



УДК 616.126

DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-196-205

ИМПЛАНТАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА КАК РАЗНОВИДНОСТЬ ТРАНСПЛАНТАЦИИ: ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ СЛЕДСТВИЯ НОВОЙ КОНЦЕПЦИИ

А.Е. Костюнин, Т.В. Глушкова, А.Е. Овчаренко

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- Иммунологические триггеры и механизмы, стоящие за развитием структурной дегенерации биологических протезов клапанов сердца и отторжением алло- и ксенотрансплантатов, в значительной степени сходны.
- Подходы, применяемые для подавления иммунного отторжения трансплантатов, могут быть реализованы при производстве и имплантации биологических протезов клапанов сердца с целью замедления темпов их структурной дегенерации.

Резюме

Биологические протезы клапанов сердца характеризуются низкой тромбогенностью, позволяющей избежать рисков пожизненной антикоагулянтной терапии. Вместе с тем сроки их функционирования ограничены в среднем 10–15 годами, поскольку их биологический компонент подвержен структурной дегенерации. Данные исследований последних 20 лет демонстрируют, что развитие структурной дегенерации обусловлено иммунозависимыми процессами, напоминающие таковые гуморального и клеточного отторжения алло- и ксенотрансплантатов. В настоящем обзоре мы суммируем актуальную информацию об иммунологических триггерах и механизмах структурной дегенерации. Кроме того, мы анализируем последние достижения в разработке подходов к снижению иммуногенности биологических протезов, включающие проверку иммунологической совместимости аллогенного материала и получение низкоиммуногенного ксенобиоматериала от генномодифицированных животных, децеллюляризацию биологических протезов, а также медикаментозное торможение структурной дегенерации.

Ключевые слова

Биологические протезы клапанов сердца • Структурная дегенерация клапанов • Иммунное отторжение • Трансплантация

Поступила в редакцию: 18.07.2023; поступила после доработки: 09.08.2023; принята к печати: 16.09.2023

BIOPROSTHETIC VALVE IMPLANTATION AS TYPE OF TRANSPLANTATION: IMMUNOLOGICAL CONSEQUENCES OF NEW CONCEPT

A.E. Kostyunin, T.V. Glushkova, A.E. Ovcharenko

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- Immune processes and mechanisms underlying bioprosthetic heart valve degeneration and rejection of allografts and xenografts are similar.
- Manufacturers and surgeons can implement effective approaches to prevent immune rejection in the process of production and implantation of prosthetic heart valves in order to delay the process of structural valve degeneration.

Abstract

Bioprosthetic heart valves (BHV) are characterized by low thrombogenicity, thus circumventing the need for long-term anticoagulation. However, BHV lifespan

Для корреспонденции: Александр Евгеньевич Костюнин, rhabdophis_tigrina@mail.ru; адрес: Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Alexander E. Kostyunin, rhabdophis_tigrina@mail.ru; address: 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

is limited to 10–15 years because its tissue components are subject to degeneration. Recent research data indicate that immune responses forming the basis of humoral and cellular rejection of allografts and xenografts play a major role in the development of structural valve degeneration (SVD). This review summarizes up-to-date data on immune processes involved in SVD pathogenesis. Moreover, the latest achievements in the development of strategies to reduce the immunogenicity of BHV, such as data on immune compatibility of allogeneic material and the process of deriving low immunogenic biomaterial from genetically modified animals, decellularization of BHV, and the ways of slowing the process of degeneration are analyzed.

Keywords

Bioprosthetic heart valve • Structural valve degeneration • Immune rejection • Transplantation

Received: 18.07.2023; received in revised form: 09.08.2023; accepted: 16.09.2023

Список сокращений

БП – биологические протезы клапанов сердца СД – структурная дегенерация клапанов
 ГА – глутаровый альдегид αГАЛ – галактоза-α1,3-галактоза
 ГНК – N-гликолилнейраминавая кислота

Введение

Протезирование клапанов сердца является основным способом коррекции клапанных пороков [1]. Ежегодно в России проводят около 10 тыс. таких операций, в мире – более 200 тыс. [2, 3]. Согласно прогнозам, к 2050 г. количество протезированных клапанов сердца может возрасти до 850 тыс. в год, что связывают с демографическим старением населения и увеличением распространенности приобретенных пороков сердца [3].

Протезы клапанов сердца делятся на два основных типа: механические и биологические [4]. Механические протезы представлены долговечными медицинскими изделиями, изготовленными из искусственных материалов: металлических сплавов, полимеров и пиролитического углерода. Биологические протезы (БП) частично или полностью состоят из стабилизированных химическим способом тканей животных (ксеноимплантаты), реже живых или девитализованных тканей человека (ауто- и аллоимплантаты). БП характеризуются низкой тромбогенностью, позволяющей избежать рисков пожизненной антикоагулянтной терапии. Вместе с тем сроки функционирования БП ограничены в среднем 10–15 годами [1].

Главной причиной недолговечности БП является структурная дегенерация (СД) биологической ткани [4]. С гистоморфологической точки зрения СД – это необратимый процесс, связанный с развитием в биоматериале дегенеративных изменений, включающих фрагментацию и расслоение волокон коллагена, а также кальцификацию [5]. Их накопление приводит к нарушению целостности и подвижности створчатого аппарата БП, вследствие чего

возникают дисфункции имплантатов из-за недостаточности и/или стенозирования [5].

Проблема СД известна со времени имплантации первых БП, но решить ее не удалось до сих пор [6]. Также не до конца изучены механизмы, вызывающие СД [4]. Важно подчеркнуть, что еще 20 лет назад большинство ученых рассматривали СД как пассивный физико-химический процесс, который связан с действием механических нагрузок на створчатый аппарат БП и осаждением в биоматериале ионов кальция, растворенных в крови [7]. Недавно исследователи выдвинули иную концепцию, согласно которой развитие СД могут обуславливать иммунологические механизмы, напоминающие таковые гуморального и клеточного отторжения алло- и ксенотрансплантатов органов и тканей [4]. Одно из главных следствий этого предположения заключается в том, что развитие СД может быть замедленно благодаря подходам, применяемым в трансплантологии для подавления отторжения органов, пересаживаемых реципиенту от человека или животного.

Настоящий обзор нацелен на анализ релевантной информации об иммунологических триггерах и механизмах СД. Проанализированы последние данные о разработке подходов к снижению иммуногенности БП. Кроме того, рассмотрена возможность консервативной терапии в торможении СД.

