DOI: 10.15825/1995-1191-2024-4-201-211

СПОСОБ ЧИСЛЕННОЙ ОЦЕНКИ ВЛИЯНИЯ КАЛЬЦИФИКАЦИЙ НА БИОМЕХАНИКУ КСЕНОПЕРИКАРДИАЛЬНЫХ ПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

П.С. Онищенко¹, К.Ю. Клышников¹, А.А. Хромов², А.Е. Костюнин¹, Т.В. Глушкова¹, Т.Н. Акентьева¹, Е.А. Овчаренко¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация

² ГБУЗ «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика

Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация

Цель: провести пилотное исследование влияния кальцификации створчатого аппарата биопротеза клапана сердца на биомеханику и выявить взаимосвязь «напряжение в материале – дисфункция». Материалы и методы. Объектом исследования выступили два коммерческих биопротеза митрального клапана «ЮниЛайн» 26-го и 30-го типоразмеров (ЗАО «НеоКор», Россия). Для реконструкции объемов кальция образцы подвергли микрокомпьютерному томографическому сканированию. Полученные трехмерные модели были соотнесены с протезами соответствующих размеров, и в программе инженерного анализа Abaqus CAE (Dassault Systemes, Франция) произвели проекцию на объем запирающего элемента. Результаты. Численное моделирование показывает значительное увеличение максимальных принципиальных напряжений в образцах до 90,8 МПа, качественное снижение открытия, а также возросшее воздействие на каркас протеза. Сопоставление эпюр напряжений численного моделирования с образцами демонстрирует связь пиковых значений амплитуд с локализацией разрывов и истончений в створчатом аппарате. Заключение. В представленной работе нами были продемонстрированы результаты пилотного исследования взаимосвязи биомеханики в пациент-специфическом кальцинированных образцов. Сравнительный этап продемонстрировал влияние величин напряжения с локализацией дисфункций створчатого аппарата.

Ключевые слова: биопротез клапана сердца, кальцификация, дисфункции, численное моделирование, биомеханика.

NUMERICAL ASSESSMENT OF THE EFFECT OF XENOPERICARDIAL BIOPROSTHETIC HEART VALVE CALCIFICATIONS ON ITS BIOMECHANICS

P.S. Onishchenko¹, K.Yu. Klyshnikov¹, A.A. Khromov², A.E. Kostyunin¹, T.V. Glushkova¹, T.N. Akentieva¹, E.A. Ovcharenko¹

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation
² Kuzbass Cardiology Center, Kemerovo, Russian Federation

Objective: to conduct a pilot study of the effect of bioprosthetic heart valve leaflet calcification on biomechanics and to identify the «stress in the material – dysfunction» relationship. **Materials and methods.** The study's focus was on two commercially available UniLine bioprosthetic mitral valves sized 26 and 30 (NeoCor, Russia). The samples were subjected to microcomputer tomographic scanning in order to reconstruct calcium volumes. The resulting 3D models were correlated with prostheses of corresponding sizes and projected to the volume of the locking element in the Abaqus/CAE engineering analysis software (Dassault Systemes, France). **Results.** According to numerical modeling, the maximum principal stresses increased significantly to 90.8 MPa in the samples,

Для корреспонденции: Онищенко Павел Сергеевич. Адрес: 650002, Кемерово, б-р им. акад. Л.С. Барбараша, д. б. Тел. (3842) 34-55-86. E-mail: onis.pavel@gmail.com

Corresponding author: Pavel Onishchenko. Address: 6, Barbarash boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation. Phone: (3842) 34-55-86. E-mail: onis.pavel@gmail.com

the opening decreased qualitatively, and impact on the prosthetic frame increased. Comparison of stress diagrams of numerical simulation with samples demonstrates the relationship between peak amplitude and rupture and thinning localizations in the flap apparatus. **Conclusion.** The work presented demonstrated the findings of a pilot study of the connection between biomechanics in a patient-specific calcified mitral prosthetic heart valve UniLine and macroscopic characterization of explanted samples. The comparative stage showed that stress values correlate with localization of leaflet dysfunction.

Keywords: bioprosthetic heart valves, calcification, dysfunctions, numerical modeling, biomechanics.

