

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-1-96-106

СТРУКТУРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА: ИМЕЮТСЯ ЛИ ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ И КАЛЬЦИНИРУЮЩИМ АОРТАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ?

А.Е. Костюнин

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация

Современные исследования показывают, что некоторые из патогенетических процессов, стоящих за структурным разрушением биопротезов клапанов сердца, в значительной мере сходны с таковыми, задействованными при развитии атеросклеротических поражений сосудов и кальцификации нативных клапанов. К их числу относится липидная и лейкоцитарная инфильтрация, характерная как для протезных, так и для нативных тканей. Эти процессы сопровождаются формированием пенистых клеток, избыточной продукцией матрикс-разрушающих ферментов и усилением окислительного стресса. Данный факт позволяет выдвинуть предположение, что некоторые подходы консервативной терапии атеросклероза могут быть полезны для продления сроков функционирования биопротезов клапанов.

Ключевые слова: биопротезы клапанов сердца, структурная дегенерация клапана, атеросклероз, кальцинирующий аортальный стеноз, консервативная терапия, патофизиология, факторы риска.

STRUCTURAL VALVE DEGENERATION: ARE THERE COMMON MECHANISMS WITH ATHEROSCLEROSIS AND CALCIFIC AORTIC STENOSIS?

A.E. Kostyunin

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Current research shows that some of the pathogenetic processes behind structural destruction of bioprosthetic valves are largely similar to those involved in the development of atherosclerotic vascular lesions and native valve calcification. These processes include lipid and leukocyte infiltration, typical for both prosthetic and native tissues. They are accompanied by formation of foam cells, excessive production of matrix-degrading enzymes and increased oxidative stress. This fact suggests that some approaches to conservative treatment of atherosclerosis may be useful for prolonging the lifespan of bioprosthetic valves.

Keywords: bioprosthetic heart valves, structural valve degeneration, atherosclerosis, calcific aortic stenosis, conservative therapy, pathophysiology, risk factors.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день основным способом коррекции тяжелых клапанных пороков сердца является протезирование пораженных клапанов [1–3]. По разным оценкам, в мире ежегодно выполняют от 250 до 400 тыс. таких операций [4–7], в России – порядка 10 тыс. [8]. При этом наблюдается общемировая тенденция к увеличению числа вмешательств

на клапанном аппарате сердца, которая связана с повышением доступности хирургической помощи в развивающихся странах, а также старением населения стран Запада, сопровождаемым ростом распространенности приобретенных пороков клапанов [7]. Согласно прогнозам, к 2050 году количество операций протезирования клапанов сердца может достичь отметки в 850 тыс. в год [4]. В качестве заменителей

Для корреспонденции: Костюнин Александр Евгеньевич. Адрес: 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6. Тел. (900) 108-10-97. E-mail: rhabdophis_tigrina@mail.ru

Corresponding author: Alexander Kostyunin. Address: 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation. Phone: (900) 108-10-97. E-mail: rhabdophis_tigrina@mail.ru

нативных клапанов используют механические (МПК) и биологические протезы (БПК) [9, 10]. Бесшумность работы, оптимальные гемодинамические параметры и низкая тромбогенность выгодно отличают БПК от МПК [10]. Вместе с тем БПК имеют существенный недостаток, заключающийся в ограниченности периода их функционирования, что обусловлено возникновением дегенеративных изменений в протезном биоматериале с течением времени [9, 10]. В англоязычной литературе это явление получило название structural valve degeneration – структурная дегенерация клапана (СДК) [11, 12]. Из-за развития СДК от 20 до 50% классических каркасных БПК требуют замены уже через 15 лет после имплантации [6]. Причем более быстрые темпы развития СДК прямо коррелируют с более молодым возрастом пациента [5, 6]. Данная особенность БПК предопределяет потребность в операциях репротезирования и является существенным ограничением для широкого применения медицинских изделий этого типа, особенно у молодых лиц [1–3].

Важно подчеркнуть, что механизмы, ответственные за развитие СДК, изучены слабо и пока плохо понятны. Еще 15–20 лет назад многие исследователи считали, что за разрушением и кальцификацией биологической составляющей БПК стоят исключительно пассивные физические и химические процессы [13–15], однако в настоящее время эти взгляды рассматривают как упрощенные [16]. Результаты многочисленных оригинальных исследований, проведенных в течение последних двух десятилетий, подразумевают, что значимый вклад в дегенерацию биологических тканей БПК может вносить иммунный ответ реципиента. Таким образом, сегодня исследователи все чаще рассматривают СДК как активный клеточно-регулируемый процесс [9, 17], патофизиология которого отчасти напоминает таковую атеросклероза и кальцификации нативных аортальных клапанов (АК) [6, 18, 19].

С учетом сложившейся в последние десятилетия тенденции к увеличению доли БПК, используемых в мировой хирургической практике [4, 20], возрастает потребность в поиске методов снижения темпов развития СДК, выступающей в качестве главной причины их дисфункций. При этом концепция СДК как активного клеточно-регулируемого процесса открывает новые возможности в сфере разработки способов модификации применяемого для клапанного протезирования ксенобиоматериала, а также медикаментозного сопровождения прооперированных пациентов с целью профилактики раннего отказа и увеличения сроков функционирования БПК. Таким образом, настоящий обзор сконцентрирован на анализе актуальной информации о патофизиологии СДК и сходстве стоящих за ней механизмов с таковыми, ответственными за развитие атеросклероза

за и кальцинирующего аортального стеноза (КАС). Также рассмотрены последние достижения в сфере разработки методов уменьшения иммунного ответа на ткани БПК.

СДК, АТЕРОСКЛЕРОЗ И КАС: ЧТО ОБЩЕГО?

Как известно, атеросклероз и КАС разделяют многие общие факторы риска, такие как возраст, курение, гипертония, метаболический синдром, сахарный диабет и гиперхолестеринемия [21, 22]. Результаты ряда клинических исследований также указывают на связь последних с СДК и ухудшением гемодинамических параметров БПК, обусловленных дегенерацией протезного биоматериала [23–27]. Учитывая наличие общих факторов риска между СДК, атеросклерозом и КАС, можно предположить, что данные патологические состояния отчасти реализуются через похожие механизмы.

Атеросклероз и КАС являются медленно прогрессирующими хроническими воспалительными заболеваниями, которые характеризуются накоплением липидов и активацией процессов неадаптивного ремоделирования архитектуры внеклеточного матрикса в пораженных участках сосудистой стенки и створках АК соответственно [28]. В качестве ключевых гистопатологических событий, объединяющих патогенезы атеросклероза и КАС, выступают интенсивная липидная и лейкоцитарная инфильтрации, сопровождаемые формированием пенистых клеток, которые представляют собой нагруженные липидами макрофаги [28–33]. Посредством выделения провоспалительных цитокинов макрофаги и пенистые клетки индуцируют чрезмерную активацию резидентных гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов и вальвулярных интерстициальных клеток (ВИК) клапанов, что становится главной движущей силой патологических изменений, наблюдаемых при развитии рассматриваемых заболеваний [28–33].

