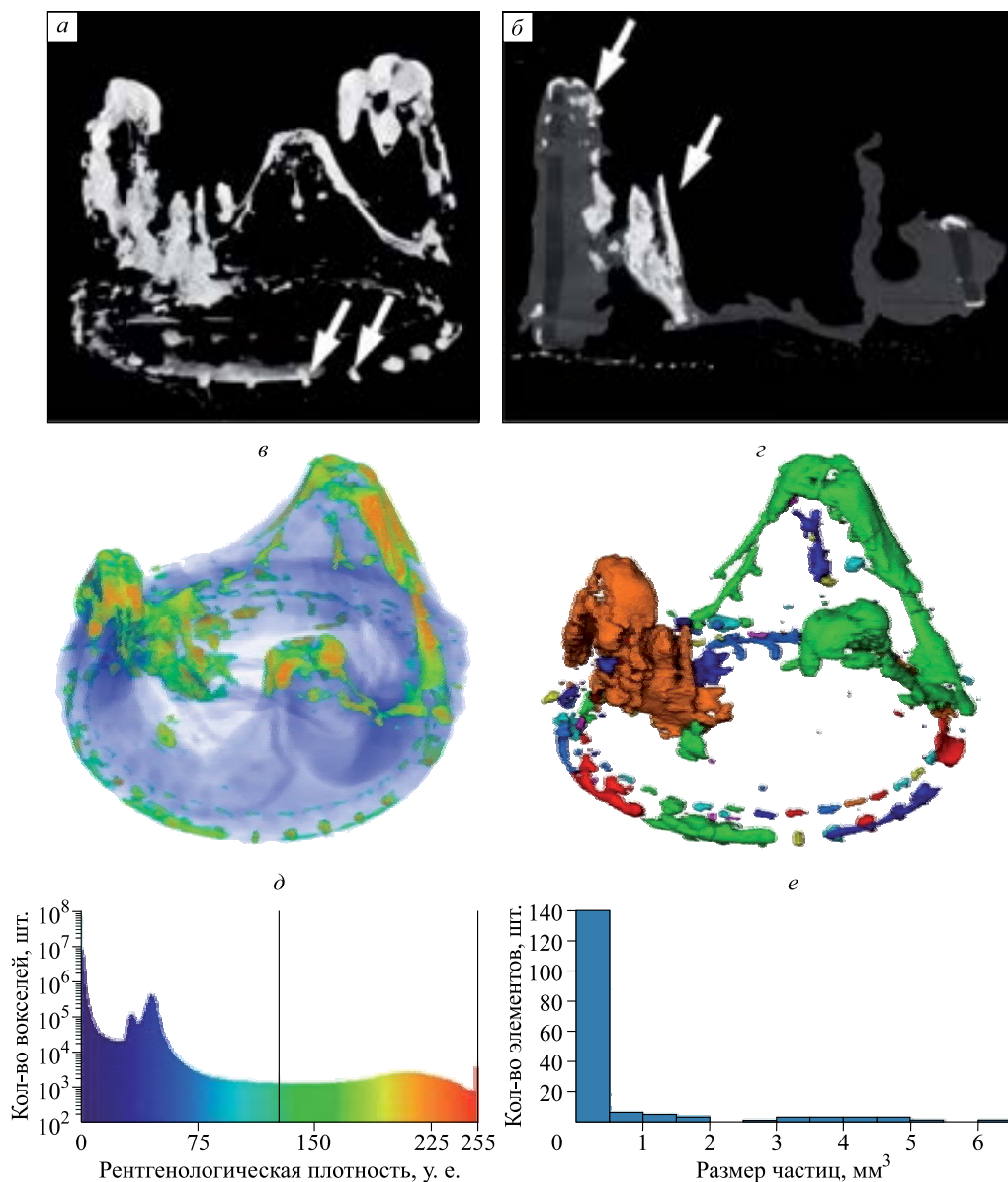


Рис. 2. Результаты микрокомпьютерной томографии: а и б – проекции рентгенологически плотных участков, стрелками указаны крупные участки кальцификации; в – рендеринг участков рентгенологической плотности с визуализацией плотных кальцинированных областей, исходя из диаграммы плотностей (д); г – сегментация кальцинированных элементов, цветами обозначены индивидуальные несвязанные объекты с высокой плотностью; е – гистограмма распределения размеров отдельных частиц-кальцификатов (для удобства визуализации исключены крупные области)

