

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-1-242-254

ВЛИЯНИЕ ПАТТЕРНОВ КАЛЬЦИФИКАЦИИ СТОРЧАТЫХ АППАРАТОВ НА БИОМЕХАНИКУ БИОПРОТЕЗОВ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА СЕРДЦА

П.С. Онищенко, К.Ю. Клышников, Т.В. Глушкова, А.Е. Костюнин, О.Л. Барбараш, Е.А. Овчаренко

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

Цель: на основе собственной коллекции эксплантированных биопротезов клапанов сердца выявить типичные паттерны расположения кальция и оценить их влияние на биомеханику изделия. **Материалы и методы.** В работе анализировали 33 створки биопротезов митральной позиции, которые были эксплантированы планомерно по причине развившейся структурной клапанной дегенерации. Основой для исследования стали МСКТ-изображения каждой отдельной створки, содержащие участки патологической кальцификации. Локализацию данных участков кальция определяли по проекциям сверху с использованием порогового значения 130 единиц рентгенологической плотности HU. Далее проводили кластеризацию всего набора данных по критерию количества пикселей, соответствующих кальцинированным. Были выделены три основных класса: отсутствие, слабая и выраженная кальцификация протеза. В соответствии с каждым вариантом формировали трехмерную компьютерную модель, биомеханику которой исследовали численно в серии экспериментов компьютерного моделирования методом конечных элементов. В расчет включали опорный каркас и три створки, на которые прилагали физиологические граничные условия, моделирующие давление в левом предсердии и желудочке. В исследовании оценивали максимальное главное напряжение и деформацию и эпюры их распределения. **Результаты.** Отмечено незначительное снижение средних величин напряжения и деформации в «интактной» при кальцификации двух других створок: с 0,319 до 0,303 МПа и с 0,134 до 0,130 мм/мм. Увеличение доли кальция снижало пиковые значения этих показателей: с 2,884 до 2,117 МПа и с 0,384 до 0,333 мм/мм соответственно. Выявлено совпадение паттерна кальцификации с зонами напряжения, превышавшей на 40–50% среднее значение по створке. При солокализации кластеров слабой или выраженной кальцификации на одной или двух створках наблюдали качественное изменение характера смыкания – «захлест» минерализованных на «интактные». **Выводы.** Полученные результаты указывают на взаимосвязь напряженно-деформированного состояния створок и расположения областей кальцификации. Увеличение объема кальция до 28% не оказывает существенного воздействия на средние напряжения и деформации, однако снижает их пиковые значения.

Ключевые слова: митральный клапан, биопротез клапана сердца, кальцификация, МСКТ-сегментация, кластеризация, метод конечных элементов, биомеханика.

INFLUENCE OF LEAFLET CALCIFICATION PATTERNS ON THE BIOMECHANICS OF BIOPROSTHETIC MITRAL VALVES

P.S. Onishchenko, K.Yu. Klyshnikov, T.V. Glushkova, A.E. Kostyunin, O.L. Barbarash, E.A. Ovcharenko

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

Objective: to identify characteristic patterns of calcium distribution in explanted bioprosthetic heart valves and evaluate their influence on the biomechanics of the device. **Materials and methods.** Thirty-three bioprosthetic mitral valve leaflets explanted due to structural valve degeneration were analyzed. Multislice computed tomography (MSCT) images were used to identify pathological calcification within each leaflet. Calcified regions were

Для корреспонденции: Онищенко Павел Сергеевич. Адрес: 650002, Кемерово, бульвар Академика Л.С. Барбараша, д. 6. Тел. (3842) 34-55-86, доб. 6488. E-mail: onisps@kemcardio.ru

Corresponding author: Pavel Onishchenko. Address: 6, Akademika Barbarasha bul'var, Kemerovo, 650002, Russian Federation. Phone: (3842) 34-55-86, ext. 6488. E-mail: onisps@kemcardio.ru

segmented from top-view projections using a radiographic density threshold of 130 HU. The resulting dataset was clustered according to the number of pixels representing calcified areas, yielding three distinct classes: no calcification, mild calcification, and severe calcification. For each class, a three-dimensional computational model of the bioprosthesis was constructed. Biomechanical behavior was evaluated numerically in a series of computer simulation experiments using the finite element method. Each model included the supporting frame and three valve leaflets, with physiologically relevant boundary conditions simulating pressures in the left atrium and left ventricle. The analysis assessed maximum principal stress, strain, and their spatial distribution across the prosthesis. **Results.** Calcification of one or two valve leaflets resulted in a slight reduction in the average stress and strain values of the intact leaflet – from 0.319 to 0.303 MPa and from 0.134 to 0.130 mm/mm, respectively. Increased calcium content also lowered the peak stress and strain values, from 2.884 to 2.117 MPa and from 0.384 to 0.333 mm/mm. A clear relationship was observed between calcification pattern and local stress concentrations, which exceeded the leaflet’s mean stress values by 40–50%. Co-localization of mild or severe calcification clusters on one or two leaflets produced qualitative alterations in the closure mechanism, including «overlap» of mineralized leaflets over adjacent intact ones. **Conclusion.** The findings demonstrate a relationship between the stress–strain behavior of bioprosthetic valve leaflets and the spatial pattern of calcification. While an increase in calcium volume up to 28% does not substantially affect mean stress or strain values, it significantly reduces their peak values.

Keywords: mitral valve, bioprosthetic heart valve, calcification, MSCT segmentation, clustering, finite element method, biomechanics.

ВВЕДЕНИЕ

В России в 2022 г. хирургически имплантировано 2526 [1], а малоинвазивно – более 1600 [2] биологических протезов клапанов сердца (биопротезов). В отличие от заместителей механического типа такой вид не требует длительного приема антикоагулянтных препаратов и обеспечивает гемодинамику, схожую с нативными клапанами. Однако согласно литературным данным, в течение 10–15 лет ввиду структурной клапанной дегенерации (СКД) более половины биопротезов потребуют замены – репротезирования [3]. Основной причиной СКД является кальцификация створчатого аппарата [4, 5]. Этот процесс характеризуется прогрессирующим накоплением кальция в тканях протеза с последующим снижением эластичности и функциональной подвижности створок.

Однако несмотря на разностороннее изучение данного вопроса, общего мнения о первопрочине кальцификации нет. Некоторые из существующих работ подчеркивают отсутствие четкого понимания механизмов [6]. Часть исследований рассматривает иммунный ответ – реакцию организма на остаточные клетки животного [7] или фиксирующую и стабилизирующую обработку материала [8]. А. Sinusas [9] утверждает, что кроме дизайна створчатого аппарата и воздействия кровотока механические напряжения оказывают значительное влияние на развитие СКД. Инструментарий изучения причин данного состояния постоянно расширяется и на сегодняшний день включает даже методы численного моделирования – как источника знаний о напряженно-деформированном состоянии материалов и компонентов биопротеза [10–14]. Так, в работе Т. Qin (2020) изучают кальцификацию на примере 3D-моделей шести пациент-специфичных геометрий двустворчатых аортальных

клапанов [14]. Авторы применяют метод конечных элементов (МКЭ) для оценки биомеханики створчатого аппарата с учетом наличия кальциевых депозитов на поверхности створок. Полученные результаты указывают на прямую связь зон высоких напряжений и локализацию развития кальцификации. С другой стороны, А. Arzani (2017) на модели нативного аортального клапана показал ранее влияние растяжения створок на направление распространения и интенсивность минерализации [15]. Эта работа выдвинула предположение, что рост таких патологических областей будет начинаться от мест прикрепления створки с центростремительным ростом из-за разницы в жесткости кальция и окружающих тканей.

В целом все описанные результаты не позволяют сформировать единого, пусть и мультифакторного, мнения о первопрочине и механизмах распространения кальцификации. Поэтому настоящая работа демонстрирует попытку установления взаимосвязи областей минерализации с механическим напряжением на основе собственной коллекции эксплантированных биопротезов митральной позиции и численного анализа их биомеханики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования стали ксеноперикардальные протезы клапана сердца «ЮниЛайн» (АО «НеоКор», Россия), которые были эксплантированы в плановом порядке по причине структурной клапанной дегенерации (СКД). Клинической базой исследования являлось хирургическое отделение НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (г. Кемерово). Всего, таким образом, в период 2015–2024 гг. в коллекцию попали 11 биопротезов митральной позиции – без выбраковки или исключения из исследования. Показатели срока

функционирования (лет) для выборки: медиана 5,33 (межквартильный диапазон: 0,96–9,62), с минимальным значением 0,50 и максимальным – 13,33.