В свою очередь, СДК представляет собой процесс постепенного и необратимого разрушения биологической составляющей БПК, по-видимому, обусловленный в основном пассивными клеточно-независимыми механизмами [14, 15]. На микроструктурном уровне СДК проявляется главным образом расслоением, фрагментацией и кальцификацией коллагеновых и эластиновых фибрилл внеклеточного матрикса, на макроструктурном – перфорациями, отрывами и/или минерализацией створок, что в конечном итоге становится причиной дисфункции протеза из-за стенозирования и/или транспротезной регургитации [11, 12]. Впрочем, как и пораженные участки сосудов и нативных клапанов, ткани имплантируемых БПК подвержены инфильтрации иммунными клетками, среди которых макрофаги являются преобладающим типом [34–41]. Также некоторые авторы отмечают присутствие в эксплантационных по причине дис-

функций БПК липидных пятен и пенистых клеток [34, 41, 42], что является ключевым признаком атерогенных процессов. Нужно отметить, что клеточные и липидные инфильтраты в БПК обычно солюкализованы с участками поврежденного или кальцинированного матрикса.

Хотя первостепенная роль липидов и иммунных клеток (в частности, макрофагов и пенистых клеток) в прогрессировании атеросклероза и КАС в целом понятна [28–33], их вклад в дегенерацию БПК во многом неясен. По-видимому, макрофаги и другие иммунные клетки могут способствовать дополнительному разрушению и кальцификации протезного биоматериала через несколько механизмов. В частности, макрофаги и пенистые клетки способны продуцировать множество матрикс-деградирующих ферментов, включающих практически весь спектр матриксных металлопротеиназ (ММП) и катепсины В/К/Л/С/В [43–46]. Повышенная экспрессия ряда ММП и катепсинов отмечена в удаленных атеросклеротических бляшках [47] и стенозированных АК [29], однако БПК на предмет присутствия протеолитических ферментов в их тканях практически не изучались. Тем не менее установлено, что инфильтрирующие БПК макрофаги и пенистые клетки активно секретируют ММП-9 [41] и профермент плазминоген [40]. Показано, что эксплантированные из-за разрывов створок некальцинированные перикардальные БПК демонстрируют более высокое содержание ММП-9 по сравнению с кальцинированными протезами и интактным перикардом крупного рогатого скота (КРС) [48]. Также известно, что активированные макрофаги и гранулоциты создают высокие концентрации реактивных форм кислорода (РФК) в окружающем пространстве, достаточные для того, чтобы вызывать повреждение ДНК и гибель совместно культивируемых моноцитов [49]. Как и в случае с атеросклеротическими бляшками и кальцинированными створками АК [28, 29], РФК провоцируют усиление оксидативного стресса в дегенерирующих тканях БПК и инфильтрирующих их иммунных клетках, предположительно способствуя окислительному повреждению протезного биоматериала [50, 51] и его дистрофической кальцификации, частично обусловленной минерализацией апоптотизировавших макрофагов [40]. Наконец, макрофаги могут продуцировать кальций-связывающие белки, в частности остеопонтин и остеоонектин [52, 53], а также производить пузырьки, напоминающие выделяемые костными остеобластами матричные везикулы, что опосредуют биоминерализацию костной ткани [54, 55]. Важно отметить, что иммуногистохимическим методом в тканях эксплантированных БПК был выявлен ряд неколлагеновых белков костного матрикса, в том числе остеопонтин, остеоонектин и остеокальцин, причем паттерн окрашивания данных

протеинов совпадал с расположением макрофагальных скоплений и кальциевых депозитов, а уровни их экспрессии положительно коррелировали со степенью клеточной инфильтрации и кальцификацией створок [56]. Опять же, данная картина во многом напоминает таковую при минерализации нативных АК [57, 58].

Изучение створок БПК посредством иммуногистохимического окрашивания показало, что обнаруживаемые в них липидные отложения состоят главным образом из окисленных липопротеинов низкой плотности (окЛПНП) [41, 42], что также характерно и для пораженных атеросклерозом сосудов, и для створок кальцинированных АК [28–33]. Вклад окЛПНП в развитие СДК и формирование дисфункций БПК до сих пор неизвестен. Потенциально липидная инфильтрация створок БПК может ускорять их дегенерацию, стимулируя воспалительную активацию инфильтрирующих имплантаты макрофагов, формирование пенистых клеток и усиление продукции ими протеолитических ферментов. Экспериментальные данные подтверждают эту гипотезу: результаты иммуногистохимического окрашивания тканей эксплантированных БПК показывают, что проникающие в них макрофаги в присутствии окЛПНП экспрессируют высокие уровни ММП-9, чего не наблюдается в образцах без выраженной липидной инфильтрации [41]. Эти выводы хорошо согласуются с результатами исследований, указывающих на важную роль окЛПНП в стимуляции секреции ММП иммунными клетками [59–63]. Также известно, что окЛПНП усиливают продукцию макрофагами различных провоспалительных цитокинов и хемокинов, например, интерлейкинов-1 β /-6/-8, фактора некроза опухоли альфа, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1, макрофагальных воспалительных протеинов и др. [32, 62–64]. Выброс цитокинов и хемоаттрактантных молекул может способствовать привлечению новых иммунных клеток в очаг воспаления, хотя данный процесс на примере тканей БПК не изучался.

Примечательно, что результаты клинических исследований выявляют связь между дегенерацией БПК и нарушениями липидного обмена. В частности, было обнаружено, что риск более раннего развития СДК выше у пациентов с увеличенными долями ЛПНП и аполипопротеина В по отношению к липопротеинам высокой плотности и аполипопротеину А-I соответственно [65, 66]. Кроме того, повышенные циркулирующие уровни пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 также коррелируют с более быстрым развитием СДК и ухудшением гемодинамических характеристик БПК [66, 67]. Наконец, с дегенерацией БПК, по-видимому, связан продуцируемый макрофагами и/или переносимый ЛПНП фермент – липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 (Лп-ФЛА2) [42]. Как известно, Лп-ФЛА2

задействована в развитии и атеросклероза, и КАС, усиливая воспаление и кальцификацию нативных тканей за счет генерации таких провоспалительных, проапоптотических и проостеогенных медиаторов, как лизофосфатидилхолин и окисленные жирные кислоты [29, 68].

Вероятно, еще один механизм может объединять патогенезы СДК и КАС. Установлено, что степень и скорость прогрессии кальцификации нативных АК коррелирует с наличием в тканях клапана внутрисердечных кровоизлияний (ВСК) [69], при этом участки с ВСК обычно сококализованы с кальциевыми депозитами [70, 71]. Взаимосвязь между ВСК и минерализацией АК изучена слабо [72]. Предполагается, что усилению кальцификации способствует накопление в матриксе железа, которое происходит из погибших эритроцитов и индуцирует дифференцировку ВИК в остеобластоподобные клетки через повышение оксидативного стресса [72]. Недавно группой исследователей из Китая было отмечено, что в створках эксплантированных БПК также присутствуют отложения эритроцитарного железа, сококализованные с участками минерализованного матрикса [73]. Вероятно, накапливаемое в БПК железо способствует генерации РФК через окислительно-восстановительные реакции Фентона и Габера–Вейса и последующей окислительно-обусловленной дегенерации протезного биоматериала [50, 51]. Кроме того, фрагменты диффундирующих в разрыхленные ткани и затем погибающих в них эритроцитов могут служить ядрами нуклеации фосфатов кальция.