Fig. 2. Results of microcomputed tomography: a and б – projections of radiologically dense areas: arrows indicate large areas of calcification; в – rendering of areas of radiographic density with visualization of dense calcified areas based on the density diagram (д); г – segmentation of calcified elements: colors indicate individual unrelated objects with high density; е – size distribution histogram of individual calcification particles (large areas are excluded for visualization convenience)

сосудистых заменителей [26], в результате которых происходят совершенствование и оптимизация подобных изделий. Тем не менее методы, которые применяют исследователи при анализе, не лишены недостатков: субъективность и ограниченность объема исследуемых областей при-

сутца гистологической оценке, неколичественный характер и внешний анализ – макроскопическим описательным методикам.

Инструментом для расширения возможностей постимплантационной оценки медицинских устройств могут стать неразрушающие методы

на основе анализа областей разной рентгенологической плотности – за счет рентгеноскопии или томографии высокого разрешения. Применимость такого подхода продемонстрирована в настоящей работе. Стоит отметить, что данный метод не универсальный и не может заменить описанные выше исследовательские инструменты вследствие своих собственных ограничений – невозможность визуализировать неконтрастные элементы протезов, что особенно актуально для биологических компонентов (створок, облицовки каркаса). Тем не менее мы наглядно продемонстрировали, что возможно не только описательно, но и количественно оценить важную причину развития дисфункции биопротеза – кальцификацию его элементов с расчетом объема вовлеченного в патологический процесс материала.

Анализируя непосредственные результаты настоящего исследования, можно сделать несколько выводов. Во-первых, области, имеющие отложения кальция, детектированные с помощью компьютерной микротомографии, ассоциированы с элементами облицовки протеза, которые активно не участвуют в запирающей функции клапана. Рентгенологические проекции (см. рис. 2, а, б) демонстрируют расположение контрастных элементов вокруг комиссуральных стоек протеза. Стоит предполагать, что в основе такой локализации лежит иммунновоспалительный ответ организма, заключающийся в инкапсуляции и/или обызвествлении импланта [26, 27]. Во-вторых, области кальцификации затронули и «скрытые» элементы биопротеза – участки прохождения шовного материала в основании опорного каркаса, которые

при макроописании остаются недоступными для анализа. Предположительно, шовный материал обладает определенной ролью в инициации процессов кальцификации, что подтверждается и рядом собственных данных [28, 29].

Помимо анализа расположения областей патологической кальцификации и количественной их оценки, описанный в работе метод может стать основой для более продвинутых технологий – численного моделирования. Получение высокоточных трехмерных моделей (рис. 3) измененного биопротеза дает возможность исследователям проводить компьютерные расчеты по моделированию его биомеханики в задачах последующей оптимизации или разработки новых устройств. Так, исследуя повторное транскатетерное протезирование (по типу «протез-в-протез») таких дисфункциональных кальцинированных протезов, возможно создавать и тестировать различные формы стентоподобных баллоно- или саморасширяющихся конструкций, анализируя искажение их геометрии в результате имплантации или безопасность бесшовной фиксации.

Ограничения исследования

В настоящем исследовании продемонстрирован пример качественно-количественного анализа структуры несостоятельного биопротеза клапана сердца с использованием метода компьютерной микротомографии. Безусловно, на основании исследования одного экземпляра протеза невозможно систематизировать данные о причинах и особенностях развития дисфункции