ВВЕДЕНИЕ

По оценкам различных источников, на территории Российской Федерации ежегодно проводят более 9000 операций на клапанах сердца, причем доля биопротезов составляет не менее 19% [1]. Такие заместители имеют преимущества перед механическими аналогами - отсутствие постоянного приема антикоагулянтов и воспроизведение нативной гемодинамики за счет особенностей конструкции и материала запирающего элемента [2-4]. Однако более 30% биопротезов через 10-15 лет требуют замены по причине развития дисфункций различного характера – кальцификации, образования паннуса, разрывов и перфораций [5]. В связи с этим задача исследования глубоких механизмов развития [6-8] и предотвращения [8, 9] дегенеративных изменений в биологической ткани запирающего элемента протеза привлекает большое количество групп исследователей. Среди основных подходов к изучению проблемы дисфункции биопротезов можно выделить:

- методы визуализации (рентген, компьютерная томография (КТ), микро-КТ) [10–12];
- гистологический анализ [13–16];
- иммуногистохимический анализ и иммунофлюоресценцию [16–19];
- блоттинг и протеомное профилирование [20–22];
- секвенирование [23–25];
- сканирующую электронную микроскопию [16, 26, 27].

Большинство вышеописанных методов в современных исследованиях используют совместно, получая развернутое описание характера присутствующих дисфункций: разрушение тканей, инфильтрацию клетками, бактериями, белками.

С развитием методов компьютерного моделирования стали доступны подходы, оценивающие биомеханику протезов клапанов сердца с позиции механического поведения как его отдельных компонентов, так и изделия в целом [28–33]. Одной из областей интереса исследователей является оценка напряженно-деформированного состояния материала и динамики развития дисфункции [32–35]. В ранних работах, освещающих биомеханику пораженного створчатого аппарата, используют способ описания запирающего элемента с помощью поверхностей (shell), при этом толщина материала является характеристикой имитируемого объекта [28, 34]. Позднее исследователи стали использовать объемные модели [32], которые являются более точными с точки зрения воспроизведения натурного поведения образца. Кальциевые депозиты аналогично могут быть заданы как характеристика элементов расчетной сетки (модели материала) [28] или описаны как трехмерное тело на поверхности створчатого аппарата [32, 34]. Однако, как известно из литературных источников [36–39], такое дегенеративное изменение структуры запирающего элемента может быть локализовано в толще запирающего элемента. Таким образом, существенным недостатком описанных примеров является способ описания объекта исследования в математической постановке.

Для преодоления недостатков описанных работ, посвященных численному моделированию дисфункции биопротеза клапана сердца, нами был разработан подход к постановке эксперимента *in silico* и оценена его работа на примере интактной (исходной) и пациент-специфической модели биопротеза клапана сердца. А также проведено сравнение полученных результатов численного моделирования с дисфункциями иссеченных ксеноперикардиальных митральных протезов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования выступили два митральных биологических протеза «ЮниЛайн» (ЗАО «НеоКор», Россия) [40, 41] диаметром 26 и 30 мм (рис. 1, а), эксплантированные в плановом порядке по причине развившейся дисфункции спустя 4,3 и 5,3 года соответственно. В течение 4 часов после эксплантации производили фотосъемку зон дисфункций, подробное макроскопическое визуальное описание для последующего сопоставления с результатами симуляции биомеханики. Далее оба образца были подвергнуты исследованию с использованием микрокомпьютерной томографии по методике, описанной нами ранее [27]. Полученные таким образом томографические срезы импортировали в программное обеспечение для медицинского трехмерного инжиниринга Mimics (Materialise, Бельгия), где получали объемные модели кальцификатов (рис. 1, б) – как

рентгенологически плотных областей, по методике, описанной ранее [42].

Далее переходили к созданию расчетной модели в среде инженерного анализа Abaqus (Dassault Systemes, Франция) с использованием решателя Dynamic/Explicit. Для этого трехмерную модель биопротеза, состоящую из полипропиленового и проволочного опорных компонентов, трех створок (рис. 1, в), дополняли объемными моделями кальцификатов (рис. 2, б). На основании такой комбинации объектов строили трехмерную расчетную сетку из шестигранных твердотельных элементов C3D8 для полипропиленового основания каркаса и створчатого аппарата; тетраэдров C3D4 – для проволочных компонентов из никелида титана. Причем всего было использовано 15 862 и 21 031 элементов для протезов диаметра 26 и 30 мм соответственно.