Некоторая общность характерных для СДК патологических черт с таковыми других воспалительных заболеваний сердечно-сосудистой системы прослеживается и в результатах, полученных группой, работавшей под руководством доктора Д. Сковасча (Skowasch et al.) [74]. Проведенные исследования показали повышенную экспрессию С-реактивного белка (СРБ) инфильтрирующими БПК клетками, причем наблюдалась положительная корреляция между уровнями СРБ в дегенерирующих тканях БПК и таковыми в сыворотке крови [74]. Помимо вышеописанных в развитии СДК могут быть задействованы и другие механизмы, свойственные патогенезам атеросклероза и КАС. Например, за усиление оксидативного стресса, и как следствие, воспалительных и фибропролиферативных процессов в пораженных сосудах и АК во многом ответственны активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [75–77] и накопление аутотоксина [78]. Предположительно эти же факторы могут иметь значение и при развитии СДК, однако их вклад в процессы дегенерации БПК еще не был изучен.

СДК, АТЕРОСКЛЕРОЗ И КАС: ПРИНЦИПИАЛЬНЫЕ РАЗЛИЧИЯ

Несмотря на очевидное сходство ряда процессов, объединяющих патофизиологию СДК, атеросклероза и КАС, они имеют заметные различия. Наиболее важным из них является отсутствие фибропролиферативного ответа на воспалительную инфильтрацию со стороны тканей БПК, поскольку в них обычно нет живых клеток мезенхимального ряда, которые могли бы его опосредовать. Возможным исключением являются лишь гомовитальные аллогенные клапанные кондуиты, в тканях которых присутствуют значительные популяции эндотелиальных клеток, ГМК и ВИК донорского происхождения. Также живые клетки в аллографтах могут сохраняться после обработки антибиотиками и криоконсервации, хотя их количество в этом случае обычно невелико [79, 80]. Небольшие скопления клеток с эндотелиальным и фибробластным фенотипом были выявлены и в ксеногенных БПК [39, 81, 82], однако в современной литературе не описано примеров, когда их численность была бы сопоставима с таковой в нативных тканях.

Гипотетически фиброзирование и окостенение створок БПК, контролируемые соответственно миофибробластами и остеобластоподобными клетками, могут иметь место при развитии СДК [6], причем для этого в тканях БПК как минимум имеются все необходимые компоненты [83]. Тем не менее кажется крайне маловероятным, чтобы небольшая популяция мезенхимальных клеток могла вносить такой вклад в фиброзное и/или остеогенное ремоделирование матрикса протезной биоткани, который был бы заметен на фоне пассивных дегенеративно-дистрофических процессов. Данные современных исследований подтверждают эти взгляды. Так, группе ученых из Японии не удалось обнаружить в эксплантированных БПК клеток с фенотипами миофибробластов или ГМК, тогда как фиброз и минерализация их створок, по-видимому, были связаны с депонированием фибриногена из плазмы крови и апоптозом макрофагов [40]. Другой научной группой была предпринята попытка изучить экспрессию компонентов цитокиновой системы OPG/RANKL/RANK в тканях эксплантированных БПК (последняя, как известно, ответственна за остеогенную дифференцировку клеток в нативных АК), по результатам которой было показано, что эта система не вовлечена в развитие СДК [84].

Еще одно важное отличие СДК от атеросклероза и КАС заключается в триггерах, запускающих процессы аккумуляции липидов и лейкоцитарную инфильтрацию. Так, в качестве основной причины развития патологических изменений в пораженных сосудах и АК выступает эндотелиальная дисфункция, сопровождаемая изменением секреторного профиля

эндотелиального слоя и/или его частичной утратой [28, 29]. Из-за этого в субэндотелиальное пространство и более глубокие слои сосудистой стенки или створок начинают проникать ЛПНП. Окисляясь, они провоцируют развитие интенсивной асептической воспалительной реакции с дальнейшим рекрутированием иммунных клеток. За исключением гомовитальных аллогенных клапанных кондуитов БПК лишены эндотелиальной выстилки (хотя на их поверхности могут встречаться небольшие реэндотелизованные участки [40]), таким образом, рассматриваемый механизм не может быть задействован в их случае. Анализ современных литературных источников показывает, что главным триггером воспалительной инфильтрации ксеногенных БПК, вероятнее всего, являются остаточные ксеногликаны, концевые звенья полисахаридных цепочек которых представлены такими сахарами, как галактоза- α -1,3-галактоза и N-гликолиллейраминавая кислота [85]. В то же время основным триггером иммунного ответа на аллогенные клапанные заменители, по-видимому, выступают остаточные молекулы человеческого лейкоцитарного антигена [86–88]. Липидная инфильтрация ЛПНП при этом вторична по отношению к макрофагальной [41, 83].

Основываясь на вышесказанном, следует заключить, что в отличие от атеросклероза и КАС развитие СДК вряд ли может опосредоваться резидентными или пришлыми клетками мезенхимального ряда. Таким образом, за клеточно-опосредованную деградацию БПК ответственны иммунные клетки, в первую очередь макрофаги. При этом основным триггером воспалительной инфильтрации и ксеногенных, и аллогенных БПК служат чужеродные углеводные и белковые молекулы, что позволяет рассматривать стоящие за СДК активные процессы не как атеросклерозоподобный процесс, а скорее как один из вариантов хронического отторжения имплантатов [9, 17], для которого присущи некоторые черты атеросклеротического поражения. Сравнительная характеристика СДК, атеросклероза и КАС приведена в таблице.

ТЕРАПИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА В ТОРМОЖЕНИИ РАЗВИТИЯ СДК

К настоящему моменту не существует методов консервативной терапии, которые позволили бы замедлить развитие СДК. Тем не менее частичное сходство между СДК и атеросклерозом предполагает, что противоатеросклеротические препараты могут быть эффективными для торможения процессов дегенерации БПК. Ранее некоторые авторы полагали, что лучшие клинические результаты могут быть достигнуты при помощи гиполипидемической терапии у пациентов с соответствующими показаниями [89]. Результаты двух маломасштабных ретроспективных

исследований продемонстрировали меньшие темпы увеличения пиковой скорости потока, уменьшения эффективной площади открытия клапана и усиления регургитации у пациентов с БПК, принимавших статины, по сравнению с пациентами в контрольной группе [90, 91]. В другом исследовании прием статинов способствовал снижению уровней СРБ в плазме крови у пациентов с БПК, что указывает на их противовоспалительное действие [74]. Однако результаты последнего и самого крупного на сегодня обсервационного исследования, включающего данные по 1193 пациентам, не показали любых клинических преимуществ гиполипидемической терапии в замедлении СДК для БПК в аортальной позиции через 1, 5 и 10 лет после имплантации [92]. В связи с этим к применению статинов для профилактики раннего отказа БПК стали относиться скептически [92, 93].