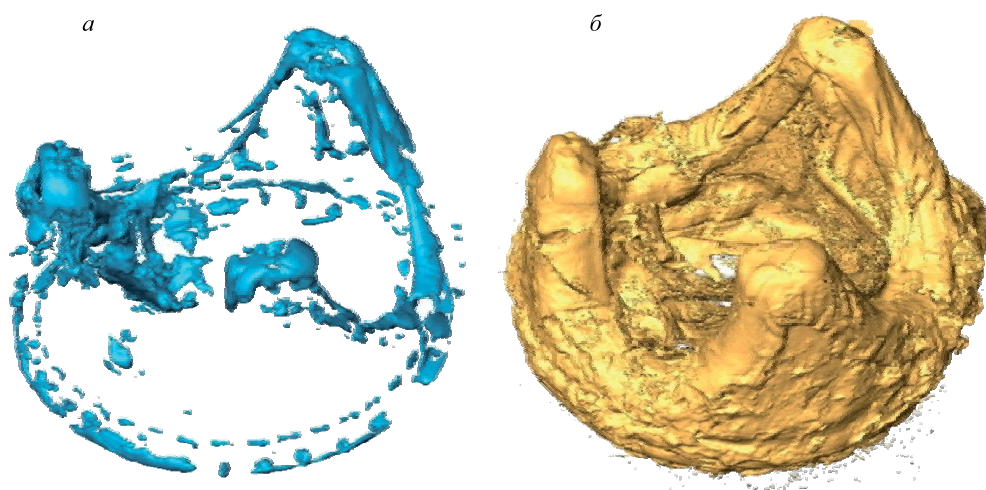


Рис. 3. Пример визуализации объемных тел, полученных на основе высокоточной реконструкции срезов компьютерной микротомографии исследованного биопротеза: а – объемный рендеринг только рентгеноплотных областей (кальцификатов); б – то же, для всего протеза

Fig. 3. An example of visualization of volumetric bodies obtained on the basis of high-precision reconstruction of computed microtomography sections of the studied bioprosthesis: а – volumetric rendering of only X-ray dense areas (calcifications); б – the same for the entire prosthesis

данных медицинских изделий в целом – определить ключевые паттерны и связанность патологических участков с элементами соединительной ткани, оценить, насколько обнаруженный уровень кальцификации характерен для такого вида биологической ткани. При включении в исследование расширенной выборки образцов данные вопросы могут быть разрешены. Тем не менее мы продемонстрировали, что описанный метод применим, обладает высокой информативностью и является перспективным для визуализации рентгеноконтрастных патологических элементов дисфункционального протеза.

Заключение

Проведенное исследование показало, что метод компьютерной микротомографии позволяет визуализировать и оценивать рентгеноплотные участки патологически измененных биопротезов клапанов сердца – массивов кальцификатов, в том числе микроразмерных, объемом до 0,5 мм³. Подход позволяет установить качественно ассоциацию областей минерализации с другими элементами, оценивать размеры данных областей, а также визуализировать внутреннюю структуру объекта без его разрушения. Такой анализ может стать дополнением для установления причин и объема развившихся патологических изменений в рамках сочетанного исследования эксплантированных биопротезов описательными, гистологическими и рентгенологическими методами и, в конечном итоге, к прикладной реализации их результатов – разработке методик увеличения срока функционирования биопротезов клапанов сердца.

Список литературы / References

1. Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Кудзоева З.Ф., Прянишников В.В., Скопин А.И., Юрлов И.А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2018. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2019. 270 с.
2. Bokeriya L.A., Milievskaia E.B., Kudzoeva Z.F., Pryanishnikov V.V., Skopin A.I., Yurlov I.A. Cardiovascular Surgery – 2018. Diseases and congenital abnormalities of circulatory system. Moscow: NMITS-SS-Kh im. A.N. Bakuleva; 2019. 270 p. [In Russian].
3. Барбараш Л.С., Рогулина Н.В., Рутковская Н.В., Овчаренко Е.А. Механизмы развития дисфункций биологических протезов клапанов сердца. *Комплек. пробл. сер. -сосуд. забол.* 2018;7(2):10–24. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-10-24

Barbarash L.S., Rogulina N.V., Rutkovskaya N.V., Ovcharenko E.A. Mechanisms underlying bioprosthetic heart valve dysfunctions. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy = Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(2):10–24. [In Russian]. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-10-24

3. Глушкова Т.В., Овчаренко Е.А., Рогулина Н.В., Клышников К.Ю., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С. Дисфункции эпоксиобработанных биопротезов клапанов сердца. *Кардиология*. 2019;59(10):49–59. doi: 10.18087/cardio.2019.10.n327

Glushkova T.V., Ovcharenko E.A., Rogulina N.V., Klyshnikov K.Yu., Kudryavtseva Yu.A., Barbarash L.S. Dysfunction patterns of epoxy-treated tissue heart valves. *Kardiologiya = Cardiology*. 2019;59(10):49–59. [In Russian]. doi:10.18087/cardio.2019.10.n327