Основные типы биологических протезов клапанов сердца

В зависимости от происхождения биологической ткани, из которой состоят БП, последние делят на три группы: ксено-, алло- и аутоимплантаты.

Абсолютное большинство используемых в современной хирургии БП имеют ксеногенное происхождение. Имплантаты этого типа изготавливают из бычьего перикарда или свиных аортальных комплексов, при этом биологическую ткань подвергают обработке консервирующими растворами на основе глутарового альдегида (ГА) или диглицидилового эфира этиленгликоля [6]. Химическая модификация позволяет достичь стабильности ксеногенного биоматериала и снизить его иммуногенность, благодаря чему обеспечивается длительность хранения и функционирования БП в организме реципиента [6]. Стоит отметить, что существует несколько вариантов конструкции ксеноимплантатов, включающих имплантируемые хирургическим способом каркасные, бескаркасные и бесшовные БП, а также баллонорасширяемые и саморасширяющиеся транскатетерные БП [8].

Аллогенные БП, как правило, представлены корнями аорты или легочными стволами с клапанным аппаратом, полученными от умерших доноров [9]. В противоположность ксеноимплантатам их не подвергают химической консервации. Вместо этого аллогенные БП дезинфицируют в растворе антибиотиков и хранят в замороженном состоянии до момента имплантации [10]. Ввиду ограниченной доступности аллогенного биоматериала БП этого типа редко используют при протезировании клапанов сердца. Обычно аллоимплантаты применяют в детской хирургии и у молодых пациентов для реконструкции пульмонального комплекса, иссекаемого при проведении операции Росса [9].

Наконец, аутоимплантаты являются собственными нативными клапанами пациентов, эксплантируемыми из одной позиции и имплантируемыми в другую. В качестве аутогенного БП чаще всего выступает легочной ствол, которым в ходе операции Росса заменяют корень аорты, реже – митральный клапан [11]. Поскольку аутоимплантаты изготовлены из собственной живой ткани пациентов, в отличие от ксено- и аллогенных БП не подвержены иммунному отторжению. По этой причине клапанные заменители этого типа не рассматриваются в настоящей статье.

Иммунологические триггеры и механизмы структурной дегенерации клапанов

Еще 15–20 лет назад исследователи скептически относились к вкладу иммунного отторжения в развитие СД [7]. Специалисты полагали, что обработка консервантами способствует разрушению и/или маскировке антигенов животных, в связи с чем считали ксеногенные БП иммунологически инертными. Тем не менее результаты современных исследований демонстрируют, что химическая модификация не снижает иммуногенность ксенотканей. В частности, в биоматериале нескольких коммерче-

ских марок БП обнаружены ксеногликаны – галактоза- α 1,3-галактоза (α ГАЛ) и N-гликолилнейраминная кислота (ГНК) [12, 13]. Указанные сахараиды экспрессируются на поверхности клеток большинства млекопитающих, включая свиней и коров, но отсутствуют в организме человека и некоторых обезьян [14]. Люди вырабатывают антитела против указанных сахаридов, что связано с присутствием данных веществ в составе стенок бактерий, колонизирующих желудочно-кишечный тракт и другие ткани человеческого организма [15, 16]. Важно подчеркнуть, что α ГАЛ и ГНК являются главным барьером для пересадки людям живых ксенотрансплантатов, провоцируя сверхострое отторжение последних [17].

Результаты недавних исследований подтвердили участие α ГАЛ в развитии гуморального иммунного ответа у реципиентов ксеногенных БП [18]. Дополнительно в ксеноперикардальных БП выявлено 19 белков, вызывающих выработку специфических иммуноглобулинов у прооперированных пациентов [19]. Высказано предположение, согласно которому осаждение в биоматериале антител, специфичных к ксеногликанам и ксенопротеинам, способствует воспалительной клеточной инфильтрации БП [20]. Эту гипотезу подтверждают результаты многочисленных исследований, указывающих на присутствие в тканях БП иммуноглобулинов изотипов М и G, а также плотных лейкоцитарных инфильтратов, состоящих из макрофагов, гигантских многоядерных клеток и нейтрофилов, реже – из дендритных клеток, Т- и В-лимфоцитов [21–23]. Иммунные клетки выступают источником различных протеолитических ферментов и кальций-связывающих белков, накопление которых в протезном биоматериале приводит к его повреждению и кальцификации [22–24].

Следует отметить, что в отличие от быстроразвивающейся реакции отторжения живых ксенотрансплантатов, которая приводит к дисфункции органа через несколько минут или часов после пересадки человеку и носит сверхострый характер [17], иммунное повреждение ксеногенных БП развивается в течение нескольких лет по типу хронического отторжения [20]. Причина этого, по-видимому, заключается в том, что химически сшитый биоматериал более устойчив к воздействию агрессивных факторов реципиента, нежели нативная биологическая ткань. Активация антительного иммунного ответа и системы комплемента в первые часы после имплантации БП не оказывает существенного воздействия на девитализованную биоткань, тогда как для ее значительного повреждения через клеточно-опосредованные механизмы требуется минимум несколько месяцев даже при чрезмерной иммунной реакции на имплантат [25].

Подобно ксеногенным БП, аллоимплантаты

подвержены хроническому отторжению, сопровождаемому активацией антительного иммунного ответа и инфильтрацией протезного биоматериала Т-лимфоцитами и макрофагами [26, 27]. Этот процесс сходен с хроническим отторжением живых аллотрансплантатов, при этом триггером рассматриваемой реакции становятся молекулы системы тканевой совместимости человека, экспрессируемые остаточными эндотелиальными и гладкомышечными клетками донора [27]. В ходе клинических исследований установлено, что иммунологическая несовместимость донора и реципиента, а также уменьшение времени между получением аллогенного материала и криоконсервацией (способствующее лучшей сохранности живых клеток донора) связаны с меньшей свободой от СД в период менее 5 лет после выполнения операции по замене клапана аллогенным БП [28].

Подходы к снижению иммуногенности биологических протезов клапанов сердца

Открытия последних лет, сделанные в области патофизиологии СД, позволяют предположить, что устранение иммуногенности биологического компонента БП может внести значительный вклад в увеличение долговечности этих медицинских изделий. Поиск решения указанной проблемы осуществляется исследователями в нескольких направлениях, включающих проверку иммунологической совместимости аллоимплантатов с реципиентами, получение низкоиммуногенного ксенобиоматериала от генномодифицированных животных, а также децеллюляризацию БП.