Биомеханику створчатого аппарата с участками кальцификации исследовали при имитации двух сердечных циклов при частоте «сокращений» 70 уд/мин – на временном промежутке 0–1,8 с включительно. Модели материалов в данном исследовании были заданы исходя из документации производителя [43] и литературных источников [44, 45]. Участки кальцификации описывали за счет придания им свойств жесткого материала, согласно литературным данным [44]. Данные одноосного растяжения материалов, применяемых для производства створ-



Рис. 1. Митральный биопротез «ЮниЛайн»: а – общий вид; б – сопоставление модели протеза и реконструированных из микро-КТ кальцификатов; в – описание компонентов сборки, визуализация приложенного давления и взаимодействия пар элементов

Fig. 1. Mitral bioprosthesis UniLine: a – general view; δ – comparison of the prosthesis model and calcificates reconstructed from micro-CT; B – description of the assembly components, visualization of applied pressure and interaction of the pairs of elements

Таблица

чатого аппарата [46], импортировали в среду Abaqus/ САЕ, где были подобраны коэффициенты нелинейной модели (табл.) для следующего уравнения:

$$W = \sum_{i=0}^{n} C_{i0}(I_1 - 3)^i,$$

где W – плотность энергии деформации; C_{i0} – коэффициент Ривлина; I₁ – первая инварианта деформации тензора Грина.

Контактирование створок описывали с использованием жестких («Hard contact») взаимодействий с коэффициентом трения, равным 0,2. Соединение всех компонентов протеза в единое «изделие» производили с помощью попарной связки типа «tie» между узлами полипропиленового каркаса и проволочными компонентами, верхним проволочным компонентом

26 мм

Коэффициенты нелинейной модели биоматериала

Coefficients of t	he non	linear	biomateria	al		
model						

С ₁₀ , МПа	С ₂₀ , МПа	С ₃₀ , МПа	С ₄₀ , МПа
0,0071	0,5036	1,023	-0,651

и нижним пришивным краем створки. Граничные условия полной фиксации – нулевого перемещения и отсутствия вращения – прилагали к нижнему кольцевому проволочному компоненту (рис. 1, в). Внешнее воздействие крови воспроизводили приложением к запирающему элементу давления (рис. 2, а) со стороны левого желудочка (рис. 1, в).



б

30 мм



Рис. 2. Методика моделирования: а – прилагаемое давление к запирающему элементу; б – расположение кальцификатов (синий цвет) в объеме биоматериала створчатого аппарата (серый цвет)

Fig. 2. Modeling methodology: a – pressure applied to the valve plug; 6 – location of calcificates (blue) in the biomaterial of the flap apparatus (gray)

В качестве образца сравнения в обоих случаях использовали модели «ЮниЛайн» без включения участков кальция, т. е. с однородными створками, выполненными из исходного материала – ксеноперикарда. Количественной характеристикой биомеханики всех исследованных объектов стало максимальное принципиальное напряжение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Моделирование биомеханики протеза без дегенеративных изменений

На данном этапе проводили симуляцию функционирования моделей без кальцификации створчатого аппарата в интактном состоянии. Результаты показаны на рис. 3.

Видны повышения напряжений в областях комиссуральных стоек, равномерное распределение в объеме полипропиленового компонента, а также симметричное воздействие створчатого аппарата на проволочный компонент. При этом во время всего сердечного цикла пиковые претерпеваемые воздействия не превышают 11,5 и 16,5 МПа для диаметров 26 и 30 мм соответственно, что значительно меньше порогового значения необратимой деформации [44, 47].

Моделирование с учетом кальциевых депозитов в объеме створчатого аппарата

Включение в модель кальцификации створок ожидаемо изменило характер функционирования

биопротеза: значительно возросли пиковые значения максимальных принципиальных напряжений, также качественно отмечено снижение степени открытия (рис. 4).

Более всего на биомеханику оказало влияние включение кальцификатов в биопротез «ЮниЛайн» диаметра 26 мм. Так, пиковые максимальные принципиальные напряжения в объеме кальцификатов варьируются от 30.5 до 48,8 МПа, причем они расположены в области взаимодействия с проволочным элементом каркаса. Такой эффект является следствием растяжения материала в момент запирания, поскольку при открытии амплитуды снижаются в среднем до 20 МПа. Стоит отметить: в кальциевых депозитах большого объема величина пиковых максимальных принципиальных напряжений ниже меньших скоплений (30 МПа в закрытом состоянии и 6,3 МПа в открытом); как полипропиленовая основа, так и проволочный элемент каркаса претерпевают значительные воздействия по сравнению с интактным состоянием.

«ЮниЛайн» диаметра 30 мм ввиду большего количества биоматериала в составе запирающего элемента показал более равномерное распределение напряжений, однако, как и у первого образца, эти значения значительно выше непораженного варианта: до 90,8 МПа в закрытом состоянии и 55,9 МПа в фазе открытия в зоне свободного края створки. Значительного изменения воздействия на полипропиленовый компонент каркаса отмечено не было.



