



БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОТЕЗЫ ДЛЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ – ПОЛУВЕКОВАЯ ИСТОРИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

Ю.А. Кудрявцева, Е.А. Овчаренко, К.Ю. Клышников, Л.В. Антонова, Е.А. Сенокосова, А.В. Понасенко, О.Л. Барбараш, Л.С. Барбараш

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• Хирургическая коррекция пороков развития сердечно-сосудистой системы неразрывно связана с применением протезов. Разработка и клиническая апробация биологических протезов на протяжении более 50 лет велась под руководством академика РАН Леонида Семеновича Барбараша в Кузбасском кардиологическом центре. Уникальность разработок обусловлена применением нового консерванта биоткани – диглицидилового эфира этиленгликоля, а также комплексным подходом, включающим разработку и производство изделий, изучение отдаленных результатов имплантации, причин дисфункции протезов и генетических аспектов применения биопротезов у пациентов.

Резюме

В настоящей статье освещены основные итоги разработки биологических протезов для сердечно-сосудистой хирургии, выполняемых под руководством академика РАН Л.С. Барбараша начиная с 80-х гг. прошлого столетия. За этот период были созданы и внедрены в серийное производство биопротезы клапана сердца различных конструкций и технологий консервации, протезы артерий и заплаты. В работе представлены результаты разработки сосудистых биодеградируемых протезов нового поколения, которые способны стимулировать эндотелизацию и полноценное ремоделирование протеза после его имплантации в сосудистое русло. Проведен ряд генетических исследований, посвященных оценке влияния полиморфизма генов различных патогенетических путей, вовлеченных в патологическую кальцификацию нативных клапанов сердца, а также их протезов.

Ключевые слова

Биопротезы клапана сердца • Пороки сердца • Консервация биологических тканей • Сосудистые графты • Генетические исследования

Поступила в редакцию: 12.10.2023; поступила после доработки: 01.11.2023; принята к печати: 27.11.2023

BIOLOGICAL PROSTHESES FOR CARDIOVASCULAR SURGERY – A HALF-CENTURY HISTORY AND DEVELOPMENT PROSPECTS

Yu.A. Kudryavtseva, E.A. Ovcharenko, K.Yu. Klyshnikov, L.V. Antonova, E.A. Senokosova, A.V. Ponasenko, O.L. Barbarash, L.S. Barbarash

Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, 6, Academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• Surgical correction of cardiovascular deformities is inextricably linked with the use of prostheses. The development and clinical testing of biological prostheses has been conducted under the guidance of the Member of Russian Academy of Sciences Leonid Barbarash at the Kuzbass Cardiology Center for more than 50 years. The uniqueness of the developed products lies in the use of a new biological tissue preservative – ethylene glycol diglycidyl ether, and an integrated approach involving the development and manufacture of products, study of long-term replacement outcome, causes of prosthetic dysfunction and genetic aspects of the use of bioprostheses in patients.

Для корреспонденции: Юлия Александровна Кудрявцева, kudryavtseva_yulia@list.ru; адрес: адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация 650002

Corresponding author: Yulia A. Kudryavtseva, kudryavtseva_yulia@list.ru; address: 6, Academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Abstract

This article highlights the main achievements in the development of biological prostheses for cardiovascular surgery under the leadership of the Member of Russian Academy of Sciences L.S. Barbarash since the 1980s. Throughout this period, Leonid Barbarash and his team have developed and mass-produced various designs of bioprosthetic heart valves and tissue preservation methods, arterial grafts, and patches. The article presents the results of developing next-generation vascular biodegradable grafts capable of complete remodeling and stimulating endothelialization after the implantation into the vascular bed. Moreover, we conducted a series of genetic studies evaluating the significance of gene polymorphisms of various pathogenetic pathways involved in the pathological calcification of native heart valves and their prostheses.

Keywords

Bioprosthetic heart valve • Heart defects • Preservation of biological tissues • Vascular grafts • Genetic research

Received: 12.10.2023; received in revised form: 01.11.2023; accepted: 27.11.2023

Список сокращений

ДИ	— доверительный интервал	ОШ	— отношение шансов
ИЭ	— инфекционный эндокардит	РБС	— ревматическая болезнь сердца
МНО	— международное нормализованное отношение		

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться одной из главных проблем здравоохранения во всем мире. Ежегодно увеличивается количество пациентов с врожденными и приобретенными пороками сердца, а также с сосудистой патологией. Хирургическая коррекция пораженных элементов сердечно-сосудистой системы неразрывно связана с применением протезов клапана сердца и артерий. Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний – ведущий центр, в котором на протяжении более полувека ведутся разработки протезов для сердечно-сосудистой хирургии, проводится их клиническая апробация, оцениваются отдаленные результаты имплантации пациентам, а также изучаются проблемы биопротезирования на генетическом уровне.

Биологические протезы для сердечно-сосудистой хирургии

Эволюция биологических протезов клапанов сердца прошла более чем полувековой путь. Когда первые попытки протезирования клапанов гетеротрансплантатами аортального комплекса свиньи, выполненные в 1965–1967 гг. командой хирургов под руководством А. Карпентье, показали неудовлетворительные результаты, был начат поиск способов защиты биоматериала от разрушения в организме реципиента [1]. Создание полноценных клапанных биопротезов стало возможным благодаря предложенному А. Карпентье методу консервации биологических тканей глутаровым альдегидом [2].

Данная категория протезов лишена недостатков механических протезов, таких как тромбоэмболические осложнения, пожизненный прием антикоагулянтов, протезные эндокардиты и острые дисфункции. Помимо этого, биопротезы формируют структуру потока, близкую к физиологической, обладают высокой тромборезистентностью, а постепенное развитие дисфункции дает возможность выполнить повторную операцию в плановом порядке [3–5].

На пороге 1970-х гг. в рамках программы Государственного комитета СССР по науке и технике были начаты разработки отечественных моделей биопротезов клапанов сердца. Лидерами в этом направлении стали три крупных центра сердечно-сосудистой хирургии: Институт сердечно-сосудистой хирургии АМН СССР (ныне Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева), Всесоюзный научный центр хирургии АМН СССР (ныне Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского) и кардиохирургическое отделение Кемеровской областной клинической больницы № 1 (ныне Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ КПССЗ). До 1990-х гг. отечественные разработки шли параллельно мировым, причем методы консервации биоматериала были основаны на применении растворов глутарового альдегида [3, 4].

В 1978 г. на базе кардиохирургического отделения Кемеровской областной клинической больницы № 1 Леонид Семенович Барбараш выполнил пер-

вую успешную имплантацию глутаробработанного ксеноаортального биопротеза, смоделированного по методу Ионеску на жестком титановом каркасе. Долговечность этого имплантата составила 20 лет. Благодаря успешным результатам имплантаций в 1982 г. в Кемерове под руководством Л.С. Барбараша была создана лаборатория по производству биопротезов, первой разработкой которой стали клапаны «Биопакс-1». Последние имплантировали пациентам вплоть до 1991 г.

Глутаровый альдегид, как консервант, обладает прекрасными качествами: сохраняет прочность и эластичность ткани, блокирует активные антигенные составляющие, предупреждая иммунные реакции, предохраняет коллаген от денатурации. Кроме того, он гарантирует стерильность и длительное хранение в консервирующем растворе, что позволило создать целое поколение протезов клапанов сердца [3]. Тем не менее биологической ткани, консервированной глутаровым альдегидом, присущ один серьезный недостаток – кальцификация биопротезов после имплантации пациентам [6]. В связи с этим многие исследователи начали поиск альтернативных химических соединений для консервации биопротезов. В 1989 г. японские ученые предложили использовать консерванты класса эпокси соединений [7].

После сообщения о возможности применения эпокси консервантов для обработки сосудистых биопротезов многие исследователи тестировали различные соединения этого класса в качестве консервантов биопротезов клапанов сердца. Начиная с 1989 г. и на протяжении 1990-х гг. большое количество работ было посвящено изучению свойств эпоксиобработанного биоматериала в зависимости от использованного эпокси консерванта (моно-, би- и полиэпокси) и режимов обработки (рН, температура и концентрация раствора) [4, 8]. Показано, что консервация биоматериала эпоксисоединения-

ми, помимо обеспечения высокой плотности сшивки коллагена, снижает иммуногенность, улучшает упруго-деформативные свойства биоматериала и позволяет решить основную проблему – придает биоткани резистентность к кальцификации [3, 9]. Для повышения гемосовместимости биоматериала было предложено дополнять консервацию последующей иммобилизацией гепарина [9]. В некоторых работах доказано, что модификация гепарином также позволяет эффективно снижать кальцификацию биоткани [3, 10].