4. Роголевич В.В., Глушкова Т.В., Понасенко А.В., Овчаренко Е.А. Инфекционный эндокардит как причина развития дисфункции клапанов сердца. *Кардиология*. 2019;59(3):68–77. doi: 10.18087/cardio.2019.3.10245

Rogolevich V.V., Glushkova T.V., Ponasenko A.V., Ovcharenko E.A. Infective endocarditis causing native and prosthetic heart valve dysfunction. *Kardiologiya = Cardiology*. 2019;59(3):68–77. [In Russian]. doi:10.18087/cardio.2019.3.10245

5. Рабочая группа по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальной хирургии (EACTS). Рекомендации ESC/EACTS 2017 по лечению клапанной болезни сердца. *Рос. кардиол. ж.* 2018;23(7):103–155. doi: 10.15829/1560-4071-2018-7-103-155

The task force for the management of valvular heart disease of the european society of cardiology (ESC) and the european association for cardio-thoracic surgery (EACTS) 2017 esc/eacts guidelines for the management of valvular heart disease (text is available in electronic version). *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018;(7):103–155. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2018-7-103-155

6. Ghanbari H., Kidane A.G., Burriesci G., Ramesh B., Darbyshire A., Seifalian A.M. The anti-calcification potential of a silsesquioxane nanocomposite polymer under in vitro conditions: Potential material for synthetic leaflet heart valve. *Acta Biomater*. 2010;6(11):4249–4260. doi: 10.1016/j.actbio.2010.06.015

7. Claiborne T.E., Slepian M.J., Hossainy S., Bluestein D. Polymeric trileaflet prosthetic heart valves: evolution and path to clinical reality. *Expert. Rev. Med. Devices*. 2012;9(6):577–594. doi: 10.1586/erd.12.51

8. Rotman O.M., Kovarovic B., Chiu W.-C., Bianchi M., Marom G., Slepian M.J., Bluestein D. Novel polymeric valve for transcatheter aortic valve replacement applications: *in vitro* hemodynamic study.

Ann. Biomed. Eng. 2019;47(1):113–125. doi: 10.1007/s10439-018-02119-7

9. Журавлева И.Ю., Карпова Е.В., Опарина Л.А., Кабос Н., Ксенофонтов А.Л., Журавлева А.С., Ничай Н.Р., Богачев-Прокофьев А.В., Трофимов Б.А., Караськов А.М. Ксеноперикард, консервированный ди- и пентаэпоксидами: молекулярные механизмы сшивки и механические свойства биоматериала. *Патол. кровообращения и кардиохирургия.* 2018;22(3):56–68. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2018-3-56-68>

Zhuravleva I.Yu., Karpova E.V., Oparina L.A., Cabos N., Ksenofontov A.L., Zhuravleva A.S., Nychay N.R., Bogachev-Prokophiev A.V., Trofimov B.A., Karaskov A.M. Bioprosthetic xenopericardium preserved with di- and penta-epoxy compounds: Molecular cross-linking mechanisms, surface features and mechanical properties. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2018;22(3):56–68. [In Russian]. doi: 10.21688/1681-3472-2018-3-56-68

10. Zhuravleva I.Yu., Karpova E.V., Oparina L.A., Poveschenko O.V., Surovtseva M.A., Titov A.T., Ksenofontov A.L., Vasilieva M.B., Kuznetsova E.V., Bogachev-Prokophiev A.V., Trofimov B.A. Cross-linking method using pentaepoxide for improving bovine and porcine bioprosthetic pericardia: A multiparametric assessment study. *Mater. Sci. Eng. C.* 2021;118:111473. doi: 10.1016/j.msec.2020.111473

11. Agathos E.A., Tomos P.I., Kostomitsopoulos N., Koutsoukos P.G. A novel anticalcification treatment strategy for bioprosthetic valves and review of the literature. *J. Card. Surg.* 2019;34(10):895–900. doi: 10.1111/jocs.14151

12. Yu T., Yang W., Zhuang W., Tian Y., Kong Q., Chen X., Li G., Wang Y.A. A bioprosthetic heart valve cross-linked by a non-glutaraldehyde reagent with improved biocompatibility, endothelialization, anti-coagulation and anti-calcification properties. *J. Mater. Chem. B.* 2021;9(19):4031–4038. doi: 10.1039/D1TB00409C