Рис. 3. Результаты численного моделирования биопротеза «ЮниЛайн» диаметра 26 мм (верхний ряд) и 30 мм (нижний ряд) в интактном состоянии: а – при закрытии, T = 1,188 с; б – при максимальном открытии, T = 1,584 с

Fig. 3. Results of numerical modeling of the UniLine bioprosthetic valve of 26 mm (top row) and 30 mm (bottom row) diameter in an intact state: a - at closure, T = 1.188 sec; 6 - at maximum opening, T = 1.584 sec

Сопоставление результатов биомеханики кальцинированных биопротезов и фотографий иссеченных образцов

На данном этапе был рассмотрен вопрос, каким образом включенные в объем створчатого аппарата кальцификаты и вызываемые ими зоны локальных увеличений напряжений (рис. 5, б, в) могут быть соотнесены с дисфункциями у рассматриваемых иссеченных образцов биопротезов (рис. 5, а).

Исследование показывает неравномерность и значительные перепады в величинах возникающих

напряжений, что соответствует наличию истончения ткани в таких зонах (рис. 5, б, в) и разрывов (рис. 5, в). Они локализованы в комиссуральных зонах, что может свидетельствовать о значительном влиянии растяжения в механизм развития структурных изменений. Один из возможных механизмов развития дисфункции – истирание и нарушение поверхностное слоя створчатого аппарата в области крепления к проволочному компоненту каркаса, что облегчает проникновение кальция в объем запирающего элемента.



Рис. 4. Результаты численного моделирования биомеханики митрального протеза «ЮниЛайн» диаметра 26 и 30 мм: а – в закрытом состоянии, T = 1,188 с; б – в открытом состоянии, T = 1,584 с

Fig. 4. Results of numerical modeling of the biomechanics of the UniLine bioprosthetic mitral valve with a diameter of 26 and 30 mm: a - in closed state, T = 1.188 sec; 6 - in open state, T = 1.584 sec



Рис. 5. Сравнение иссеченных образцов (а) и сопоставление участков дисфункций с результатами моделирования биопротезов «ЮниЛайн» диаметром 26 мм (б) и 30 мм (в). Полупрозрачными указателями выделены соответствующие участки сравнения. Окраска эпюр соответствует шкале максимального принципиального напряжения [0, 2] МПа

Fig. 5. Comparing of excised samples (a) and comparison of dysfunction areas with modeling results of calcified bioprostheses UniLine 26 mm (6) and 30 mm (B) diameter. The corresponding comparison areas are highlighted with translucent pointers. The coloring of the diagrams corresponds to the scale of maximum principal stress [0, 2] MPa

ОБСУЖДЕНИЕ

С одной стороны, различные группы исследователей в своих работах показывают значительное влияние структурных изменений структуры искусственного заместителя клапана сердца. М.S. Hamid в 1987 году [28] рассматривал влияние расположения кальциевых депозитов и наличия перфорации на вибрации в куполе створчатого аппарата. Ввиду низких вычислительных возможностей того времени авторы производили оценку фундаментальной собственной частоты, которая является важным параметром для понимания механического поведения и эксплуатационных характеристик биопротезов. Она дает представление о стабильности и долговечности клапана. Исследование показало снижение частот при наличии перфорации в центральной части протеза с 55 Гц (нативный здоровый клапан) до 52 Гц, включение кальция увеличило данную характеристику до 62 Гц, а в случае поражения трех створок – до 145 Гц. С улучшением компонентной базы и значительным ростом производительности вычислительных машин в 2016 году [34] на примере коммерческого протеза Edward SAPIEN (Edward Lifescience Inc., США) была показана симуляция имплантации баллонорасширяемого протеза в кальцинированный нативный клапан. В работе показаны распределения напряжений и приведены результаты биомеханики створчатого аппарата в зависимости от способа расположения имплантированного протеза. Приведенные результаты показывают увеличение амплитуд напряжений в областях скопления кальция, превышающие

0,5 МПа по компоненту тензора напряжений σ₁, при этом «чистая» поверхность не претерпевает таких воздействий (менее 0,15 МПа). Расширение подхода к моделированию стенозированных клапанов сердца продемонстрировали в 2020 году Т. Qin et al. [32], показав взаимосвязь между распределением напряжений с расположением кальцификаций на примере нативных пациент-специфических клапанов. Приведенные результаты демонстрируют значительное влияние на равномерность распределения напряжений в куполе створчатого аппарата, причем они сконцентрированы в зонах примыкания отложений и купола створки. Количественная оценка показывает увеличение амплитуд в среднем до 1.4 ± 0.08 раза относительно «чистой» модели в зависимости от степени поражения.

С другой стороны, в различных работах, описывающих структурные нарушения биологических протезов клапанов сердца, можно увидеть на гистологических срезах кальциевые депозиты с разрушенным клеточным матриксом вокруг них как на моделях животных, так и на иссеченных вследствие клапанной недостаточности [36–39]. Принцип образования разрывов и перфораций ясен из рассмотрения окружающей ткани – происходит «отслоение» коллагеновых волокон от минерального включения, который можно объяснить механическим воздействием во время сердечного цикла.

