



УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ КСЕНОПЕРИКАРДИАЛЬНОЙ ЗАПЛАТЫ «КЕМПЕРИПЛАС-НЕО» ЧЕРЕЗ 15 ЛЕТ ПОСЛЕ ТРАНСАННУЛЯРНОЙ ПЛАСТИКИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ВРОЖДЕННОМ ПОРОКЕ СЕРДЦА

Р.А. Мухамадияров¹, И.В. Мильто², В.А. Кошелев¹, А.А. Ляпин¹, А.Н. Стасев¹, А.Г. Кутихин¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Московский тракт, 2, Томск, Российская Федерация, 634050

Основные положения

- Ксеноперикардальная заплата «КемПериплас-Нео» в составе выводного отдела правого желудочка и легочной артерии подвергается ферментативной деградации в процессе функционирования.
- В процессе ремоделирования исходно упорядоченные коллагеновые волокна заплаты подвергаются фрагментации, в результате чего формируются слои фрагментированных, рыхлых и плотных коллагеновых волокон; ослабление физико-механических свойств материала заплаты частично компенсируется формированием неоинтимы.
- На ремоделирование заплаты влияют естественное старение ксеноперикарда, гемодинамические нагрузки, воздействие циркулирующих коллагеназ, высокая литическая активность инфилтрирующих заплату макрофагов и недостаточность регенеративной активности фибробластов.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель

Ультраструктурная характеристика ремоделирования ксеноперикардальной заплаты через 15 лет после трансаннулярной пластики правого желудочка при атрезии легочной артерии (ЛА).

Материалы и методы

Исследована ксеноперикардальная заплата «КемПериплас-Нео», установленная в выводном отделе правого желудочка (ВОПЖ) и стволе ЛА в процессе трансаннулярной пластики атрезии ЛА и иссеченная через 15 лет после операции в ходе репротезирования ВОПЖ и клапана ЛА из-за его функциональной недостаточности. Содержащие заплату фрагменты биологических тканей фиксировали в формалине на фосфатном буфере, контрастировали тяжелыми металлами, обезжизняли в этаноле и ацетоне и пропитывали эпоксидной смолой. После полимеризации смолы эпоксидные блоки с заключенными в них образцами шлифовали и полировали до нужной глубины. Для повышения электронного контраста поверхность эпоксидных блоков обрабатывали цитратом свинца. После напыления углеродом биологические ткани визуализировали посредством сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах.

Результаты

При электронно-микроскопическом исследовании отмечали формирование слоя неоинтимы на внутренней поверхности заплаты (обращенной в сторону просвета сосуда) и слоя адвентиции на внешней (противоположной) поверхности данной заплаты. Эндотелиальные клетки на поверхности заплаты были интактными и ориентированными вдоль направления потока крови. В толще ремоделированной заплаты выделяли слой фрагментированного коллагена, рыхлый коллагеновый слой и плотный коллагеновый слой. Ремоделированная заплата характеризовалась выраженной гетерогенностью структуры коллагеновых волокон (сохранных или в различной степени подвергшихся протеолитической деградации), присутствием макрофагов (с выраженной литической активностью) и фибробластов. Адвентиция преимущественно состояла из рыхлой соединительной ткани и содержала большое количество канонических макрофагов. На границе адвентиции и заплаты визуализировались многочисленные сосуды микроциркуляторного русла. Исходная заплата (до имплантации в организм пациента) имела упорядоченное строение коллагеновых волокон без признаков ферментативной деградации, что подтверждает интенсивность выявленных процессов ремоделирования в процессе 15-летнего функционирования в составе ВОПЖ.

Для корреспонденции: Антон Геннадьевич Кутихин, antonkutikhin@gmail.com; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Anton G. Kutikhin, antonkutikhin@gmail.com; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Заключение	Различия в структуре функционирующей заплаты и исходного ксеноперикарда свидетельствуют о выраженном ремоделировании, являющемся следствием различных процессов: старения материала заплаты, воздействия пульсирующего потока и ферментативной активности коллагеназ, циркулирующих в крови или выделяемых in situ макрофагами и фибробластами, мигрирующими через поверхность заплаты или новообразованные кровеносные сосуды.
Ключевые слова	Выводной отдел правого желудочка • Легочная артерия • Трансаннулярная пластика • Заплата • Неоинтима • Ксеноперикард • Ремоделирование

Поступила в редакцию: 26.03.2025; поступила после доработки: 10.04.2025; принята к печати: 27.04.2025

ULTRASTRUCTURAL ANALYSIS OF KEMPERIPLAS-NEO XENOPERICARDIAL PATCH AFTER TRANSANNULAR PATCH REPAIR OF RIGHT VENTRICULAR OUTFLOW TRACT IN PATIENT WITH PULMONARY ATRESIA: 15 YEARS OF FOLLOW-UP

R.A. Mukhamaditarov¹, I.V. Milto², V.A. Koshelev¹, A.A. Lyapin¹, A.N. Stasev¹, A.G. Kutikhin¹

¹ Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; ² Siberian State Medical University, 2, Moskovskiy Tract, Tomsk, Russian Federation, 634050

Highlights	
• KemPeriplas-Neo xenopericardial patch, which is used for transannular patch repair at congenital heart disease, undergoes enzymatic degradation 15 years after the implantation. • Extracellular matrix delaminates into three layers which respectively consist of fragmented, loose, and dense collagen fibers; however, pericardial patch durability is partially reinforced by neointimal hyperplasia. • Disintegration of the collagen fibers are enhanced by natural aging of the xenopericardium, high hemodynamic load, precipitation of circulating collagenases, macrophage infiltration, and weak regeneration.	
Aim	To perform an ultrastructural analysis for assessing the remodeling of xenopericardial patch 15 years after transannular repair of right ventricular outflow tract.
Methods	KemPeriplas-Neo pericardial patch was explanted 15 years postoperation due to the structural deterioration. The patch was fixed in phosphate-buffered formalin, stained with heavy metals, dehydrated using ethanol and acetone, and impregnated into epoxy resin followed by its polymerization, grinding, polishing, lead citrate counterstaining, and sputter coating. Ultrastructural analysis was performed by backscattered scanning electron microscopy.
Results	The explanted patch exhibited extensive remodeling, including the development of a neointima and a tunica adventitia at the luminal and outer surfaces of the patch, respectively. Endothelial cells covering the neointima were elongated along the blood flow. The patch displayed a heterogeneous collagen matrix comprising fragmented, loose, and dense collagen layers. Heterogeneity of collagen fibers and significant macrophage infiltration suggested high proteolytic activity overwhelming the regenerative capacity of fibroblasts, thus indicating ongoing matrix remodeling. The adventitia consisted of loose connective tissue with numerous canonical macrophages and multiple microvessels, indicating active neovascularization. Non-implanted xenopericardial samples demonstrated a uniform collagen fiber architecture without any evidence of enzymatic degradation.
Conclusion	Here we provided ultrastructural evidence of long-term biological integration and remodeling of xenopericardial patches after the transannular repair of right ventricular outflow tract. Collagen fragmentation and macrophage infiltration highlighted the complex interplay of enzymatic degradation, hemodynamic stress, immune response, and precipitation of circulating proteases. These findings have critical implications for the design and longevity of next-generation bioprosthetic materials for cardiac surgery.
Keywords	Right ventricular outflow tract • Pulmonary artery • Transannular repair • Patch • Neointima • Xenopericardium • Remodeling

Received: 26.03.2025; received in revised form: 10.04.2025; accepted: 27.04.2025

Список сокращений

ВОПЖ – выводной отдел правого желудочка ЭК – эндотелиальные клетки
ЛА – легочная артерия

Введение

Реконструктивные операции на выводном отделе правого желудочка (ВОПЖ) часто применяются в детской кардиохирургии для эффективной коррекции врожденных пороков сердца [1–3]. В силу большей вариабельности анатомических параметров сердца в детском возрасте и целого ряда неблагоприятных функциональных последствий его пороков возрастает важность персонифицированных решений относительно нюансов проведения операции, в частности наложения заплаты при трансаннулярных вмешательствах [4–6]. В силу хорошего сочетания структурно-функциональных характеристик и относительно низкой стоимости одним из наиболее часто используемых материалов для изготовления таких заплат является ауто- или ксеноперикард [7, 8]. Примером такого отечественного медицинского изделия можно назвать ксеноперикардальные заплаты «КемПериплас-Нео» (АО «НеоКор», Кемерово, Россия), изготовленные из химически фиксированного перикарда крупного рогатого скота и используемые для коррекции пороков сердца на протяжении более чем 20 лет [9–11]. Фиксированный диглицидиловым эфиром этиленгликоля бычий ксеноперикард обладает хорошими прочностными и эластическими характеристиками, а также высокой биосовместимостью, не вызывая иммунного ответа и токсических эффектов. Вместе с тем в силу своей исходной бесклеточности такие заплаты не имеют потенциала роста по мере возраста, что усложняет их долгосрочную интеграцию в составе постоянно растущего сердца ребенка [9–11].

Для объективного изучения отдаленных последствий имплантации существенный интерес представляют исследования состояния заплат, длительное время функционировавших в составе ВОПЖ и легочной артерии (ЛА) и иссеченных по причине развития дисфункции. В частности, высокую информативность имеют ультраструктурные исследования, позволяющие собрать широкий спектр данных для интегральной оценки ремоделирования ксеноперикардальной заплаты. Посредством электронной микроскопии можно оценить состояние коллагеновых волокон, наличие и толщину неоинтимы, дать характеристику воспаления и установить клеточный состав заплаты [12–14]. Установление морфологических характеристик ремоделированной заплаты может помочь определить перспективные модификации ксеноперикардальных лоскутов для повышения эффективности их долгосрочного функционирования после хирургических вмешательств.

В представленном ультраструктурном исследовании использован оригинальный метод, подразумевающий контрастирование цельных эксплантов биологических тканей тяжелыми металлами, их заключение в эпоксидную смолу с последующей шлифовкой и полировкой, а также визуализацию посредством сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах. Помимо высокого разрешения, высокой точности фенотипирования клеточных популяций и возможности ультраструктурного изучения внеклеточного матрикса важным преимуществом этого метода является возможность использования образцов большой площади (к примеру, в данной работе была изучена вся площадь шлифа эксплантированной заплаты). В представленную работу вошли данные ультраструктурного исследования ремоделирования ксеноперикардальной заплаты «КемПериплас-Нео» через 15 лет после выполнения трансаннулярной пластики правого желудочка и ствола легочной артерии при атрезии ЛА. Заплату была удалена во время репротезирования ВОПЖ и клапана ЛА, обусловленного развитием дисфункции сердца. **Цель исследования** – ультраструктурный анализ структурных характеристик эксплантированной заплаты и определение процессов, обуславливающих нарушение ее функционирования.