Все биопротезы из коллекции сканировали с использованием клинического МСКТ, обеспечивающим достаточную визуализацию участков кальция на установке LightSpeed™ VCT 64 (General Electric, США). Образцы размещали на ровной поверхности, ориентируя комиссуральные стойки кверху. Параметры томографического исследования включали: напряжение трубки – 120 кВ, ток – 160 мА, время оборота – 0,9 с, длительность сканирования – 6,8 с, скорость движения стола – 39,37 мм/об. Реконструкцию данных выполняли с толщиной среза 0,625 мм, а формирование снимков осуществляли с использованием стандартного ядра. Из МСКТ-снимков биопротезов были получены проекции максимальной интенсивности с видом сверху – MIP (Maximum Intensity Projection). После чего из каждого такого изображения протеза вручную извлекали три створки и ориентировали в единую позицию для дальнейшей кластеризации (рис. 1). Таким образом, был получен набор из 33 створок.

После этого полученный набор створок анализировали в два последовательных этапа: выделяли типичные варианты кальцификации (осуществляли кластеризацию) и проводили численное моделирование напряженно-деформированного состояния на основании данных вариантов.

Кластеры кальцификации

Кластеризацию полученных створок осуществляли по количеству пикселей, соответствующих кальцинированным. Согласно литературным данным, области патологической минерализации соответствуют рентгенологической плотности в 130 ед. в шкале Хаунсфилда [16, 17] для изображений в 8 битах градаций серого (от 0 до 255 интенсивности серого). После оценки данного показателя – количества пикселей для всех 33 створок вычисляли медиану и квартили, характерные для настоящей выборки.

На основании данных показателей выделяли три группы изображений.

Численное моделирование

После получения данных кластеров переходили к оценке биомеханики с использованием МКЭ в среде инженерного анализа Abaqus (Dassault Systemes, Франция) на основе решателя Explicit. Трехмерная компьютерная модель протеза состояла из трех створок и двухкомпонентного опорного каркаса, включающего в себя полипропиленовый и никелид титановый компоненты. Модели материалов для задания свойств данных элементов в исследовании были получены из документации производителя [18] и литературных источников [19, 20]. Объединение всех элементов протеза в единую сборку осуществляли путем попарного соединения, принцип которого мы ранее описывали в статье [21]. Граничные условия, приложенные к створчатым аппаратам, соответствовали нормотензивному давлению [22] при частоте «сердечных сокращений» 70 ударов в минуту (рис. 2).

Полученную трехмерную модель модифицировали в соответствии с результатами кластеризации (I этап исследования). Для этого на створки протеза накладывали изображения кальциевых участков каждого кластера с приданием соответствующих свойств элементам расчетной сетки по данным литературы [19]. Неизмененный материал (без кальция) моделировали как ксеноперикардальную ткань крупного рогатого скота, стабилизированную диглицидиловым эфиром этиленгликоля, применяемую для производства протезов. Механические свойства и их применение для МКЭ-моделирования описаны нами в литературе по результатам собственных исследований [23]. Взаимодействие между створками задавали как линейный мягкий контакт («Linear pressure-overclosure») с жесткостью 0,2 в нормальном направлении и кулоновским трением с коэффициентом 0,2 в тангенциальном. В ходе численного моделирования анализировали максимальное главное

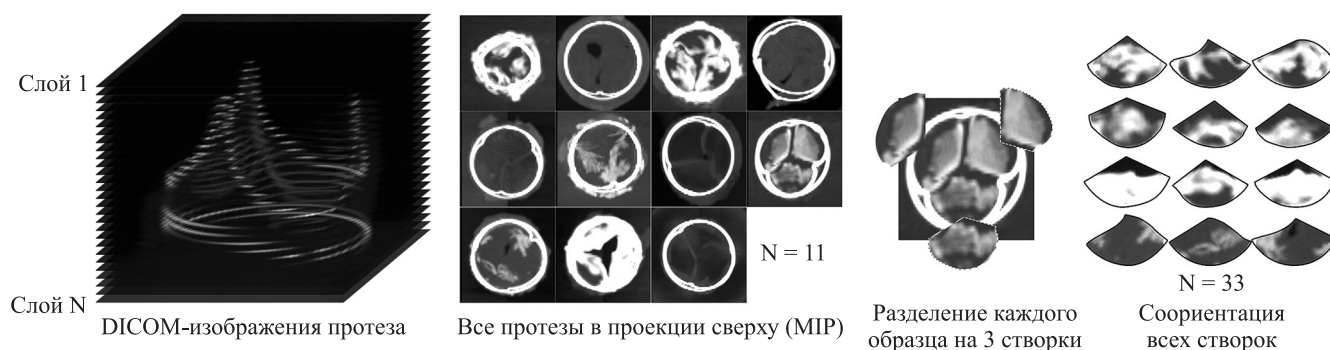


Рис. 1. Дизайн обработки DICOM-изображений для кластеризации интенсивности кальцификации

Fig. 1. DICOM image processing design for calcification intensity clustering

напряжение (Maximum principle stress – S) и деформацию материала (Maximum principle strain – LE).

Статистическая обработка

В работе использовали описательные методы статистики: все количественные данные представляли как среднее и стандартное отклонение или медиана, 25-й и 75-й процентиля, минимум и максимум. Вычисление данных характеристик осуществляли с использованием встроенных функций пакета numpy (версия 1.24.4) на языке программирования Python 3.9.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Кластеры кальцификации

В ходе кластеризации были выделены три кластера (рис. 3, а): отсутствие кальцификации – для изображений с количеством пикселей ниже медианы (≤ 6 пикселей); слабая – количество пикселей между медианой и третьим квартилем (6–473 пикселей); и выраженная – равным или превышающим третий квартиль (≥ 473 пикселей). Полученные типичные варианты распределения кальция были условно обозначены как 0, 1, 2 соответственно. Для численного моделирования кальцинированными считали участки створок с высокой степенью минерализации (кластеры 1 и 2), что соответствовало значениям вероятности более 50% (рис. 3, б).

Для оценки качества кластеризации использовали коэффициент силуэта [24], который продемонстрировал значение 0,44, что свидетельствует об умеренной, но приемлемой разделимости трех выделенных

групп (отсутствие, слабая и выраженная кальцификация).

Численное моделирование

Полученные на предыдущем этапе кластеры перенесли в модель митрального протеза. Каждая такая модель была пронумерована триплетом, обозначающим расположение кластера в створке модели (рис. 4, а). Таким образом, было получено 10 уникальных вариантов расположения: 0-0-0, 0-0-1, 0-0-2, 0-1-1, 0-1-2, 0-2-2, 1-1-1, 1-1-2, 1-2-2, 2-2-2, где 0 – створка без кальция, 1 – первый кластер, а 2 – второй кластер (рис. 4, б).

В качестве начального состояния выбирали результаты «интактного» биопротеза, все створки которого не содержали кальция (триплет 0-0-0) (рис. 5).

Результаты численного моделирования продемонстрировали локально высокие пиковые значения максимального главного напряжения $S = 2,884$ МПа и деформации материала $LE = 0,385$ мм/мм, расположенные в зоне комиссуральных стоек у пришивного края. В куполе створки амплитуды не превышали $S = 0,500$ МПа и $LE = 0,160$ мм/мм. Отмечено скручивание створчатого аппарата в центральной зоне, т. е. качественное соответствие с данными натуральных экспериментов [25] схожих протезов аортальной позиции.

Последующее добавление в модель кластеров кальцификации можно представить как прогрессирующий стеноз клапана – от незначительных включений (0-0-1) до полного поражения (2-2-2). Результаты показаны на рис. 6.