Аналогичное наблюдение было сделано в данной работе, где в зонах высоких напряжений наблюдались разрывы и истончения биоматериала на иссеченных образцах. Продемонстрированные результаты показывают значительный вклад кальцификации створчатого аппарата в характер биомеханики, возникающие максимальные принципиальные напряжения и качественно демонстрируют неспособность пораженных запирающих элементов протеза обеспечивать схожую с нативной гемодинамику. Двух рассмотренных образцов достаточно для иллюстрации возможных взаимосвязей «напряжение-дисфункция». Для получения системных выводов и уточнения результатов необходимо провести многоцентровое исследование как со стороны биомеханического вклада с использованием методов неинвазивной визуализации и реконструкции кальциевых депозитов, так и с применением современных подходов иммунофенотипирования. Нами была продемонстрирована методика, позволяющая на примере используемых образцов провести пилотное исследование для получения предварительных выводов.

выводы

В результате выполнения данной работы на примере двух иссеченных по причине структурной дегенерации биопротезов «ЮниЛайн» диаметра 26 и 30 мм было проведено исследование биомеханического вклада включения кальцификации запирающего элемента на распределение напряжений в каркасе и куполе створок, а также сравнение зон локальных повышенных напряжений с локализацией разрывов и истончений на эксплантированных образцах. Полученные данные показывают значительный рост амплитуд до 90,8 МПа в куполе створчатого аппарата в объемах кальциевых депозитов, оказывающих негативное влияние на структуру окружающих тканей, приводящих к разрывам и истончениям. Отмечено увеличенное воздействие на проволочные элементы и полипропиленовый компонент («ЮниЛайн» 26 мм) при моделировании функционирования с учетом структурного изменения.

Работа выполнена в рамках фундаментальной научно-исследовательской работы НИИ КПССЗ по теме: «Молекулярные, клеточные и биомеханические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонифицированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов» (научный руководитель – академик РАН Л.С. Барбараш), шифр темы 0419-2022-0001.

Коллектив авторов благодарит за оказанное содействие в рамках выполнения проекта «Фонд поддержки молодых ученых в области биомедицинских наук», в частности д. м. н., профессора РАН Е.В. Григорьева.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Бокерия ЛА, Милиевская ЕБ, Кудзоева ЗФ, Прянишников ВВ, Скопин АИ, Юрлов ИА. Сердечно-сосудистая хирургия – 2018. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М., 2018; 270. Bokeria LA, Milievskaya EB, Kudzoeva ZF, Pryanishnikov BB, Skopin AI, Yurlov IA. Cardiovascular Surgery – 2018. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. Moscow, 2018; 270.
- Bonow RO, O'Gara PT, Adams DH, Badhwar V, Bavaria JE, Elmariah S et al. 2020 Focused Update of the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of Mitral Regurgitation: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2020 May

5 [cited 2023 May 26]; 75 (17): 2236–2270. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32068084/.

- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 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 [Internet]. 2017 Jun 20 [cited 2023 May 26]; 135 (25): e1159–e1195. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/ CIR.0000000000000503.
- Marom G, Einav S. New insights into valve hemodynamics. Rambam Maimonides Med J. 2020 Apr 29; 11 (2): e0014. doi: 10.5041/RMMJ.10400.
- Velho TR, Pereira RM, Fernandes F, Guerra NC, Ferreira R, Nobre Â. Bioprosthetic Aortic Valve Degeneration: a Review from a Basic Science Perspective. Brazilian J Cardiovasc Surg. 2022; 37 (2): 239–250. doi: 10.21470/1678-9741-2020-0635.
- Brockbank KGM, Song YC. Mechanisms of bioprosthetic heart valve calcification. *Transplantation*. 2003; 75 (8): 1133–1135. doi: 10.1097/01.TP.0000062864.54455. E5.
- Scott Rapoport H, Connolly JM, Fulmer J, Dai N, Murti BH, Gorman RC et al. Mechanisms of the in vivo inhibition of calcification of bioprosthetic porcine aortic valve cusps and aortic wall with triglycidylamine/mercapto bisphosphonate. *Biomaterials*. 2007; 28 (4): 690–699. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.09.029.
- Wen S, Zhou Y, Yim WY, Wang S, Xu L, Shi J et al. Mechanisms and Drug Therapies of Bioprosthetic Heart Valve Calcification. *Front Pharmacol.* 2022 Jun 3; 13: 909801. doi: 10.3389/fphar.2022.909801.
- Тимченко ТП. Бисфосфонаты как потенциальные ингибиторы кальцификации биопротезов клапанов сердца (обзор). Современные технологии в медицине. 2022; 14 (2): 68–79. Timchenko TP. Bisphosphonates as Potential Inhibitors of Calcification in Bioprosthetic Heart Valves (Review). Modern Technologies in Medicine. 2022; 14 (2): 68–79. doi: 10.17691/stm2022.14.2.07.
- Alwan L, Bernhard B, Brugger N, de Marchi SF, Praz F, Windecker S et al. Imaging of Bioprosthetic Valve Dysfunction after Transcatheter Aortic Valve Implantation. Diagnostics (Basel). 2023 May 29; 13 (11): 1908. doi: 10.3390/diagnostics13111908.
- Piérard S, Seldrum S, Muller T, Gerber BL. Evaluation of aortic bioprosthesis stenosis by multidetector CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2012; 6 (1): 62–65. doi: 10.1016/j.jcct.2011.11.005.
- Cartlidge TRG, Doris MK, Sellers SL, Pawade TA, White AC, Pessotto R et al. Detection and Prediction of Bioprosthetic Aortic Valve Degeneration. J Am Coll Cardiol. 2019; 73 (10): 1107–1119. doi: 10.1016/j. jacc.2018.12.056.
- 13. *Lepidi H, Casalta JP, Fournier PE, Habib G, Collart F, Raoult D.* Quantitative histological examination of me-