В 1991 г. кемеровскими учеными под руководством Л.С. Барбараша разработан оригинальный способ консервации биологических тканей, основанный на обработке диглицидиловым эфиром этиленгликоля [3, 10]. Консервация биоматериала указанным соединением продемонстрировала весомые преимущества в сравнении с обработкой глутаровым альдегидом, состоящие в значительном снижении кальцификации клапанов и улучшении биомеханических свойств створчатого аппарата. Данная технология открыла путь для разработки уникального типа биопротезов, консервированных эпоксисоединениями. В настоящее время такие протезы производят только в Российской Федерации, они являются визитной карточкой Кемерова и Кузбасса в целом.

Так, за период с 1991 г. разработана линейка биопротезов для сердечно-сосудистой хирургии: биопротезы клапана сердца – каркасные и бескаркасные, клапаносодержащие кондуиты, заплаты для сосудистой и интракардиальной пластики, протезы артерий.

Биопротезы клапана сердца, монтированные на опорном каркасе

«КемКор»

Исторически первым эпоксиобработанным биопротезом клапана сердца, разработанным в НИИ КПССЗ, стал протез «КемКор» (1991 г.). Эта модель представляет собой ксеноаортальный биопротез на основе полужесткого асимметричного полипропиленового каркаса, обшитого синтетической тканью (рис. 1). «КемКор» был предназначен для имплантации в атриовентрикулярные позиции и применялся в клинике долгие 15 лет – с 1991 по 2006 г. Основная идея использования ксеноаортальных комплексов свиньи как основы створчатого аппарата рассматриваемой модели состояла в имитации анатомии и функции человеческого клапана с целью приближения гемодинамических характеристик биопротеза к таковым естественных клапанов.

По результатам клинических исследований реципиентов «КемКор» (средний возраст 47 лет) отмечена статистически значимая тенденция снижения летальности с 16% в 1995 г. до 2% к 2007 г.



Разработка собственных моделей биопротезов. Л.С. Барбараш и А.С. Козлов обсуждают дизайн биопротеза
Development of proprietary bioprosthesis models. L.S. Barbarash and A.S. Kozlov are discussing the design of bioprosthesis

В отдаленном периоде актуарный показатель выживаемости в общей группе составил 54% к 24-му году наблюдения, показатель реопераций и отсутствия дисфункций не имел существенных различий и составил 45% [11, 12].

«ПериКор»

В 2001 г. на смену биопротезу «КемКор» пришла переработанная модель «ПериКор» (рис. 2). Устройство клапана соответствовало современному дизайну зарубежных протезов второго поколения (например, Hancock II, Medtronic Inc, США): створчатый аппарат был смоделирован из элементов нескольких свиных аортальных комплексов, также в составе биопротеза полностью отсутствовала синтетическая ткань. Всего, за период с 2001 по 2009 г. с применением протеза «ПериКор» только в Кемерове было оперировано 130 пациентов (средний возраст 54 года). Госпитальная летальность при первичном вмешательстве не превысила 1,5%. Актуарный показатель выживаемости к 17-му году наблюдения составил 59%, а отсутствия реопераций – 48%. При этом госпитальная летальность при повторных вмешательствах достигала 10% с достоверным снижением показателя после 2010 г. [11, 12].

«ЮниЛайн»

Кардинально новое поколение биопротезов клапанов сердца кемеровского производства разработано в 2008 г. Ознаменовав начало эры отечественных ксеноперикардиальных протезов, в клиническую практику поступила модель «ЮниЛайн». Бо-

лее технологичные и устойчивые к кальцификации биопротезы на основе перикардиального лоскута получили значительно большее распространение и продемонстрировали лучшие клинические результаты. Конструктивно протез «ЮниЛайн» представляет собой композитный каркас из полипропилена и проволоочного контура из никелида титана, обеспечивающих высокую подвижность стоек биопротеза, что позволяет демпфировать гидродинамические удары (рис. 3).

Дизайн этого протеза полностью соответствует концепции зарубежных биопротезов третьего поколения (например, Perimount, Edwards Lifesciences, США) и наследует идею использования ксенопери-



Рисунок 2. Ксеноаортальный биопротез клапана сердца «ПериКор»

Figure 2. “Pericor” xenoaortic bioprosthesis heart valve

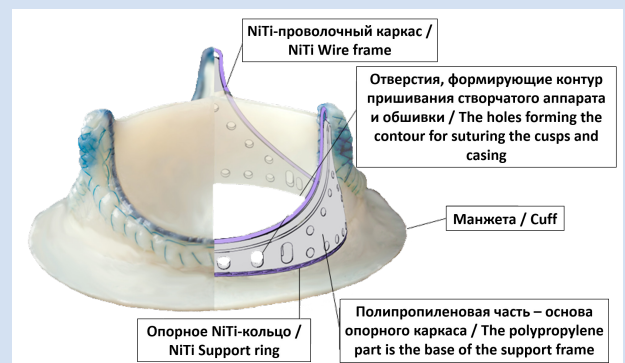


Рисунок 3. Конструктивные особенности биопротеза клапана сердца «ЮниЛайн» (атриовентрикулярная) версия

Figure 3. Design features of the “UniLine” bioprosthesis heart valve (atrioventricular version)

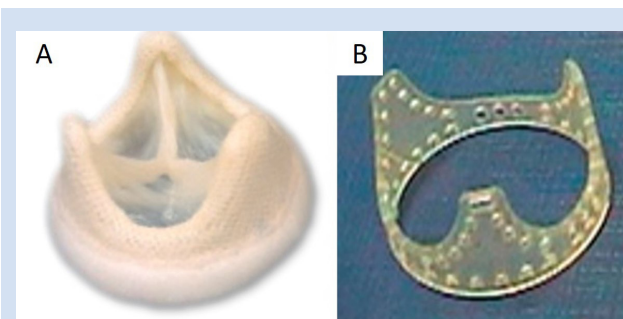


Рисунок 1. Конструктивные особенности ксеноаортальных биопротезов клапанов сердца: А – биопротез «КемКор»; В – опорный каркас

Примечание: рис. 1, 3, 4, 5 используются в главе Барбараши О.Л., Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Костюнин А.Е., Барбараши Л.С. Биопротезы клапанов сердца: путь длиною в 40 лет. В кн.: Стародубов В.И., Береговых В.В., Решетов И.В., Голухова Е.З. (ред.). Болезни сердца. По материалам Общего собрания Отделения медицинских наук РАН, 22 мая 2023 года. М.: НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, 2023.

Figure 1. Design features of xenoaortic bioprosthesis heart valves: А – “KemKor” bioprosthesis; В – supporting frame

Note: figures 1, 3, 4, 5 are used in the article by Barbarash O.L., Ovcharenko E.A., Kalashnikov K.Yu., Kostunin A.E., Barbarash L.S. Bioprotheses of heart valves: a 40-year path. In: Starodubov V.I., Beregovykh V.V., Reshetov I.V., Golukhova E.Z. (Eds.) Heart diseases. Based on the materials of the General Meeting of the Department of Medical Sciences of the Russian Academy of Sciences, May 22, 2023. Moscow: A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery Publ., 2023.



Установка для лазерного раскроя ксеноперикарда
Laser cutting system for cutting xenopericardium

карда как материала створок. Впервые была разработана и применена технология лазерного раскроя ксеноперикарда в сочетании с автоматизированным методом картирования по толщине, что позволило добиться однородности биоматериала [13, 14].

В 2011 г. создана модификация биопротеза «ЮниЛайн», предназначенная для аортальной позиции. Дизайн биопротеза был существенно переработан с учетом анатомии и биомеханики корня аорты: для улучшения гидродинамических показателей увеличена высота стоек, изменен метод отливки каркаса с прямым наклоном стоек, также адаптирован дизайн приточной части и манжеты для возможности интра- и супрааннулярной имплантации.

В сравнении с современными зарубежными моделями заменителей клапанов сердца протез «ЮниЛайн» показал сопоставимые результаты по выживаемости и отсутствию дисфункций. Среди причин госпитальной летальности не отмечено ни одного протезобусловленного события. Показатели выживаемости и отсутствия реопераций при изолированной коррекции порока митрального клапана к 10-му году составили 59 и 79% соответственно. При изолированной коррекции порока аортального клапана данные показатели к 8-му году наблюдения достигали 89 и 96%.