Материалы и методы

В качестве материала использовали образец, полученный от пациента во время реконструктивной операции (репротезирования ВОПЖ и клапана ЛА) через 15 лет после трансаннулярной пластики правого желудочка и ствола ЛА при атрезии ЛА (тип А). Причиной реоперации стало появление клинически значимых признаков дисфункции правого желудочка и медицинских показаний для протезирования клапана ЛА. Вмешательство проводили в условиях эндотрахеального наркоза. На параллельном искусственном кровообращении были выполнены иссечение ремоделированной ксеноперикардальной заплаты «КемПериплас-Нео» (АО «НеоКор», Кемерово, Россия) из ствола ЛА и протезирование ВОПЖ клапаном Contegra (Medtronic, США) 18-го размера с кондуитом.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации (2013). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт

комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». До включения в исследование от официальных представителей пациента было получено письменное информированное согласие на использование эксплантированных заплат в научно-исследовательских целях. В качестве контроля использовали фрагмент аналогичной заплаты, не имплантированный в организм реципиента.

Для ультраструктурного исследования использовали ранее разработанный нашей группой оригинальный вариант метода EM-BSEM (окрашивание цельных сегментов тканей тяжелыми металлами с их последующим заключением в эпоксидную смолу, шлифовкой и полировкой эпоксидных блоков и визуализацией при помощи сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах), который позволяет получать изображения высокого разрешения по всей площади поверхности изучаемых биологических тканей [15]. Извлеченные образцы промывали в охлажденном физиологическом растворе хлорида натрия и помещали в 10% водный раствор формалина (B06-003, «БиоВитрум», Россия) на фосфатном буфере (pH 7,4) на 24 ч с однократной сменой формалина через первые 12 ч. На следующем этапе образцы постфиксировали в 1% тетраоксиде осмия (19110, Electron Microscopy Sciences, США), приготовленном на 0,1M фосфатном буфере, в течение 12 ч. Для дополнительного увеличения контраста коллагеновых волокон образцы контрастировали в 0,8% водном растворе фосфорновольфрамовой кислоты в течение 24 ч. Далее выполняли обезвоживание в этаноле возрастающей концентрации (50, 60, 70, 80 и 95%). После этого образцы докрашивали 2% спиртовым раствором уранилацетата (22400-2, Electron Microscopy Sciences, США) в течение 5 ч и обезвоживали в изопропанолу (06-002, «БиоВитрум», Россия) в течение 5 ч и в ацетоне (150495, АО «ЛенРеактив») в течение 1 ч. Затем образцы пропитывали смесью эпоксидной смолы Araldite 502 (13900, Electron Microscopy Sciences, США) и ацетона в соотношении 1:1 в течение 6 ч, чистой эпоксидной смолой в течение 24 ч и далее полимеризовали в свежей эпоксидной смоле в емкостях FixiForm (40300085, Struers, Дания) при 60 °C в течение 24 ч.

Получившиеся эпоксидные блоки шлифовали до поверхности образца и полировали на установке TegraPol-11 (Struers, Дания) с последовательным использованием шлифовальных дисков с диаметром зерна 9, 6 и 3 мкм. После полировки образцы контрастировали цитратом свинца по Рейнольдсу (17810, Electron Microscopy Sciences, США) в течение 15 мин путем нанесения раствора на отполированную поверхность блока. После отмывки в бидистиллированной воде на эпоксидные блоки наносили углеродное напыление толщиной 10–15 нм с помощью вакуумного напылительного поста (EM ACE200, Leica

Microsystems, Германия). Визуализацию структуры образцов выполняли при помощи сканирующей электронной микроскопии в режиме вторичных (обратно-рассеянных) электронов (BSECOMP) на электронном микроскопе Hitachi S-3400N (Hitachi, Япония) при ускоряющем напряжении 10 или 15 кВ.

Результаты

На рис. 1 представлен фрагмент ремоделированной ксеноперикардальной заплаты, интегрированной в структуру ВОПЖ в течение 15 лет. Граница между заплатой и тканями пациента была отчетливо выражена (рис. 1, А). Кроме того, сама заплата надежно определялась в составе тканей реципиента посредством идентификации прокола от шовной нити (см. рис. 1, А, В). В составе заплаты были хорошо различимы пучки коллагеновых волокон (см. рис. 1, А, В). Состояние внеклеточного матрикса заплаты, в частности коллагена, вызывало особый интерес, поскольку он в значительной степени представлял собой ксеноперикард, подвергшийся структурным изменениям в процессе функционирования на протяжении 15 лет. На увеличении $\times 50$ визуализировали сглаженную скругленную поверхность границы заплаты (см. рис. 1, А), однако на больших увеличениях ($\times 100$ и $\times 250$) наблюдали, что отдельные пучки коллагеновых волокон заплаты интегрируются с тканями организма реципиента (см. рис. 1, В, С). Между пучками коллагеновых волокон обильно располагались различные сосуды микроциркуляторного русла (артериолы, венулы и капилляры; см. рис. 1, В, С), окруженные плотной соединительной тканью (см. рис. 1, D). Вокруг венул зачастую наблюдали макрофагальную инфильтрацию (см. рис. 1, E), на границе с капиллярами иногда наблюдали гигантские многоядерные клетки (см. рис. 1, F).

Заплата с обеих сторон была покрыта тканями реципиента (рис. 2, А–Е). В составе препарата выделяли собственно заплату, покрывающую ее со стороны просвета сосуда неоинтиму (см. рис. 2, А, В), а также покрывающую ее снаружи адвентицию. В структуре заплаты на основании особенностей организации пучков коллагеновых волокон, плотности их расположения и наличия или отсутствия клеток выделяли три слоя. В первом слое, непосредственно прилегающем к неоинтиму, отмечали слой фрагментированных коллагеновых волокон (см. рис. 2, А, В). Коллагеновые волокна в этом слое были представлены короткими фрагментами различной толщины и пространственной ориентации (см. рис. 2, А–С). Нативные пучки коллагеновых волокон встречались редко и были разрыхлены (см. рис. 2, В, С). Далее отмечали наличие рыхлого коллагенового слоя, представленного сохранившими ориентацию пучками коллагеновых волокон со светлыми промежутками между ними

(см. рис. 2, С). Промежутки между пучками имели различную электронную плотность: промежутки с низкой электронной плотностью (более светлые) располагались ближе к неоинтиму, промежутки с высокой электронной плотностью (более темные) – ближе к следующему слою (см. рис. 2, С). Следует отметить, что рыхлый коллагеновый слой не имел четких границ и иногда прерывался (рис. 2, С). Под рыхлым коллагеновым слоем располагался плотный коллагеновый слой неравномерной электронной плотности, представленный сохранными пучками коллагеновых волокон, разделенных внеклеточным матриксом высокой электронной плотности (см. рис. 2, С, D). Пучки коллагеновых волокон в этом слое располагались неравномерно, местами плотно прилегая друг к другу (см. рис. 2, D). Главной особенностью этого слоя была его высокая электронная плотность, а также компактное расположение пучков коллагеновых волокон, которое затрудняло идентификацию границ между отдельными коллагеновыми пучками.

Далее проведен ультраструктурный анализ неоинтимы, покрывающей заплату (рис. 3). Эндотелий имел типичное строение и представлял собой сплошной слой уплощенных эндотелиальных клеток (ЭК) по всей поверхности неоинтимы (см. рис. 3, А–С). ЭК имели характерную вытянутую вдоль

направления потока форму, дисковидные ядра и тонкий слой цитоплазмы с умеренной электронной плотностью (см. рис. 3, А–С). Адгезии форменных элементов крови к поверхности эндотелия не наблюдали. Непосредственно под эндотелием располагался тонкий слой, содержащий коллагеновые волокна, фибробласты и гладкие миоциты, расположенные параллельно поверхности эндотелия (см. рис. 3, С). Далее располагался слой с менее упорядоченным расположением клеток и коллагеновых волокон (см. рис. 3, D–F). Четкая граница между этими слоями неоинтимы отсутствовала. Плотность расположения пучков коллагеновых волокон в неоинтиму была неравномерной (см. рис. 3, D–F). Плотное расположение пучков коллагеновых волокон наблюдали редко (рис. 3, D), в основном расположение пучков коллагеновых волокон в неоинтиму было довольно рыхлым (рис. 3, E, F). Визуализировали как участки с мигрировавшими в толщу заплаты клетками (рис. 3, E), так и бесклеточные участки (рис. 3, F).

При прицельном исследовании слоя фрагментированных коллагеновых волокон в толще заплаты наблюдали разнообразие структуры коллагеновых фрагментов (рис. 4). На границе между неоинтимой и слоем фрагментированных коллагеновых волокон внутри заплаты отмечали наличие одного или

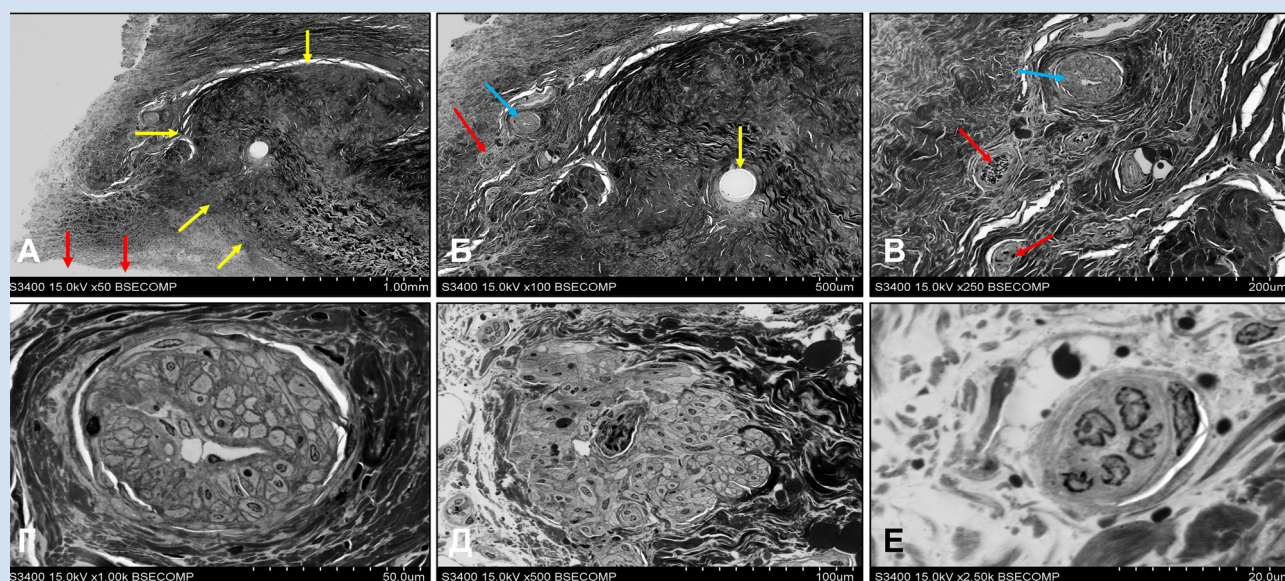


Рисунок 1. Фрагменты ремоделированной ксеноперикардальной заплаты через 15 лет после трансаннулярной пластики ВОПЖ и ствола ЛА при ее атрезии. А – заплата в составе правого желудочка на границе с ЛА (границы заплаты обозначены желтыми стрелками, просвет сосуда обозначен красными стрелками), увеличение $\times 50$; В – граница между заплатой и тканями сосуда, обзорный снимок (артериола обозначена красной стрелкой, венула – голубой стрелкой, шовная нить – желтой стрелкой), увеличение $\times 100$; С – граница между заплатой и тканями сосуда (артериолы обозначены красными стрелками, венула обозначена голубой стрелкой), прицельный снимок, увеличение $\times 250$; D – венула, окруженная плотной соединительной тканью в составе заплаты, увеличение $\times 1\,000$; E – венула, окруженная большим количеством макрофагов, увеличение $\times 500$; F – гигантская многоядерная клетка на периферии капилляра, увеличение $\times 2\,500$