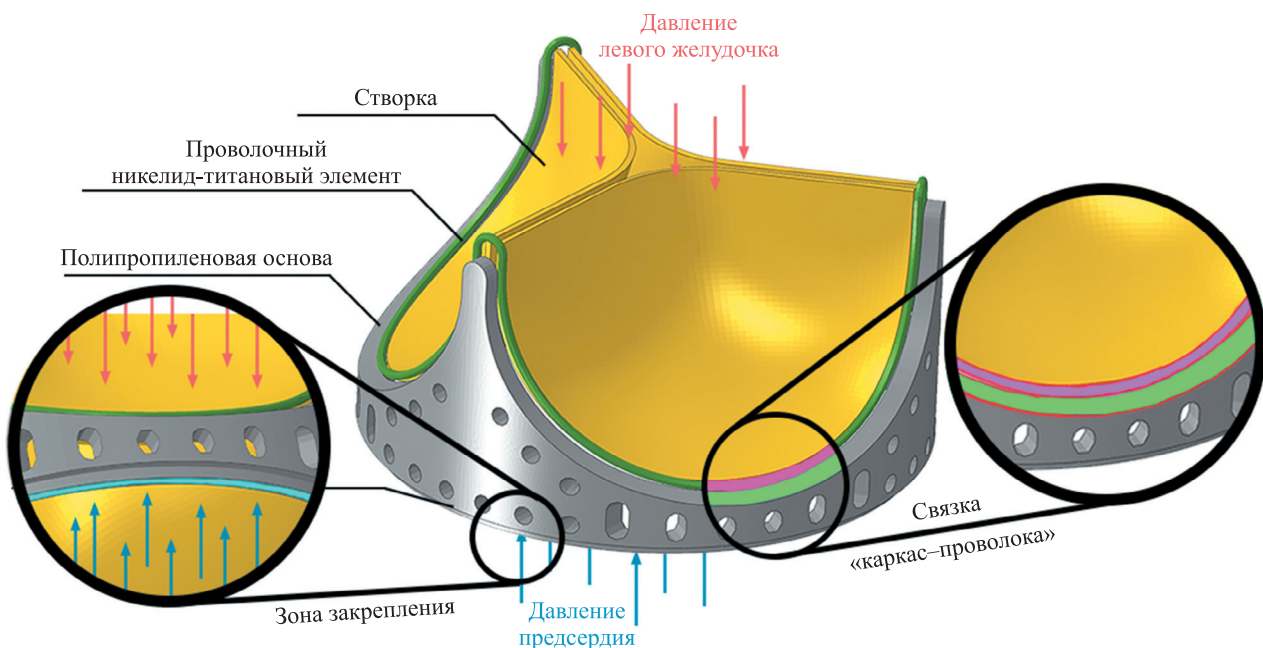


Рис. 2. Визуализация модели численного расчета с указанием зон применения граничных условий

Fig. 2. Visualization of the numerical computation model with indicated boundary condition regions

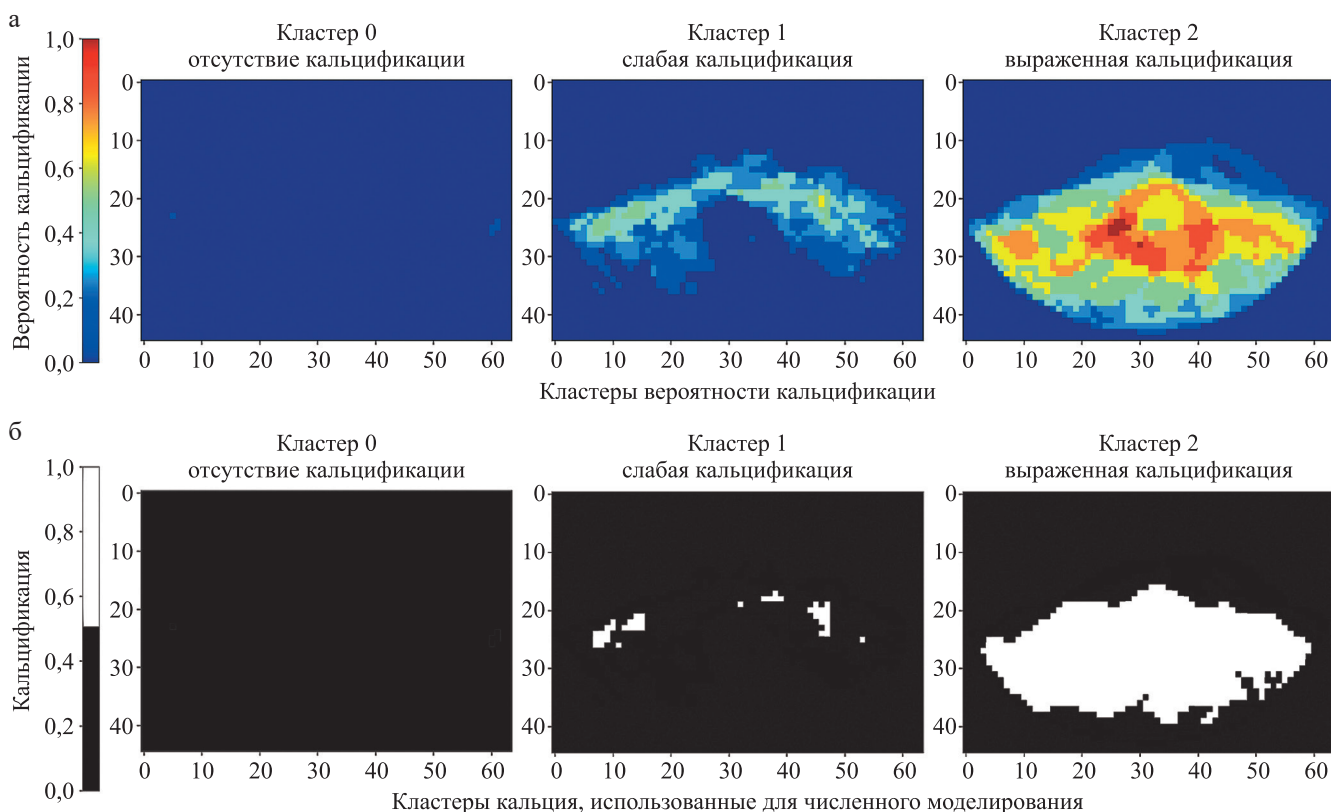


Рис. 3. Результаты обработки створок эксplantированных протезов: а – полученные кластеры кальцификации; б – кластеры с вероятностью кальцификации [0,5–1] (доли)

Fig. 3. Results of explanted prosthetic valve processing: а – calcification clusters obtained; б – clusters with calcification probability of [0.5–1] (fractions)

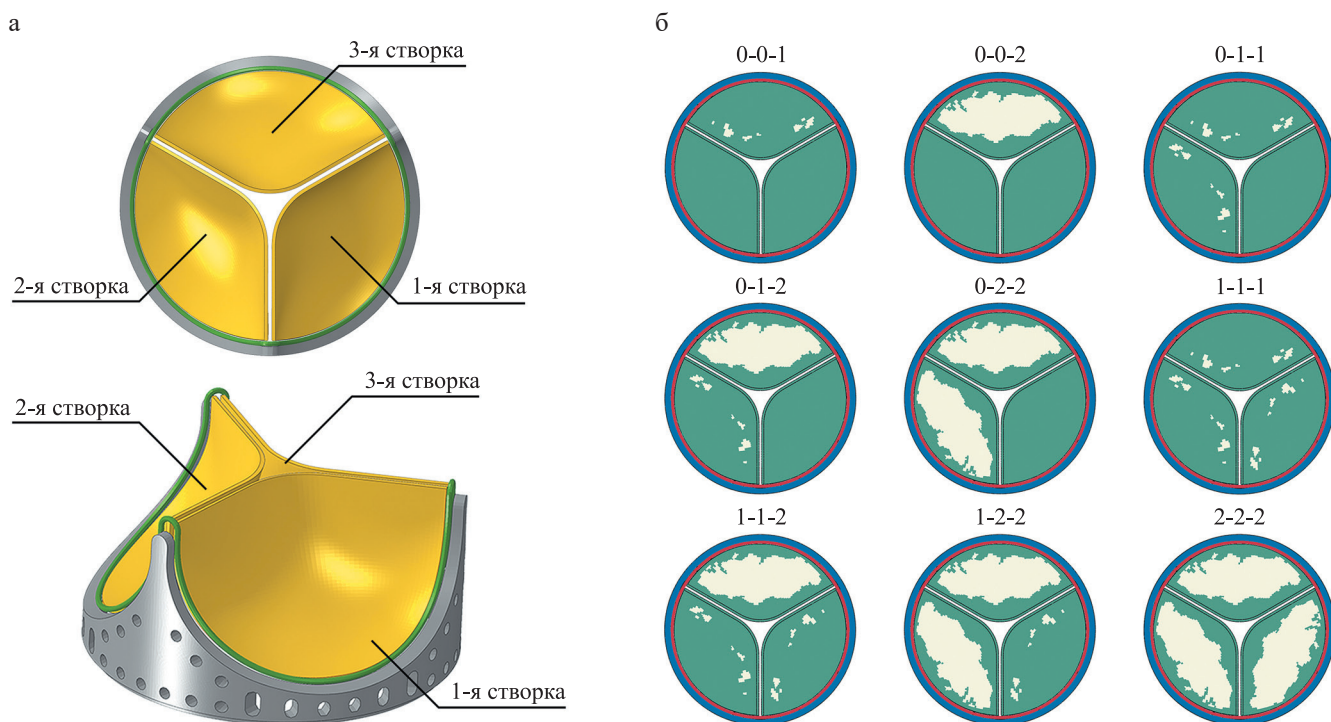


Рис. 4. Принцип формирования номера триплетов: а – порядковый номер створок модели; б – наложение кластеров на модель створки