Опыт применения протеза «ЮниЛайн» при замене трикуспидального клапана преимущественно у пациентов с инфекционным эндокардитом показал отсутствие летальных исходов на госпитальном этапе и выживаемость почти 77% к 8-му году наблюдения. Актуарный показатель отсутствия повторных вмешательств составил 90%. В мультицентровых исследованиях применения биопротезов «ЮниЛайн» при пороке митрального и аортального клапанов, проведенных НИИ КПССЗ совместно с кардиохирургическими центрами Новосибирска, Екатеринбурга и Белгорода, также продемонстрированы высокие показатели выживаемости и свободы от реопераций: при хирургической коррекции изолированного порока митрального клапана госпитальная летальность составила к 8-му году наблюдения 6%, актуарный показатель выживаемости – 96%. При изолированном пороке клапана аорты госпитальная летальность к 6-му году наблюдения достигала 3,5%, актуарный показатель выживаемости – 96%.

Анализ клинических результатов эпоксиобработанных биопротезов («КемКор», «ПериКор» и «ЮниЛайн») в сравнительном аспекте показал статистически значимые различия в пользу более совершенных моделей по актуарным показателям общей выживаемости, свободы от реопераций, свободы от дисфункций в шестилетнем периоде наблюдений, что в целом сопоставимо с аналогичными результатами зарубежных протезов.

«TiAra»

Помимо «классических» каркасных биопротезов клапанов сердца в НИИ КПССЗ разработан уникальный полукаркасный протез – «TiAra» [15] (рис. 4). Устройство выполнено из ксеноперикарда и имеет в основе тонкую проволоку из никелида титана, позволяющую имплантировать протез однорядным обвивным швом в супрааннулярную либо субкоронарную позицию. Проволочный контур обеспечивает подвижность стоек и снижает протяженность зоны высокого напряжения – предиктора дегенерации биоткани. Клинический опыт демонстрирует состоятельность полукаркасной конструкции для лечения аортального порока сердца у больных пожилого и старческого возраста.

В среднем в клиническую практику каждые четыре года внедряется новое медицинское изделие, разработанное в НИИ КПССЗ. Такая прикладная трансляция возможна благодаря тесному взаимо-



Производство биологических протезов клапанов сердца и сосудов (ЗАО «НеоКор»)
 Production of biological heart valve prostheses and blood vessels (CJSC NeoCor)



Рисунок 4. Конструкция биопротеза клапана аорты «TiAra»
 Figure 4. The design of the «TiAra» bioprosthetic aortic valve

действию с производственной площадкой ЗАО «НеоКор», на базе которой и производят данные биопротезы.

ЗАО «НеоКор» образовано как самостоятельная организация в 2001 г. на базе лаборатории биопротезирования при Кемеровском кардиологическом диспансере. В 2003 г. в ЗАО «НеоКор» создана, внедрена и сертифицирована система менеджмента качества в соответствии с требованиями международного стандарта ISO 9001-2008. В 2018 г. получен сертификат СМК на соответствие требованиям стандарта ГОСТ Р ИСО 13485:2017 «Изделия медицинские. Система менеджмента качества. Требования для урегулирования». В настоящее время компания сотрудничает более чем с 70 контрагентами, включая организации стран ближнего и дальнего зарубежья. Всего за период с 1993 по 2018 г. реализовано более 60 тыс. единиц продукции.

Благодаря тесному взаимодействию научных, клинических и производственных подразделений возможна реализация концепции «замкнутого цикла», обеспечивающей синергический эффект накопления опыта и знаний в четырех основных областях, связанных с разработкой новых медицинских изделий: науки, инжиниринга, клиники и производства. Научные изыскания воплощаются в конкретные инженерные разработки и научно-технические решения с использованием передовых инструментов анализа: численного моделирования и цифрового проектирования. Полученные таким образом медицинские изделия затем выходят в производство и клинику, а их изучение с позиции клинической эффективности дает новые научные знания, которые конвертируются в новые прикладные разработки. Применение подхода «замкнутого

цикла» позволило войти проектам НИИ КПССЗ в программу национального проекта «Наука»: Кемеровская область вошла в первую пятерку регионов, где в 2019 г. созданы научно-образовательные центры (НОЦ).

Используемые сегодня в клинической практике медицинские изделия не могут всецело решить проблему кардиоваскулярного биопротезирования, поэтому в настоящее время в НИИ КПССЗ ведется разработка новых проектов. Мы полагаем, что создание полимерных протез клапанов сердца со створчатым аппаратом лепесткового типа может стать перспективным решением проблем биопротезирования за счет использования инновационных полимеров, обладающих высокой биосовместимостью и биостабильностью, адекватными механическими характеристиками (рис. 5). Несмотря на то что проект находится на стадии разработки, первичные результаты продемонстрировали перспективность подобного подхода.

Опираясь на данные о средней долговечности биопротезов, мы понимаем востребованность «открытых» хирургических реопераций дисфункциональных клапанов. С этой целью в НИИ КПССЗ разрабатывают систему хирургического бесшовного репротезирования по методу «протез-в-протез». Данная система позволяет добиться меньшего объема инвазивности реоперации благодаря использованию устройства для бесшовной имплантации, министернотомии, а также отсутствию необходимости иссечения ранее имплантированного каркаса (экономия времени и снижение травматизации фиброзного кольца). Проект находится на стадии подготовки к регистрации, проведенный хронический эксперимент на модели овцы при двухэтапной имплантации показал эффективность данного подхода. По результатам тестирования биопротез обеспечил гидродинамическую эффективность, сопоставимую с показателями ранее имплантированного медицинского устройства.

Изделия для сердечно-сосудистой хирургии на основе биодеградируемых полимеров

Продолжением темы биопротезирования является создание изделий для нужд сердечно-сосудистой хирургии с использованием подходов тканевой инженерии, включающих разработки по созданию биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра [16].

На сегодняшний день существуют различные подходы тканевой инженерии кровеносных сосудов, при этом все они направлены на создание функционального сосудистого имплантата, имеющего строение, схожее с организацией тканей нативной артерии, и демонстрирующего проходимость в отдаленный послеоперационный период [17–19].

В НИИ КПССЗ разработкой биодеградируемых

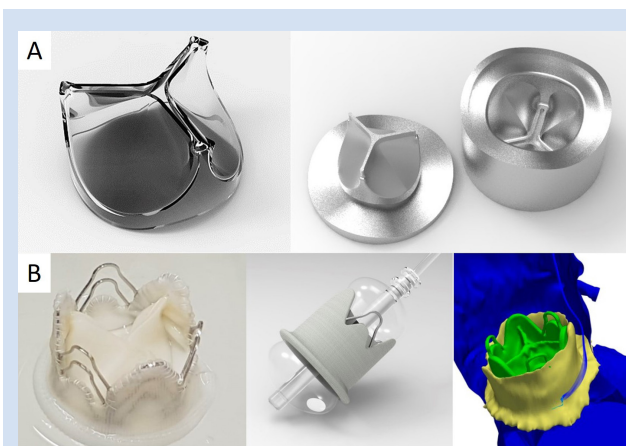


Рисунок 5. Перспективные проекты НИИ КПССЗ, призванные решить новые проблемы сердечно-сосудистой хирургии: *А* – проект по созданию долговечного биосовместимого полимерного протеза клапана сердца; *В* – система хирургического репротезирования клапанов сердца на основе баллонорасширяемого метода имплантации

Figure 5. Promising projects developed at the Research Institute and designed to solve new problems in cardiovascular surgery: *A* – Development of a durable and biocompatible polymeric prosthetic heart valve; *B* – A system for surgical implantation of balloon-expandable heart valves

тезов малого диаметра. Полученные результаты вселяют надежду, что скоро на рынке изделий для нужд сердечно-сосудистой хирургии появится инновационный сосудистый протез, пригодный для протезирования артериальных сосудов диаметром менее 4 мм.

Генетические исследования в хирургическом лечении пороков сердца

Развитие исследований в области генетики при протезировании в кардиохирургии началось в НИИ КПССЗ с фармакогенетики. Известно, что поддержание баланса свертывающей системы крови при протезировании клапанов сердца представляется ключевым при установке механических протезов, но и для биопротезирования проблема является актуальной. В настоящее время в большинстве стандартов реципиентам биопротезов рекомендовано поддержание международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2,0–3,0 в течение 3 мес. после операции с последующей отменой антикоагулянтной терапии при отсутствии фибрилляции предсердий и тяжелой декомпенсации кровообращения. В противном случае антикоагулянтная терапия должна быть продолжена. Для носителей современных дисковых и двустворчатых моделей механических протезов рекомендовано поддержание МНО на уровне 2,0–3,0, если клапан находится в аортальной позиции, и 2,5–3,5 – если это ми-

тральный протез. При этом в исследованиях, проводимых в НИИ КПССЗ [22, 23], установлено, что в группе с биологическими протезами лишь у 23,5% пациентов уровень МНО находился в диапазоне от 1,0 до 1,5, а в группе пациентов с механическими протезами у 51,7% лиц с МНО – в терапевтическом интервале от 2,0 до 3,0, что позволило настаивать на введении такого же частого контроля за системой свертывания при использовании биологических протезов, как и при механических. В то же время рекомендованный для применения антикоагулянт варфарин является пролекарством и для его метаболизма необходимы изоферменты цитохрома CYP450. Наибольшее значение в вариативности структуры изоферментов и биологическую активность ферментов вносит генетический полиморфизм CYP2C9. В ходе исследований показано, что у 37 (17,1%) обследованных фактическая терапевтическая доза отклоняется от рекомендованной больше, чем на 1 ед. дозирования [24]. Большая степень отклонения фактической дозы варфарина от рекомендованной наблюдалась у пациентов, что соотносилось с носительством предковых генотипов AA (100%) гена CYP2C9*3 и GG (54,1%) гена VKORC1.