Figure 1. Fragments of xenopericardial patch 15 years after the transannular repair of right ventricular outflow tract and pulmonary trunk due to pulmonary atresia. A – interface of the xenopericardial patch and native pulmonary artery tissue. Yellow and red arrows indicate patch boundaries and vessel lumen, $\times 50$ magnification; B – overview image illustrating the junction between the patch and native vessel tissues. Red, blue, and yellow arrows indicate arterioles, venules, and sutures, respectively, $\times 100$ magnification; C – higher-magnification image demonstrating the boundary between xenopericardial patch and native pulmonary artery tissues. Red and blue arrows indicate arterioles and venules, respectively, $\times 250$ magnification; D – venule within the patch surrounded by dense connective tissue, $\times 1\,000$ magnification; E – venule surrounded by multiple macrophages, $\times 500$ magnification; F – multinucleated giant cell located near the capillary vessel, $\times 2\,500$ magnification

двух рядов коллагеновых волокон с высокой электронной плотностью, окруженных внеклеточным матриксом умеренной электронной плотности (см. рис. 4, *A*). Глубже находились разнонаправленные тонкие коллагеновые волокна (см. рис. 4, *A*), далее – слой, состоящий преимущественно из утолщенных коллагеновых фрагментов различной длины и пространственной ориентации (см. рис. 4, *A, B*). На всем протяжении границы между слоем фрагментированных коллагеновых волокон и рыхлым коллагеновым слоем отмечали электронноплотные и утолщенные пучки коллагеновых волокон (см. рис. 4, *C*), которые часто были разрыхлены и местами представлены отдельными волокнами (см. рис. 4, *D*).

На границе между слоем фрагментированных коллагеновых волокон и рыхлым коллагеновым слоем встречались участки с нарушенной структурой, что проявлялось появлением фрагментированных коллагеновых волокон, пересекающих всю толщу рыхлого коллагенового слоя (рис. 5, *A, B*). Рыхлый коллагеновый слой обладал выраженной структурной гетерогенностью (см. рис. 5, *C*). Характерным признаком этого слоя было наличие длинных извилистых пучков коллагеновых волокон. Толщина

слоя была различной, иногда целостность рыхлого коллагенового слоя прерывалась (см. рис. 5, *C*). В его структуре обычно хорошо выделялись два подслоя: более рыхлый подслой с низкой электронной плотностью коллагеновых волокон и более плотный подслой с высокой электронной плотностью коллагеновых волокон (см. рис. 5, *D*). В участках высокой электронной плотности пучки коллагеновых волокон были темнее и содержали различные дефекты структуры (см. рис. 5, *E*). Между рыхлым и плотным коллагеновыми слоями визуализировали одиночные макрофаги или их скопления (см. рис. 5, *F*).

Ультраструктура коллагеновых волокон в составе пучков низкой и высокой электронной плотности также различалась (рис. 6, *A*). В пучках коллагеновых волокон низкой электронной плотности сохранялась структурная целостность (см. рис. 6, *B, C*), в то время как в пучках коллагеновых волокон высокой электронной плотности (см. рис. 6, *D*) были заметны изломы неправильной формы, потенциально ведущие к их фрагментации (см. рис. 6, *E, F*).

Плотный коллагеновый слой отличался высокой электронной плотностью и нечеткостью контуров пучков коллагеновых волокон (рис. 7, *A*). Данный

слой обладал выраженной гетерогенностью, проявлявшейся различным строением в разных участках (см. рис. 7, *B*). Электронная плотность данного слоя постепенно снижалась в направлении адвентициальной оболочки, позволяя детально визуализировать ультраструктуру пучков коллагеновых волокон (см. рис. 7, *C*). Вблизи адвентициальной оболочки отмечали участки с большим количеством кровеносных капилляров (см. рис. 7, *D*). Пучки коллагеновых волокон возле адвентициальной оболочки характеризовались выраженным разрыхлением как в участках с наличием клеток (рис. 7, *E*), так и в бесклеточных участках (рис. 7, *F*).

В структуре плотного коллагенового слоя часто присутствовали макрофаги (рис. 8, *A*) или фибробласты (см. рис. 8, *B*). Участки с большим количеством макрофагов характеризовались деструкцией коллагеновых структур (появление разрывов пучков и коллагеновых волокон, неоднородная электронная плотность пучков, см.

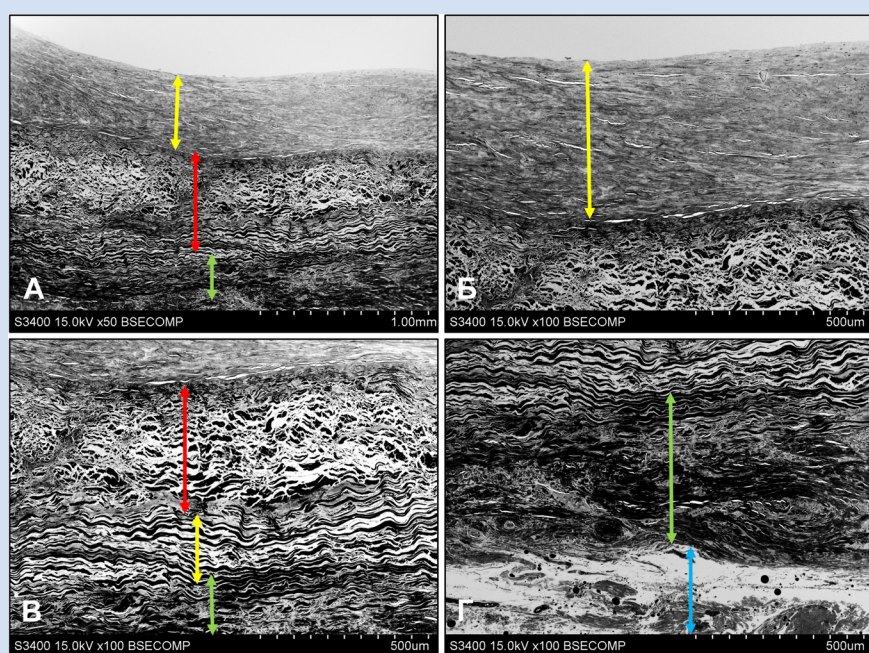


Рисунок 2. Строение ремоделированной ксеноперикардальной заплаты. *A* – общий вид (неоинтима обозначена желтой стрелкой, слой фрагментированных коллагеновых волокон и рыхлый коллагеновый слой обозначены красной стрелкой, плотный коллагеновый слой обозначен зеленой стрелкой), увеличение $\times 50$; *B* – неоинтима (обозначена желтой стрелкой), увеличение $\times 100$; *C* – фрагмент заплаты (слой фрагментированных коллагеновых волокон обозначен красной стрелкой, рыхлый коллагеновый слой – желтой стрелкой, плотный коллагеновый слой – зеленой стрелкой), увеличение $\times 100$; *D* – фрагмент заплаты (плотный коллагеновый слой обозначен зеленой стрелкой, адвентициальная оболочка обозначена голубой стрелкой), увеличение $\times 100$

Figure 2. Structure of xenopericardial patch 15 years postimplantation. *A* – general overview of the patch illustrating distinct layers: neointima (yellow arrow), fragmented and loose collagen layers (red arrow), and dense collagen layer (green arrow), $\times 50$ magnification; *B* – higher-magnification image of the neointima (yellow arrow) covering the patch surface, $\times 100$ magnification; *C* – a close-up highlighting the fragmented collagen layer (red arrow), loose collagen layer (yellow arrow), and dense collagen layer (green arrow) within the patch, $\times 100$ magnification; *D* – a cross-sectional view demonstrating the dense collagen layer (green arrow) adjacent to the tunica adventitia (blue arrow), $\times 100$ magnification

рис. 8, А). Тем не менее в плотном коллагеновом слое встречались и участки с внеклеточным матриксом умеренной степени деградации (см. рис. 8, В) и сохранным внеклеточным матриксом равномерной электронной плотности (см. рис. 8, С). Деградирующий внеклеточный матрикс был разреженным и обладал низкой электронной плотностью (см. рис. 8, D) вследствие высокой литической активности клеток (см. рис. 8, E). Участки с большим количеством макрофагов формировали целые подслои с деградированным внеклеточным матриксом, что могло оказывать отрицательное влияние на гемодинамические характеристики заплатки и вести к ее деламинации (см. рис. 8, E). В целом макрофаги внутри ремоделированной заплатки часто имели высокую литическую активность (см. рис. 8, А, E), что соответствует картине, наблюдаемой при электронно-микроскопическом анализе биопротезов клапанов серд-