Fig. 4. Principle of forming the triplet number: а – serial numbering of valve leaflet models; б – superposition of calcification clusters onto the leaflet model

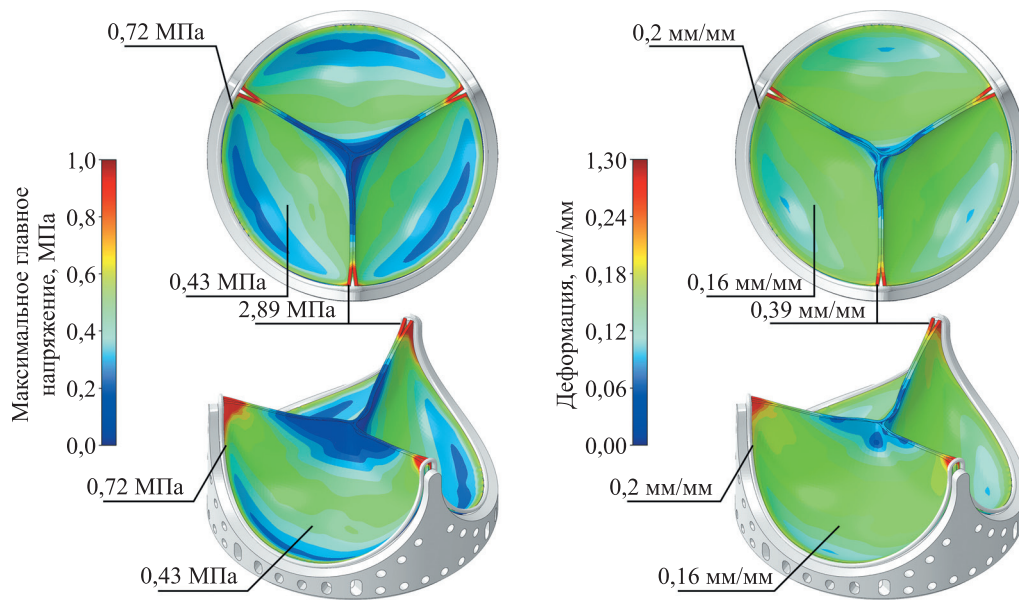


Рис. 5. Результаты численного моделирования «интактного» протеза

Fig. 5. Results of numerical simulation performed for the intact prosthesis

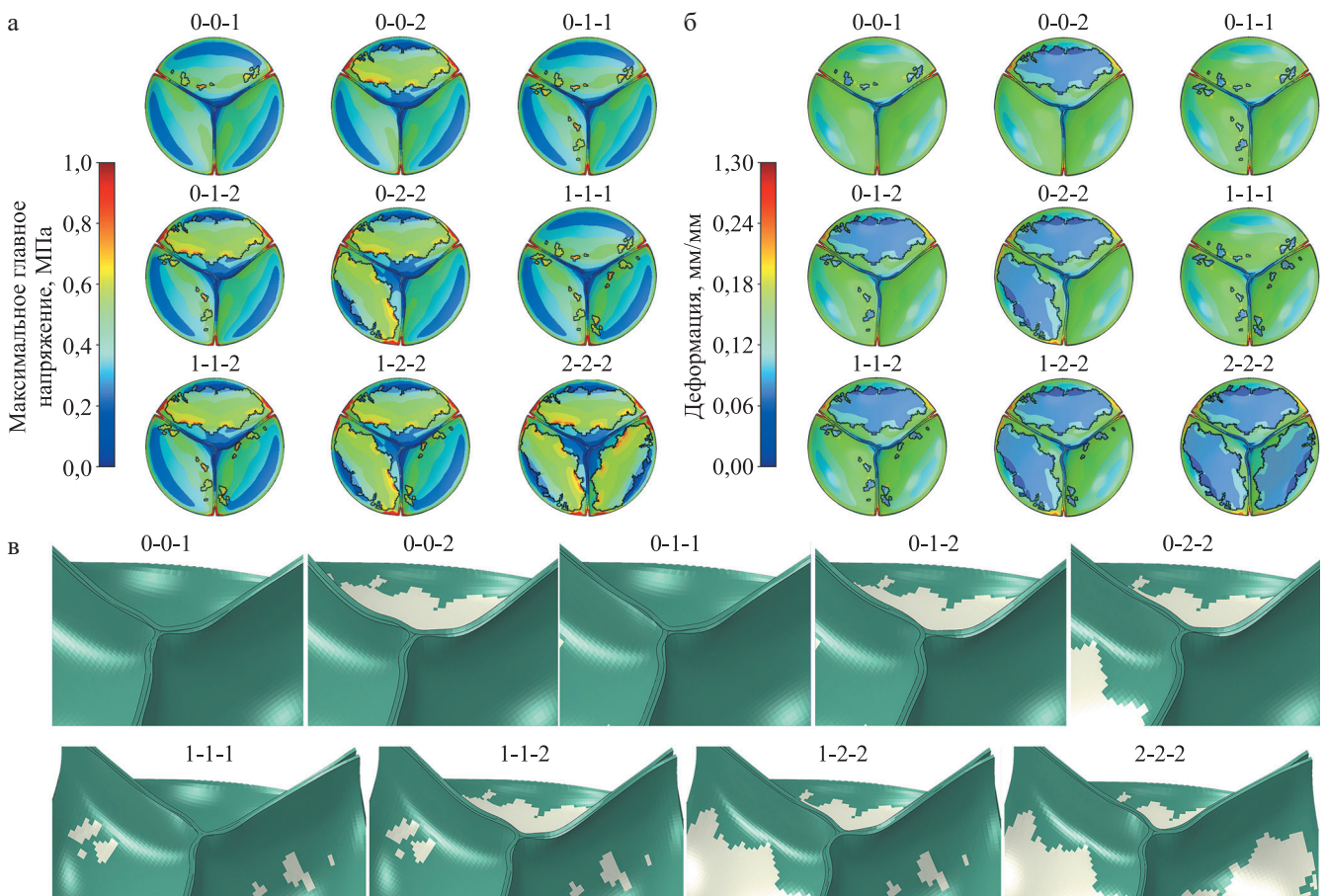


Рис. 6. Результаты численного моделирования наложения кластеров кальциевых депозитов, представленные эпюрами в виде сверху (а – максимального главного напряжения (МПа); б – деформации (мм/мм), черной линией отмечены контуры кластеров кальция); в – увеличенные зоны смыкания створок в изометрическом представлении (зеленый цвет – биоматериал, белый – зоны минерализации)

Fig. 6. Results of numerical modeling of calcium deposit clusters. Top-view contour plots show (a – maximum principal stress (MPa) and б – strain (mm/mm), the contours of calcium clusters are outlined in black); в – enlarged isometric views of the valve closure region, where green indicates the bioprosthesis material and white denotes mineralized areas

Численный анализ протезов (рис. 6, а, б) показал, что включение второго кластера (триплеты 0-0-2, 0-1-2, 0-2-2, 1-1-2, 1-2-2, 2-2-2) приносило в область пришивного края створок зоны повышенных напряжений и деформаций, которые отсутствуют в «интактном» случае, приводя к увеличению до $S = 2,035\text{--}2,812$ МПа (+283–391%) и $LE = 0,327\text{--}0,384$ мм/мм (+161–189%). Добавление первого кластера (триплеты 0-0-1, 0-1-1, 0-1-2, 1-1-1, 1-1-2, 1-2-2) не оказывало такого воздействия.

Отличительны локальные повышения пиковых напряжений в зонах минерализации у первого кластера (триплеты 0-0-1, 0-1-1, 0-1-2, 1-1-1, 1-1-2, 1-2-2) $S = 1,175$ МПа (+276%) и второго кластера $S = 1,193$ МПа (+280%) по сравнению с «интактной» моделью в схожей зоне ($S = 0,426$ МПа). Кроме того, отмечали снижение максимальных деформаций $LE = 0,108\text{--}0,117$ мм/мм (падение на 32–26%) для обоих кластеров.