На основании проведенных исследований разработаны программы предоперационного фармакокинетического тестирования, алгоритмы ведения пациентов, основанные на носительстве вариантных аллелей CYP2C9*3 и VKORC1, которые широко применяются в клинической практике НИИ КПССЗ.

Комплексное изучение проблемы генетической предрасположенности к заболеваниям клапанного аппарата сердца, требующим протезирования, началось с изучения связи вариативности генов врожденного иммунного ответа и заболеваний митрального клапана. Так, нами первыми выявлена статистически значимая связь вариативности гена TLR2 в полиморфном сайте rs3804099 с риском развития митральных пороков сердца [25], а полиморфизм в сайте rs1800796 IL6 ассоциирован с двукратным повышением вероятности этой патологии (отношение шансов (ОШ) 1,96, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,03–3,72, $p = 0,046$) [26].

Дальнейшее изучение заболеваний клапанного аппарата сердца велось одновременно в нескольких направлениях. С точки зрения определения групп риска и прогноза после биопротезирования биологическими клапанами сердца интерес представляет ревматическая болезнь сердца (РБС).

РБС – приобретенный порок сердца, являющийся следствием ревматической лихорадки, возникающей на фоне стрептококковой инфекции. Распространенность хронической ревматической болезни сердца не определена, так как критерии не стандартизированы и не во всех случаях прово-

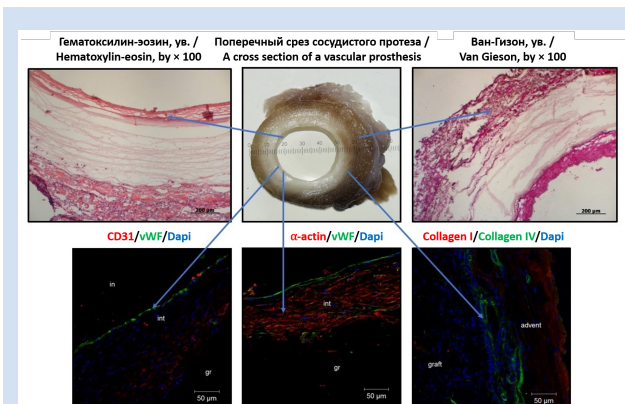


Рисунок 8. Результаты морфологического исследования эксплантационного сосудистого протеза PU/PCL/GFmix/Ilo/Hep спустя 6 мес. имплантации в бедренную артерию павиана: гистологическое исследование – окраска гематоксилином-эозином и по Ван-Гизону, ув. $\times 100$; иммунофлуоресцентное исследование – окраска специфическими флуоресцентными антителами (vWF – фактор фон Виллебранда; CD31 – зрелые эндотелиальные клетки; α -actin – α -актин гладкомышечных клеток; collagen I – коллаген I типа; collagen IV – коллаген IV типа; Dapi – ядра всех клеток), ув. $\times 100$

Figure 8. The results of morphological examination of the PU/PCL/GFmix/Ilo/Hep vascular graft explanted 6 months after implantation into the femoral artery of a baboon: histological examination – staining with hematoxylin-eosin and Van Gieson, $\times 100$; immunofluorescence examination – staining with specific fluorescent antibodies (von Willebrand vWF factor; CD31 – mature endothelial cells; α -actin – α -actin of smooth muscle cells; collagen I – type I collagen; collagen IV – type IV collagen; Dapi – nuclei of all cells), $\times 100$

дится патологоанатомическое исследование. При этом по оценкам, во всем мире насчитывается ≥ 33 млн пациентов с ревматической болезнью сердца, в результате чего ежегодно умирают около 300 тыс. человек. На начальном этапе РБС может возникать как осложнение острой ревматической лихорадки, однако после рецидивирующих эпизодов может переходить в хроническую форму, повреждая клапанные структуры сердца, но роль иммунного ответа и зависимость от носительства вариантных аллелей генов иммунного ответа изучена в мировой практике мало. Нашим коллективом установлена роль микросателлитных полиморфизмов *IL1Ra**3R/3R и *IL-4**2R/2R, положительно ассоциированных с риском формирования митрального стеноза при хронической ревматической болезни сердца у европеоидов Западной Сибири [27].

При сравнительном анализе частоты встречаемости генотипов аллельных вариантов по 8 полиморфным вариантам генов *TLR1*, *TLR2*, *TLR4* и *TLR6* у пациентов с РБС и популяционной выборкой не выявлено статистически значимых различий [28, 29]. Однако при стратификации всей изучаемой выборки по полу и возрасту определено несколько ассоциаций (рис. 9). Так, установлено, что, генотип C/C полиморфного варианта rs5743551 *TLR1* чаще встречался в подгруппе женщин с РБС (11, 6%), чем в контрольной группе (5,3%). Кроме того, для данного генотипа установлен рисковый эффект по рецессивной модели наследования (ОШ 2,43, 95% ДИ 1,07–5,52, $p = 0,029$). Также стоит отметить, что у женщин старше 60 лет с риском развития РБС ассоциирован аллельный вариант rs5743611 *TLR1* по доминантной модели наследования.

В результате изучения уровня экспрессии генов [28], кодирующих цитокины, экспрессируемых в нативных клапанах сердца, пораженных в результате ревматической болезни, выделены три

группы генов по характеру изменения их экспрессии (рис. 10): гены, экспрессия которых повышена в экспериментальной группе относительно контроля (*MIF*, *IL6* и *IL8*); гены, экспрессия которых понижена в эксперименте относительно контроля (*PAI1*, *IL1RA* и *CXCL1*); гены, экспрессия которых одинакова в обеих изученных группах (*ICAM1*, *CXCL12*, *CCL4*, *CCL5* и *IL16*).

Полученные данные о генетически детерминированных различиях в дальнейшем позволят выявить общие закономерности патогенеза РБС, что в конечном итоге приведет к установлению мишеней для дальнейшего терапевтического лечения стрептококковой инфекции и профилактики РБС.

Другой нозологической единицей, представляющей интерес для изучения с позиции повреждения как нативных клапанов сердца, так и их биологических протезов, является инфекционный эндокардит (ИЭ). ИЭ представляет собой воспаление эндотелия камер и клапанов сердца и зачастую имеет бактериальную этиологию. Триггерные рецепторы, экспрессируемые на миелоидных клетках (triggering receptors expressed on myeloid cells, TREMs) – ключевые эффекторы врожденного иммунитета, участвующие в распознавании инфекционных агентов, особенно бактерий. Сделано предположение о том, что наследственные межиндивидуальные различия структуры гена *TREM-1* могут влиять на риск возникновения ИЭ. Для подтверждения нашей гипотезы мы проанализировали распределение генотипов и аллелей полиморфизмов *TREM-1* (rs1817537, rs3804277, rs6910730, rs7768162, rs2234246, rs4711668, rs9471535, rs2234237) у больных ИЭ. После вычисления ОШ с 95% ДИ статистически значимой связи исследованных полиморфизмов и вероятности возникновения ИЭ не обнаружено [30]. Для выяснения роли наследственных межиндивидуальных разли-

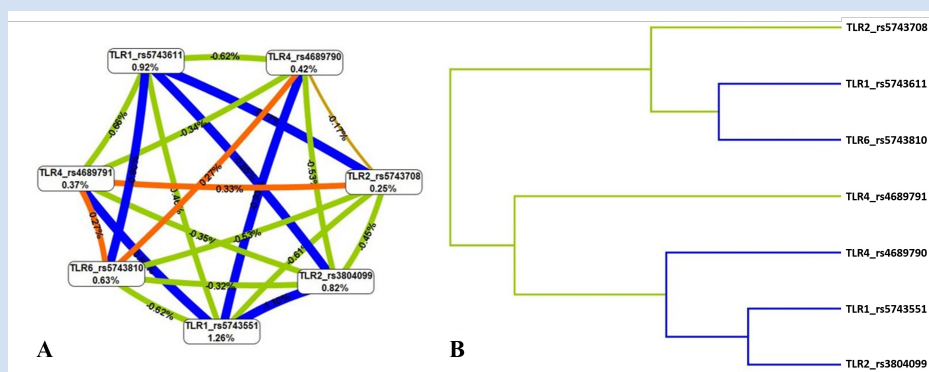


Рисунок 9. Дендрограмма межгенных взаимодействий

Примечание: характер взаимодействия между генами TLR при формировании ревматической болезни сердца характеризуется цветом линии: синий – аддитивное взаимодействие, зеленый – умеренный антагонизм, оранжевый – умеренный синергизм. Сила и направленность взаимодействия выражены в % энтропии