На сегодняшний день все еще нельзя сделать окончательный вывод об эффективности статинов в замедлении развития СДК ввиду ограниченного числа исследований и противоречивости их результатов. Существует вероятность, что гиполипидемическая терапия может быть эффективной лишь для части пациентов, например молодых лиц, чья иммунная система более реактивна, а процессы дегенерации БПК предположительно в большей степени связаны с их клеточной инфильтрацией, нежели усталостным разрушением протезного биоматериала. Так, по данным группы доктора Г. Ноллerta (Nollert et al.) [27], высокий уровень холестерина и триглицеридов, а также курение сигарет коррелируют с ускоренной дегенерацией БПК у пациентов в возрасте 57 лет и моложе, тогда как у пациентов старше 57 лет такой связи не наблюдается. При этом нужно отметить, что в обсервационное исследование 2010 года были включены пациенты старше 63 лет [92].

ДРУГИЕ ПУТИ УМЕНЬШЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА НА БПК

Поскольку СДК отчасти напоминает хроническое иммунное отторжение живых трансплантатов органов и тканей, логично предположить, что полезной для замедления дегенерации БПК может стать иммуносупрессивная терапия. Данная гипотеза подтверждается опытами на лабораторных животных. В частности, эксперименты с имбредными крысами показали прямую зависимость между интенсивностью воспаления и степенью кальцификации имплантированных им аортальных клапанов морских свинок, обработанных глутаровым альдегидом, а также уменьшение воспалительного ответа и степени дегенерации имплантатов при использовании стероидов [94]. Ряд клинических наблюдений также свидетельствует о том, что длительное применение кортикостероидов снижает темпы кальцификации

БПК у молодых пациентов [95, 96]. Впрочем, иммуносупрессивную терапию вряд ли можно считать жизнеспособным вариантом: из-за значительных побочных эффектов эта стратегия неприменима для

большинства пациентов с БПК. Кроме того, эффективность иммуносупрессии в отношении торможения дегенерации БПК не была проверена клиническими испытаниями.

Таблица

Сравнительная характеристика некоторых патофизиологических черт между структурной дегенерацией биологической составляющей протезов клапанов сердца, атеросклерозом и кальцинирующим аортальным стенозом

Comparative characteristics of some pathophysiological features between SVD, atherosclerosis and CAS

Признак	Структурная дегенерация клапана	Атеросклероз	Кальцинирующий аортальный стеноз
Присутствие воспалительных клеточных инфильтратов	Присутствуют, но далеко не во всех случаях	Присутствуют всегда	Присутствуют всегда
Отложение окисленных липопротеинов низкой плотности и формирование пенистых клеток	Отмечено несколькими исследователями группами, но, по-видимому, редко сопровождается клеточную инфильтрацию протезных биотканей	Ключевой признак заболевания	Ключевой признак заболевания
Увеличение продукции протеолитических ферментов, активация протеолиза	Выявлено значительное повышение экспрессии ММП-9 в некоторых образцах. При этом взаимодействие протеолитических ферментов со стабилизированным матриксом изучено слабо	Повышение экспрессии различных ММП, катепсинов и других матрикс-деградирующих ферментов. Активное ремоделирование матрикса	Повышение экспрессии различных ММП, катепсинов и других матрикс-деградирующих ферментов. Активное ремоделирование матрикса
Выброс воспалительных медиаторов, включающих различные цитокины и хемокины	Практически не изучен. Как минимум в одном исследовании отмечено увеличение экспрессии СРБ в дегенерирующих биопротезах. Имеются косвенные данные, указывающие на вовлечение в процесс разрушения протезных биотканей Лп-ФЛА2	Увеличение продукции широкого спектра цитокинов, хемоаттрактантных и других провоспалительных агентов	Увеличение продукции широкого спектра цитокинов, хемоаттрактантных и других провоспалительных агентов
Увеличение внутриклеточного окислительного стресса, интенсификация внеклеточного окисления	Как минимум в двух исследованиях отмечено окислительно-зависимое повреждение протезной биоткани	Один из основных механизмов патогенеза	Один из основных механизмов патогенеза
Участие неколлагеновых белков костного матрикса в биоминерализации	Выявлена повышенная экспрессия остеоопонтина, остеоонектина и остеокальцина в кальцинированных областях матрикса	Задействованы в тех случаях, когда наблюдается кальцификация атеросклеротической бляшки	Одни из главных участников в процессах кальцификации аортального клапана
Иницирующие причины липидной и лейкоцитарной инфильтрации	Остаточные ксеногликаны и другие чужеродные молекулы	Дисфункция и повреждение эндотелиального слоя	Дисфункция и повреждение эндотелиального слоя
Активный фибропролиферативный ответ на воспалительную инфильтрацию со стороны тканей	Вероятно, невозможен в связи с полным отсутствием или крайне малой популяцией клеток мезенхимального ряда. За фиброз створок ответственны пассивные механизмы (расслоение волокон биоткани, депонирование фибриногена и других белков из плазмы крови)	Один из основных механизмов развития заболевания, опосредуется синтетическими гладкомышечными клетками	Один из основных механизмов развития заболевания, опосредуется активированными вальвулярными интерстициальными клетками
Гетеротопическая оссификация	По-видимому, не может быть реализована, поскольку в протезных тканях не обнаружено остеобластоподобных клеток	Частичная минерализация обусловлена деятельностью гладкомышечных клеток с остеогенным фенотипом	Один из основных механизмов кальцификации аортального клапана

Приемлемой альтернативой иммуносупрессивной терапии является децеллюляризация или дополнительная ферментная обработка протезного биоматериала, направленная на устранение ксеногликанов – наиболее иммуногенных компонентов биоткани животного происхождения [85]. Также со временем, вероятно, станет возможным наладить получение биоматериала от генетически модифицированных животных, в тканях которых не экспрессируются наиболее иммунореактивные углеводные ксеноантигены [85]. В настоящее время уже выведены линии свиней [97] и КРС [98], дефицитные по галактоза- α -1,3-галактозе и N-гликолилнейраминовой кислоте. Также изготовлены первые экспериментальные модели БПК из тканей нокаутных свиней [99]. Если будущие клинические испытания докажут преимущества использования БПК, создаваемых из тканей модифицированных животных, они, вероятно, плотно войдут в клиническую практику [100].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно современным взглядам, СДК является не просто пассивным дегенеративно-дистрофическим процессом и отчасти реализуется через клеточно-зависимые механизмы. Триггеры и характер клеточной инфильтрации БПК позволяют отнести эту реакцию, возникающую как на химически-стабилизированные биологические ткани ксеногенного происхождения, так и на нефиксированный аллогенный биоматериал, к хроническому иммунному отторжению. Примечательно, что некоторые из выявленных его механизмов напоминают таковые, задействованные при развитии атеросклероза сосудов и кальциноза нативных АК. Они включают: аккумуляцию липидов, формирование пенных клеток, увеличение продукции матрикс-разрушающих ферментов, выброс медиаторов воспаления и усиление окислительного стресса. Клиническое значение перечисленных явлений пока еще плохо понятно.