chanical heart valves. *Clin Infect Dis*. 2005; 40 (5): 655–661. doi: 10.1086/427504.

- Sellers SL, Turner CT, Sathananthan J, Cartlidge TRG, Sin F, Bouchareb R et al. Transcatheter Aortic Heart Valves: Histological Analysis Providing Insight to Leaflet Thickening and Structural Valve Degeneration. JACC Cardiovasc Imaging. 2019; 12 (1): 135–145. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.06.028.
- 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.
- Прокудина ЕС, Сенокосова ЕА, Антонова ЛВ, Мухамадияров РА, Кошелев ВА, Кривкина ЕО и др. Морфологические особенности ремоделирования биологических и тканеинженерных сосудистых заплат: результаты испытаний на модели овцы. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2023; 38 (4): 250–259. Prokudina ES, Senokosova EA, Antonova LV, Muhamadijarov RA, Koshelev VA, Krivkina EO et al. Morphological features of biological and tissue-engineered vascular patches remodeling: results of tests on a sheep model. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2023; 38 (4): 250– 259. [In Russ., English abstact]. doi: 10.29001/2073-8552-2023-38-4-250-259.
- Богданов ЛА, Великанова ЕА, Шишкова ДК, Шабаев АР, Кутихин АГ. Ремоделирование неоинтимы при каротидном атеросклерозе: влияние матриксных металлопротеиназ-2 и -9 и сосудистых гладкомышечных клеток различного фенотипа. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2020; 64 (4): 20–30. Bogdanov LA, Velikanova EA, Shishkova DK, Shabaev AR, Kutikhin AG. Neointimal remodeling in carotid atherosclerosis: roles of matrix metalloproteinases-2 and -9 and different phenotypes of vascular smooth muscle cells. Pathological physiology and experimental therapy. 2020; (4): 20–30. [In Russ, English abstract]. doi: 10.25557/0031-2991.2020.04.20-30.
- Human P, Bezuidenhout D, Aikawa E, Zilla P. Residual Bioprosthetic Valve Immunogenicity: Forgotten, Not Lost. Front Cardiovasc Med. 2022 Jan 4; 8: 760635. doi: 10.3389/fcvm.2021.760635.
- Marro M, Kossar AP, Xue Y, Frasca A, Levy RJ, Ferrari G. Noncalcific mechanisms of bioprosthetic structural valve degeneration. J Am Heart Assoc. 2021; 10 (3): 1–13. doi: 10.1161/JAHA.120.018921.
- 20. Шишкова ДК, Глушкова ТВ, Ефимова ОС, Попова АН, Малышева ВЮ, Колмыков РП и др. Сравнение морфологических и химических свойств сферических и игольчатых кальций-фосфатных бионов. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (1): 59–69. Shishkova DK, Glushkova TV, Efimova OS, Popova AN, Malysheva VY, Kolmykov RP et al. Morphological and Chemical Properties of Spherical and Needle Calcium Phosphate Bions. Complex Issues Cardiovasc Dis. 2019; 8 (1): 59–69. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-1-59-69.