Figure 9. Dendrogram of intergenic interactions

Note: the nature of the interaction between TLR genes in the formation of rheumatic heart disease is characterized by the color of the line: blue – additive interaction, green – moderate antagonism, orange – moderate synergism. The strength and direction of the interaction are expressed in % entropy

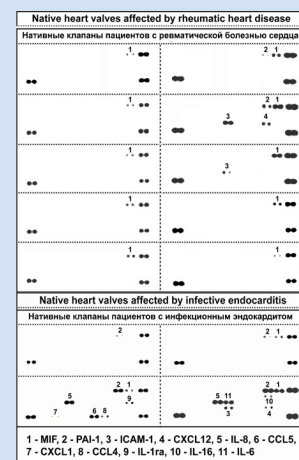


Рисунок 10. Результаты протеомного профилирования изучаемых нативных створок клапана сердца
Figure 10. The results of proteomic profiling of the studied native leaflets

чий структуры генов врожденного иммунитета в развитии ИЭ необходимы дальнейшие масштабные исследования, и мы расширили спектр наших направлений, определив ассоциативные связи между гетерозиготным генотипом гена рецептора врожденного иммунного ответа TLR6 в полиморфном сайте rs5743810 и риском развития ИЭ (ОШ 2,29, 95% ДИ = 1,43–3,67, $p = 5^{-4}$ по сверхдоминантной модели наследования). Также установлено, что генотип C/C TLR6 в позиции rs3775073 ассоциирован со сниженным риском развития ИЭ (ОШ 0,51, 95% ДИ 0,26–0,97, $p = 0,032$ по рецессивной модели наследования) [31].

Оценивая этиологический фактор, характеризующий ИЭ в Западной Сибири, мы установили структуру бактериальной микрофлоры периферической крови пациентов с ИЭ [32]. Так, у 83,5% больных ИЭ в периферической крови отмечено наличие возбудителей из группы *Staphylococcus* spp., остальные возбудители определены значительно реже (от шести случаев выявления энтерококков до одного случая выявления *Streptococcus agalactiae* и возбудителей из группы *Proteus* spp.). У девяти пациентов ни один из анализируемых возбудителей не был обнаружен, а у ряда лиц определено одновременное наличие нескольких возбудителей. В то же время установлено, что результаты молекулярно-генетического исследования образцов периферической крови методом ПЦР и микробиологического исследования тканей пораженных клапанов, удаленных в ходе кардио-

хирургического вмешательства, значительно различаются (табл. 1).

При этом не обнаружено достоверных данных о различии состава микрофлоры в зависимости от пола, наркозависимости, типа ИЭ и пораженного клапана. Полученные результаты обуславливают необходимость дальнейших более углубленных исследований, включающих молекулярно-генетический анализ образцов периферической крови, смывов с пораженных клапанов, а также гомогенизированных образцов ткани клапана, что позволит получить более подробные данные и сделать вывод о возможности использования ПЦР образцов крови в качестве диагностического теста для раннего определения возбудителей ИЭ.

При изучении особенности экспрессии генов цитокинов (*IL1B*, *IL6*, *IL8*, *IL10*, *IL12A*, *IL12B*, *IL18*, *IL23*, *IL33*, *CCL2* и *IL1RL1*) в биоптатах нативных створок клапанов сердца, колонизированных микроорганизмами, получены данные, свидетельствующие о том, что при ИЭ в нативных створках клапанов сердца наблюдается локальный иммунный ответ, выражающийся в неспецифическом повышении экспрессии генов провоспалительных цитокинов (табл. 2), оцененных относительно аналогичному, измеренному в биоптатах нативных створок клапанов сердца без инфекционного процесса (контроль) [33].

Наоборот, снижение экспрессии протективного *IL1RL1* и его лиганда *IL33* при ИЭ может свидетельствовать об их значимой роли в формирова-

Таблица 1. Структура бактериальной микрофлоры (количество случаев) в различных группах пациентов с инфекционным эндокардитом

Table 1. Bacterial microflora (number of cases) in different groups of patients with infectious endocarditis

Пациенты / Patients		<i>Staphylococcus</i> spp.	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Enterobacter</i> spp., <i>Klebsiella</i>	<i>Proteus</i> spp.	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium</i>
Пол / Sex	Мужчины / Men	51	2	3	0	2	1	4	3
	Женщины / Women	25	1	1	1	3	0	0	3
Наркозависимость / Drug addiction	Да / Yes	11	1	1	0	0	0	1	1
	Нет / No	65	2	3	1	5	1	3	5
Тип ИЭ / Type of IE	Нативных клапанов / Native valves	64	3	4	1	4	1	4	6
	Искусственных клапанов / Artificial valves	12	0	0	0	1	0	0	0
Пораженный клапан / Affected valve	МК / MV	28	2	2	1	2	0	2	1
	АК / AV	19	0	1	0	0	0	0	4
	ТК / TV	15	1	0	0	0	0	1	1
	МК + АК / MV + AV	12	0	0	0	3	1	1	0
	МК + ТК / MV + TV	2	0	0	0	0	0	0	0
	АК + ТК / AV + TV	0	0	1	0	0	0	0	0
Общая выборка / General sample		76	3	4	1	5	1	4	6

Примечание: АК – аортальный клапан; ИЭ – инфекционный эндокардит; МК – митральный клапан; ТК – трикуспидальный клапан.

Note: AV – aortic valve; IE – infectious endocarditis; MV – mitral valve; TV – tricuspid valve.

нии индивидуальной чувствительности к развитию данной патологии. Так, можно предположить, что индивидуумы со сниженной локальной экспрессией данных генов обладают повышенным риском заселения клапанов сердца патогенными микроорганизмами и, как следствие, развитием воспалительного процесса.

Параллельно установлено, что наследственные различия в генах цитокинового и острофазового ответа, а также генах метаболизма кальция могут быть связаны с ИЭ, что указывает на соответствующие особенности патогенеза этого заболевания. Гетерозиготные генотипы полиморфизмов rs1143634 и rs3212227 ассоциированы как со сниженным риском развития ИЭ, так и с повышенным уровнем IL-1 β и IL-12 в плазме крови соответственно, что позволяет предположить важность данных молекул для развития ИЭ.

Предыдущие исследования предоставили лишь незначительную информацию о генетической предрасположенности к патологической кальцификации. Стоит отметить, что данных о генетической восприимчивости к кальцификации биопротезов клапанов сердца также крайне мало. Так, в одном из исследований [34] идентифицировали генотип G/G полиморфизма rs13290979 гена *NOTCH1* как независимый маркер тяжелой кальцификации ксеноаортальных биопротезов клапанов сердца, имплантированных в митральную позицию. Известно, что белок Notch1 в норме ингибирует кальцификацию, индуцируя экспрессию транскрипционных факторов Hey1 и Hey2, которые подавляют активность другого транскрипционного фактора – Runx2/Cbfa1. Транскрипционный фактор Runx2/Cbfa1 является жизненно важным регулятором остеогенной дифференцировки клеток. Мутации и полиморфизмы гена *NOTCH1* могут приводить к сниженной экспрессии транскрипционных факторов Hey1 и Hey2, способствуя развитию Runx2-опосредованной кальцификации. Таким образом,

можно предположить, что генотип G/G интронного полиморфизма rs13290979 снижает эффективность транскрипции гена *NOTCH1*.

Также проведен ряд последовательных работ, посвященных оценке значения полиморфизма генов различных патогенетических путей, вовлеченных в патологическую кальцификацию нативных клапанов сердца, а также их протезов [35]. Мы получили некоторые доказательства влияния целого ряда генов, в том числе ответственных за модуляцию воспалительного ответа, но стоит отметить, что указанные в данной работе результаты нуждаются в подтверждении на больших выборках.