Успешность аллотрансплантации во многом зависит от верного подбора пары «донор – реципиент», ввиду чего предварительно обязательно оценивают их гистосовместимость [29]. В свою очередь проверку гистосовместимости тканей аллогенных БП с их реципиентами в настоящее время считают излишней. Отчасти это обусловлено ошибочными теоретическими представлениями, согласно которым рассматриваемая процедура не несет преимуществ для пациентов, поскольку в криоконсервированной ткани отсутствуют клетки донора. Другая, более существенная причина связана с дефицитом аллогенного биоматериала и нежеланием усложнять процедуру получения клапанных заменителей реципиентами выполнением такого рода проверки. Таким образом, хотя последняя могла бы увеличить продолжительность функционирования аллогенных БП, ее широкое внедрение в клиническую практику кажется маловероятным.

Возможным путем снижения иммуногенности ксеногенных БП является производство этих медицинских изделий из биоматериала, полученного от генномодифицированных животных, которые не экспрессируют наиболее иммунореактивные ксе-

ногликаны [4]. Так, к настоящему времени выведены линии свиней и быков, дефицитных по α ГАЛ и ГНК [30, 31]. Помимо этого, уже существуют линии α ГАЛ/ГНК-нокаутных свиней, экспрессирующих трансгенные человеческие белки, такие как CD46, CD47, CD55, CD59, CD141 [20]. Последние подавляют активацию системы комплимента, тромбообразование, фагоцитоз и в конечном итоге препятствуют иммунному отторжению.

Следует отметить, что получение вышеупомянутых линий животных стало прорывом в ксенотрансплантации. Доклинические исследования по трансплантации обезьянам сердец и почек α ГАЛ-нокаутных свиней продемонстрировали выживаемость ксенотрансплантатов при безопасной иммуносупрессии в период 6 и 14 мес. соответственно [32, 33]. В то же время предпринимаемые ранее попытки пересадки павианам сердец и почек свиней дикого типа всегда заканчивались сверхострым отторжением ксенотрансплантатов в течение нескольких часов [34]. Важно подчеркнуть, что недавно успешно проведена ксенотрансплантация сердца свиньи человеку [35]. Несмотря на то что реципиент умер через 2 мес. после операции, полученные в ходе этого исследования данные указывают на относительно низкую иммуногенность биологических тканей генномодифицированных животных.

Основываясь на текущих достижениях ксенотрансплантации, логично предположить, что применение биоматериала от животных с нокаутом α ГАЛ и ГНК в качестве сырья для изготовления БП может способствовать увеличению долговечности последних. Хотя эта гипотеза не была проверена клинически, косвенно ее подтверждают результаты экспериментов *in vitro* и *in vivo*. Так, нефиксированные и ГА-стабилизированные клапаны α ГАЛ/ГНК-нокаутных свиней подобно аортальным клапанам человека не связывали иммуноглобулины человеческой сыворотки, в отличие от тканей свиней дикого типа и коммерческих БП [30]. При этом для нефиксированных и ГА-обработанных клапанов свиней, дефицитных только по α ГАЛ, но не ГНК, получены промежуточные результаты [30]. Также минимальное связывание иммуноглобулинов человека с перикардом α ГАЛ/ГНК-нокаутных свиней показано другой группой исследователей [36]. Наконец, на низкую иммуногенность БП, изготовленных из тканей генномодифицированных свиней, указывают эксперименты с павианами *in vivo* [37]. В сыворотке обезьян, получивших БП из клапанов α ГАЛ-нокаутных свиней, не отмечено повышения титров специфических к α ГАЛ антител, наблюдаемого у обезьян в контрольной группе, которым были имплантированы стандартные ксеногенные БП [37].

Необходимо добавить, что помимо отсутствия

ксеногликанов перикард α ГАЛ/ГНК-нокаутных свиней не отличается от такового свиней дикого типа по содержанию и морфологии коллагена, а также прочности на разрыв [38]. Доклинические испытания *in vitro* экспериментальных БП из перикарда таких животных показали отличную гемодинамику и высокую износостойкость в течение 200 млн циклов [39].

Таким образом, α ГАЛ-ГНК-нокаутные быки и свиньи потенциально могут стать источником биоматериала для БП, если будущие клинические исследования подтвердят их преимущество перед ксеноимплантатами, изготавливаемыми из тканей животных дикого типа. Впрочем, такие БП вряд ли получат широкое распространение ввиду их высокой стоимости, обусловленной большими финансовыми затратами на генную инженерию.

Ввиду того что молекулы системы гистосовместимости человека и ксеногликаны экспрессируются преимущественно на поверхности клеток донора и клеточном дебрисе, альтернативой подбору совместимых с реципиентом аллогенных БП, а также производству ксеногенных БП из тканей генномодифицированных животных может стать децеллюляризация биоматериала. Принцип этого метода основан на разрушении мембран клеток и органелл с помощью физического и/или химического воздействия с последующем их вымыванием из биологической ткани [40]. Физические методы децеллюляризации включают термическую и ультразвуковую обработку, а также обработку высоким давлением [40]. В роли химических агентов для децеллюляризации используют детергенты [40]. Кроме того, для целенаправленного устранения определенных антигенов (например, α ГАЛ), дополнительно могут применять растворы ферментов, таких как α -галактозидаза [41].

Результаты исследований, направленных на оценку эффективности децеллюляризации для удаления ксеногликанов в биоматериале, противоречивы. Так, при обработке аортальных клапанов свиньи 1% раствором додецилсульфата натрия не удалось достичь полного устранения α ГАЛ, хотя и было отмечено значительное снижение содержания этого сахара в изучаемой биологической ткани [42]. В то же время с помощью менее концентрированного 0,1% раствора упомянутого вещества α ГАЛ была полностью удалена из бычьего перикарда и межпозвоночных дисков свиньи [43, 44]. В экспериментах *in vivo* на модели подкожной имплантации α ГАЛ-нокаутным мышам показано, что децеллюляризованный, а также децеллюляризованный и обработанный α -галактозидазой ГА-стабилизированный бычий перикард более устойчив к кальциевой дегенерации по сравнению с ГА-стабилизированным перикардом, не подвергавшимся дополнительным модификациям [41]. Наконец,

реципиенты БП, изготовленных из децеллюляризованного биоматериала, показывают меньшие уровни антител против α ГАЛ, нежели пациенты, получившие недецеллюляризованные БП [45].