13. Gellis L., Baird C.W., Emani S., Borisuk M., Gauvreau K., Padera R.F., Sanders S.P. Morphologic and histologic findings in bioprosthetic valves explanted from the mitral position in children younger than 5 years of age. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2018;155(2):746–752. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.09.091

14. Lepidi H., Casalta J.-P., Fournier P.-E., Habib G., Collart F., Raoult D. Quantitative histological examination of bioprosthetic heart valves. *Clin. Infect. Dis.* 2006;42(5):590–596. doi: 10.1086/500135

15. Uchasova E., Barbarash O., Rutkovskaya N., Hryachkova O., Gruzdeva O., Ponasenko A., Kondyukova N., Odarenko Y., Barbarash L. Impact of recipient-related factors on structural dysfunction of xenoaortic bioprosthetic heart valves. *Patient Prefer. Adherence.* 2015;9:389–399. doi: 10.2147/PPA.S76001

16. Hamdi S.E., Delis e C., Malvestio J., da Silva N., le Duc A., Beaugrand J. X-ray computed mi-

crotomography and 2D image analysis for morphological characterization of short lignocellulosic fibers raw materials: A benchmark survey. *Compos. Part. A. Appl. Sci. Manuf.* 2015;76:1–9. doi: 10.1016/j.compositesa.2015.04.019

17. Markl D., Zeitler J.A., Rasch C., Michaelson M.H., M ullertz A., Rantanen J., Rades T., B otker J. Analysis of 3D prints by X-ray computed microtomography and terahertz pulsed imaging. *Pharm. Res.* 2017;34(5):1037–1052. doi: 10.1007/s11095-016-2083-1

18. Разина И.С., Семенова С.Г., Саттаров А.Г., Мусин И.Н. Применение микротомографии для исследования новых материалов. Обзор. *Вестн. КГТУ им. А.Н. Туполева.* 2013;16(19):163–169.

Razina I.S., Semenova S.G., Sattarov A.G., Musin I.N. The use of microtomography for the study of new materials. Review. *Vestnik Kazanskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta imeni Andreya Nikolayevicha Tupoleva = Bulletin of the Kazan State Technical University m.a. Andrei Nikolaevich Tupolev.* 2013;16(19):163–169. [In Russian].

19. du Plessis A., Broeckhoven C., Guelpa A., le Roux S.G. Laboratory x-ray micro-computed tomography: a user guideline for biological samples. *Gigascience.* 2017;6(6):1–11. doi: 10.1093/gigascience/gix027

20. O’Sullivan J.D.B., Behnsen J., Starborg T., MacDonald A.S., Phythian-Adams A.T., Else K.J., Cruickshank S.M., Withers P.J. X-ray micro-computed tomography (μ CT): an emerging opportunity in parasite imaging. *Parasitology.* 2018;145(7):848–854. doi: 10.1017/S0031182017002074

21. Долгалев А.А., Зеленский В.А., Трубушкина Е.М., Бойко Е.М., Дотдаева К.Р., Аванисян В.М., Куценко А.П., Иванов С.С. Исследование репарации костной ткани с использованием рентгеновской микротомографии при искусственно созданных дефектах передней стенки верхнечелюстной пазухи в эксперименте. *Главный врач Юга России.* 2021;3(78):10–13.

Dolgalev A.A., Zelensky V.A., Trubushkina E.M., Boyko E.M., Dotdaeva K.R., Avanisyan V.M., Kutsenko A.P., Ivanov S.S. Investigation of bone tissue repair using X-ray microtomography in artificially created defects of the anterior wall of the maxillary sinus in an experiment. *Glavnyy vrach Yuga Rossii = Chief physician of the South of Russia.* 2021;3(78):10–13. [In Russian].