Таким образом, на протяжении более чем 50 лет в Кузбасском кардиологическом центре, а с 2009 г. в Научно-исследовательском институте комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний успешно ведутся исследования, направленные на разработку новых моделей протезов для сердечно-сосудистой хирургии, изучаются результаты клинического применения, в том числе с учетом генетической предрасположенности. Дальнейшие перспективные направления разработки протезов связаны с применением методов тканевой инженерии и химического синтеза. Идеологом всех научных исследований и разработок был академик РАН Леонид Семенович Барбараш. Разработка протезов для сердечно-сосудистой хирургии была делом всей его жизни, которое будет продолжено последователями.

Конфликт интересов

Ю.А. Кудрявцева входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». Е.А. Овчаренко заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.Ю. Клышников заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.В. Антонова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Сенокосова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Понасенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Л. Барбараш является главным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». **Л.С. Барбараш** являлся главным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы 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».

Таблица 2. Кратность изменения уровня экспрессии (по сравнению с контролем)

Table 2. The multiplicity of changes in the expression level (compared with controls)

Ген / Gene	Абсолютная величина (кратность) / Absolute value (multiplicity)
<i>IL8</i>	9,83
<i>IL1B</i>	6,06
<i>IL6</i>	6,03
<i>IL23</i>	1,24
<i>IL12A</i>	1,06
<i>IL18</i>	0,73
<i>CCL2</i>	0,72
<i>IL33</i>	0,55
<i>IL1RL1</i>	0,24
<i>IL10</i>	–
<i>IL12B</i>	–

Информация об авторах

Кудрявцева Юлия Александровна, доктор биологических наук заведующая отделом экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6134-7468

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

Клышников Кирилл Юрьевич, кандидат медицинских 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** 0000-0003-3211-1250

Антонова Лариса Валерьевна, доктор медицинских наук заведующая лабораторией клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8874-0788

Сенокосова Евгения Андреевна, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9430-937X

Понасенко Анастасия Валерьевна, кандидат медицинских наук заведующая лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3002-2863

Барбараиш Ольга Леонидовна, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Барбараиш Леонид Семенович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор главный научный сотрудник федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6981-9661

Author Information Form

Kudryavtseva Yulia A., PhD, Head of the Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6134-7468

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

Klyshnikov Kirill Yu., PhD, Researcher at the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3211-1250

Antonova Larisa V., PhD, Head of the Laboratory of Cellular Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8874-0788

Senokosova Evgeniya A., PhD, Researcher at the Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9430-937X

Ponassenko Anastasia V., PhD, Head of the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3002-2863

Barbarash Olga L., Member of the Russian Academy of Sciences, PhD, Professor, Director of the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Barbarash Leonid S., Member of the Russian Academy of Sciences, PhD, Professor, Chief Researcher, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6981-9661

Вклад авторов в статью

КЮА – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

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

Author Contribution Statement

KYuA – contribution to the concept and design of the study, data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

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

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

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

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

БОЛ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

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

ККЮ – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

СЕА – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

БОЛ – contribution to the concept and design of the study, data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

БЛС – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Carpentier A., Lemaigre G., Robert L., Carpentier S., Dubost C., Gerbode F. Biological factors affecting long-term results of valvular heterografts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1969; 58(4): 467–483.
2. Carpentier A., Deloche A., Relland J., Fabiani J.N., Forman J., Camilleri J.P., Soyier R., Dubost C., Malm J.R. Six-year follow-up of glutaraldehyde-preserved heterografts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1974; 68(5): 771–782.
3. Барбараш Л.С. Барбараш Н.А., Журавлева И.Ю. Биопротезы клапанов сердца. Проблемы и перспективы. Кемерово; 1995. 400 с.
4. 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
5. Рогулина Н. В., Горбунова Е.В., Кондюкова Н.В., Одаренко Ю.Н., Барбараш Л.С. Сравнительная оценка качества жизни реципиентов механических и биологических протезов при митральном пороке. Российский кардиологический журнал. 2015; 7(123):94-98. doi:10.15829/1560-4071-2015-7-94-97
6. Golomb G., Schoen F.J., Smith M.S., J., M., R.J. The role of glutaraldehyde-induced cross-links in calcification of bovine pericardium used in cardiac valve bioprostheses. *Am. J. Pathol.* 1987; 127(1):122-130.
7. Imamura E., Sawatani O., Koyanagi H., Noishiki Y., Miyata T. Epoxy compounds as a new cross-linking agent for porcine aortic leaflets: subcutaneous implant studies in rats. *J Card Surg.* 1989; 4(1):50-57. doi: 10.1111/j.1540-8191.1989.tb00256.x.
8. Shen S.H., Sung H.W., Tu R., Hata C., Lin D., Noishiki Y. Et al. Characterization of a polyepoxy compound fixed porcine heart valve bioprostheses. *J.Appl. Biomater.* 1994; 5(2): 159-162. doi: 10.1002/jab.770050209.
9. Барбараш Л.С., Журавлева И.Ю., Борисов В.В. Новое поколение биопротезов клапанов сердца, обладающих повышенной тромбозостойкостью и антибактериальной активностью. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2002; 2:42-49.
10. Журавлева И.Ю., Барбараш Л.С., Новикова С.П., Иголкин В.А., Гантимурова И.Л. Кемеровский кардиологический центр. Способ обработки биологических протезов для сердечно-сосудистой хирургии. Патент РФ № 2122321. МПК А01N 1/02 (1995.01). № 96104575/14; завл. 06.03.1996; опубл. 27.11.99, Бюл. № 33.
11. Одаренко Ю.Н., Рутковская Н.В., Рогулина Н.В., Стасев А.Н., Кокорин С.Г., Каган Е.С., Барбараш Л.С. Анализ 23-летнего опыта использования ксеноаортальных эпиксис-обработанных биопротезов в хирургии митральных пороков сердца. Исследование факторов реципиента с позиций влияния на развитие кальциевой дегенерации. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015; (4): 17–25. doi:10.17802/2306-1278-2015-4-17-25
12. Рогулина Н.В., Одаренко Ю.Н., Журавлева И.Ю., Барбараш Л.С. Отдаленные результаты применения механических и биологических протезов у пациентов различных возрастов. Медицина и образование в Сибири. 2014; (3): 47.
13. Майоров А.П., Тарасов В.М., Гончаренко А.М., Глушкова Т.В., Бурого А.Ю. Лазерный раскрой элементов кардиоваскулярных протезов. Альманах клинической медицины. 2008; 17(2): 115.
14. Барбараш Л.С., Глушкова Т.В., Майоров А.П., Бурого А.Ю., Тарасов В.М., Гончаренко А.М., Журавлева И.Ю. Возможности использования лазерных технологий в производстве кардиоваскулярных биопротезов. Сибирский научный медицинский журнал. 2010; 30(5): 35–39
15. Евтушенко А.В., Стасев А.Н., Кокорин С.Г., Сотников А.В., Двадцатов И.В., Барбараш Л.С. Первый клинический опыт изолированного применения ксеноперикардального полукаркасного биопротеза нового поколения ТиАра. Клиническая и экспериментальная хирургия. 2021; 9(2): 14–20. doi:10.33029/2308-1198-2021-9-2-14-20
16. Антонова Л.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Тканеинженерные конструкции для нужд сердечно-сосудистой хирургии: возможности персонализации и перспективы использования. Вестник РАМН. 2023. 78(2): 141-150. doi: 10.15690/vramn7578
17. Zhu M., Wu Yi., Li W., Dong X., Chang H., Wang K., Wua P., Zhang J., Fanc G., Wang L., Liud J., Wang H., Kong D. Biomaterials. 2018. 183: 306–318. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.08.063.
18. Durán-Rey D.; Crisóstomo V.; Sánchez-Margallo J.A.; Sánchez-Margallo F.M. Systematic Review of Tissue-Engineered Vascular Grafts. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2021; 9:771400. doi. org/10.3389/fbioe.2021.771400.
19. Blum K.M., Zbinden J.C., Ramachandra A.B., Lindsey S.E., Szafron J.M., Reinhardt J.W. et al. Tissue engineered vascular grafts transform into autologous neovessels capable of native function and growth. *Communications medicine.* 2022; 2(3). doi: 10.1038/s43856-021-00063-7.
20. Antonova L.; Kutikhin A.; Sevostianova V.; Lobov A.; Repkin E.; Krivkina E.; Velikanova, E.; Mironov A.; Mukhamadiyarov R.; Senokosova E., Khanova M., Shishkova D., Markova V., Barbarash L. Controlled and Synchronised Vascular Regeneration upon the Implantation of Iloprost and Cationic Amphiphilic Drugs-Conjugated Tissue-Engineered Vascular Grafts into the Ovine Carotid Artery: A Proteomics-Empowered Study. *Polymers.* 2022; 14:5149. doi.org/10.3390/polym14235149.
21. Antonova L.V., Sevostianova V.V., Silnikov V.N., Krivkina

E.O., Velikanova E.A., Mironov A.V., Shabaev A.R., Senokosova E.A., Khanova M.Yu., Glushkova T.V., Akentieva T.N., Sinitskaya A.V., Markova V.E., Shishkova D.K., Lobov A.A., Repkin E.A., Stepanov A.D., Kutikhin A.G., Barbarash L.S. Comparison of the patency and regenerative potential of bio-degradable vascular prostheses of different polymer compositions in an ovine model. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24:8540. doi.org/10.3390/ijms24108540

22. Журавлева И.Ю., Горбунова Е.В., Рутковская Н.В., Буркова Т.В., Одаренко Ю.Н., Кокорин С.Г., Савостьянова Ю.Ю. Качество антикоагулянтной терапии варфарином у больных с протезами клапанов сердца. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2012;5(3):60-65.