Важно отметить, что на сегодняшний день убедительных клинических доказательств влияния децеллюляризации на увеличение долговечности ксеногенных БП нет. В то же время децеллюляризация демонстрирует обнадеживающие результаты при имплантации аллогенных БП. По данным клинических исследований, свобода от дисфункции децеллюляризованных аллогенных БП через 10 лет после имплантации в легочную позицию оценивается в 83–100%, стандартных криоконсервированных аллоимплантатов – в 58–84% [46, 47]. Также показано, что у пациентов, получивших децеллюляризованные аллогенные БП, не наблюдается повышения антител против молекул системы гистосовместимости человека, которое возможно у реципиентов недецеллюляризованных аллогенных клапанов [27].

Возможности медикаментозного торможения структурной дегенерации клапанов

В настоящее время не существует одобренной медикаментозной терапии для профилактики СД [5]. Тем не менее принятие концепции, согласно которой дегенерация БП развивается через механизмы, сходные с иммунным отторжением трансплантатов, позволяет предположить, что замедлить этот процесс возможно посредством иммуносупрессии. На правильность этих выводов косвенно указывают данные экспериментов *in vivo* в модели имплантации крысам ГА-стабилизированных фрагментов аорты морских свинок [48]. Показано, что лечение стероидами существенно уменьшает гуморальный и клеточный иммунный ответ, а также тромбоз и кальцификацию имплантатов [48]. Также эффективность иммуносупрессии подтверждают данные ряда клинических наблюдений, указывающих на снижение темпов СД у реципиентов БП, принимающих стероиды по поводу аортита аутоиммунной природы [49].

Необходимо сказать, что ввиду значительных побочных эффектов иммуносупрессия не может быть рекомендована пациентам с БП без соответствующих показаний. Тем не менее стероиды могут оказаться полезны при развитии острого асептического воспалительного поражения БП, обусловленного гиперчувствительностью пациента к ксеногенным молекулам, присутствующим в биоматериале [25].

Заключение

Настоящая статья подтверждает гипотезу о сходстве иммунологических триггеров и механизмов, ответственных за развитие СД и отторжение алло- и ксенотрансплантатов. В частности, имму-

ногенность БП животного происхождения обусловлена присутствием в их биологической ткани остаточных ксеногенных молекул, таких как α ГАЛ и ГНК. В свою очередь триггером иммунного ответа на аллогенные БП служат молекулы тканевой совместимости человека. Иммунная система реципиентов БП распознает содержащиеся в биоматериале чужеродные молекулы, вследствие чего происходит активация гуморального и клеточного ответов на имплантат, что приводит к его повреждению и кальцификации.

Главным следствием, вытекающим из рассматриваемой концепции развития СД, является то, что этот процесс может быть замедлен снижением иммуногенности БП либо уменьшением реактивности иммунитета реципиента. Последний подход выглядит малоперспективным из-за серьезных побочных эффектов иммуносупрессии, тогда как первый может быть успешно достигнут разными путями. Так, децеллюляризация биоматериала может стать простым и дешевым методом, однако требуются дополнительные фундаментальные исследования для поиска подходящих для этих целей химических агентов, не ухудшающих его прочностных свойств. С другой стороны, источником низкоиммуногенного биоматериала могут стать генномодифицированные быки и свиньи, в организме ко-

торых отсутствуют антигены, к которым иммунная система человека наиболее чувствительна. Тем не менее высокая стоимость БП, изготовленных из тканей таких животных, может ограничить их применение. Наконец, тщательный подбор аллогенных БП с учетом гистосовместимости может помочь профилировать раннюю дегенерацию, особенно у молодых пациентов с гиперреактивной иммунной системой.

Конфликт интересов

А.Е. Костюнин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.В. Глушкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Е. Овчаренко заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН по фундаментальной теме НИИ КПССЗ № 0419-2022-0001 «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».

Информация об авторах

Костюнин Александр Евгеньевич, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6099-0315

Глушкова Татьяна Владимировна, кандидат биологических наук старший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4890-0393

Овчаренко Евгений Андреевич, кандидат технических наук заведующий лабораторией новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7477-3979

Вклад авторов в статью

КАЕ – анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ГТВ – анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ОЕА – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Information Form

Kostyunin Alexander E., PhD, Researcher at the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6099-0315

Glushkova Tatyana V., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4890-0393

Ovcharenko Evgeny A., PhD, Head of the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7477-3979