22. Micl auş T., Valla V., Koukoura A., Nielsen A.A., Dahlerup B., Tsianos G.-I., Vassiliadis E. Impact of design on medical device safety. *Ther. Innov. Regul. Sci.* 2020;54(4):839–849. doi: 10.1007/s43441-019-00022-4

23. Joung Y.-H. Development of implantable medical devices: from an engineering perspective. *Int. Neurorol. J.* 2013;17(3):98–106. doi: 10.5213/inj.2013.17.3.98

24. Major A., Guidoin R., Soulez G., Gaboury L.A., Cloutier G., Sapoval M., Douville Y., Dionne G., Geelkerken R.H., Petrasek P., Lerouge S. implant degradation and poor healing after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: an analysis of explanted stent-grafts. *J. Endovasc. Ther.* 2006;13(4):457–467. doi: 10.1583/06-1812MR.1
25. Fukuhara S., Brescia A.A., Deeb G.M. Surgical explantation of transcatheter aortic bioprostheses. *Circulation.* 2020;142(23):2285–2287. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050499
26. Lejay A., Colvard B., Magnus L., Dion D., Georg Y., Papillon J., Thaveau F., Geny B., Swansström L., Heim F., Chakfé N. Explanted vascular and endovascular graft analysis: where do we stand and what should we do? *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2018;55(4):567–576. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.01.022
27. Tod T.J., Gohres R.A., Torky M., Wright G.A., Lamberigts M., Flameng W., Meuris B. Influence of tissue technology on pannus formation on bioprosthetic heart valves. *Cardiovasc. Eng. Technol.* 2021;12(4):418–425. doi: 10.1007/s13239-021-00530-1
28. Кудрявцева Ю.А., Насонова М.В., Акентьева Т.Н., Бурого А.Ю., Журавлева И.Ю. Роль шовного материала в кальцификации кардиоваскулярных биопротезов. *Комплекс. пробл. серд.-сосуд. забол.* 2013;(4):22–27. doi: 10.17802/2306-1278-2013-4-22-27
29. Кудрявцева Ю.А., Шишкова Д.К., Бурого А.Ю., Акентьева Т.Н., Насонова М.В., Акентьева Т.Н., Burago A.Yu., Zhuravleva I.Yu. Role of suture material in calcification of cardiovascular bioprostheses. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy = Complex Problems of Cardiovascular Diseases.* 2013;(4):22–27. [In Russian]. doi: 10.17802/2306-1278-2013-4-22-27
29. Акентьева Т.Н., Шишкова Д.К., Бурого А.Ю., Кудрявцева Ю.А. Локальный воспалительный ответ на использование шовного материала в хирургической практике: экспериментальные данные. *Вестн. трансплантол. и искусств. органов.* 2020;22(2):151–157. doi: 10.15825/1995-1191-2020-2-151-157
- Акентьева Т.Н., Шишкова Д.К., Бурого А.Ю., Кудрявцева Ю.А. Local inflammatory response to suture material in surgical practice: experimental data. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2020;22(2):151–157. [In Russian]. doi: 10.15825/1995-1191-2020-2-151-157

Сведения об авторах:

Кирилл Юрьевич Клышников, к.м.н., ORCID: 0000-0003-3211-1250, e-mail: klyshku@kemcardio.ru
Евгений Андреевич Овчаренко, к.т.н., ORCID: 0000-0001-7477-3979, e-mail: ovchea@kemcardio.ru
Татьяна Владимировна Глушкова, к.б.н., ORCID: 0000-0003-4890-0393, e-mail: glushtv@kemcardio.ru
Юлия Александровна Кудрявцева, д.б.н., ORCID: 0000-0002-6134-7468, e-mail: kudrua@kemcardio.ru
Леонид Семенович Барбараш, д.м.н., проф., акад. РАН, ORCID: 0000-0001-6981-9661, e-mail: director@kemcardio.ru

Information about the authors:

Kirill Yu. Klyshnikov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3211-1250, e-mail: klyshku@kemcardio.ru
Evgeny A. Ovcharenko, candidate of technical sciences, ORCID 0000-0001-7477-3979, e-mail: ovchea@kemcardio.ru
Tatyana V. Glushkova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-4890-0393, e-mail: glushtv@kemcardio.ru
Yulia A. Kudryavtseva, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-6134-7468, e-mail: kudrua@kemcardio.ru
Leonid S. Barbarash, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0001-6981-9661, e-mail: director@kemcardio.ru

Поступила в редакцию 06.05.2022
Принята к публикации 27.06.2022

Received 06.05.2022
Accepted 27.06.2022