К сожалению, в настоящее время нет медикаментозной терапии, которая могла бы замедлить разрушение БПК. Предположения о том, что гиполлипидемическая терапия может быть полезна в этом отношении, подтвердить не удалось, хотя существует вероятность, что она все еще может играть роль у пациентов моложе 57 лет. Помимо этого, высказывают мнения, что специальная обработка биоматериала, нацеленная на устранение его иммуногенности, а также изготовление БПК из тканей генетически модифицированных животных, позволят снизить воспалительный ответ на имплантаты и увеличить сроки их функционирования у молодых пациентов. С учетом общемировой тенденции к росту числа операций протезирования клапанов сердца и увеличению доли используемых для этого БПК даже небольшое улучшение последних, сопровождаемое увеличением

сроков их функционирования в среднем на 3–5 лет, окажет значительное клиническое влияние.

Работа выполнена в рамках комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН по фундаментальной теме 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».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017; 38 (36): 2739–2791. doi: 10.1093/eurheartj/ehx391.
2. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2017; 135 (25): e1159–e1195. doi: 10.1161/CIR.0000000000000503.
3. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63 (22): 2438–2488. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.537.
4. Bax JJ, Delgado V. Bioprosthetic heart valves, thrombosis, anticoagulation, and imaging surveillance. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017; 10 (4): 388–390. doi: 10.1016/j.jcin.2017.01.017.
5. Fiedler AG, Tolis G Jr. Surgical treatment of valvular heart disease: overview of mechanical and tissue prostheses, advantages, disadvantages, and implications for clinical use. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018; 20 (1): 7. doi: 10.1007/s11936-018-0601-7.
6. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation*. 2009; 119 (7): 1034–1048. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778886.
7. Zilla P, Brink J, Human P, Bezuidenhout D. Prosthetic heart valves: catering for the few. *Biomaterials*. 2008; 29 (4): 385–406. doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.09.033.
8. Бокерия ЛА, Милюевская ЕБ, Куздоева ЗФ, Прянишников ВВ. Сердечно-сосудистая хирургия – 2017. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НМИЦССХ им. Бакулева МЗ РФ, 2018. 252. Bockeria LA, Milievskaia EB, Kuzdoeva ZF,

- Pryanishnikova VV*. Cardiovascular surgery – 2017. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. M.: NMITSSSKh im. Bakuleva MZ RF, 2018. 252.
9. *Manji RA, Lee W, Cooper DKC*. Xenograft bioprosthetic heart valves: past, present and future. *Int J Surg*. 2015; 23 (PtB): 280–284. doi: 10.1016/j.ijssu.2015.07.009.
 10. *Tillquist MN, Maddox TM*. Cardiac crossroads: deciding between mechanical or bioprosthetic heart valve replacement. *Patient Prefer Adherence*. 2011; 5: 91–99. doi: 10.2147/PPA.S16420.
 11. *Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, Eltchaninoff H, Vahanian A, Modine T et al*. Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2017; 38 (45): 3382–3390. doi: 10.1093/eurheartj/ehx303.
 12. *Dvir D, Bourguignon T, Otto CM, Hahn RT, Rosenhek R, Webb JG et al*. Standardized definition of structural valve degeneration for surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves. *Circulation*. 2018; 137 (4): 388–399. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030729.
 13. *Schoen FJ, Levy RJ*. Tissue heart valves: current challenges and future research perspectives. *J Biomed Mater Res*. 1999; 47 (4): 439–465. doi: 10.1002/(SICI)1097-4636(19991215)47:4<439::AID-JBM1>3.0.CO;2-O.
 14. *Schoen FJ, Levy RJ*. Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention. *Ann Thorac Surg*. 2005; 79 (3): 1072–1080. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.06.033.
 15. *Simionescu DT*. Prevention of calcification in bioprosthetic heart valves: challenges and perspectives. *Expert Opin Biol Ther*. 2004; 4 (12): 1971–1985. doi: 10.1517/14712598.4.12.1971.
 16. *Rodriguez-Gabella T, Voisine P, Puri R, Pibarot P, Rodés-Cabau J*. Aortic bioprosthetic valve durability: incidence, mechanisms, predictors, and management of surgical and transcatheter valve degeneration. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70 (8): 1013–1028. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.715.
 17. *Manji RA, Ekser B, Menkis AH, Cooper DKC*. Bioprosthetic heart valves of the future. *Xenotransplantation*. 2014; 21 (1): 1–10. doi: 10.1111/xen.12080.
 18. *Барбараш ЛС, Роголина НВ, Рутковская НВ, Овчаренко ЕА*. Механизмы развития дисфункций биологических протезов клапанов сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018; 7 (2): 10–24. *Barbarash LS, Rogulina NV, Rutkovskaya NV, Ovcharenko EA*. Mechanisms underlying bioprosthetic heart valve dysfunctions. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018; 7 (2): 10–24. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-10-24.
 19. *Cote N, Pibarot P, Clavel MA*. Incidence, risk factors, clinical impact, and management of bioprosthesis structural valve degeneration. *Curr Opin Cardiol*. 2017; 32 (2): 123–129. doi: 10.1097/HCO.0000000000000372.
 20. *Head SJ, Çelik M, Kappetein AP*. Mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement. *Eur Heart J*. 2017; 38 (28): 2183–2191. doi: 10.1093/eurheartj/ehx141.
 21. *Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Jung B, Lancellotti P, Otto CM et al*. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2: 16006. doi: 10.1038/nrdp.2016.6.
 22. *Rajamannan NM*. Mechanisms of aortic valve calcification: the LDL-density-radius theory: a translation from cell signaling to physiology. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010; 298 (1): H5–15. doi: 10.1152/ajp-heart.00824.2009.
 23. *Briand M, Pibarot P, Després JP, Voisine P, Dumesnil JG, Dagenais F et al*. Metabolic syndrome is associated with faster degeneration of bioprosthetic valves. *Circulation*. 2006; 114 (1 Suppl): I512–I517. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.000422.
 24. *Farivar RS, Cohn LH*. Hypercholesterolemia is a risk factor for bioprosthetic valve calcification and explanation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 126 (4): 969–975. doi: 10.1016/s0022-5223(03)00708-6.
 25. *Lorusso R, Gelsomino S, Luca F, De Cicco G, Bille G, Carella R et al*. Type 2 diabetes mellitus is associated with faster degeneration of bioprosthetic valve: results from a propensity score-matched Italian multicenter study. *Circulation*. 2012; 125 (4): 604–614. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.025064.
 26. *Nitsche C, Kammerlander AA, Knechtelsdorfer K, Kraiger JA, Goliash G, Dona C et al*. Determinants of bioprosthetic aortic valve degeneration. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Feb; 13 (2 Pt 1): 345–353. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.01.027. [Epub 2019 Mar 13].
 27. *Nollert G, Miksch J, Kreuzer E, Reichart B*. Risk factors for atherosclerosis and the degeneration of pericardial valves after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 126 (4): 965–968. doi: 10.1016/s0022-5223(02)73619-2.
 28. *Гуляев НИ, Варавин НА, Коровин АЕ, Кузнецов ВВ, Яковлев ВВ, Гордиенко АВ*. Современные аспекты патогенеза кальциноза аортальных полулуний (обзор литературы). *Вестник СПбГУ*. 2016; 3: 20–34. *Gulyaev NI, Varavin NA, Korovin AE, Kuznetsov VV, Yakovlev VV, Gordienko AV*. Modern aspects of pathogenesis of calcification of the aortic valve. *Bulletin of Saint-Petersburg State University*. 2016; 3: 20–34. doi: 10.21638/11701/spbu11.2016.302.
 29. *Kostyunin AE, Yuzhalin AE, Ovcharenko EA, Kutikhin AG*. Development of calcific aortic valve disease: do we know enough for new clinical trials? *J Mol Cell Cardiol*. 2019; 132: 189–209. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.05.016.
 30. *Li H, Horke S, Förstermann U*. Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014; 237 (1): 208–219. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.001.
 31. *Parisi V, Leosco D, Ferro G, Bevilacqua A, Pagano G, de Lucia C et al*. The lipid theory in the pathogenesis of calcific aortic stenosis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015; 25 (6): 519–525. doi: 10.1016/j.numecd.2015.02.001.