Author Contribution Statement

КАЕ – data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

ГТВ – data analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ОЕА – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Otto C.M., Nishimura R.A., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P. 3rd, Gentile F., Jneid H., Krieger E.V., Mack M., McLeod C., O'Gara P.T., Rigolin V.H., Sundt T.M. 3rd, Thompson A., Toly C. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021; 143(5):e72-e227. doi:10.1161/CIR.0000000000000923
2. Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Куздрова З.Ф., Прянишникова В.В. Сердечно-сосудистая хирургия – 2017. Болезни и врождённые аномалии системы кровообращения. М.; 2018. 252с.
3. Bax J.J., 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
4. Manji R.A., Lee W., Cooper D.K.C. Xenograft bioprosthetic heart valves: past, present and future. *Int. J. Surg.* 2015; 23(Pt B):280-284. doi:10.1016/j.ijssu.2015.07.009
5. Dvir D., Bourguignon T., Otto C.M., Hahn R.T., Rosenhek R., Webb J.G. 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
6. Барбараш Л.С., Журавлева И.Ю. Эволюция биопротезов клапанов сердца: достижения и проблемы двух десятилетий. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2012; (1):4-11. doi:10.17802/2306-1278-2012-1-4-11
7. Schoen F.J., Levy R.J. 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
8. 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
9. Lisy M., Kalender G., Schenke-Layland K., Brockbank K.G., Biermann A., Stock U.A. Allograft heart valves: current aspects and future applications. *Biopreserv. Biobank.* 2017; 15(2):148-157. doi:10.1089/bio.2016.0070
10. Fiala R., Kochova P., Kubikova T., Cimrman R., Tonar Z., Spatenka J., Fabián O., Burkert J. Mechanical and structural properties of human aortic and pulmonary allografts do not deteriorate in the first 10 years of cryopreservation and storage in nitrogen. *Cell Tissue Bank.* 2019; 20(2):221-241. doi:10.1007/s10561-019-09762-x
11. Mazine A., El-Hamamsy I., Verma S., Peterson M.D., Bonow R.O., Yacoub M.H., David T.E., Bhatt D.L. Ross procedure in adults for cardiologists and cardiac surgeons: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 72(22):2761-2777. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.2200
12. Naso F., Gandaglia A., Bottio T., Tarzia V., Nottle M.B., d'Apice A.J., Cowan P.J., Cozzi E., Galli C., Lagutina I., Lazzari G., Iop L., Spina M., Gerosa G. First quantification of alpha-Gal epitope in current glutaraldehyde-fixed heart valve bioprostheses. *Xenotransplantation.* 2013; 20(4):252-261. doi:10.1111/xen.12044
13. Reuven E.M., Leviatan Ben-Arye S., Marshanski T., Breimer M.E., Yu H., Fellah-Hebia I., Roussel J.C., Costa C., Galiñanes M., Mañez R., Le Tourneau T., Soulillou J.P., Cozzi E., Chen X., Padler-Karavani V. Characterization of immunogenic Neu5Gc in bioprosthetic heart valves. *Xenotransplantation.* 2016; 23(5):381-92. doi:10.1111/xen.12260
14. Barone A., Benktander J., Whiddon C., Jin C., Galli C., Teneberg S., Breimer M. Glycosphingolipids of porcine, bovine, and equine pericardia as potential immune targets in bioprosthetic heart valve grafts. *Xenotransplantation.* 2018; 25(5):e12406. doi:10.1111/xen.12406
15. Galili U. Anti-Gal: an abundant human natural antibody of multiple pathogenesis and clinical benefits. *Immunology.* 2013; 140(1):1-11. doi:10.1111/imm.12110
16. Taylor R.E., Gregg C.J., Padler-Karavani V., Ghaderi D., Yu H., Huang S., Sorensen R.U., Chen X., Inostroza J., Nizet V., Varki A. Novel mechanism for the generation of human xeno-autoantibodies against the nonhuman sialic acid N-glycolylneuraminic acid. *J. Exp. Med.* 2010; 207(8):1637-1646. doi:10.1084/jem.20100575
17. Lu T., Yang B., Wang R., Qin C. Xenotransplantation: current status in preclinical research. *Front. Immunol.* 2020; 10:3060. doi:10.3389/fimmu.2019.03060
18. Böer U., Buettner F.F.R., Schridde A., Klingenberg M., Sarikouch S., Haverich A., Wilhelmi M. Antibody formation towards porcine tissue in patients implanted with crosslinked heart valves is directed to antigenic tissue proteins and α Gal epitopes and is reduced in healthy vegetarian subjects. *Xenotransplantation.* 2017; 24(2). doi:10.1111/xen.12288
19. Gates K.V., Xing Q., Griffiths L.G. Immunoproteomic identification of noncarbohydrate antigens eliciting graft-specific adaptive immune responses in patients with bovine pericardial bioprosthetic heart valves. *Proteomics Clin. Appl.* 2019; 13(4):e1800129. doi:10.1002/prca.201800129
20. Manji R.A., Ekser B., Menkis A.H., Cooper D.K.C. Bioprosthetic heart valves of the future. *Xenotransplantation.* 2014; 21(1):1-10. doi:10.1111/xen.12080
21. Nair V., Law K.B., Li A.Y., Phillips K.R., David T.E., 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
22. Sakaue T., Nakaoka H., Shikata F., Aono J., Kurata M., Uetani T., Hamaguchi M., Kojima A., Uchita S., Yasugi T., Higashi H., Suzuki J., Ikeda S., Higaki J., Higashiyama S., Izutani H. Biochemical and histological evidence of deteriorated bioprosthetic valve leaflets: the accumulation of fibrinogen and plasminogen. *Biol. Open.* 2018; 7(8):pii:bio034009. doi:10.1242/bio.034009
23. Shetty R., Pibarot P., Audet A., Janvier R., Dagenais F., Perron J., Couture C., Voisine P., Després J.P., Mathieu P. 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
24. Simionescu A., Simionescu D.T., Deac R.F. Matrix metalloproteinases in the pathology of natural and bioprosthetic cardiac valves. *Cardiovasc. Pathol.* 1996; 5(6):323-332.
25. Fournier P.E., Thuny F., Grisoli D., Lepidi H., Vitte J., Casalta J.P., Weiller P.J., Habib G., Raoult D. A deadly aversion to pork. *Lancet.* 2011; 377(9776):1542. doi:10.1016/S0140-6736(11)60021-4
26. Hoekstra F., Knoop C., Vaessen L., Wassenaar C., Jutte N., Bos E., Bogers A., Weimar W. 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
27. Kneib C., von Glehn C.Q., Costa F.D., Costa M.T., Susin M.F. Evaluation of humoral immune response to donor HLA after implantation of cellularized versus decellularized human heart valve allografts. *Tissue Antigens.* 2012; 80(2):165-174. doi:10.1111/j.1399-0039.2012.01885.x
28. Dignan R., O'Brien M., Hogan P., Passage J., Stephens F., Thornton A., Harrocks S. Influence of HLA matching and associated factors on aortic valve homograft function. *J. Heart Valve Dis.* 2000; 9(4):504-511.
29. Saleem N., Das R., Tambur A.R. Molecular histocompatibility beyond tears: the next generation version. *Hum Immunol.* 2022; 83(3):233-240. doi:10.1016/j.humimm.2021.12.005