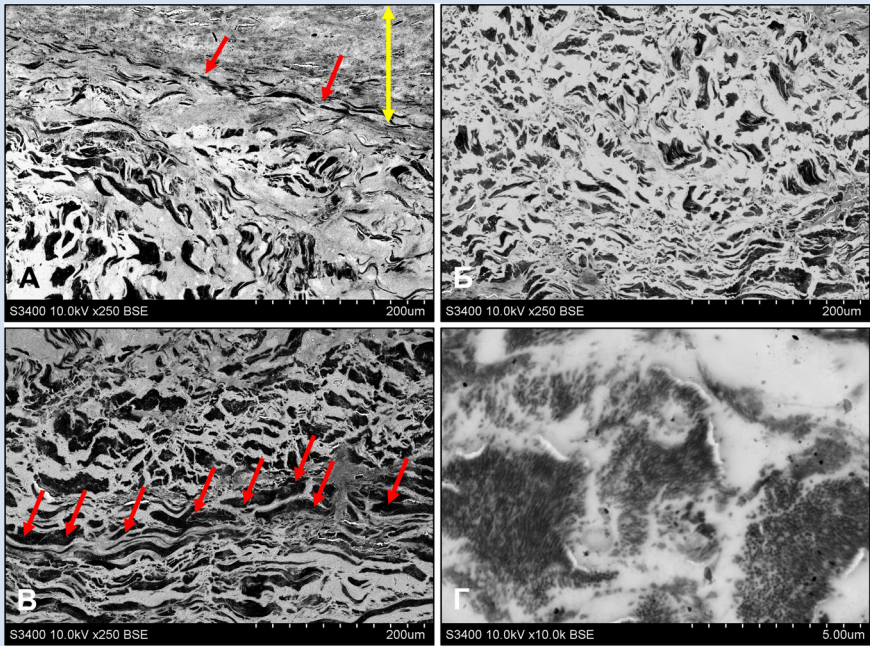


Рисунок 4. Строение слоя фрагментированных коллагеновых волокон в толще заплатки. А – слой фрагментированных коллагеновых волокон на границе с неоинтимой (граница обозначена красными стрелками, неоинтима – желтой стрелкой), увеличение $\times 250$; В – рыхлые фрагментированные коллагеновые волокна неоинтимы, увеличение $\times 250$; С – граница между слоем фрагментированных коллагеновых волокон и рыхлым коллагеновым слоем (обозначена красными стрелками), увеличение $\times 250$; D – ультраструктурное строение пучков коллагеновых волокон между слоем фрагментированных коллагеновых волокон и рыхлым коллагеновым слоем, увеличение $\times 10\,000$

Figure 4. Fragmented collagen fibers within the xenopericardial patch. A – fragmented collagen fibers layer at the interface with the neointima (boundaries and neointima are indicated by red and yellow arrows, respectively, $\times 250$ magnification; B – loose and fragmented collagen fibers within the neointima, $\times 250$ magnification; C – boundary between the fragmented collagen layer and the loose collagen layer (indicated by red arrows), $\times 250$ magnification; D – ultrastructural details of collagen fiber bundles at the boundary between the fragmented collagen layer and the loose collagen layer, $\times 10\,000$ magnification

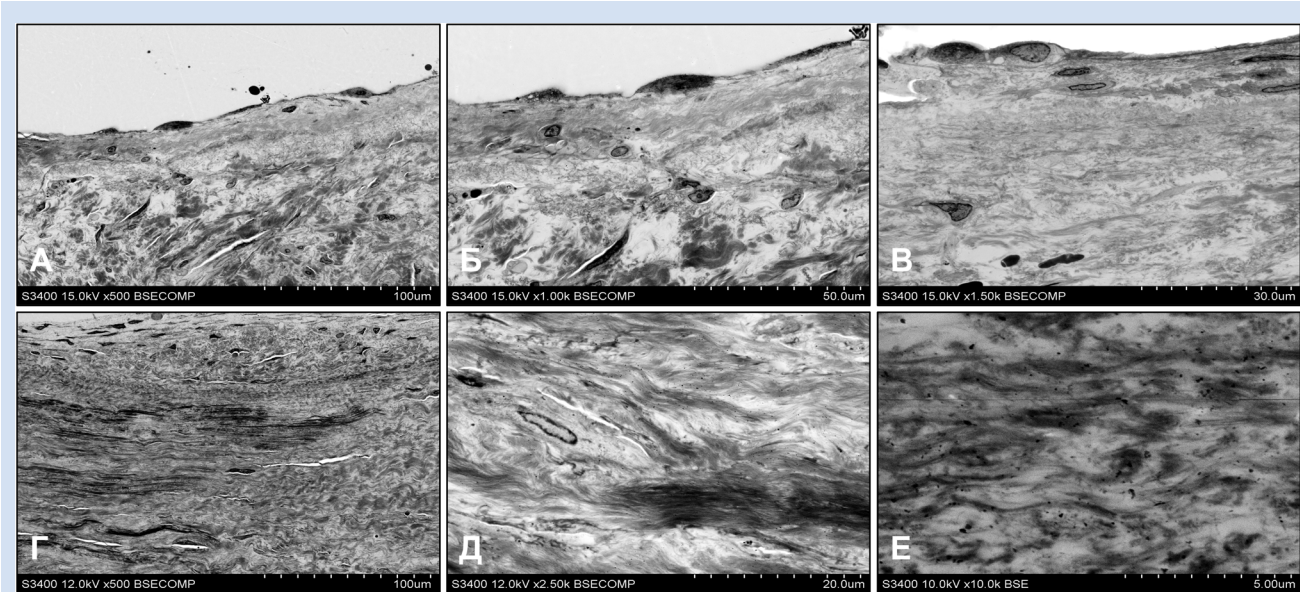


Рисунок 3. Ультраструктура неоинтимы, покрывающей заплатку. А – общий вид неоинтимы, увеличение $\times 500$; В – ЭК вытянутой формы на поверхности неоинтимы, увеличение $\times 1\,000$; С – фибробласты и гладкие миоциты в субэндотелиальном слое, увеличение $\times 1\,500$; D – плотные слои коллагеновых волокон в толще заплатки, увеличение $\times 500$; E – рыхлое расположение коллагеновых волокон в толще заплатки, отмечены мигрировавшие в толщу заплатки клетки, увеличение $\times 2\,500$; F – рыхлое расположение коллагеновых волокон в толще заплатки, отмечены бесклеточные участки, увеличение $\times 10\,000$

Figure 3. Structure of the neointima covering the xenopericardial patch. A – overview of the neointima, $\times 500$ magnification; B – elongated endothelial cells at the luminal surface, $\times 1\,000$ magnification; C – fibroblasts and smooth muscle cells in the subendothelial layer, $\times 1\,500$ magnification; D – dense collagen fibers within the patch, $\times 500$ magnification; E – loose collagen fibers with cellular infiltration within the patch, $\times 2\,500$ magnification; F – loose collagen fibers without cellular infiltration within the patch structure, $\times 10\,000$ magnification

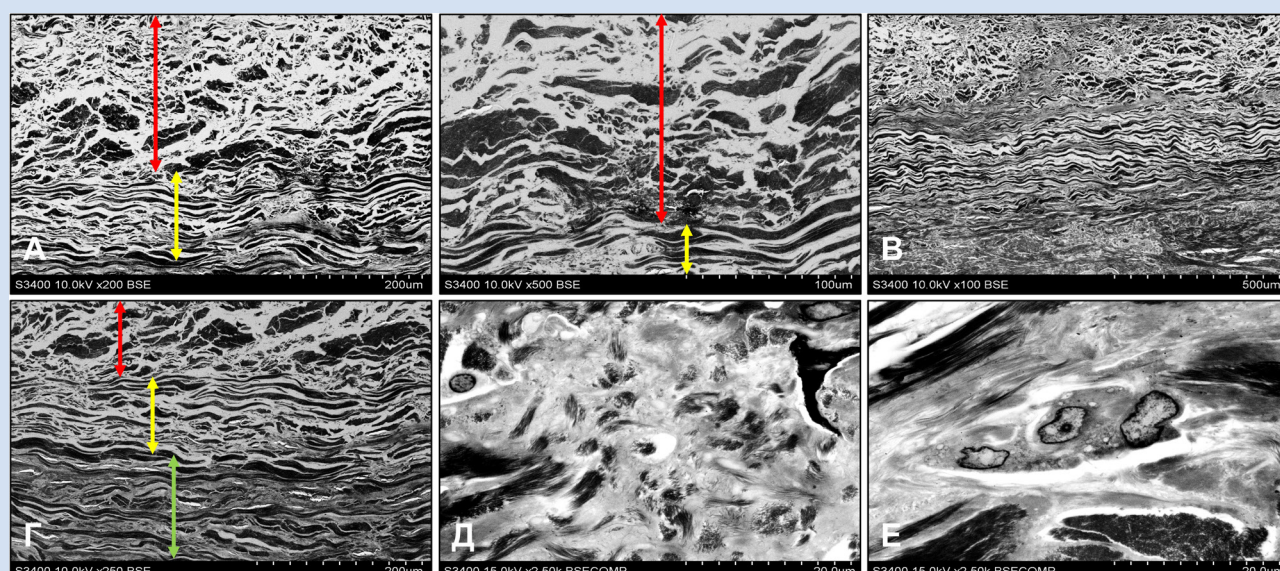


Рисунок 5. Особенности строения рыхлого коллагенового слоя в составе заплатки. *A* – переход слоя фрагментированных коллагеновых волокон (обозначен красной стрелкой) в рыхлый коллагеновый слой (обозначен желтой стрелкой), обзорный снимок, увеличение $\times 200$; *B* – переход слоя фрагментированных коллагеновых волокон (обозначен красной стрелкой) в рыхлый коллагеновый слой (обозначен желтой стрелкой), прицельный снимок, увеличение $\times 500$; *C* – выраженная структурная гетерогенность рыхлого коллагенового слоя, увеличение $\times 100$; *D* – переход более рыхлого подслоя рыхлого коллагенового слоя (обозначен желтой стрелкой) в более плотный подслой рыхлого коллагенового слоя (обозначен зеленой стрелкой), слой фрагментированных коллагеновых волокон обозначен красной стрелкой, увеличение $\times 250$; *E* – дефекты пучков коллагеновых волокон в составе плотного коллагенового слоя, увеличение $\times 2\,500$; *F* – скопление макрофагов на границе между рыхлым и плотным коллагеновыми слоями, увеличение $\times 2\,500$

Figure 5. Structure of loose collagen layer within the xenopericardial patch. *A* – overview illustrating the transition from the fragmented collagen layer (red arrow) to the loose collagen layer (yellow arrow), $\times 200$ magnification; *B* – detailed view of the transition from the fragmented collagen layer (red arrow) to the loose collagen layer (yellow arrow), $\times 500$ magnification; *C* – structural heterogeneity within the loose collagen layer, $\times 100$ magnification; *D* – transition between the looser sublayer (yellow arrow) and denser sublayer (green arrow) within the loose collagen layer; fragmented collagen layer (red arrow), $\times 250$ magnification; *E* – structural defects within collagen fiber bundles in the dense collagen layer, $\times 2\,500$ magnification; *F* – accumulation of macrophages at the boundary between the loose and dense collagen layers, $\times 2\,500$ magnification