32. Schaftenaar F, Frodermann V, Kuiper J, Lutgens E. Atherosclerosis: the interplay between lipids and immune cells. *Curr Opin Lipidol.* 2016; 27 (3): 209–215. doi: 10.1097/MOL.0000000000000302.
33. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med.* 2011; 17 (11): 1410–1422. doi: 10.1038/nm.2538.
34. Bottio T, Thiene G, Pettenazzo E, Ius P, Bortolotti U, Rizzoli G et al. Hancock II bioprosthesis: a glance at the microscope in mid-long-term explants. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 126 (1): 99–105. doi: 10.1016/s0022-5223(03)00131-4.
35. Butany J, Zhou T, Leong SW, Cunningham KS, Thangaroopan M, Jegatheeswaran A et al. Inflammation and infection in nine surgically explanted Medtronic Freestyle stentless aortic valves. *Cardiovasc Pathol.* 2007; 16 (5): 258–267. doi: 10.1016/j.carpath.2007.01.009.
36. Grabenwöger M, Fitzal F, Gross C, Hutschala D, Böck P, Brucke P et al. Different modes of degeneration in autologous and heterologous heart valve prostheses. *J Heart Valve Dis.* 2000; 9 (1): 104–111. PMID: 10678382.
37. Lepidi H, Casalta JP, Fournier PE, 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.
38. Manji RA, Hara H, Cooper DK. Characterization of the cellular infiltrate in bioprosthetic heart valves explanted from patients with structural valve deterioration. *Xenotransplantation.* 2015; 22 (5): 406–407. doi: 10.1111/xen.12187.
39. Nair V, Law KB, Li AY, Phillips KR, David TE, Butany J. Characterizing the inflammatory reaction in explanted Medtronic Freestyle stentless porcine aortic bioprosthesis over a 6-year period. *Cardiovasc Pathol.* 2012; 21 (3): 158–168. doi: 10.1016/j.carpath.2011.05.003.
40. Sakaue T, Nakaoka H, Shikata F, Aono J, Kurata M, Uetani T et al. Biochemical and histological evidence of deteriorated bioprosthetic valve leaflets: the accumulation of fibrinogen and plasminogen. *Biol Open.* 2018; 7 (8): bio034009. doi: 10.1242/bio.034009.
41. Shetty R, Pibarot P, Audet A, Janvier R, Dagenais F, Perron J et al. Lipid-mediated inflammation and degeneration of bioprosthetic heart valves. *Eur J Clin Invest.* 2009; 39 (6): 471–480. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02132.x.
42. Mahmut A, Mahjoub H, Boulanger MC, Fournier D, Després JP, Pibarot P, Mathieu P. Lp-PLA2 is associated with structural valve degeneration of bioprostheses. *Eur J Clin Invest.* 2014; 44 (2): 136–145. doi: 10.1111/eci.12199.
43. Abd-Elrahman I, Meir K, Kosuge H, Ben-Nun Y, Weiss Sadan T, Rubinstein C et al. Characterizing cathepsin activity and macrophage subtypes in excised human carotid plaques. *Stroke.* 2016; 47 (4): 1101–1108. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011573.
44. Bühling F, Reisenauer A, Gerber A, Krüger S, Weber E, Brömme D et al. Cathepsin K – a marker of macrophage differentiation? *J Pathol.* 2001; 195 (3): 375–382. doi: 10.1002/path.959.
45. Kessenbrock K, Brown M, Werb Z. Measuring matrix metalloproteinase activity in macrophages and polymorphonuclear leukocytes. *Curr Protoc Immunol.* 2011; Chapter 14: Unit 14.24. doi: 10.1002/0471142735.im1424s93.
46. Yasuda Y, Li Z, Greenbaum D, Bogyo M, Weber E, Brömme D. Cathepsin V, a novel and potent elastolytic activity expressed in activated macrophages. *J Biol Chem.* 2004; 279 (35): 36761–36770. doi: 10.1074/jbc.M403986200.
47. Johnson JL. Metalloproteinases in atherosclerosis. *Eur J Pharmacol.* 2017; 816: 93–106. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.09.007.
48. Simionescu A, Simionescu DT, Deac RF. Matrix metalloproteinases in the pathology of natural and bioprosthetic cardiac valves. *Cardiovasc Pathol.* 1996; 5 (6): 323–332. PMID: 25851789.
49. Ponath V, Kaina B. Death of monocytes through oxidative burst of macrophages and neutrophils: killing in trans. *PLoS One.* 2017; 12 (1): e0170347. doi: 10.1371/journal.pone.0170347.
50. Christian AJ, Lin H, Alferiev IS, Connolly JM, Ferrari G, Hazen SL et al. The susceptibility of bioprosthetic heart valve leaflets to oxidation. *Biomaterials.* 2014; 35 (7): 2097–2102. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.11.045.
51. Lee S, Levy RJ, Christian AJ, Hazen SL, Frick NE, Lai EK et al. Calcification and oxidative modifications are associated with progressive bioprosthetic heart valve dysfunction. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6 (5): e005648. doi: 10.1161/JAHA.117.005648.
52. Rittling SR. Osteopontin in macrophage function. *Expert Rev Mol Med.* 2011; 13: e15. doi: 10.1017/S1462399411001839.
53. Rosset EM, Bradshaw AD. SPARC/osteonectin in mineralized tissue. *Matrix Biol.* 2016; 52–54: 78–87. doi: 10.1016/j.matbio.2016.02.001.
54. New SE, Aikawa E. Role of extracellular vesicles in de novo mineralization: an additional novel mechanism of cardiovascular calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013; 33 (8): 1753–1758. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300128.
55. New SE, Goettsch C, Aikawa M, Marchini JF, Shibasaki M, Yabusaki K et al. Macrophage-derived matrix vesicles: an alternative novel mechanism for microcalcification in atherosclerotic plaques. *Circ Res.* 2013; 113 (1): 72–77. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301036.
56. Srivatsa SS, Harrity PJ, Maercklein PB, Kleppe L, Veinot J, Edwards WD et al. Increased cellular expression of matrix proteins that regulate mineralization is associated with calcification of native human and porcine xenograft bioprosthetic heart valves. *J Clin Invest.* 1997; 99 (5): 996–1009. doi: 10.1172/JCI119265.
57. Mohler ER 3rd, Adam LP, McClelland P, Graham L, Hathaway DR. Detection of osteopontin in calcified human aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17 (3): 547–552. doi: 10.1161/01.atv.17.3.547.
58. Pohjolainen V, Taskinen P, Soini Y, Rysä J, Ilves M, Juvonen T et al. Noncollagenous bone matrix proteins as a part of calcific aortic valve disease regulation. *Hum*