30. Lee W., Long C., Ramsoondar J., Ayares D., Cooper D.K., Manji R.A., Hara H. Human antibody recognition of xenogeneic antigens (NeuGc and Gal) on porcine heart valves: could genetically modified pig heart valves reduce structural valve deterioration? *Xenotransplantation*. 2016; 23(5):370-380. doi:10.1111/xen.12254
31. Perota A., Lagutina I., Duchi R., Zanfrini E., Lazzari G., Judor J.P., Conchon S., Bach J.M., Bottio T., Gerosa G., Costa C., Galiñanes M., Roussel J.C., Padler-Karavani V., Cozzi E., Soullou J.P., Galli C. Generation of cattle knockout for galactose- α 1,3-galactose and N-glycolylneuraminic acid antigens. *Xenotransplantation*. 2019; 26(5):e12524. doi:10.1111/xen.12524
32. Adams A.B., Kim S.C., Martens G.R., Ladowski J.M., Estrada J.L., Reyes L.M., Breeden C., Stephenson A., Eckhoff D.E., Tector M., Tector A.J. Xenoantigen deletion and chemical immunosuppression can prolong renal xenograft survival. *Ann Surg*. 2018; 268(4):564-573. doi:10.1097/SLA.0000000000002977
33. Längin M., Mayr T., Reichart B., Michel S., Buchholz S., Guethoff S. et al. Consistent success in life-supporting porcine cardiac xenotransplantation. *Nature*. 2018; 564(7736):430-433. doi:10.1038/s41586-018-0765-z
34. Kuwaki K., Tseng Y.L., Dor F.J., Shimizu A., Houser S.L., Sanderson T.M., Lancos C.J., Prabharasuth D.D., Cheng J., Moran K., Hisashi Y., Mueller N., Yamada K., Greenstein J.L., Hawley R.J., Patience C., Awwad M., Fishman J.A., Robson S.C., Schuurman H.J., Sachs D.H., Cooper D.K. Heart transplantation in baboons using alpha1,3-galactosyltransferase gene-knockout pigs as donors: initial experience. *Nat. Med.* 2005; 11(1):29-31. doi:10.1038/nm1171
35. Reardon S. First pig-to-human heart transplant: what can scientists learn? *Nature*. 2022; 601(7893):305-306. doi:10.1038/d41586-022-00111-9
36. Zhang R., Wang Y., Chen L., Wang R., Li C., Li X., Fang B., Ren X., Ruan M., Liu J., Xiong Q., Zhang L., Jin Y., Zhang M., Liu X., Li L., Chen Q., Pan D., Li R., Cooper D.K.C., Yang H., Dai Y. Reducing immunoreactivity of porcine bioprosthetic heart valves by genetically-deleting three major glycan antigens, GGTA1/ β 4GalNT2/CMAH. *Acta Biomater.* 2018; 72:196-205. doi:10.1016/j.actbio.2018.03.055
37. McGregor C.G., Kogelberg H., Vlasin M., Byrne G.W. Gal-knockout bioprostheses exhibit less immune stimulation compared to standard biological heart valves. *J. Heart Valve Dis.* 2013; 22(3):383-390.
38. McGregor C., Byrne G., Rahmani B., Chisari E., Kyriakopoulou K., Burriesci G. Physical equivalency of wild type and galactose α 1,3 galactose free porcine pericardium; a new source material for bioprosthetic heart valves. *Acta Biomater.* 2016; 41:204-209. doi:10.1016/j.actbio.2016.06.007
39. 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
40. Crapo P.M., Gilbert T.W., Badylak S.F. An overview of tissue and whole organ decellularization processes. *Biomaterials*. 2011; 32(12):3233-3243. doi:10.1016/j.biomaterials.2011.01.057
41. Kim M.S., Lim H.G., Kim Y.J. Calcification of decellularized and alpha-galactosidase-treated bovine pericardial tissue in an alpha-Gal knock-out mouse implantation model: comparison with primate pericardial tissue. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2016; 49(3):894-900. doi:10.1093/ejcts/ezv189
42. Helder M.R.K., Stoyles N.J., Tefft B.J., Hennessy R.S., Hennessy R.R.C., Dyer R., Witt T., Simari R.D., Lerman A. Xenoantigenicity of porcine decellularized valves. *J. Cardiothorac. Surg.* 2017; 12(1):56. doi:10.1186/s13019-017-0621-5
43. Heuschkel M.A., Leitolis A., Roderjan J.G., Suss P.H., Luzia C.A.O., da Costa F.D.A., Correa A., Stimamiglio M.A. In vitro evaluation of bovine pericardium after a soft decellularization approach for use in tissue engineering. *Xenotransplantation*. 2019; 26(2):e12464. doi:10.1111/xen.12464
44. Wu L.C., Kuo Y.J., Sun F.W., Chen C.H., Chiang C.J., Weng P.W., Tsuang Y.H., Huang Y.Y. Optimized decellularization protocol including α -Gal epitope reduction for fabrication of an acellular porcine annulus fibrosus scaffold. *Cell Tissue Bank*. 2017; 18(3):383-396. doi:10.1007/s10561-017-9619-4
45. Bloch O., Golde P., Dohmen P.M., Posner S., Konertz W., Erdbrügger W. Immune response in patients receiving a bioprosthetic heart valve: lack of response with decellularized valves. *Tissue Eng. Part A*. 2011; 17(19-20):2399-405. doi:10.1089/ten.TEA.2011.0046
46. Bibeovski S., Ruzmetov M., Fortuna R.S., Turrentine M.W., Brown J.W., Ohye R.G. 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
47. Sarikouch S., Horke A., Tudorache I., Beerbaum P., Westhoff-Bleck M., Boethig D., Repin O., Maniuc L., Ciubotaru A., Haverich A., Cebotari S. Decellularized fresh homografts for pulmonary valve replacement: a decade of clinical experience. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2016; 50(2):281-290. doi:10.1093/ejcts/ezw050
48. Manji R.A., Zhu L.F., Nijjar N.K., Rayner D.C., Korbitt G.S., Churchill T.A., Rajotte R.V., Koshal A., Ross D.B. Glutaraldehyde-fixed bioprosthetic heart valve conduits calcify and fail from xenograft rejection. *Circulation*. 2006; 114(4):318-327. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.549311
49. Eishi K., Ishibashi-Ueda H., Nakano K., Kosakai Y., Sasako Y., Kobayashi J., Yutani C. Calcific degeneration of bioprosthetic aortic valves in patients receiving steroid therapy. *J. Heart Valve Dis.* 1996; 5(6):668-672.