Качественный анализ запирания показал изменения в распределении как полей максимального главного напряжения, так и полей деформации. В случаях, когда в модели присутствует только первый или второй кластер на третьей створке (рис. 6, в: 0-0-1 и 0-0-2, см. табл. 4), ввиду снижения средних значений деформации $LE = 0,132 \pm 0,039$ мм/мм и $LE =$

$0,120 \pm 0,046$ мм/мм по сравнению с «интактной» моделью $LE = 0,134 \pm 0,037$ мм/мм происходит «захлестывание» пораженных створок. Такой же эффект наблюдается и при незатронутой одной створке (рис. 6, в – 0-1-1 и 0-2-2). Отличительным является модель 0-1-2, в которой присутствуют все три варианта кластеров. Вторая и третья створки имеют ровную границу смыкания, без образования закручивания, однако первая – «интактная» – створка оказывается самой «подмятой». Это свидетельствует о том, что наличие кальцификации даже на одной из створок (кластеры 1 или 2) изменяло поведение всего клапана, приводя к «захлестыванию» или «подмятию» створок 0-го кластера в зоне смыкания. В противоположном случае, при поражении всех компонентов (рис. 6, в – 1-1-1, 1-1-2, 1-2-2 и 2-2-2), протез имеет симметричную картину запирания без «захлестывания» одной из створок на другие.

Следующим этапом исследования оценивали то, как влияет прогрессирующая кальцификация (т. е. увеличение общей доли «твердых» включений до 42% от объема створки при 2-2-2) на пиковые и средние значения максимальных главных напряжений и деформации. Результаты продемонстрированы на рис. 7.

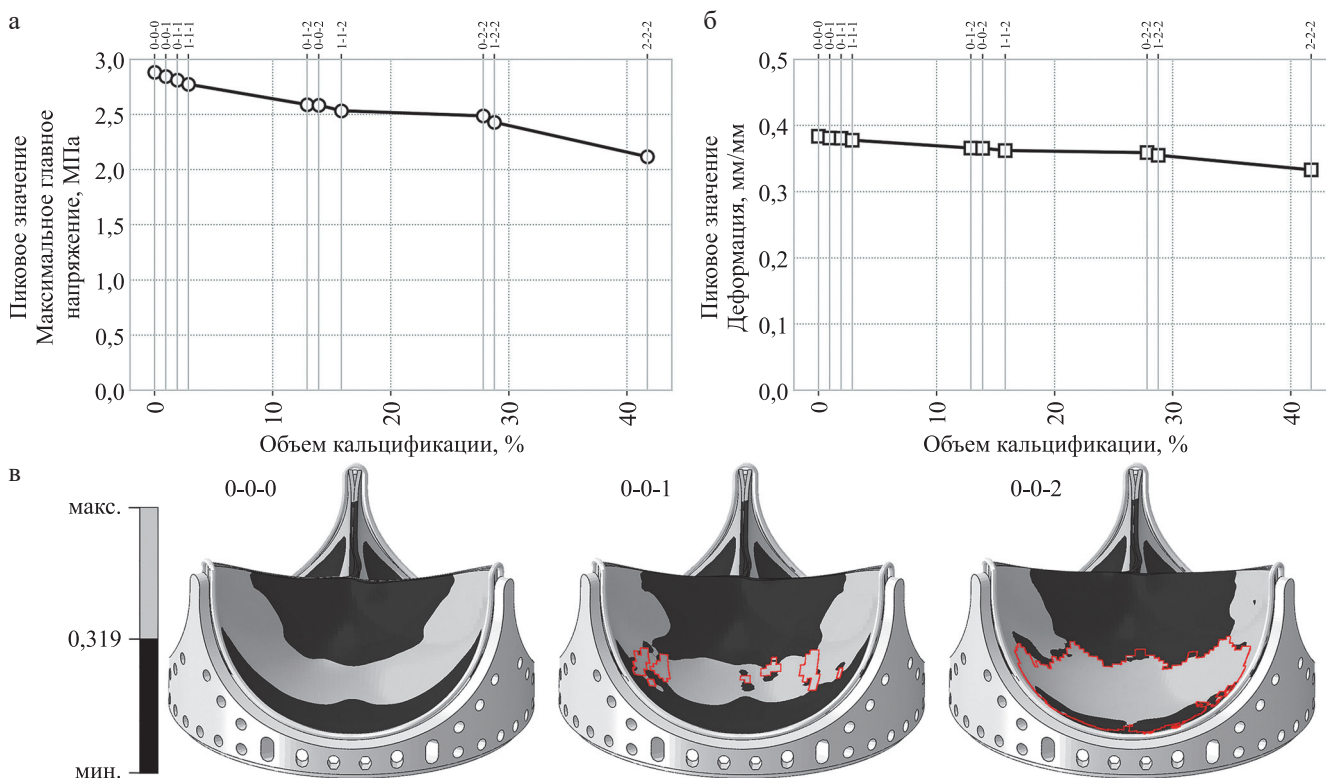


Рис. 7. Оценка изменения пиковых значений (а – максимального главного напряжения (S), МПа; б – деформации (LE), мм/мм); в – бинарное представление зоны повышенного риска кальцификации. Красным выделены границы кластеров кальцификации

Fig. 7. Assessment of changes in peak values (a – maximum principal stress (S), МПа; б – strain (LE), мм/мм); в – binary map of zones with increased risk of calcification, with calcification cluster boundaries highlighted in red

На представленном изображении (рис. 7) показано, что по мере нарастания степени кальцификации митрального клапана происходили два взаимосвязанных эффекта. Во-первых, пиковые значения максимального главного напряжения продемонстрировали четко выраженное монотонное снижение (рис. 7, а, см. табл. 3, 5): от $S = 2,884$ МПа в «интактном» клапане (рис. 5, 0-0-0) до $S = 2,774$ МПа ($-3,8\%$) в модели с 1 кластером на каждой створке (рис. 6, а, 1-1-1, табл. 5) и до $S = 2,117$ МПа ($-26,6\%$) в случае 2-2-2 (рис. 6, а, 2-2-2, табл. 5). При этом деформация (рис. 7, б, см. табл. 4, 6) с $LE = 0,384$ мм/мм так же снижалась до $LE = 0,378$ мм/мм ($-1,6\%$) в случае 1-1-1 и до $LE = 0,333$ мм/мм ($-13,3\%$) для 2-2-2. Примечательно, что эти пиковые значения были локализованы в области комиссуральных стоек по пришивному краю (рис. 6, а).

Оценивая различия напряженно-деформированного состояния, следует отметить, что 1-й кластер всегда демонстрировал большие средние значения как по максимальному главному напряжению (табл. 5) $S = 0,621$ МПа, так и по деформации (табл. 6) $LE = 0,06$ мм/мм, чем второй: $S = 0,514$ МПа и $LE = 0,050$ мм/мм. В целом примечательно, что с ростом объема кальцификации происходило общее увеличение средних значений и стандартных отклонений максимального главного напряжения (см. табл. 3) и деформации (см. табл. 4): с $S = 0,319$ МПа для «интактного» протеза до $S = 0,360$ МПа для случая полной минерализации протеза.

Во-вторых, солокализация кальцификации оказала влияние на незатронутые соседние створки (табл. 1, триплеты 0-0-1, 0-0-2, 0-1-1, 0-1-2 и 0-2-2). По сравнению с «интактной» моделью наблюдалась тенденция снижения максимальных главных напряжений как пиковых (с $S = 2,884$ МПа на $22,3\%$), так и средних значений (с $S = 0,319$ МПа на 5%). При этом средние значения напряжения во всей створке при наличии только 1 кластера (табл. 1, триплеты 0-0-1 и 0-1-1) незначительно увеличились на $0,6-0,9\%$, а при наличии только второго (0-0-2 и 0-2-2) – упало на $2,2-5\%$. При солокализации кластеров обоих типов наблюдали схожие эффекты: $-1,9\%$ (табл. 1, вариант 0-1-2).