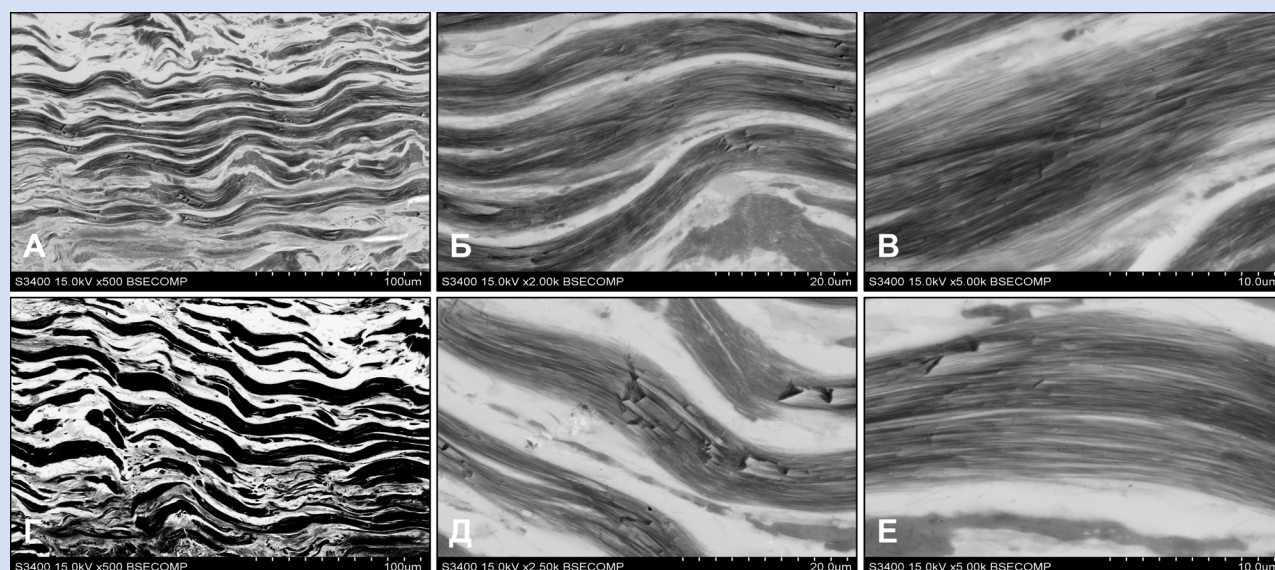


Рисунок 6. Структура пучков коллагеновых волокон в рыхлом коллагеновом слое заплатки. *A* – пучки с низкой электронной плотностью, обзорный снимок, увеличение $\times 500$; *B* – пучки с низкой электронной плотностью и сохранной целостностью волокон, прицельный снимок, увеличение $\times 2\,000$; *C* – пучки с низкой электронной плотностью и сохранной целостностью волокон, прицельный снимок, увеличение $\times 5\,000$; *D* – пучки с высокой электронной плотностью, обзорный снимок, увеличение $\times 500$; *E* – пучки с высокой электронной плотностью и изломами неправильной формы, прицельный снимок, увеличение $\times 2\,000$; *F* – пучки с высокой электронной плотностью и изломами неправильной формы, прицельный снимок, увеличение $\times 5\,000$

Figure 6. Ultrastructure of collagen bundles in the loose collagen layer within the xenopericardial patch. *A* – overview of collagen bundles exhibiting low electron density, $\times 500$ magnification; *B* – detailed view of collagen bundles with low electron density and retained fiber integrity, $\times 2\,000$ magnification; *C* – high-magnification image of collagen bundles with low electron density and retained fiber integrity, $\times 5\,000$ magnification; *D* – overview of collagen bundles exhibiting high electron density, $\times 500$ magnification; *E* – detailed view of collagen bundles with high electron density, irregular fractures and ruptures, $\times 2\,000$ magnification; *F* – high-magnification image of collagen bundles with high electron density, irregular fractures and ruptures, $\times 5\,000$ magnification

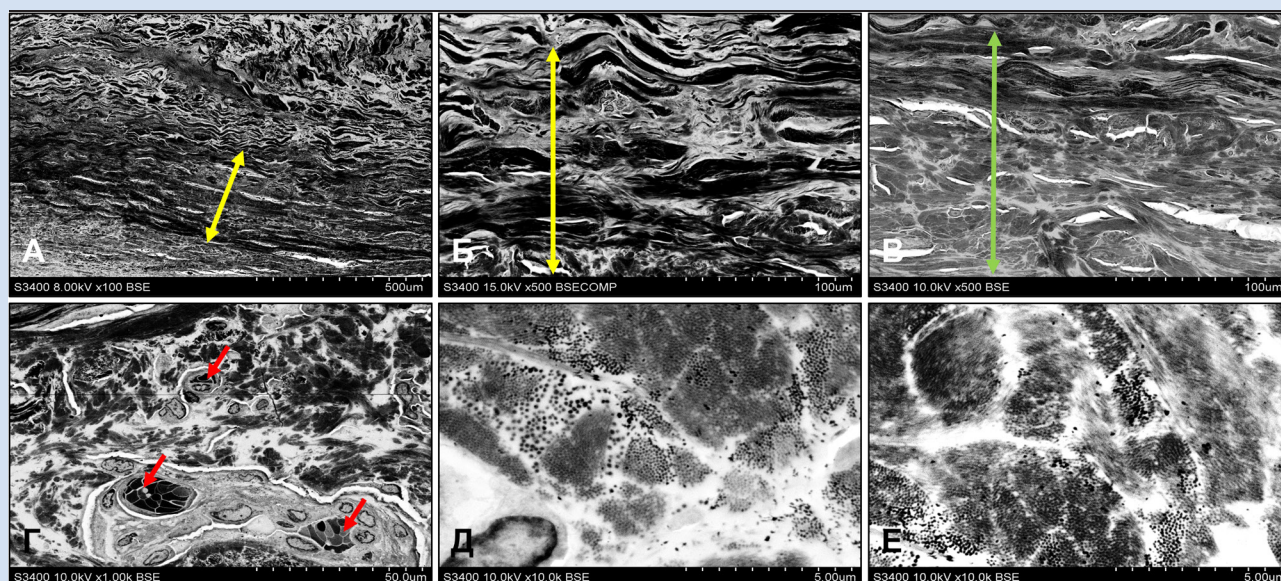


Рисунок 7. Строение плотного коллагенового слоя в составе заплаты. *A* – общий вид слоя (обозначен желтой стрелкой), увеличение $\times 100$; *B* – гетерогенность пучков коллагеновых волокон, являющаяся причиной неравномерной электронной плотности в пределах плотного коллагенового слоя (обозначен желтой стрелкой), увеличение $\times 500$; *C* – менее электронноплотный (более светлый) участок плотного коллагенового слоя вблизи адвентициальной оболочки легочной артерии (обозначен зеленой стрелкой), увеличение $\times 500$; *D* – многочисленные кровеносные сосуды на границе с адвентициальной оболочкой (обозначены красными стрелками), увеличение $\times 1\,000$; *E* – разрыхленные пучки коллагеновых волокон в участках с клетками, увеличение $\times 10\,000$; *F* – разрыхленные пучки коллагеновых волокон в бесклеточных участках, увеличение $\times 10\,000$

Figure 7. Structure of dense collagen layer within the xenopericardial patch. *A* – overview of the dense collagen layer (yellow arrow), $\times 100$ magnification; *B* – structural heterogeneity of collagen fiber bundles causing irregular electron density within the dense collagen layer (yellow arrow), $\times 500$ magnification; *C* – region of lower electron density (lighter appearance) within the dense collagen layer adjacent to the pulmonary artery adventitia (green arrow), $\times 500$ magnification; *D* – multiple blood vessels (indicated by red arrows) located at the boundary with the tunica adventitia, $\times 1\,000$ magnification; *E* – loosened collagen fiber bundles associated with cellular infiltration, $\times 10\,000$ magnification; *F* – loosened collagen fiber bundles in acellular regions, $\times 10\,000$ magnification

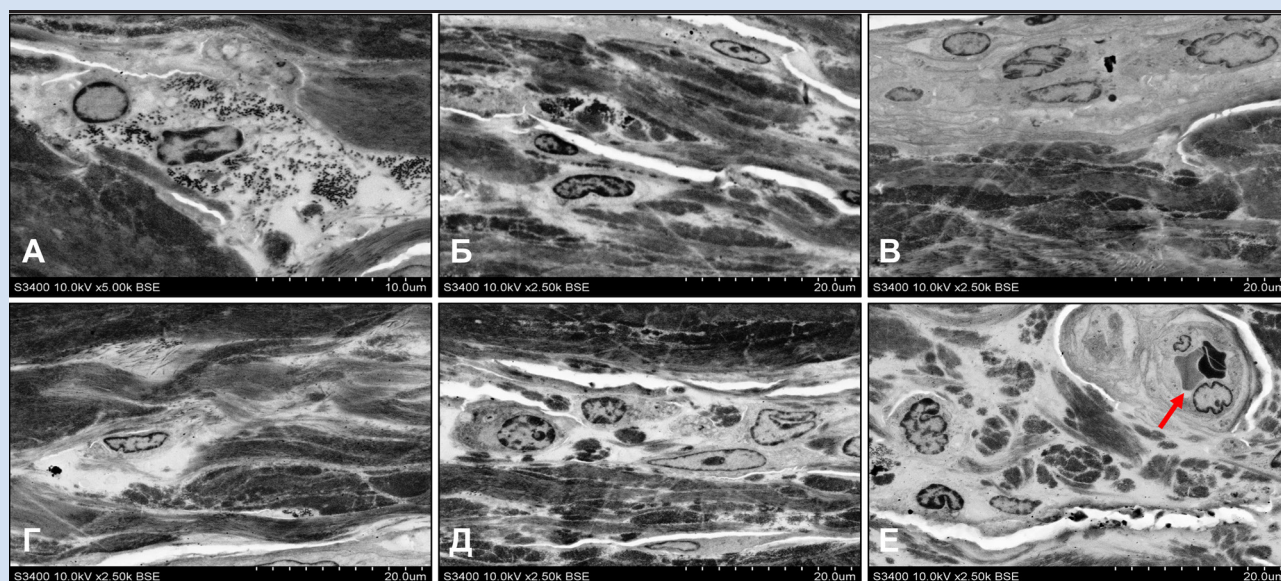


Рисунок 8. Ультраструктурные особенности плотного коллагенового слоя в составе заплаты. *A* – макрофаги в окружении дезинтегрированного внеклеточного матрикса, увеличение $\times 5\,000$; *B* – фибробласты в окружении внеклеточного матрикса умеренной степени деградации, увеличение $\times 2\,500$; *C* – макрофаги и фибробласты в окружении сохранного внеклеточного матрикса, увеличение $\times 2\,500$; *D* – участок внеклеточного матрикса высокой степени деградации в окружении пучков коллагеновых волокон, увеличение $\times 2\,500$; *E* – подслон макрофагов с высокой литической активностью между подслоями с высокой сохранностью коллагеновых волокон высокой электронной плотности, увеличение $\times 2\,500$; *F* – капилляр внутри плотного коллагенового слоя (обозначен красной стрелкой), увеличение $\times 2\,500$