23. Журавлева И.Ю., Буркова Т.В., Рутковская Н.В., Горбунова Е.В., Одаренко Ю.Н., Савостьянова Ю.Ю., Гончарова И.А. Возможности использования фармакогенетического подхода для коррекции антикоагулянтной терапии у больных с протезами клапанов сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2013;12(3): 24-28. doi:10.15829/1728-8800-2013-3-24-28

24. Гончарова И.А., Голубенко М.В., Горбунова Е.В., Салахов Р.Р., Марков А.А., Журавлева И.Ю., Макеева О.А., Пузырев В.П. Применение фармакогенетического тестирования у больных с протезированными клапанами сердца. *Молекулярная медицина.* 2015; 1:18-23.

25. Понасенко А.В., Хуторная М.В., Кутихин А.Г., Южалин А.Е., Хрячкова О.Н., Головкин А.С. Связь полиморфизма гена Toll-подобного рецептора 2 с риском развития митральных пороков сердца. *Медицина в Кузбассе* 2015; 2:24-32

26. Понасенко А.В., Хуторная М.В., Кутихин А.Г., Хрячкова О.Н., Кондюкова Н.В., Южалин А.Е., Рутковская Н.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Связь полиморфизма гена рецептора к интерлейкину-6 с повышенным уровнем интерлейкина-6 в крови и кальцификацией биопротезов митрального клапана. *Молекулярная медицина.* 2017;15(2):50-54.

27. Понасенко А.В., Головкин А.С., Шабалдин А.В., Цепокина А.В. Особенности распределения частот интронных полиморфизмов IL1RA VNTR и IL4 VNTR при ревматических пороках митрального клапана сердца у европеоидов Сибири. *Медицинская иммунология.* 2015;17(2):151-158. doi:10.15789/1563-0625-2015-2-151-158

28. Синицкая А.В., Синицкий М.Ю., Казачек Я.В., Евтушенко А.В., Хуторная М.В., Асанов М.А., Поддубняк А.О., Понасенко А.В. Оценка локального профиля цитокинов, экспрессируемых нативными клапанами сердца, полученными от пациентов с инфекционным эндокардитом. *Медицинская иммунология.* 2024: Online First. doi:10.15789/1563-0625-СПО-2869

29. Синицкая А.В., Хуторная М.В., Хрячкова О.Н., Поддубняк А.О., Синицкий М.Ю., Асанов М.А., Понасенко А.В. Ассоциации полиморфных вариантов TLR с ревматической болезнью сердца. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2023 ;43(6):177-184. doi:10.18699/SSMJ20230622

30. Понасенко А.В., Кутихин А.Г., Хуторная М.В., Южалин А.Е., Рутковская Н.В., Головкин А.С. Связь полиморфизмов гена TREM-1 с инфекционным эндокардитом // *Инфекция и иммунитет.* 2015; 5(4): 331–338. doi: 10.15789/2220-7619-2015-4-331-338

31. Понасенко А.В., Кутихин А.Г., Хуторная М.В., Южалин А.Е., Рутковская Н.В., Головкин А.С., Барбараш Л.С. Связь полиморфизмов генов системы TLR с инфекционным эндокардитом. *Медицина в Кузбассе.* 2015;14(4): 4-9.

32. Синицкий М.Ю., Асанов М.А., Тхоренко Б.А., Одаренко Ю.Н., Понасенко А.В. Микрофлора периферической крови пациентов с инфекционным эндокардитом / *Клиническая лабораторная диагностика.* 2018; 63(10):636-640. doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-10-636-640

33. Синицкий М. Ю., Цепокина А. В., Асанов М. А., Казачек Я. В., Евтушенко А. В., Понасенко А. В. Оценка уровня экспрессии генов цитокинов в створках нативных клапанов сердца при инфекционном эндокардите. *Биомедицинская химия.* 2020; 66(5): 406-410. doi: 10.18097/PBMC20206605406

34. Понасенко А.В., Кутихин А.Г., Хуторная М.В., Рутковская Н.В., Цепокина А.В., Кондюкова Н.В., Южалин А.Е., Барбараш Л.С. Связь полиморфизмов генов метаболизма кальция с риском тяжелой кальцификации ксеноаортальных биопротезов клапанов сердца, имплантированных в митральную позицию. *Фундаментальная и клиническая медицина* 2018;3(4):12-21.

35. Понасенко А.В., Кутихин А.Г., Хуторная М.В., Южалин А.Е., Цепокина А.В., Головкин А.С., Барбараш О.Л. Генетические предикторы кальцинирующей болезни клапанов сердца. *Креативная кардиология.* 2016; 10 (2): 103-116. doi: 10.15275/kreatkard.2016.02.01

REFERENCES

1. Carpentier A., Lemaigre G., Robert L., Carpentier S., Dubost C., Gerbode F. Biological factors affecting long-term results of valvular heterografts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1969; 58(4): 467–483.

2. Carpentier A., Deloche A., Relland J., Fabiani J.N., Forman J., Camilleri J.P., Soyler R., Dubost C., Malm J.R. Six-year follow-up of glutaraldehyde-preserved heterografts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1974; 68(5): 771–782.

3. Barbarash L.S. Barbarash N.A., Zhuravleva I.Ju. Bioprotezy klapanov serdca. Problemy i perspektivy. Kemerovo;1995. 400 p. (In Russian)

4. 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)

5. Rogulina N.V., Gorbunova E.V., Kondyukova N.V., Odarenko Yu.N., Barbarash L.S. comparison of the life quality with mechanical and biological mitral prostheses. *Russian Journal of Cardiology.* 2015;(7):94-97. doi:10.15829/1560-4071-2015-7-94-97 (In Russian)

6. Golomb G., Schoen F.J., Smith M.S., J., M., R.J. The role of glutaraldehyde-induced cross-links in calcification of bovine pericardium used in cardiac valve bioprostheses. *Am. J. Pathol.* 1987; 127(1):122-130.

7. Imamura E., Sawatani O., Koyanagi H., Noishiki Y., Miyata T. Epoxy compounds as a new cross-linking agent for porcine aortic leaflets: subcutaneous implant studies in rats. *J Card Surg.* 1989; 4(1):50-57. doi: 10.1111/j.1540-8191.1989.tb00256.x.

8. Shen S.H., Sung H.W., Tu R., Hata C., Lin D., Noishiki Y. Et al. Characterization of a polyepoxy compound fixed porcine heart valve bioprostheses. *J.Appl. Biomater.* 1994; 5(2): 159-162. doi: 10.1002/jab.770050209.

9. Barbarash L.S., Zhuravleva I.Ju., Borisov V.V. Novoe pokolenie bioprotezov klapanov serdca, obladajushhih povyshennoj tromborezistentnost'ju i antibakterial'noj aktivnost'ju. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov.* 2002;2:42-49. (In Russian)

10. Zhuravleva I.Ju., Barbarash L.S., Novikova S.P., Igolinskij V.A., Gantimurova I.L. Kemerovskij kardiologicheskij centr. Sposob obrabotki biologicheskikh protezov dlja serdechno-sosudistoj hirurgii. Patent RF № 2122321. MPK A01N 1/02 (1995.01). № 96104575/14; zavl. 06.03.1996; opubl. 27.11.99, Bjul. № 33. (In Russian)

11. Odarenko Y.N., Rutkovskaya N.V., Rogulina N.V., Stasev A.N., Kokorin S.G., Kagan E.S., Barbarash L.S. Analysis of 23-year experience epoxy treated xenoaortic bioprostheses in surgery mitral heart disease. research factors of recipients by positions of influence on the development of calcium degeneration. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2015;(4):17-25. doi:10.17802/2306-1278-2015-4-17-25 (In Russian)

12. Rogulina N.V., Odarenko Yu.N., Zhuravleva I.Yu., Barbarash L.S. Remote results of application of mechanical and biological prostheses at patients of various age. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2014; (3): 47. (In Russian)