REFERENCES

1. Otto C.M., Nishimura R.A., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P. 3rd, Gentile F., Jneid H., Krieger E.V., Mack M., McLeod C., O'Gara P.T., Rigolin V.H., Sundt T.M. 3rd, Thompson A., Toly C. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021; 143(5):e72-e227. doi:10.1161/CIR.0000000000000923
2. Bockeria L.A., Milievskaya E.B., Kuzdova Z.F., Pryanishnikova V.V. Cardiovascular surgery – 2017. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. Moscow; 2018. (In Russian)
3. Bax J.J., 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
4. Manji R.A., Lee W., Cooper D.K.C. Xenograft bioprosthetic heart valves: past, present and future. *Int. J. Surg.* 2015; 23(Pt B):280-284. doi:10.1016/j.ijsu.2015.07.009
5. Dvir D., Bourguignon T., Otto C.M., Hahn R.T., Rosenhek R., Webb J.G. 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
6. Barbarash L.S., Zhuravleva I.Yu. Bioprosthetic heart valve evolution: two decades of advances and challenges. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2012; 1:4-11. doi:10.17802/2306-1278-2012-1-4-11(in Russian)
7. Schoen F.J., Levy R.J. 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
8. 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
9. Lisy M., Kalender G., Schenke-Layland K., Brockbank K.G., Biermann A., Stock U.A. Allograft heart valves: current aspects and future applications. *Biopreserv. Biobank.* 2017; 15(2):148-157. doi:10.1089/bio.2016.0070
10. Fiala R., Kochova P., Kubikova T., Cimrman R., Tonar Z., Spatenka J., Fabián O., Burkert J. Mechanical and structural properties of human aortic and pulmonary allografts do not deteriorate in the first 10 years of cryopreservation and storage in nitrogen. *Cell Tissue Bank.* 2019; 20(2):221-241. doi:10.1007/s10561-019-09762-x
11. Mazine A., El-Hamamsy I., Verma S., Peterson M.D., Bonow R.O., Yacoub M.H., David T.E., Bhatt D.L. Ross procedure in adults for cardiologists and cardiac surgeons: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 72(22):2761-2777. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.2200
12. Naso F., Gandaglia A., Bottio T., Tarzia V., Nottle M.B., d'Apice A.J., Cowan P.J., Cozzi E., Galli C., Lagutina I., Lazzari G., Iop L., Spina M., Gerosa G. First quantification of alpha-Gal epitope in current glutaraldehyde-fixed heart valve bioprostheses. *Xenotransplantation.* 2013; 20(4):252-261. doi:10.1111/xen.12044
13. Reuven E.M., Leviatan Ben-Arye S., Marshanski T., Breimer M.E., Yu H., Fellah-Hebia I., Roussel J.C., Costa C., Galiñanes M., Mañez R., Le Tourneau T., Soulillou J.P., Cozzi E., Chen X., Padler-Karavani V. Characterization of immunogenic Neu5Gc in bioprosthetic heart valves. *Xenotransplantation.* 2016; 23(5):381-92. doi:10.1111/xen.12260
14. Barone A., Benktander J., Whiddon C., Jin C., Galli C., Teneberg S., Breimer M. Glycosphingolipids of porcine, bovine, and equine pericardium as potential immune targets in bioprosthetic heart valve grafts. *Xenotransplantation.* 2018; 25(5):e12406. doi:10.1111/xen.12406
15. Galili U. Anti-Gal: an abundant human natural antibody of multiple pathogenesis and clinical benefits. *Immunology.* 2013; 140(1):1-11. doi:10.1111/imm.12110
16. Taylor R.E., Gregg C.J., Padler-Karavani V., Ghaderi D., Yu H., Huang S., Sorensen R.U., Chen X., Inostroza J., Nizet V., Varki A. Novel mechanism for the generation of human xeno-autoantibodies against the nonhuman sialic acid N-glycolylneuraminic acid. *J. Exp. Med.* 2010; 207(8):1637-1646. doi:10.1084/jem.20100575
17. Lu T., Yang B., Wang R., Qin C. Xenotransplantation: current status in preclinical research. *Front. Immunol.* 2020; 10:3060. doi:10.3389/fimmu.2019.03060
18. Böer U., Buettner F.F.R., Schridde A., Klingenberg M., Sarikouch S., Haverich A., Wilhelmi M. Antibody formation towards porcine tissue in patients implanted with crosslinked heart valves is directed to antigenic tissue proteins and α Gal epitopes and is reduced in healthy vegetarian subjects. *Xenotransplantation.* 2017; 24(2). doi:10.1111/xen.12288
19. Gates K.V., Xing Q., Griffiths L.G. Immunoproteomic identification of noncarbohydrate antigens eliciting graft-specific adaptive immune responses in patients with bovine pericardial bioprosthetic heart valves. *Proteomics Clin. Appl.* 2019; 13(4):e1800129. doi:10.1002/prca.201800129
20. Manji R.A., Ekser B., Menkis A.H., Cooper D.K.C. Bioprosthetic heart valves of the future. *Xenotransplantation.* 2014; 21(1):1-10. doi:10.1111/xen.12080
21. Nair V., Law K.B., Li A.Y., Phillips K.R., David T.E., 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
22. Sakae T., Nakaoka H., Shikata F., Aono J., Kurata M., Uetani T., Hamaguchi M., Kojima A., Uchida S., Yasugi T., Higashi H., Suzuki J., Ikeda S., Higaki J., Higashiyama S., Izutani H. Biochemical and histological evidence of deteriorated bioprosthetic valve leaflets: the accumulation of fibrinogen and plasminogen. *Biol. Open.* 2018; 7(8):pii:bio034009. doi:10.1242/bio.034009
23. Shetty R., Pibarot P., Audet A., Janvier R., Dagenais F., Perron J., Couture C., Voisine P., Després J.P., Mathieu P. 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
24. Simionescu A., Simionescu D.T., Deac R.F. Matrix metalloproteinases in the pathology of natural and bioprosthetic cardiac valves. *Cardiovasc. Pathol.* 1996; 5(6):323-332.
25. Fournier P.E., Thuny F., Grisoli D., Lepidi H., Vitte J., Casalta J.P., Weiller P.J., Habib G., Raoult D. A deadly aversion to pork. *Lancet.* 2011; 377(9776):1542. doi:10.1016/S0140-6736(11)60021-4
26. Hoekstra F., Knoop C., Vaessen L., Wassenaar C., Jutte N., Bos E., Bogers A., Weimar W. 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
27. Kneib C., von Glehn C.Q., Costa F.D., Costa M.T., Susin M.F. Evaluation of humoral immune response to donor HLA after implantation of cellularized versus decellularized human heart valve allografts. *Tissue Antigens.* 2012; 80(2):165-174. doi:10.1111/j.1399-0039.2012.01885.x
28. Dignan R., O'Brien M., Hogan P., Passage J., Stephens F., Thornton A., Harrocks S. Influence of HLA matching and associated factors on aortic valve homograft function. *J. Heart Valve Dis.* 2000; 9(4):504-511.
29. Saleem N., Das R., Tambur A.R. Molecular histocompatibility beyond tears: the next generation version. *Hum. Immunol.* 2022; 83(3):233-240. doi:10.1016/j.humimm.2021.12.005
30. Lee W., Long C., Ramsoondar J., Ayares D., Cooper D.K., Manji R.A., Hara H. Human antibody recognition of xenogeneic antigens (NeuGc and Gal) on porcine heart valves: could genetically modified pig heart valves reduce structural valve deterioration? *Xenotransplantation.* 2016; 23(5):370-380. doi:10.1111/xen.12254
31. Perota A., Lagutina I., Duchi R., Zanfrini E., Lazzari G., Judor J.P., Conchon S., Bach J.M., Bottio T., Gerosa G., Costa C., Galiñanes M., Roussel J.C., Padler-Karavani V., Cozzi E., Soulillou J.P., Galli C. Generation of cattle knockout for galactose- α 1,3-galactose and N-glycolylneuraminic acid antigens. *Xenotransplantation.* 2019; 26(5):e12524. doi:10.1111/xen.12524
32. Adams A.B., Kim S.C., Martens G.R., Ladowski J.M., Estrada J.L., Reyes L.M., Breeden C., Stephenson A., Eckhoff D.E., Tector M., Tector A.J. Xenoantigen deletion and chemical immunosuppression can prolong renal xenograft survival. *Ann Surg.* 2018; 268(4):564-573. doi:10.1097/SLA.0000000000002977
33. Längin M., Mayr T., Reichart B., Michel S., Buchholz S., Guethoff S. et al. Consistent success in life-supporting porcine cardiac xenotransplantation. *Nature.* 2018; 564(7736):430-433. doi:10.1038/s41586-018-0765-z
34. Kuwaki K., Tseng Y.L., Dor F.J., Shimizu A., Houser S.L., Sanderson T.M., Lancos C.J., Prabharasuth D.D., Cheng J., Moran K., Hisashi Y., Mueller N., Yamada K., Greenstein J.L., Hawley R.J., Patience C., Awwad M., Fishman J.A., Robson S.C., Schuurman H.J., Sachs D.H., Cooper D.K. Heart transplantation in baboons using alpha1,3-galactosyltransferase gene-knockout pigs as donors: initial experience. *Nat. Med.* 2005; 11(1):29-31. doi:10.1038/nm1171
35. Reardon S. First pig-to-human heart transplant: what can scientists learn? *Nature.* 2022; 601(7893):305-306. doi:10.1038/d41586-022-00111-9