Figure 8. Ultrastructure of collagen bundles in the dense collagen layer within the xenopericardial patch. *A* – macrophages surrounded by disintegrated extracellular matrix, $\times 5\,000$ magnification; *B* – fibroblasts within the degraded extracellular matrix, $\times 2\,500$ magnification; *C* – macrophages and fibroblasts within the intact extracellular matrix, $\times 2\,500$ magnification; *D* – highly degraded ECM surrounded by bundles of collagen fibers, $\times 2\,500$ magnification; *E* – macrophages with a lytic activity between the intact collagen fibers of high electron density, $\times 2\,500$ magnification. *F* – capillary vessel (indicated by red arrow) embedded within the dense collagen layer, $\times 2\,500$ magnification

ца, которые характеризуются высоким разнообразием макрофагов и их производных (в частности, гигантских многоядерных клеток инородных тел). Миграция иммунокомпетентных клеток в очаг воспаления и их снабжение кислородом и питательными веществами, вероятно, осуществлялась через многочисленные сформированные сосуды микроциркуляторного русла (см. рис. 8, *F*).

Под плотным коллагеновым слоем располагалась внешняя (адвентициальная) оболочка, которая была представлена рыхлой соединительной тканью (рис. 9). Структура адвентициальной оболочки легочной артерии обладала большим разнообразием. Ремоделированная ксеноперикардальная заплатка примыкала непосредственно к рыхлой соединительной ткани адвентициальной оболочки (см. рис. 9, *A*), которая содержала большое количество сосудов микроциркуляторного русла (см. рис. 9, *B*). Данные сосуды характеризовались полнокровием и имели богатое клеточное окружение, что может свидетельствовать об их роли как пути миграции циркулирующих в крови клеток в адвентицию (см. рис. 9, *C*, *D*). Большое количество коллагеновых пучков вокруг данных клеток позволило предположить их высокую синтетическую активность (см. рис. 9, *D*). Очаги клеточной инфильтрации в адвентициальной оболочке были расположены вблизи

плотного коллагенового слоя (см. рис. 9, *E*), в них детектировали большое количество макрофагов различной литической активности (см. рис. 9, *F*). В основном макрофаги адвентиции имели канонический фенотип, отличаясь от субпопуляций макрофагов высокой литической активности внутри заплатки (см. рис. 9, *F*).

Исходное состояние интактной ксеноперикардальной заплатки «КемПериплас-Нео» характеризовалось упорядоченным расположением волнообразных коллагеновых волокон с отсутствием клеточных элементов после процедуры децеллюляризации (рис. 10, *A–C*) и сохраненной ультраструктурой коллагеновых пучков (см. рис. 10, *D–F*). Это позволило подтвердить выраженность ремоделирования заплатки после 15-летнего функционирования в организме реципиента.

Для наглядности на рис. 11 представлено исходное состояние интактной ксеноперикардальной заплатки (см. рис. 11, *A*) и ее строение после 15-летнего ремоделирования в организме реципиента (см. рис. 11, *B*).

Обсуждение

Формирование неоинтимы и адвентициальной оболочки в области ремоделированной ксеноперикардальной заплатки свидетельствует об ее успеш-

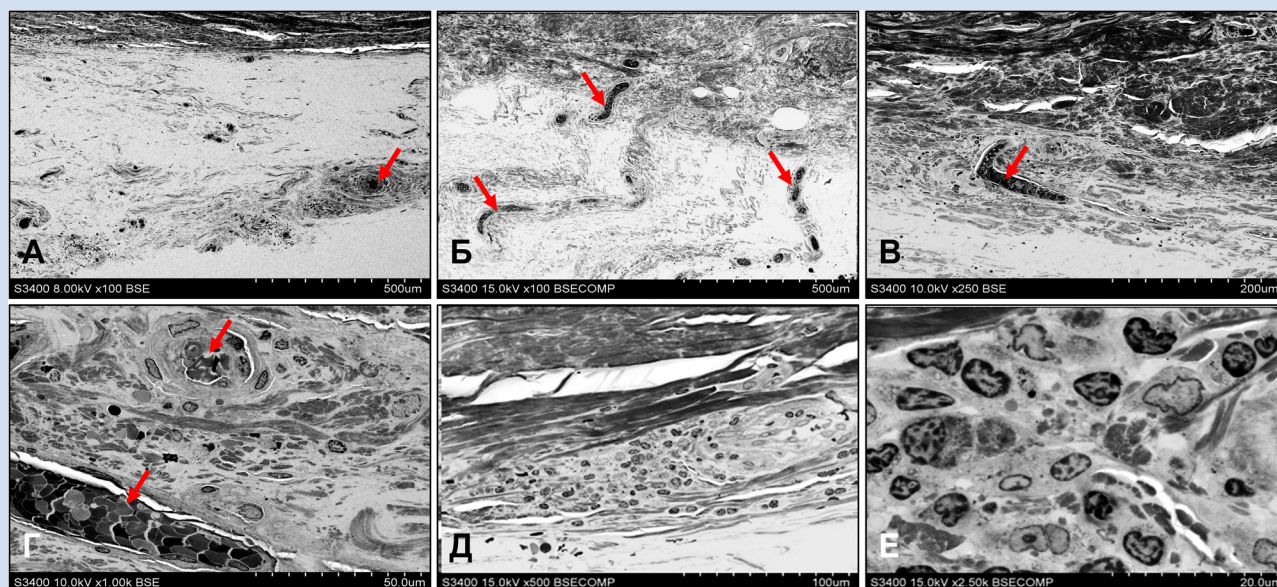


Рисунок 9. Ультраструктура адвентициальной оболочки ЛА на границе с ремоделированной ксеноперикардальной заплаткой. *A* – рыхлая соединительная ткань адвентициальной оболочки с сосудами микроциркуляторного русла (обозначены красными стрелками), увеличение $\times 100$; *B* – многочисленные капилляры рыхлой адвентициальной оболочки (обозначены красными стрелками), увеличение $\times 100$; *C* – полнокровный сосуд внутри рыхлой адвентициальной оболочки вблизи плотного коллагенового слоя заплатки (обозначен красной стрелкой), увеличение $\times 250$; *D* – полнокровные сосуды в окружении большого количества коллагеновых пучков и макрофагов (обозначены красными стрелками), увеличение $\times 1\,000$; *E* – очаг макрофагальной инфильтрации внутри адвентициальной оболочки, увеличение $\times 500$; *F* – канонические макрофаги внутри адвентициальной оболочки, увеличение $\times 2\,500$

Figure 9. Ultrastructure of the pulmonary artery adventitia adjacent to the remodeled xenopericardial patch. *A* – loose connective tissue of the tunica adventitia with numerous microvessels (indicated by red arrows), $\times 100$ magnification; *B* – numerous capillaries (indicated by red arrows) within the loose connective tissue of the tunica adventitia (red arrows); $\times 100$ magnification; *C* – a microvessel (indicated by red arrow) embedded within the loose adventitial connective tissue near the dense collagen layer of the patch, $\times 250$ magnification; *D* – microvessels (indicated by red arrows) surrounded by abundant collagen fiber bundles and macrophages, $\times 1\,000$ magnification; *E* – macrophage infiltration within the tunica adventitia, $\times 500$ magnification; *F* – canonical macrophages within the tunica adventitia, $\times 2\,500$ magnification

ной интеграции с организмом реципиента. Однако решающее значение для оценки функциональной сохранности сосудистых заплат имеет структурная целостность их внеклеточного матрикса, в частности пучков коллагеновых волокон. Исходно заплата «КемПериплас-Нео» имеет широкий слой нативного внеклеточного матрикса с правильно ориентированными пучками коллагеновых волокон сохраненной структуры. После 15 лет функционирования

в организме реципиента (ВОПЖ и ЛА) заплата приобрела существенную морфологическую неоднородность, при этом четко выделялись слой фрагментированных коллагеновых волокон, рыхлый коллагеновый слой и плотный коллагеновый слой. Можно предположить, что вышеупомянутые слои формируются в процессе функционирования протеза и являются следствием его ремоделирования. Исходя из расположения обращает на себя вни-

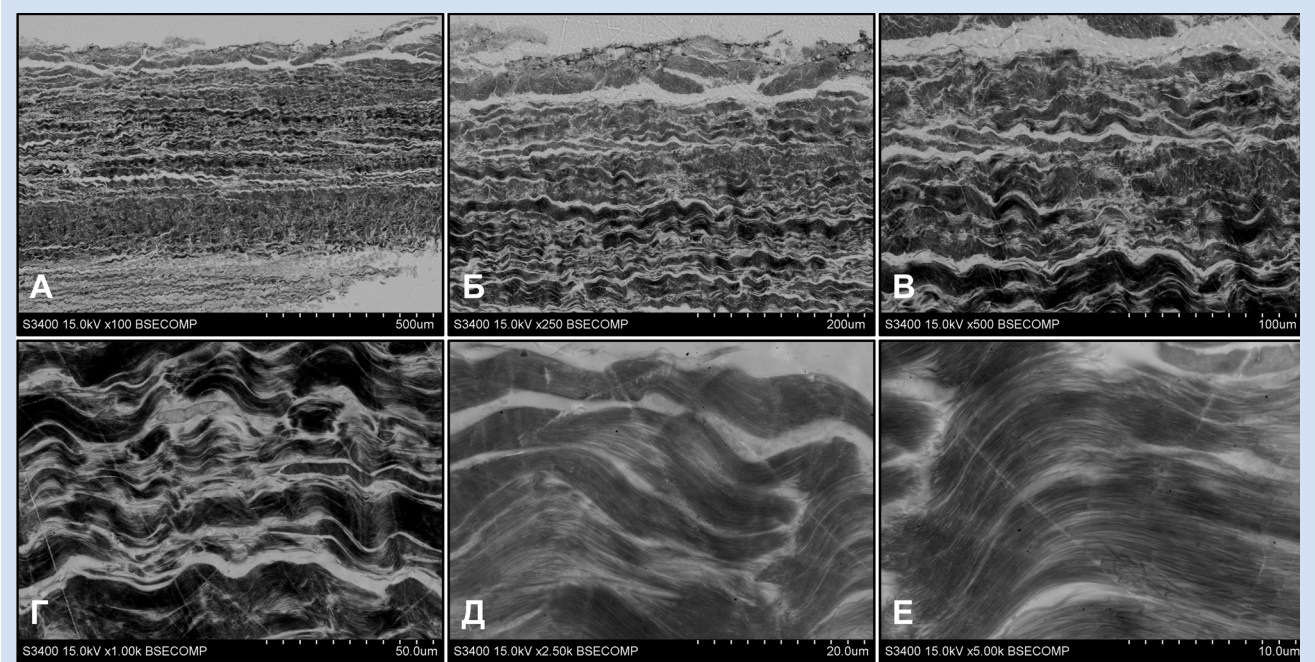


Рисунок 10. Исходное состояние фрагмента ксеноперикардальной заплаты «КемПериплас-Нео» до ее имплантации в организм реципиента. *A* – упорядоченное расположение коллагеновых волокон, обзорный снимок, увеличение $\times 100$; *B* – упорядоченное расположение коллагеновых волокон, прицельный снимок, увеличение $\times 250$; *C* – упорядоченное расположение коллагеновых волокон, прицельный снимок, увеличение $\times 500$; *D* – сохранная структура коллагеновых волокон, увеличение $\times 1\,000$; *E* – сохранная ультраструктура коллагеновых волокон, увеличение $\times 2\,500$; *F* – сохранная ультраструктура коллагеновых волокон, увеличение $\times 5\,000$