- Abramov A, Xue Y, Zakharchenko A, Kurade M, Soni RK, Levy RJ, Ferrari G. Bioprosthetic heart valve structural degeneration associated with metabolic syndrome: Mitigation with polyoxazoline modification. Proc Natl Acad Sci USA. 2023 Jan 3; 120 (1): e2219054120. doi: 10.1073/pnas.2219054120.
- 22. Smart I, Goecke T, Ramm R, Petersen B, Lenz D, Haverich A et al. Dot blots of solubilized extracellular matrix allow quantification of human antibodies bound to epitopes present in decellularized porcine pulmonary heart valves. *Xenotransplantation*. 2021; 28 (1). doi: 10.1111/xen.12646.
- Asanov MA, Kazachek YV, Evtushenko AV, Teplova YE, Ponasenko AV. Comparison of Microflora Isolated From Peripheral Blood and Valvular Structures of the Heart in Patients With Infective Endocarditis. Acta Biomed Sci. 2022; 7 (2): 91–98. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.10.
- 24. *Mohammadi MM, Bavi O.* DNA sequencing: an overview of solid-state and biological nanopore-based methods. *Biophys Rev.* 2022; 14 (1): 99–110. doi: 10.1007/s12551-021-00857-y.
- Rovery C, Greub G, Lepidi H, Casalta JP, Habib G, Collart F, Raoult D. PCR detection of bacteria on cardiac valves of patients with treated bacterial endocarditis. J Clin Microbiol. 2005; 43 (1): 163–167. doi: 10.1128/ JCM.43.1.163-167.2005.
- 26. Mukhamadiyarov RA, Bogdanov LA, Glushkova TV, Shishkova DK, Kostyunin AE, Koshelev VA et al. Embedding and backscattered scanning electron microscopy: A detailed protocol for the whole-specimen, high-resolution analysis of cardiovascular tissues. Front Cardiovasc Med. 2021 Oct 25; 8: 73954. doi: 10.3389/ fcvm.2021.739549.
- Keklikoglou K, Arvanitidis C, Chatzigeorgiou G, Chatzinikolaou E, Karagiannidis E, Koletsa T et al. Micro-CT for biological and biomedical studies: A comparison of imaging techniques. J Imaging. 2021 Sep 1; 7 (9): 172. doi: 10.3390/jimaging7090172.
- Hamid MS, Sabbah HN, Stein PD. Vibrational analysis of bioprosthetic heart valve leaflets using numerical models: Effects of leaflet stiffening, calcification, and perforation. *Circ Res.* 1987; 61 (5): 687–694. doi: 10.1161/01. RES.61.5.687.
- 29. Claiborne TE, Sheriff J, Kuetting M, Steinseifer U, Slepian MJ, Bluestein D. In vitro evaluation of a novel hemodynamically optimized trileaflet polymeric prosthetic heart valve. J Biomech Eng. 2013 Feb; 135 (2): 021021. doi: 10.1115/1.4023235.
- Claiborne TE, Xenos M, Sheriff J, Chiu WC, Soares J, Alemu Y et al. Toward optimization of a novel trileaflet polymeric prosthetic heart valve via device thrombogenicity emulation. ASAIO J. 2013; 59 (3): 275–283. doi: 10.1097/MAT.0b013e31828e4d80.
- Xuan Y, Dvir D, Wang Z, Mizoguchi T, Ye J, Guccione JM et al. Stent and leaflet stresses in 26-mm, third-generation, balloon-expandable transcatheter aortic valve. J Thorac Cardiovasc Surg. 2019; 157 (2): 528–536. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.04.115.