36. Zhang R., Wang Y., Chen L., Wang R., Li C., Li X., Fang B., Ren X., Ruan M., Liu J., Xiong Q., Zhang L., Jin Y., Zhang M., Liu X., Li L., Chen Q., Pan D., Li R., Cooper D.K.C., Yang H., Dai Y. Reducing immunoreactivity of porcine bioprosthetic heart valves by genetically-deleting three major glycan antigens, GGTA1/ β 4GalNT2/CMAH. *Acta Biomater.* 2018; 72:196-205. doi:10.1016/j.actbio.2018.03.055
37. McGregor C.G., Kogelberg H., Vlasin M., Byrne G.W. Gal-knockout bioprostheses exhibit less immune stimulation compared to standard biological heart valves. *J. Heart Valve Dis.* 2013; 22(3):383-390.
38. McGregor C., Byrne G., Rahmani B., Chisari E., Kyriakopoulou K., Burriesci G. Physical equivalency of wild type and galactose α 1,3 galactose free porcine pericardium; a new source material for bioprosthetic heart valves. *Acta Biomater.* 2016; 41:204-209. doi:10.1016/j.actbio.2016.06.007
39. 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
40. Crapo P.M., Gilbert T.W., Badylak S.F. An overview of tissue and whole organ decellularization processes. *Biomaterials.* 2011; 32(12):3233-3243. doi:10.1016/j.biomaterials.2011.01.057
41. Kim M.S., Lim H.G., Kim Y.J. Calcification of decellularized and alpha-galactosidase-treated bovine pericardial tissue in an alpha-Gal knock-out mouse implantation model: comparison with primate pericardial tissue. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2016; 49(3):894-900. doi:10.1093/ejcts/ezv189
42. Helder M.R.K., Stoyles N.J., Tefft B.J., Hennessy R.S., Hennessy R.R.C., Dyer R., Witt T., Simari R.D., Lerman A. Xenoantigenicity of porcine decellularized valves. *J. Cardiothorac. Surg.* 2017; 12(1):56. doi:10.1186/s13019-017-0621-5
43. Heuschkel M.A., Leitolis A., Roderjan J.G., Suss P.H., Luzia C.A.O., da Costa F.D.A., Correa A., Stimamiglio M.A. In vitro evaluation of bovine pericardium after a soft decellularization approach for use in tissue engineering. *Xenotransplantation.* 2019; 26(2):e12464. doi:10.1111/xen.12464
44. Wu L.C., Kuo Y.J., Sun F.W., Chen C.H., Chiang C.J., Weng P.W., Tsuang Y.H., Huang Y.Y. Optimized decellularization protocol including α -Gal epitope reduction for fabrication of an acellular porcine annulus fibrosus scaffold. *Cell Tissue Bank.* 2017; 18(3):383-396. doi:10.1007/s10561-017-9619-4
45. Bloch O., Golde P., Dohmen P.M., Posner S., Konertz W., Erdbrügger W. Immune response in patients receiving a bioprosthetic heart valve: lack of response with decellularized valves. *Tissue Eng. Part A.* 2011; 17(19-20):2399-405. doi:10.1089/ten.TEA.2011.0046
46. Bibeovski S., Ruzmetov M., Fortuna R.S., Turrentine M.W., Brown J.W., Ohye R.G. 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
47. Sarikouch S., Horke A., Tudorache I., Beerbaum P., Westhoff-Bleck M., Boethig D., Repin O., Maniuc L., Ciubotaru A., Haverich A., Cebotari S. Decellularized fresh homografts for pulmonary valve replacement: a decade of clinical experience. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2016; 50(2):281-290. doi:10.1093/ejcts/ezw050
48. Manji R.A., Zhu L.F., Nijjar N.K., Rayner D.C., Korbitt G.S., Churchill T.A., Rajotte R.V., Koshal A., Ross D.B. Glutaraldehyde-fixed bioprosthetic heart valve conduits calcify and fail from xenograft rejection. *Circulation.* 2006; 114(4):318-327. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.549311
49. Eishi K., Ishibashi-Ueda H., Nakano K., Kosakai Y., Sasako Y., Kobayashi J., Yutani C. Calcific degeneration of bioprosthetic aortic valves in patients receiving steroid therapy. *J. Heart Valve Dis.* 1996; 5(6):668-672.

Для цитирования: Костюнин А.Е., Глушкова Т.В., Овчаренко А.Е. Имплантация биологических протезов клапанов сердца как разновидность трансплантации: иммунологические следствия новой концепции. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2023;12(4S): 196-205. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-196-205

To cite: Kostyunin A.E., Glushkova T.V., Ovcharenko A.E. Bioprosthetic valve implantation as type of transplantation: immunological consequences of new concept. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2023;12(4S): 196-205. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-196-205