Figure 10. Ultrastructural analysis of KemPeriplas-Neo xenopericardial patch prior to implantation. *A* – an overview demonstrating an orderly arrangement of dense collagen fibers, $\times 100$ magnification; *B* – a close-up illustrating highly ordered arrangement of collagen fibers, $\times 250$ magnification; *C* – detailed view of uniform and dense collagen fibers; magnification $\times 500$; *D* – an overview of intact collagen fibers, $\times 1\,000$ magnification; *E* – an ultrastructural analysis of intact collagen fibers, $\times 2\,500$ magnification; *F* – high-resolution image of intact collagen fibers, $\times 5\,000$ magnification

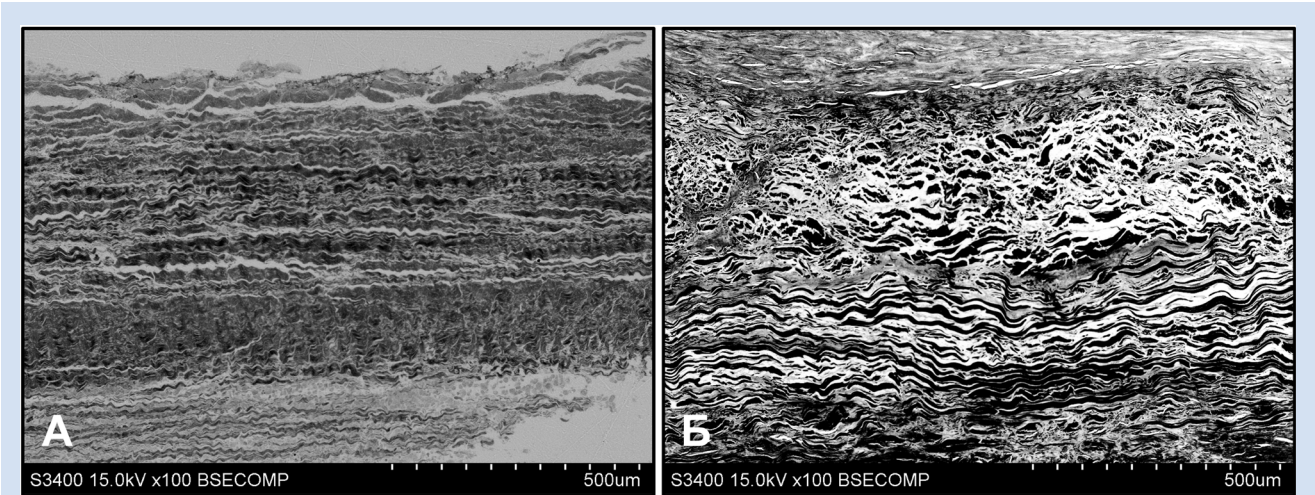


Рисунок 11. Исходное и конечное состояние ксеноперикардальной заплаты «КемПериплас-Нео». *A* – исходное состояние интактного ксеноперикардального лоскута до имплантации, увеличение $\times 100$; *B* – состояние ксеноперикардальной заплаты после имплантации, увеличение $\times 100$

Figure 11. KemPeriplas-Neo xenopericardial patch before and after the implantation. *A* – prior to implantation, $\times 100$ magnification; *B* – after the implantation, $\times 100$ magnification

ORIGINAL STUDIES

мание, что три выделяемых слоя представляли собой последовательные фазы деструкции заплат: наиболее удаленный от просвета ЛА плотный коллагеновый слой был наиболее сохранным, слой рыхлых коллагеновых волокон демонстрировал начальные структурные изменения, тогда как в слое фрагментированных коллагеновых волокон, прилежащем к неоинтиму, определялись выраженные деструктивные изменения. Иными словами, рыхлый коллагеновый слой являлся промежуточной фазой деструкции заплат: в нем отмечались процессы разволокнения, приводящие к уменьшению плотности расположения пучков коллагеновых волокон и снижению физико-механических свойств заплат. Говоря о клеточных элементах, следует отметить относительно большое количество и высокую литическую активность макрофагов в слое фрагментированных коллагеновых волокон и слое рыхлой соединительной ткани. Наличие гигантских многоядерных клеток, содержащих в своей цитоплазме электронноплотные фрагменты внеклеточного матрикса, свидетельствовало об активной и длительной утилизации, а также о неполном расщеплении химически фиксированных коллагеновых волокон. Отсутствие нейтрофилов указывало на успешность консервирующей обработки заплат диглицидиловым эфиром этиленгликоля и на отсутствие выраженной иммунной реакции на химически фиксированный ксеногенный внеклеточный матрикс. Два верхних слоя заплат практически не содержали клеток мезенхимального ряда, что свидетельствовало о невозможности формирования новых коллагеновых волокон и поддержания структурной целостности данных участков заплат. Наиболее удаленный от просвета сосуда плотный коллагеновый слой был наиболее интактным и соответствовал строению нативной заплат. По сравнению с другими слоями заплат плотный коллагеновый слой достаточно хорошо кровоснабжался за счёт близости сосудов адвентициальной оболочки и помимо большого числа макрофагов содержал наибольшее количество клеток мезенхимального ряда, в особенности на границе с адвентицией. Можно предположить, что синтетическая активность фибробластов плотного коллагенового слоя и адвентициальной оболочки позволяет эффективно противостоять деструкции внеклеточного матрикса (даже несмотря на присутствие макрофагов) и дольше других слоев сохранять исходную структуру (с учетом более низких гемодинамических нагрузок). Синтетическую активность фибробластов в плотном коллагеновом слое также могли стимулировать матрикины – биологически активные олигопептиды, образующиеся в результате частичного протеолиза коллагеновых волокон ферментами макрофагов [16–18].

Наблюдаемое течение процесса ремоделирования можно объяснить тем, что расположенные

ближе к просвету сосуда (под неоинтимой) слои заплат испытывают на себе наибольшее механическое воздействие потока крови, а также постепенно проникающих вглубь заплат циркулирующих молекул (в особенности протеаз). Первоначальные структурные нарушения заключаются в разрежении и истончении пучков коллагеновых волокон, что впоследствии приводит к их фрагментации. Сочетание механического и ферментативного действия является причиной прогрессирующего ремоделирования заплат и позволяет предположить непрерывную деградацию и дезинтеграцию внеклеточного матрикса с течением времени. Это сопровождается расширением слоя фрагментированных коллагеновых волокон, в конечном счете приводя к механической несостоятельности заплат и необходимости реоперации. Следует отметить возможный стимулирующий эффект эндотелиальных клеток на синтетическую функцию фибробластов и гладких миоцитов субэндотелиального слоя, тем более в условиях гемодинамически измененного потока крови в области имплантации ксеноперикардальной заплат [19–24]. С учетом высокой активности синтеза компонентов внеклеточного матрикса и базальной мембраны ЭК в условиях потока [25–28] вполне вероятны профибротическая роль новообразованного эндотелиального монослоя и определенный вклад ЭК в формирование неоинтимы за счет паракринных сигналов. Это подчеркивает важность формирования полноценного монослоя ЭК на поверхности медицинских изделий для улучшения их физико-механических характеристик.

Эластичность ЛА и ее способность адаптироваться к физиологическим изменениям артериального давления в первую очередь обусловлены эластическими фенестрированными (окончатыми) мембранами, однако отсутствие выраженного и иерархического эластогенеза в постнатальном периоде не позволяет обеспечить их формирование в заплате. Снижение эластичности стенки сосуда в области ксеноперикардальной заплат отчасти может быть компенсировано ее высокой прочностью и жесткостью, обусловленной большим количеством упорядоченных коллагеновых волокон в ее составе. Вероятно, формирование неоинтимы над заплатой также оказывает протективный эффект, частично снижая гемодинамическую нагрузку на ксеноперикардальную заплату. Однако сочетание постоянных гемодинамических нагрузок и протеолитической активности макрофагов приводит к механическому повреждению коллагена заплат.