Сравнивая деформацию, в «интактной» модели наблюдали пиковые значения $LE = 0,384$ мм/мм и средние $LE = 0,134$ мм/мм. В общем, наличие кальция снижало пиковые деформации (рис. 7, б, табл. 2, табл. 6): 1-й кластер оказал незначительное воздействие: $-0,8\%$ и $-3,9\%$ в триплетях 0-0-1 и 0-1-1, в то время как 2-й кластер (триплеты 0-0-2 и 0-2-2) умеренно ужесточил створку, понизив деформацию на $-5,0\%$ и $-10,9\%$. Комбинация кластеров имела схожий с 0-0-2 эффект – снижение на $5,5\%$. В средних значениях 1-й кластер не вносил изменений, тогда как 2-й кластер (триплет 0-0-2 и 0-2-2) и комбинация (триплет 0-1-2) снижали их на $1,5\%$ для всех, кроме 0-2-2 ($-3,0\%$).

Таблица 1

Изменение максимального главного напряжения (S) в створках 0-го кластера в сравнении с «интактной» моделью

Changes in maximum principal stress (S) in leaflets of Cluster 0 compared with the intact model

№ модели	Пиковое значение, МПа (изменение)	Среднее значение, МПа (изменение)
0-0-0	2,884	0,319
0-0-1	2,845 ($-1,4\%$)	0,321 ($+0,6\%$)
0-0-2	2,570 ($-10,9\%$)	0,312 ($-2,2\%$)
0-1-1	2,632 ($-8,7\%$)	0,322 ($+0,9\%$)
0-1-2	2,536 ($-12,1\%$)	0,313 ($-1,9\%$)
0-2-2	2,242 ($-22,3\%$)	0,303 ($-5,0\%$)

Таблица 2

Изменение деформации (LE) в створках 0-го кластера в сравнении с «интактной» моделью

Changes in strain (LE) in leaflets of Cluster 0 compared with the intact model

№ модели	Пиковое значение, мм/мм (изменение)	Среднее значение, мм/мм (изменение)
0-0-0	0,384	0,134
0-0-1	0,381 ($-0,8\%$)	0,134 (0%)
0-0-2	0,365 ($-5,0\%$)	0,132 ($-1,5\%$)
0-1-1	0,369 ($-3,9\%$)	0,134 (0%)
0-1-2	0,363 ($-5,5\%$)	0,132 ($-1,5\%$)
0-2-2	0,342 ($-10,9\%$)	0,130 ($-3,0\%$)

Таблица 3

**Статистическая обработка максимального главного напряжения (МПа, S) в целом по модели.
Отрицательные значения – напряжения сжатия**
**Statistical analysis of the maximum principal stress (MPa, S) for the model as a whole.
Negative values indicate compressive stress**

Модель	Сред.	Ст. откл.	Мин.	Q25%	Q50%	Q75%	Макс.
0-0-0	0,319	0,178	-0,123	0,193	0,325	0,439	2,884
0-0-1	0,321	0,194	-0,131	0,191	0,318	0,442	2,845
0-0-2	0,335	0,202	-0,136	0,191	0,334	0,455	2,585
0-1-1	0,322	0,197	-0,133	0,189	0,312	0,444	2,812
0-1-2	0,332	0,198	-0,136	0,189	0,325	0,455	2,590
0-2-2	0,348	0,213	-0,138	0,185	0,344	0,482	2,487
1-1-1	0,322	0,200	-0,137	0,187	0,306	0,446	2,774
1-1-2	0,335	0,208	-0,140	0,186	0,320	0,469	2,534
1-2-2	0,348	0,216	-0,142	0,182	0,336	0,490	2,429
2-2-2	0,360	0,223	-0,142	0,176	0,361	0,524	2,117

Таблица 4

Статистическая обработка деформации (мм/мм, LE) в целом по модели
Statistical analysis of strain (mm/mm, LE) for the model as a whole

Модель	Сред.	Ст. откл.	Мин.	Q25%	Q50%	Q75%	Макс.
0-0-0	0,134	0,037	0,004	0,105	0,141	0,162	0,385
0-0-1	0,132	0,039	0,007	0,103	0,138	0,163	0,381
0-0-2	0,120	0,046	0,007	0,086	0,126	0,158	0,366
0-1-1	0,131	0,040	0,003	0,101	0,136	0,162	0,381
0-1-2	0,121	0,045	0,007	0,089	0,126	0,157	0,366
0-2-2	0,106	0,050	0,007	0,059	0,107	0,149	0,359
1-1-1	0,130	0,041	0,005	0,099	0,133	0,162	0,378
1-1-2	0,117	0,047	0,007	0,082	0,121	0,155	0,362
1-2-2	0,105	0,050	0,007	0,059	0,104	0,146	0,355
2-2-2	0,093	0,050	0,008	0,051	0,079	0,134	0,333

Таблица 5

Статистическая обработка максимального главного напряжения (МПа, S) с разбиением на кластеры. Отрицательные значения – напряжения сжатия
**Statistical analysis of maximum principal stress (MPa, S) stratified by clusters.
Negative values indicate compressive stress**

Модель	№ кластера	Сред.	Ст. откл.	Мин.	Q25%	Q50%	Q75%	Макс.
0-0-0	0	0,319	0,178	-0,123	0,193	0,325	0,439	2,884
0-0-1	0	0,321	0,190	-0,131	0,193	0,326	0,441	2,845
	1	0,322	0,201	-0,130	0,188	0,305	0,445	2,807
0-0-2	0	0,312	0,182	-0,136	0,190	0,317	0,431	2,570
	2	0,380	0,231	-0,136	0,193	0,381	0,541	2,585
0-1-1	0	0,321	0,190	-0,130	0,192	0,326	0,443	2,632
	1	0,322	0,200	-0,133	0,187	0,306	0,446	2,812
0-1-2	0	0,313	0,173	-0,136	0,190	0,318	0,434	2,536
	1	0,311	0,189	-0,131	0,183	0,295	0,429	2,422
	2	0,380	0,232	-0,136	0,193	0,383	0,543	2,590
0-2-2	0	0,303	0,173	-0,137	0,186	0,308	0,419	2,242
	2	0,370	0,227	-0,138	0,185	0,372	0,534	2,487
1-1-1	1	0,322	0,200	-0,137	0,187	0,306	0,446	2,774
1-1-2	1	0,314	0,192	-0,140	0,183	0,298	0,433	2,486
	2	0,379	0,231	-0,136	0,192	0,381	0,542	2,534
1-2-2	1	0,301	0,180	-0,142	0,180	0,286	0,413	2,166
	2	0,371	0,228	-0,138	0,185	0,372	0,535	2,429
2-2-2	2	0,360	0,223	-0,142	0,176	0,361	0,524	2,117

Таблица 6

Статистическая обработка деформации (мм/мм, LE) с разбиением на кластеры
Statistical analysis of strain (mm/mm, LE) stratified by clusters

Модель	№ кластера	Сред.	Ст. откл.	Мин.	Q25%	Q50%	Q75%	Макс.
0-0-0	0	0,134	0,037	0,004	0,105	0,141	0,162	0,384
0-0-1	0	0,134	0,039	0,007	0,104	0,140	0,163	0,381
	1	0,130	0,041	0,014	0,100	0,134	0,161	0,381
0-0-2	0	0,132	0,038	0,014	0,103	0,138	0,161	0,365
	2	0,097	0,052	0,007	0,053	0,084	0,139	0,366
0-1-1	0	0,134	0,039	0,012	0,104	0,141	0,163	0,369
	1	0,130	0,041	0,003	0,099	0,134	0,161	0,381
0-1-2	0	0,132	0,037	0,015	0,104	0,138	0,161	0,363
	1	0,127	0,039	0,025	0,097	0,130	0,158	0,354
	2	0,097	0,052	0,007	0,053	0,084	0,140	0,366
0-2-2	0	0,130	0,037	0,029	0,101	0,136	0,158	0,342
	2	0,095	0,051	0,007	0,052	0,082	0,137	0,359
1-1-1	1	0,130	0,041	0,005	0,099	0,133	0,162	0,378
1-1-2	1	0,128	0,040	0,007	0,098	0,131	0,159	0,360
	2	0,097	0,052	0,007	0,053	0,084	0,139	0,362
1-2-2	1	0,125	0,038	0,025	0,097	0,127	0,156	0,337
	2	0,095	0,051	0,007	0,052	0,081	0,137	0,355

При качественном анализе эпюр напряженно-деформированного состояния показано, что в «интактном» протезе вдоль купола створки присутствовала зона высоких напряжений – $S = 0,44–0,48$ МПа, которые превышали среднее значение всей модели (0,319 МПа) (рис. 7, в). Данная зона совпадала с расположением 1-го кластера, который условно считали начальной стадией кальцификации в случае нашей выборки. Эта область в куполе на 40–50% больше среднего значения напряжения во всей створке «интактной» модели ($S = 0,319$ МПа, см. табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты численного моделирования «интактного» варианта показали известную для биопротезов картину распределения напряжений [26, 27]. Получены максимальные значения главного напряжения 2,885 МПа и деформации 0,385 мм/мм в зоне комиссуральных стоек и более низкие – 0,450 МПа и 0,145 мм/мм – в куполе створок соответственно. В работе M. Nestola [28] проведен анализ потока несжимаемой жидкости методом симуляции взаимодействия «жидкость–тело» (Fluid-Structure Interaction – FSI) через аортальный биопротез. В исследовании был сделан вывод, что зоны наибольшего напряжения локализованы вблизи границ створок и комиссур, что совпадает с областями пиковых механических напряжений в представленной нами МКЭ-модели. Таким образом, несмотря на различие методик, оба подхода указывают на концентрацию нагрузок в области комиссуральных стоек. Повышенные напряжения (до 2,885 МПа) в этих зонах определены натяжением материала клапана при его

закрытии и количественно совпадают с другими данными литературы: 2,087–2,500 МПа [29–31].