- Pathol.* 2008; 39 (11): 1695–1701. doi: 10.1016/j.hum-path.2008.04.015.
59. Ardans JA, Economidou AP, Martinson JM Jr, Zhou M, Wahl LM. Oxidized low-density and high-density lipoproteins regulate the production of matrix metalloproteinase-1 and -9 by activated monocytes. *J Leukoc Biol.* 2002; 71 (6): 1012–1018. PMID: 12050187.
 60. Huang Z, Meng S, Wang L, Wang Y, Chen T, Wang C. Suppression of oxLDL-induced MMP-9 and EMM-PRIN expression by berberine via inhibition of NF- κ B activation in human THP-1 macrophages. *Anat Rec (Hoboken).* 2012; 295 (1): 78–86. doi: 10.1002/ar.21489.
 61. Sanda GM, Deleanu M, Toma L, Stancu CS, Simionescu M, Sima AV. Oxidized LDL-exposed human macrophages display increased MMP-9 expression and secretion mediated by endoplasmic reticulum stress. *J Cell Biochem.* 2017; 118 (4): 661–669. doi: 10.1002/jcb.25637.
 62. Yang K, Liu X, Liu Y, Wang X, Cao L, Zhang X et al. DC-SIGN and Toll-like receptor 4 mediate oxidized low-density lipoprotein-induced inflammatory responses in macrophages. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 3296. doi: 10.1038/s41598-017-03740-7.
 63. Ye J, Wang C, Wang D, Yuan H. LncRBA GSA5, up-regulated by ox-LDL, aggravates inflammatory response and MMP expression in THP-1 macrophages by acting like a sponge for miR-221. *Exp Cell Res.* 2018; 369 (2): 348–355. doi: 10.1016/j.yexcr.2018.05.039.
 64. Bae YS, Lee JH, Choi SH, Kim S, Almazan F, Witztum JL et al. Macrophages generate reactive oxygen species in response to minimally oxidized low-density lipoprotein: toll-like receptor 4- and spleen tyrosine kinase-dependent activation of NADPH oxidase 2. *Circ Res.* 2009; 104 (2): 210–218. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.181040.
 65. Nsaibia MJ, Mahmut A, Mahjoub H, Dahou A, Boucharreb R, Boulanger MC et al. Association between plasma lipoprotein levels and bioprosthetic valve structural degeneration. *Heart.* 2016; 102 (23): 1915–1921. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309541.
 66. Mahjoub H, Mathieu P, Sénéchal M, Larose E, Dumesnil J, Després JP et al. ApoB/ApoA-I ratio is associated with increased risk of bioprosthetic valve degeneration. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61 (7): 752–761. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.033.
 67. Salaun E, Mahjoub H, Dahou A, Mathieu P, Larose E, Després JP et al. Hemodynamic deterioration of surgically implanted bioprosthetic aortic valves. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72 (3): 241–251. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.064.
 68. Wilensky RL, Macphee CH. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2009; 20 (5): 415–420. doi: 10.1097/MOL.0b013e3283307c16.
 69. Akahori H, Tsujino T, Naito Y, Matsumoto M, Lee-Kawabata M, Ohyanagi M et al. Intraleaflet haemorrhage is associated with rapid progression of degenerative aortic valve stenosis. *Eur Heart J.* 2011; 32 (7): 888–896. doi: 10.1093/eurheartj/ehq479.
 70. Morvan M, Arangalage D, Franck G, Perez F, Cattaneo L, Codogno I et al. Relationship of iron deposition to calcium deposition in human aortic valve leaflets. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73 (9): 1043–1054. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.042.
 71. Stam OCG, Daemen MJAP, van Rijswijk JW, de Mol BAJM, van der Wal AC. Intraleaflet hemorrhages are a common finding in symptomatic aortic and mitral valves. *Cardiovasc Pathol.* 2017; 30: 12–18. doi: 10.1016/j.carpath.2017.06.002.
 72. Deutsch MA, Gummert JF. Intraleaflet hemorrhage and iron-dependent pathomechanisms in calcific aortic valve disease: epiphenomenon or major actor? *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73 (9): 1055–1058. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.041.
 73. Lee S, Ferrari G, Levy RJ. Abstract 14677: oxidative damage in failed clinical bioprosthetic heart valve explants. *Circulation.* 2015; 132 (3): A14677.
 74. Skowasch D, Schrempf S, Preusse CJ, Likungu JA, Welz A, Lüderitz B et al. Tissue resident C reactive protein in degenerative aortic valves: correlation with serum C reactive protein concentrations and modification by statins. *Heart.* 2006; 92 (4): 495–498. doi: 10.1136/hrt.2005.069815.
 75. Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL. Oxidative stress in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2017; 19 (11): 42. doi: 10.1007/s11883-017-0678-6.
 76. Костюнин АЕ, Овчаренко ЕА, Барбараш ОЛ. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система как потенциальная мишень для терапии пациентов с кальцинирующим аортальным стенозом: обзор литературы. *Кардиология.* 2019; 59 (11S): 4–17. Kostyunin AE, Ovcharenko EA, Barbarash OL. The renin-angiotensin-aldosterone system at a potential target for therapy in patients with calcific aortic stenosis: a literature review. *Kardiologiya.* 2019; 59 (11S): 4–17. doi: 10.18087/cardio.n328.
 77. Sata M, Fukuda D. Crucial role of renin-angiotensin system in the pathogenesis of atherosclerosis. *The Journal of Medical Investigation.* 2010; 57 (1–2): 12–25. doi: 10.2152/jmi.57.12.
 78. Zhao Y, Hasse S, Zhao C, Bourgoin SG. Targeting the autotaxin – lysophosphatidic acid receptor axis in cardiovascular diseases. *Biochem Pharmacol.* 2019; 164: 74–81. doi: 10.1016/j.bcp.2019.03.035.
 79. Armiger LC. Viability studies of human valves prepared for use as allografts. *Ann Thorac Surg.* 1995; 60 (2 Suppl): S118–S121. doi: 10.1016/0003-4975(95)00217-9.
 80. Oei FB, Stegmann AP, van der Ham F, Zondervan PE, Vaessen LM, Baan CC et al. The presence of immune stimulatory cells in fresh and cryopreserved donor aortic and pulmonary valve allografts. *J Heart Valve Dis.* 2002; 11 (3): 315–325. PMID: 12056721.
 81. Мухамадияров РА, Рутковская НВ, Кокорин СГ, Одаренко ЮН, Мильто ИВ, Барбараш ЛС. Типирование клеток биопротезов клапанов сердца, эксплантированных вследствие развития кальций-ассоциированных дисфункций. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018; 17 (4): 94–102. Mukhamadiyarov RA, Rutkovskaya NV, Kokorin SG, Odarenko YuN, Mil'to IV,