13. Majorov A.P., Tarasov V.M., Goncharenko A.M., Glushkova T.V., Burago A.Ju. Lazernyj raskroj jelementov kardiovaskuljarnyh protezov. *Al'manah klinicheskoy mediciny.* 2008; 17(2): 115 (In Russian)

14. Barbarash L.S., Glushkova T.V., Mayorov A.P., Burago A.Yu., Tarasov V.M., Goncharenko A.M., Zhuravleva I.Yu. The possibility of cardiovascular bioprostheses production using laser-based technologies. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2010; 30(5): 35–39

15. Evtushenko A.V., Stasev A.N., Kokorin S.G., Sotnikov A.V., Dvadsatov I.V., Barbarash L.S. First clinical experience of the implantation of the new generation xenopericardial semi-framed bioprosthesis TiAra. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2021; 9 (2): 14-20. doi:10.33029/2308-1198-2021-9-2-14-20 (in Russian)
16. Antonova L.V., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Tissue-Engineered Constructions for the Needs of Cardiovascular Surgery: Possibilities of Personalization and Prospects for Use (Problem Article). Annals of the Russian academy of medical sciences 78.2 (2023): 141-150. doi: 10.15690/vramn7578
17. Zhu M., Wu Yi., Li W., Dong X., Chang H., Wang K., Wua P., Zhang J., Fanc G., Wang L., Liud J., Wang H., Kong D. Biomaterials. 2018. 183: 306–318. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.08.063.
18. Durán-Rey D.; Crisóstomo V.; Sánchez-Margallo J.A.; Sánchez-Margallo F.M. Systematic Review of Tissue-Engineered Vascular Grafts. Front. Bioeng. Biotechnol. 2021; 9:771400. doi.org/10.3389/fbioe.2021.771400.
19. Blum K.M., Zbinden J.C., Ramachandra A.B., Lindsey S.E., Szafron J.M., Reinhardt J.W. et al. Tissue engineered vascular grafts transform into autologous neovessels capable of native function and growth. Communications medicine. 2022; 2(3). doi: 10.1038/s43856-021-00063-7.
20. Antonova L.; Kutikhin A.; Sevostianova V.; Lobov A.; Repkin E.; Krivkina E.; Velikanova, E.; Mironov A.; Mukhamadiyarov R.; Senokosova E.; Khanova M.; Shishkova D.; Markova V., Barbarash L. Controlled and Synchronised Vascular Regeneration upon the Implantation of Iloprost and Cationic Amphiphilic Drugs-Conjugated Tissue-Engineered Vascular Grafts into the Ovine Carotid Artery: A Proteomics-Empowered Study. Polymers. 2022; 14:5149. doi.org/10.3390/polym14235149.
21. Antonova L.V., Sevostianova V.V., Silnikov V.N., Krivkina E.O., Velikanova E.A., Mironov A.V., Shabaev A.R., Senokosova E.A., Khanova M.Yu., Glushkova T.V., Akentieva T.N., Sinitskaya A.V., Markova V.E., Shishkova D.K., Lobov A.A., Repkin E.A., Stepanov A.D., Kutikhin A.G., Barbarash L.S. Comparison of the patency and regenerative potential of bio-degradable vascular prostheses of different polymer compositions in an ovine model. Int. J. Mol. Sci. 2023; 24:8540. doi.org/10.3390/ijms24108540
22. Zhuravleva IYu., Gorbunova EV, Rutkovskaia NV, Burkova TV, Odarenko IuN, Kokorin SG, Savost'ianova IuIu. Quality of anticoagulant therapy with warfarin in patients with heart valve prostheses. Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya. 2012;5(3):60-65. (In Russian)
23. Zhuravleva I.Yu., Burkova T.V., Rutkovskaya N.V., Gorbunova E.V., Odarenko Yu.N., Savostiyanova Yu.Yu., Goncharova I.A. Potential of pharmacogenetics in the correction of anticoagulant therapy among patient with prosthetic heart valves. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2013;12(3):24-28. doi:10.15829/1728-8800-2013-3-24-28 (In Russian)
24. Goncharova I.A., Golubenko M.V., Gorbunova E.V., Salakhov R.R., Markov A.A., Zhuravleva I.Yu., Makeeva O.A., Puzyrev V.P. Application of pharmacogenetics testing in patients with cardiac valve replacement. Molecular medicine. 2015; 1:18-23.
25. Ponasenkov A.V., Khutornaya M.V., Kutikhin A.G., Yuzhalin A.E., Hryachkova O.N., Golovkin A.S. Toll-like receptor 2 gene polymorphism is associated with risk of mitral valve disease. Medicine in Kuzbass. 2015; 2:24-32 (In Russian)
26. Ponasenkov A.V., Khutornaya M.V., Kutikhin A.G., Khryachkova O.N., Kondyukova N.V., Yuzhalin A.E., Rutkovskaya N.V., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Interleukin-6 receptor gene polymorphism is associated with both increased interleukin-6 blood level and bioprosthetic mitral valve calcification. Molecular medicine. 2017;15(2):50-54. (In Russian)
27. Ponasenkov A.V., Golovkin A.S., Shabaldin A.V., Tsepokina A.V. Frequency distribution of intronic polymorphisms of il1-ravnt and il-4vnt in rheumatic mitral valve disease in caucasian population of Siberia. Medical Immunology (Russia). 2015;17(2):151-158. doi:10.15789/1563-0625-2015-2-151-158 (In Russian)
28. Sinitskaya A.V., Sinitsky M.Yu., Kazachek Ya.V., Evtushenko A.V., Khutornaya M.V., Asanov M.A., Poddubnyak A.O., Ponasenkov A.V. Medical Immunology. 2024. Online First. doi:10.15789/1563-0625-CPO-2869 (In Russian)
29. Sinitskaya A.V., Khutornaya M.V., Khryachkova O.N., Poddubnyak A.O., Sinitsky M.Yu., Asanov M.A., Ponasenkov A.V. Associations of TLR gene polymorphism with the risk of rheumatic heart disease. Siberian Scientific Medical Journal. 2023;43(6):177-184. doi:10.18699/SSMJ20230622 (In Russian)
30. Ponasenkov A.V., Kutikhin A.G., Khutornaya M.V., Yuzhalin A.E., Rutkovskaya N.V., Golovkin A.S. Association of TREM-1 gene polymorphisms with infective endocarditis // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2015; 5(4): 331–338 doi: 10.15789/2220-7619-2015-4-331-338 (In Russian)
31. Ponasenkov A.V., Kutikhin A.G., Khutornaya M.V., Yuzhalin A.E., Rutkovskaya N.V., Golovkin A.S.3, Barbarash L.S. Polymorphisms within the genes encoding toll-like receptors and risk of infective endocarditis. Medicine in Kuzbass. 2015;14(4): 4-9. (In Russian)
32. Sinitsky M.Yu., Asanov M.A., Tkorenko B.A., Odarenko Y.N., Ponasenkov A.V. Microflora of peripheral blood obtained from patients with infective endocarditis. Clinical Laboratory Diagnostics. 2018; 63(10):636-640. doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-10-636-640 (In Russian)
33. Sinitsky M.Yu., Tsepokina A.V., Asanov M.A., Kazachek Ya.V., Evtushenko A.V., Ponasenkov A.V. The expression level of cytokine genes in the cases of native heart valves in infectious endocarditis. Biomeditsinskaya Khimiya. 2020; 66(5): 406-410. doi: 10.18097/PBMC20206605406 (In Russian)
34. Ponasenkov A.V., Kutikhin A.G., Khutornaya M.V., Rutkovskaya N.V., Tsepokina A.V., Kondyukova N.V., Yuzhalin A.E., Barbarash L.S. RS13290979 polymorphism within notch1 gene is associated with severe bioprosthetic mitral valve calcification. Fundamental and Clinical Medicine. 2018;3(4):12-21. (In Russian)
35. Ponasenkov A.V., Kutikhin A.G., Khutornaya M.V. et al. Genetic predictors of calcific valvular heart disease. Kreativnaya Kardiologiya. 2016; 10 (2): 103-116. doi: 10.15275/kreatkard.2016.02.01 (in Russian)

Для цитирования: Кудрявцева Ю.А., Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Антонова Л.В., Сенокосова Е.А., Понасенко А.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Биологические протезы для сердечно-сосудистой хирургии – полувекковая история и перспективы развития. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(1): 196-210. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-196-210

To cite: Kudryavtseva Yu.A., Ovcharenko E.A., Klyshnikov K.Yu., Antonova L.V., Senokosova E.A., Ponasenkov A.V., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Biological prostheses for cardiovascular surgery – a half-century history and development prospects. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(1): 196-210. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-196-210