Последовательное включение кластеров в модель продемонстрировало, что за счет увеличения объема (до 42%) минеральных включений прогрессирующая кальцификация увеличила жесткость створок, т. е. снизила их деформацию (падение на 11% при сравнении моделей 0-0-0 и 2-2-2). При этом отмечали снижение пиковых значений максимальных главных напряжений в створках, не затронутых кальцификацией, при росте средних значений в случаях солокализации с 1-м кластером, что не наблюдали для 2-го кластера и комбинированной модели 0-1-2. С прогрессированием минерализации створчатого аппарата происходило уменьшение деформации – от 0,384 до 0,333 мм/мм (–13,3%). Такой эффект потенциально может привести к росту постнагрузки на миокард и риску гипертрофии левого желудочка при длительной эксплуатации протеза с СКД [32, 33]. Данные работы связывают снижение подвижности кальцинированного створчатого аппарата и развитие стеноза с повышением среднедиастолического градиента давления и изменением характера гемодинамики. Это также подтверждено публикацией [34], в которой авторы рассматривали гемодинамику митрального клапана и показали, что жесткие включения усиливают локальные гидродинамические напряжения, способствуя регургитации и турбулентности потока.

В настоящем исследовании выявлены различия в распределении механических напряжений в протезе при наличии кальциевых депозитов разной степени выраженности. Это согласуется с выводами исследования T. Qin [14], где на примере аортального клапана

на было показано, что локальные участки перепада значений механических напряжений на биопротезах сердца выступают потенциальными инициаторами последующего роста кальциевых отложений, что создает порочный круг дегградации материала биопротеза. Исследования МКЭ-моделирования кальцинированных створок демонстрируют аналогичные паттерны – механическое напряжение играет ключевую роль в инициации и распространении кальцификации [14, 35]. В частности, работа А. Arzani [15], посвященная моделированию функционирования нативного аортального клапана и прогнозированию распространения кальцификации. Результаты данной работы показывали, что накопление кальция может быть инициировано и прогрессировать в зонах повышенных окружных деформаций, что хорошо соотносится с выявленными нами результатами: максимальные главные напряжения были сосредоточены вокруг границ кальциевых отложений в зоне пришивного края.

Кроме того, данные свидетельствовали о том, что хотя кальцификация снижала пиковые механические нагрузки на ткань, она одновременно изменяла характер смыкания в центральной зоне с формированием «захлестывания» кальцинированных створок на «интактные», что может быть ассоциировано с риском ускоренного износа свободной части биопротеза [3, 36]. По литературным данным [3, 37], это ведет к регургитации и повышению градиента давления, увеличивает гидравлическое сопротивление и снижает объемный выброс протеза. Экспериментальные работы [20, 30, 31, 38, 39] подтверждают такой вывод и подчеркивают важность учета механических и гемодинамических факторов для оценки долговечности и функциональных характеристик биопротезов.

Выделение зон максимальных главных напряжений, превышающих среднее значение в «интактной» модели (рис. 7, в), показало совпадение зон 0,44–0,48 МПа (что больше в 1,4–1,5 раза среднего значения $S = 0,319$ МПа) и участков первичной кальцификации. Подобные результаты были получены в исследовании Т. Qin [14]: локальные напряжения в створках аортальных клапанов коррелируют с направлением и скоростью роста зон минерализации и также взаимосвязаны со средним значением напряжения. А модель А. Arzani [15] продемонстрировала, что твердые включения создают области снижения деформаций, что в дальнейшем служит прогрессированию минерализованной зоны, создает замкнутый цикл распространения кальция. Автор объясняет это тем, что формирование минерализации создает локальную разницу жесткости на их границе, что приводит к увеличению деформаций в них. Стоит уточнить, что митральные клапаны претерпевают более высокие механические воздействия по срав-

нению с другими позициями, в первую очередь из-за особенностей гемодинамики [40].

Таким образом, суммируя вышеизложенные результаты, можно сделать следующие выводы.

1. Кальцификация митрального биопротеза, в частности, определена напряженно-деформированным состоянием – меньшие средние значения максимального главного напряжения снижают шанс развития минерализации в куполе створки.
2. Зоны, превышающие на 40–50% среднее значение максимального главного напряжения, совпадают с расположением кластеров кальцификации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование на группе из 33 створок трансплантированных биопротезов показало влияние паттернов кальцификации на изменение биомеханических характеристик. Получены три паттерна минерализации – отсутствие (0-й кластер), слабая (1-й кластер) и выраженная (2-й кластер) кальцификация. По результатам МКЭ была выявлена локализация зоны, превышающей значение максимального главного напряжения $S > 0,319$ МПа в «интактной» модели с расположением кластеров кальцификации. Такая зона характеризуется превышением на 40–50% локальных максимальных главных напряжений в куполе створок. Примечательно, что внесение 1-го и 2-го кластера в объем створки не изменяет ее расположение. Результаты МКЭ не показали значительных изменений средних значений как максимального главного напряжения (снижение до 5%), так и деформации (–3%) при наличии хотя бы одного 0-го или 1-го кластера в модели.

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 персонализированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов», шифр темы 0419-2022-0001.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Бокерия ЛА, Милиевская ЕБ, Прянишников ВВ, Юрлов ИА. Сердечно-сосудистая хирургия – 2022. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, 2023; 343. Bokeriya LA, Milievskaya EB, Pryanishnikov VV, Yurlov IA. Serdechno-sosudistaya khirurgiya – 2022. Во-