- Qin T, Caballero A, Mao W, Barrett B, Kamioka N, Lerakis S, Sun W. The role of stress concentration in calcified bicuspid aortic valve. J R Soc Interface. 2020 Jun; 17 (167): 20190893. doi: 10.1098/rsif.2019.0893.
- 33. Kazik HB, Kandail HS, LaDisa JF, Lincoln J. Molecular and Mechanical Mechanisms of Calcification Pathology Induced by Bicuspid Aortic Valve Abnormalities. Front Cardiovasc Med. 2021 May 26; 8: 677977. doi: 10.3389/ fcvm.2021.677977.
- 34. Sturla F, Ronzoni M, Vitali M, Dimasi A, Vismara R, Preston-Maher G et al. Impact of different aortic valve calcification patterns on the outcome of transcatheter aortic valve implantation: A finite element study. J Biomech. 2016; 49 (12): 2520–2530. doi: 10.1016/j.jbiomech.2016.03.036.
- 35. *Weinberg EJ, Schoen FJ, Mofrad MRK.* A computational model of aging and calcification in the aortic heart valve. *PLoS One.* 2009 Jun 18; 4 (6): e5960. doi: 10.1371/journal.pone.0005960.
- Thubrikar MJ, Deck JD, Aouad J, Nolan SP. Role of mechanical stress in calcification of aortic bioprosthetic valves. J Thorac Cardiovasc Surg. 1983; 86 (1): 115– 125. doi: 10.1016/s0022-5223(19)39217-7.
- 37. Van der Valk DC, Fomina A, Uiterwijk M, Hooijmans CR, Akiva A, Kluin J et al. Calcification in Pulmonary Heart Valve Tissue Engineering: A Systematic Review and Meta-Analysis of Large-Animal Studies. JACC Basic to Transl Sci. 2023; 8 (5): 572–591. doi: 10.1016/j.jacbts.2022.09.009.
- Schoen FJ, Tsao JW, Levy RJ. Calcification of bovine pericardium used in cardiac valve bioprostheses. Am J Pathol. 1986; 123: 134–145.
- Sakaue T, Koyama T, Nakamura Y, Okamoto K, Kawashima T, Umeno T et al. Bioprosthetic Valve Deterioration: Accumulation of Circulating Proteins and Macrophages in the Valve Interstitium. JACC Basic to Transl Sci. 2023; 8 (7): 862–880. doi: 10.1016/j.jacbts.2023.01.003.
- Халивопуло ИК, Евтушенко АВ, Шабалдин АВ, Трошкинев НМ, Стасев АН, Кокорин СГ, Барбараш ЛС. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения дисфункции биологических протезов митрального клапана классическим методом и методом «протез-в-протез» с использованием propensity score matching. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023; 12 (2): 57–69. Khalivopulo IK, Evtushenko AV, Shabaldin AV, Troshkinev NM, Stasev AN, Kokorin SG, Barbarash LS. Comparison of Propensity Scores for Surgical Treatment of Bioprosthetic Mitral Valve Dysfunction Using Traditional and «Valve-in-Valve» Methods. Complex Issues Cardiovasc Dis. 2023; 12 (2): 57–69.
- 41. Федоров СА, Чигинев ВА, Журко СА, Гамзаев АБ, Медведев АП. Клинические и гемодинамические результаты использования различных моделей биологических протезов для коррекции сенильных пороков аортального клапана. Современные технологии в медицине. 2016; 8 (4): 292–296. Fedorov SA, Chigi-

nev VA, Zhurko SA, Gamzaev AB, Medvedev AP. Clinical and hemodynamic results of using different models of biological prostheses for correction of senile aortic valve malformations. *Modern Technologies in Medicine*. 2016; 8 (4): 292–296. (in Russ).

- Pestiaux C, Pyka G, Quirynen L, De Azevedo D, Vanoverschelde JL, Lengelé B et al. 3D histopathology of stenotic aortic valve cusps using ex vivo microfocus computed tomography. Front Cardiovasc Med. 2023 Apr 25; 10: 1129990. doi: 10.3389/fcvm.2023.1129990.
- 43. ExxonMobil. Datasheet. 2022 [cited 2023 Jul 19]. p. 2 ExxonMobilTM PP1014H1 Polypropylene Homopolymer. Available from: https://exxonmobilchemical.ulprospector.com/datasheet.aspx.
- 44. Finotello A, Gorla R, Brambilla N, Bedogni F, Auricchio F, Morganti S. Finite element analysis of transcatheter aortic valve implantation: Insights on the modelling of self-expandable devices. J Mech Behav Biomed Mater. 2021 Nov; 123: 104772. doi: 10.1016/j. jmbbm.2021.104772.

- Capelli C, Bosi GM, Cerri E, Nordmeyer J, Odenwald T, Bonhoeffer P et al. Patient-specific simulations of transcatheter aortic valve stent implantation. Med Biol Eng Comput [Internet]. 2012 Feb [cited 2022 Mar 16]; 50 (2): 183–192. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm. nih.gov/22286953/.
- 46. Onishchenko P, Glushkova T, Kostyunin A, Rezvova M, Akentyeva T, Barbarash L. Computer models of biomaterials used for manufacture of flap apparatus of prosthetic heart valves. Mater Sci. 2023; 0 (7): 30–39. doi: 10.31044/1684-579x-2023-0-7-30-39.
- 47. Guo S, Shi Y, Zhang H, Meng Q, Su R, Zhang J et al. Design and fabrication of a Nb/NiTi superelastic composite with high critical stress for inducing martensitic transformation and large recoverable strain for biomedical applications. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2020 Jul; 112: 110894. doi: 10.1016/j.msec.2020.110894.

Статья поступила в редакцию 19.04.2024 г. The article was submitted to the journal on 19.04.2024