- Barbarash LS*. Cell typing of biological heart valves prosthesis explained due to the development of calcium-associated dysfunctions. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 94–102. doi: 10.20538/1682-0363-2018-4-94-102.
82. Мухамадияров РА, Рутковская НВ, Сидорова ОД, Барбараиш ЛС. Исследование клеточного состава кальцинированных биопротезов клапанов сердца. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015; 70 (6): 662–668. *Mukhamadiyarov RA, Rutkovskaya NV, Sidorova OD, Barbarash LS*. Cellular composition of calcified bioprosthetic heart valves. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (6): 662–668. doi: 10.15690/vramn560.
83. Костюнин АЕ, Овчаренко ЕА, Клышников КЮ. Современное понимание механизмов структурной дегенерации биопротезов клапанов сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 11: 145–152. *Kostyunin AE, Ovcharenko EA, Klyshnikov KY*. Modern understanding of mechanisms of bioprosthetic valve structural degeneration: a literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; 11: 145–152. doi: 10.15829/1560-4071-2018-11-145-152.
84. Steinmetz M, Skowasch D, Wernert N, Welsch U, Preusse CJ, Welz A et al. Differential profile of the OPG/RANKL/RANK-system in degenerative aortic native and bioprosthetic valves. *J Heart Valve Dis*. 2008; 17 (2): 187–193. PMID: 18512489.
85. Костюнин АЕ, Резцова МА. Роль остаточных ксеноантигенов в дегенерации ксеногенных биопротезов клапанов сердца. *Иммунология*. 2019; 40 (4): 56–63. *Kostyunin AE, Reztova MA*. The role of residual xenanthigens in the degeneration of xenogenic bioprosthetic heart valves. *Immunologiya*. 2019; 40 (4): 56–63. doi: 10.24411/0206-4952-2019-14006.
86. Bibeovski S, Ruzmetov M, Fortuna RS, Turrentine MW, Brown JW, Ohye RG. Performance of SynerGraft decellularized pulmonary allografts compared with standard cryopreserved allografts: results from multiinstitutional data. *Ann Thorac Surg*. 2017; 103 (3): 869–874. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.07.068.
87. Hoekstra F, Knoop C, Vaessen L, Wassenaar C, Jutte N, Bos E et al. Donor-specific cellular immune response against human cardiac valve allografts. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996; 112 (2): 281–286. doi: 10.1016/S0022-5223(96)70250-7.
88. Hogan P, Duplock L, Green M, Smith S, Gall KL, Frazer IH et al. Human aortic valve allografts elicit a donor-specific immune response. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996; 112 (5): 1260–1267. doi: 10.1016/S0022-5223(96)70139-3.
89. Colli A, Gherli T, Mestres CA, Pomar JL. Degeneration of native and tissue prosthetic valve in aortic position: do statins play an effective role in prevention? *Int J Cardiol*. 2007; 116 (2): 144–152. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.03.047.
90. Antonini-Canterin F, Popescu BA, Zuppiroli A, Nicolosi GL. Are statins effective in preventing bioprosthetic aortic valve failure? A need for a prospective, randomized trial. *Ital Heart J*. 2004; 5 (2): 85–88. PMID: 15086137.
91. Antonini-Canterin F, Zuppiroli A, Popescu BA, Granata G, Cervesato E, Piazza R et al. Effect of statins on the progression of bioprosthetic aortic valve degeneration. *Am J Cardiol*. 2003; 92 (12): 1479–1482. doi: 10.1016/j.amjcard.2003.08.066.
92. Kulik A, Masters RG, Bédard P, Hendry PJ, Lam BK, Rubens FD et al. Postoperative lipid-lowering therapy and bioprosthesis structural valve deterioration: justification for a randomised trial? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010; 37 (1): 139–144. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.06.051.
93. Gilmanov D, Bevilacqua S, Mazzone A, Glauber M. Do statins slow the process of calcification of aortic tissue valves? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010; 11 (3): 297–301. doi: 10.1510/icvts.2009.230920.
94. Manji RA, Zhu LF, Nijjar NK, Rayner DC, Korbutt GS, Churchill TA et al. Glutaraldehyde-fixed bioprosthetic heart valve conduits calcify and fail from xenograft rejection. *Circulation*. 2006; 114 (4): 318–327. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.549311.
95. Eishi K, Ishibashi-Ueda H, Nakano K, Kosakai Y, Sasaki Y, Kobayashi J et al. Calcific degeneration of bioprosthetic aortic valves in patients receiving steroid therapy. *J Heart Valve Dis*. 1996; 5 (6): 668–672. PMID: 8953446.
96. Shimazaki Y, Kuraoka S, Takeda F, Watanabe T, Inui K. Mitral valve re-replacement for impaired bioprostheses after 19 years in a patient undergoing steroid treatment. *J Heart Valve Dis*. 2003; 12 (1): 45–47. PMID: 12578334.
97. Zhang R, Wang Y, Chen L, Wang R, Li C, Li X et al. Reducing immunoreactivity of porcine bioprosthetic heart valves by genetically-deleting three major glycan antigens, GGTA1/β4GalNT2/CMAH. *Acta Biomater*. 2018; 72: 196–205. doi: 10.1016/j.actbio.2018.03.055.
98. Perota A, Lagutina I, Duchi R, Zanfrini E, Lazzari G, Judor JP et al. Generation of cattle knockout for galactose-α1,3-galactose and N-glycolylneuraminic acid antigens. *Xenotransplantation*. 2019; 26 (5): e12524. doi: 10.1111/xen.12524.
99. Rahmani B, McGregor C, Byrne G, Burriesci G. A durable porcine pericardial surgical bioprosthetic heart valve: a proof of concept. *J Cardiovasc Transl Res*. 2019; 12 (4): 331–337. doi: 10.1007/s12265-019-09868-3.
100. Smood B, Hara H, Cleveland DC, Cooper DKC. In search of the ideal valve: optimizing genetic modifications to prevent bioprosthetic degeneration. *Ann Thorac Surg*. 2019; 108 (2): 624–635. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.01.054.

Статья поступила в редакцию 10.12.2021 г.
The article was submitted to the journal on 10.12.2021