- lezni i vrozhdennyye anomalii sistemy krovoobrashcheniya. M.: NMITS SSKh im. A.N. Bakuleva, 2023; 343.
2. *Алекян БГ, Григорьян АМ, Стаферов АВ, Карапetyан НГ.* Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2021 год. *Эндоваскулярная хирургия.* 2022; 9 (S): 1–254. *Alekyan BG, Grigor'yan AM, Stafirov AV, Karapetyan NG.* Endovascular diagnostics and treatment in the Russian Federation (2021). *Russian Journal of Endovascular Surgery.* 2022; 9 (S): 1–254. doi: 10.24183/2409-4080-2022-9S.
 3. *Kostyunin AE, Yuzhalin AE, Rezvova MA, Ovcharenko EA, Glushkova TV, Kutikhin AG.* Degeneration of bioprosthetic heart valves: Update 2020. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9 (19): e018506. doi: 10.1161/JAHA.120.018506.
 4. *Кудрявцева ЮА, Насонова МВ, Акентьева ТН, Бурого АЮ, Журавлева ИЮ.* Роль шовного материала в кальцификации кардиоваскулярных биопротезов. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2013; (4): 22–27. *Kudryavtseva YuA, Nasonova MV, Akentieva TN, Burago AYU, Zhuravlyova IYu.* The role of suture material in the calcification of cardiovascular bioprosthesis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2013; (4): 22–27. [In Russ, English abstract]. doi: 10.17802/2306-1278-2013-4-22-27.
 5. *Kostyunin AE, Glushkova TV, Klyshnikov KY, Rezvova MA, Akentyeva TN, Onishchenko PS, Ovcharenko EA.* Impact of cyclic loading on the resistance of epoxy-treated bovine pericardium modified with polyvinyl alcohol to calcification and proteolytic degradation. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2024; 13 (3): 54–62. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-3-54-62.
 6. *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.
 7. *Senage T, Paul A, Le Tourneau T, Fella-Hebia I, Vadori M, Bashir S et al.* The role of antibody responses against glycans in bioprosthetic heart valve calcification and deterioration. *Nat Med.* 2022; 28 (2): 283–294. doi: 10.1038/s41591-022-01682-w.
 8. *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; 13: 909801. doi: 10.3389/fphar.2022.909801.
 9. *Sinusas AJ.* Evaluation of Bioprosthetic Valve Deterioration: Is Tissue Analysis Sufficient? *JACC Basic Transl Sci.* 2023; 8 (7): 881–883. doi: 10.1016/j.jacbs.2023.03.023.
 10. *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.
 11. *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; 135 (2): 021021. doi: 10.1115/1.4023235.
 12. *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.
 13. *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.
 14. *Qin T, Caballero A, Mao W, Barrett B, Kamioka N, Lera-kis S, Sun W.* The role of stress concentration in calcified bicuspid aortic valve. *J R Soc Interface.* 2020; 17 (167): 20190893. doi: 10.1098/rsif.2019.0893.
 15. *Arzani A, Mofrad MRK.* A strain-based finite element model for calcification progression in aortic valves. *J Biomech.* 2017; 65: 216–220. doi: 10.1016/j.jbiomech.2017.10.014.
 16. *Hou K, Tsujioka K, Yang C.* Optimization of HU threshold for coronary artery calcium scans reconstructed at 0.5-mm slice thickness using iterative reconstruction. *J Appl Clin Med Phys.* 2020; 21 (2): 111–120. doi: 10.1002/acm2.12806.
 17. *Czaja-Ziółkowska M, Wasilewski J, Gąsior M, Głowacki J.* An update on the coronary calcium score: a review for clinicians. *Postepy Kardiol Interwencyjnej.* 2022; 18 (3): 201–205. doi: 10.5114/aic.2022.121035.
 18. *ExxonMobil.* ExxonMobil™ PP1014H1 Polypropylene Homopolymer. Datasheet. 2022. p. 2. Available from: <https://exxonmobilchemical.ulprospector.com/datasheet.aspx>.
 19. *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; 123: 104772. doi: 10.1016/j.jmbbm.2021.104772.
 20. *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.* 2012; 50 (2): 183–192. doi: 10.1007/S11517-012-0864-1.
 21. *Онищенко ПС, Клышников КЮ, Овчаренко ЕА.* Оптимизация биологического протеза клапана сердца «ЮниЛайн»: новые инструменты улучшения функции. *Российский журнал биомеханики.* 2024; 28 (1): 10–22. *Onishchenko PS, Klyshnikov KYU, Ovcharenko EA* Optimization of biological heart valve prosthesis «UniLine»: new tools for improving function. *Russian Journal of Biomechanics.* 2024; 28 (1): 10–22. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15593/RZhBiomeh/2024.1.01.
 22. *Park J-H, Marwick TH.* Use and Limitations of E/e' to Assess Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2011; 19 (4): 169–173. doi: 10.4250/jcu.2011.19.4.169.
 23. *Онищенко ПС, Глушкова ТВ, Костюнин АЕ, Резвова МА, Акентьева ТН, Барбараш ЛС.* Компьютерные модели биоматериалов, применяемых для изготовления створчатого аппарата протезов клапанов сердца.

- Материаловедение*. 2023; (7): 30–39. Onishchenko PS, Glushkova TV, Kostyunin AE, Rezvova MA, Akentyeva TN, Barbarash LS. Computer models of biomaterials used for the manufacture of valve leaflets for heart valve prostheses. *Materials Science*. 2023; (7): 30–39. [In Russ, English abstract]. doi: 10.31044/1684-579X-2023-0-7-30-39.
24. Rousseeuw PJ. Silhouettes: A graphical aid to the interpretation and validation of cluster analysis. *Journal of Computational and Applied Mathematics*. 1987; 20: 53–65. doi: 10.1016/0377-0427(87)90125-7.
25. Klyshnikov KY, Onishchenko PS, Ovcharenko EA. Study of Biomechanics of the Heart Valve Leaflet Apparatus Using Numerical Simulation Method. *Sovrem Tekhnologii Med*. 2022; 14 (2): 6–14. doi: 10.17691/stm2022.14.2.01.
26. Pandya PK, Park MH, Zhu Y, Woo YJ. Biomechanical analysis of novel leaflet geometries for bioprosthetic valves. *JTCVS Open*. 2023; 14: 77–86. doi: 10.1016/j.xjon.2023.04.007.
27. Sacks MS, Mirnajafi A, Sun W, Schmidt P. Bioprosthetic heart valve heterograft biomaterials: structure, mechanical behavior and computational simulation. *Expert Rev Med Devices*. 2006; 3 (6): 817–834. doi: 10.1586/17434440.3.6.817.
28. Nestola MGC, Zulian P, Gaedke-Merzhäuser L, Krause R. Fully coupled dynamic simulations of bioprosthetic aortic valves based on an embedded strategy for fluid–structure interaction with contact. *EP Europace*. 2021; 23 (Suppl 1): i96–i104. doi: 10.1093/europace/euaa398.
29. Kim H, Lu J, Sacks MS, Chandran KB. Dynamic simulation of bioprosthetic heart valves using a stress resultant shell model. *Ann Biomed Eng*. 2008; 36 (2): 262–275. doi: 10.1007/s10439-007-9409-4.
30. Stanová V, Rieu R, Thollon L, Salaun E, Rodés-Cabau J, Côté N et al. Leaflet Mechanical Stress in Different Designs and Generations of Transcatheter Aortic Valves: An *in Vitro* Study. *Struct Heart*. 2024; 8 (2): 100262. doi: 10.1016/j.shj.2023.100262.
31. Stanová V, Godio Raboutet Y, Barragan P, Thollon L, Pibarot P, Rieu R. Leaflet stress quantification of porcine vs bovine surgical bioprostheses: an *in vitro* study. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 2022; 25 (1): 40–51. doi: 10.1080/10255842.2021.1928092.
32. Elmariah S, Delaney JAC, Bluemke DA, Budoff MJ, O'Brien KD, Fuster V et al. Associations of LV Hypertrophy With Prevalent and Incident Valve Calcification. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012; 5 (8): 781–788. doi: 10.1016/j.jcmg.2011.12.025.
33. Fashanu OE, Upadhrasta S, Zhao D, Budoff MJ, Pandey A, Lima JAC, Michos ED. Effect of Progression of Valvular Calcification on Left Ventricular Structure and Frequency of Incident Heart Failure (from the Multiethnic Study of Atherosclerosis). *Am J Cardiol*. 2020; 134: 99–107. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.08.017.
34. Li C, Tong Z, Yongheng W, Xiaoyu L, Hao G. Fluid–structure interaction simulation of pathological mitral valve dynamics in a coupled mitral valve–left ventricle model. *Intelligent Medicine*. 2023; 03 (02): 104–114. doi: 10.1016/j.imed.2022.06.005.
35. Pawade TA, Newby DE, Dweck MR. Calcification in Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66 (5): 561–577. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.066.
36. Barannyk O, Fraser R, Oshkai P. A correlation between long-term *in vitro* dynamic calcification and abnormal flow patterns past bioprosthetic heart valves. *J Biol Phys*. 2017; 43 (2): 279–296. doi: 10.1007/s10867-017-9452-9.
37. 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.
38. Tsolaki E, Corso P, Zboray R, Avaro J, Appel C, Liebi M et al. Multiscale multimodal characterization and simulation of structural alterations in failed bioprosthetic heart valves. *Acta Biomater*. 2023; 169: 138–154. doi: 10.1016/j.actbio.2023.07.044.
39. Lee JH, Rygg AD, Kolahdouz EM, Rossi S, Retta SM, Duraiswamy N et al. Fluid–Structure Interaction Models of Bioprosthetic Heart Valve Dynamics in an Experimental Pulse Duplicator. *Ann Biomed Eng*. 2020; 48 (5): 1475–1490. doi: 10.1007/s10439-020-02466-4.
40. Liu W, Yang G. Progressive calcification of bioprosthetic mitral valve observed during pregnancy resulting from *in vitro* fertilization: a case report. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024; 24 (1): 506. doi: 10.1186/s12872-024-04180-8.

Статья поступила в редакцию 18.06.2025 г.

The article was submitted to the journal on 18.06.2025