Нарушение целостности коллагеновых волокон ксеноперикардальной заплат и их последующая дезинтеграция являются следствием преобладания воздействия матрикс-деградирующего эффекта протеаз (синтезируемых макрофагами или прони-

кающими из системного кровотока) над процессами синтеза компонентов внеклеточного матрикса и ингибиторов тканевых протеаз фибробластами и гладкими миоцитами. Следует отметить параллели между патогенезом дисфункций биопротезов клапанов сердца (структурной основой которых также является коллагеновый матрикс ксеноперикарда) и деструкции ксеноперикардальной заплаты после ее 15-летнего функционирования в ВОПЖ и ЛА в данном случае [29–31]. Ведущая роль в ферментативной деградации створок биопротезов клапана сердца из бычьего перикарда принадлежит матриксным металлопротеиназам [32, 33] и различным катепсинам [34], которые также проникают в ткани протеза из системного кровотока и активно выделяются инфильтрирующими биопротезы макрофагами (как каноническими макрофагами, так и их производными с повышенной литической активностью). Большое количество и высокое разнообразие макрофагов в гидрофильной ксеноткани протеза с высоким содержанием коллагеновых волокон обусловлено относительно легкой адгезией циркулирующих в крови моноцитов и их высокой фенотипической пластичностью, способствующей появлению макрофагов с различной литической активностью [29–31]. В то же время относительно небольшое количество мезенхимальных стволовых клеток, циркулирующих в крови, неспособно привести к появлению в тканях протеза такого количества фибробластов, которое было бы достаточным для обеспечения адекватной регенерации коллагена и синтеза тканевых ингибиторов протеаз [29–31, 35]. Последствием этого является преобладание протеолиза над процессами репарации коллагеновых волокон, что в конечном счете приводит к механической несостоятельности ксеноперикардальных биопротезов клапанов сердца и необходимости повторного хирургического вмешательства по их замене [29–31]. В пользу гипотезы об идентичности процессов деградации сосудистых заплат и биопротезов клапанов сердца из ксеноперикарда свидетельствуют их непосредственный контакт с кровотоком (хотя и в совершенно различных гемодинамических условиях), а также близкий срок службы данных медицинских изделий (около 15 лет) [29–31]. В описываемом случае ремоделирование заплаты, вероятно, также ускорялось объемным ростом сердца (в том числе ВОПЖ) и ЛА в процессе индивидуального развития ребенка. В то же время относительно низкое систолическое давление в ЛА (около 30 мм рт. ст. в сравнении со 120 мм рт. ст. в аорте и сонной артерии) несколько замедляло вклад механического воздействия в разрушение материала заплаты.

К возможным путям воздействия на структуру заплаты для улучшения отдаленных результатов следует отнести необходимость контроля качества

изначальной прочности ксеноперикардального лоскута (из которого изготавливается заплата), а также изначальной однонаправленности и целостности коллагеновых волокон, которые в идеале должны идти строго в направлении потока для максимальной амортизации гемодинамической нагрузки. Также принципиальную значимость имеет анатомическое соответствие «заплата – пациент», которое подразумевает соответствие размеров заплаты анатомическому строению ВОПЖ и сегмента ЛА конкретного пациента. В этом случае возможно максимально увеличить теоретически возможный срок службы заплаты.

Заключение

Ксеноперикардальная заплата «КемПериплас-Нео» в составе ВОПЖ и ЛА подвергается активному ремоделированию в процессе функционирования. Результатом этого процесса является: 1) формирование слоя неоинтимы на поверхности заплаты, обращенной в сторону просвета сосуда; 2) слоя обильно кровоснабжаемой адвентициальной оболочки из рыхлой соединительной ткани на противоположной поверхности заплаты; 3) ферментативная деградация изначально упорядоченных и интактных коллагеновых волокон заплаты по направлению от просвета сосуда к адвентициальной оболочке. В извлеченной заплате выделяли три слоя: фрагментированных коллагеновых волокон, рыхлых коллагеновых волокон и плотных коллагеновых волокон. К факторам, обуславливающим ремоделирование заплаты, можно отнести естественное старение ксеноперикарда, гемодинамические нагрузки, воздействие циркулирующих коллагеназ, высокую литическую активность инфильтрирующих заплату макрофагов и недостаточность регенеративной активности фибробластов. Формирование коллагеновых волокон в слое неоинтимы может являться адаптивным механизмом, улучшающим механические свойства ксеноперикардальной заплаты в процессе ремоделирования.

Конфликт интересов

Р.А. Мухамадияров заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.В. Мильто заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.А. Кошелев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Ляпин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Стасев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Г. Кутихин входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ

КПССЗ № 0419-2024-0001 «Разработка новых фармакологических подходов к экспериментальной терапии атеросклероза, технологий серийного производства реактивов и расходных материалов для изучения физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы и программного обеспечения на основе искусственного интеллекта для ав-

томатизированной диагностики патологий системы кровообращения и автоматизированного расчета сердечно-сосудистого риска» при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках национального проекта «Наука и университеты».

Информация об авторах

Мухамадияров Ринат Авхадиевич, кандидат биологических наук старший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5558-3229

Мильто Иван Васильевич, доктор биологических наук, доцент заведующий кафедрой морфологии и общей патологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9764-4392

Кошелев Владислав Александрович, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6840-1116

Ляпин Антон Александрович, кандидат медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии № 2 федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1661-1135

Стасев Александр Николаевич, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории пороков сердца отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1341-204X

Кутихин Антон Геннадьевич, доктор медицинских наук заведующий отделом экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8679-4857

Author Information Form

Mukhamadiyarov Rinat A., PhD, Senior Researcher, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5558-3229

Milto Ivan V., DSc, Head of the Department of Morphology and General Pathology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9764-4392

Koshelev Vladislav A., Junior Researcher, Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6840-1116

Lyapin Anton A., MD, PhD, Cardiovascular Surgeon, Cardiac Surgery Unit #2, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1661-1135

Stasev Alexander N., MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Heart Valve Disease, Department of Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1341-204X

Kutikhin Anton G., PhD, Head of the Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8679-4857

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

ЛАА – получение и анализ данных исследования, коррек-
тировка статьи, утверждение окончательной версии для
публикации, полная ответственность за содержание

САН – получение и анализ данных исследования, коррек-
тировка статьи, утверждение окончательной версии для
публикации, полная ответственность за содержание

КАГ – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ
и интерпретация данных исследования, написание статьи,
утверждение окончательной версии для публикации, пол-
ная ответственность за содержание

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wang X., Bakhuis W., Veen K.M., Bogers A.J.J.C., Etnel J.R.G., van Der Ven C.C.E.M., Roos-Hesselink J.W., Andrinopoulou E.R., Takkenberg J.J.M. Outcomes after right ventricular outflow tract reconstruction with valve substitutes: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:897946. doi: 10.3389/fcvm.2022.897946.
2. Carrel T. Past, present, and future options for right ventricular outflow tract reconstruction. *Front Surg.* 2023;10:1185324. doi: 10.3389/fsurg.2023.1185324.
3. Geva T., Wald R.M., Bucholz E., Cnota J.F., McElhinney D.B., Mercer-Rosa L.M., Mery C.M., Miles A.L., Moore J.; American Heart Association Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Clinical Cardiology; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Long-Term Management of Right Ventricular Outflow Tract Dysfunction in Repaired Tetralogy of Fallot: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2024;150(25):e689-e707. doi: 10.1161/CIR.0000000000001291.
4. Blais S., Marelli A., Blais S., Marelli A., Vanasse A., Dahdah N., Dancea A., Drolet C., Dallaire F. Comparison of Long-term Outcomes of Valve-Sparing and Transannular Patch Procedures for Correction of Tetralogy of Fallot. *JAMA Netw Open.* 2021;4(7):e2118141. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.18141.
5. Wei X., Li T., Ling Y., Chai Z., Cao Z., Chen K., Qian Y. Transannular patch repair of tetralogy of Fallot with or without monocusp valve reconstruction: a meta-analysis. *BMC Surg.* 2022;22(1):18. doi: 10.1186/s12893-022-01474-6.
6. Martins R.S., Fatimi A.S., Mahmud O., Qureshi S., Nasim M.T., Virani S.S., Tameezuddin A., Yasin F., Malik M.A. Comparing clinical and echocardiographic outcomes following valve-sparing versus transannular patch repair of tetralogy of Fallot: a systematic review and meta-analysis. *Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg.* 2024;39(1):ivae124. doi: 10.1093/icvts/ivae124.
7. Bejleri D., Davis M.E. Decellularized Extracellular Matrix Materials for Cardiac Repair and Regeneration. *Adv Healthc Mater.* 2019;8(5):e1801217. doi: 10.1002/adhm.201801217.
8. Patukale A., Daley M., Betts K., Justo R., Dhannapuneni R., Venugopal P., Karl T.R., Alphonso N. Outcomes of pulmonary valve leaflet augmentation for transannular repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;162(5):1313-1320. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.12.145.
9. Шабаев И.Ф., Халивопуло И.К., Сизова И.Н., Шабалдин А.В. Отдалённые результаты хирургического лечения дефекта межжелудочковой перегородки у детей с применением эпоксиобработанного ксеноперикардального лоскута «КЕМПЕРИПЛАС-НЕО». Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4):55-61. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-55-61.
10. Севостьянова В.В., Миронов А.В., Антонова Л.В., Тарасов Р.С. Применение сосудистых заплат для артериальной реконструкции, проблемы и перспективные технологии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(3):116-129. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-3-116-129.
11. Мухамадияров Р.А., Халивопуло И.К., Евтушенко А.В., Ляпин А.А., Кутихин А.Г. 11-летняя эффективность ксеноперикардальной заплаты «КемПериплас» для пластики легочной артерии при радикальной коррекции тетрады Фалло. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023;11(4):145-154. doi: 10.33029/2308-1198-2023-11-4-145-154.
12. Мухамадияров Р.А., Кутихин А.Г. Исследование нормальной и патологической микроскопической анатомии кровеносных сосудов при помощи сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах. Фундаментальная и клиническая медицина. 2019;4(1):6-14. doi: 10.23946/2500-0764-2019-4-1-6-14. doi: 10.23946/2500-0764-2019-4-1-6-14.
13. Мухамадияров Р.А., Кошелев В.А., Фролов А.В., Миронов А.В., Шабаев А.Р., Евтушенко А.В., Ляпин А.А., Кутихин А.Г. Ультраструктура неоинтимы нативных и искусственных элементов системы кровообращения. Архив патологии. 2022;84(3):14-23. doi: 10.17116/patol20228403114.
14. Мухамадияров Р.А., Евтушенко А.В., Тарасов Р.С., Халивопуло И.К., Ляпин А.А., Кутихин А.Г. Различия структуры неоинтимы на голометаллическом стенте и заплате из политетрафторэтилена у детей после двухэтапной хирургической коррекции тетрады Фалло. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2022;10(3):64-75. doi: 10.33029/2308-1198-2022-10-3-64-75.
15. Mukhamadiyarov R.A., Bogdanov L.A., Glushkova T.V., Shishkova D.K., Kostyunin A.E., Koshelev V.A., Shabaev A.R., Frolov A.V., Stasev A.N., Lyapin A.A., Kutikhin A.G. Embedding and Backscattered Scanning Electron Microscopy: A Detailed Protocol for the Whole-Specimen, High-Resolution Analysis of Cardiovascular Tissues. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:739549. doi: 10.3389/fcvm.2021.739549.
16. Chen K., Xu M., Lu F., He Y. Development of Matrix Metalloproteinases-Mediated Extracellular Matrix Remodeling in Regenerative Medicine: A Mini Review. *Tissue Eng Regen Med.* 2023;20(5):661-670. doi: 10.1007/s13770-023-00536-x.
17. Mead T.J., Bhutada S., Martin D.R., Apte S.S. Proteolysis: a key post-translational modification regulating proteoglycans. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2022;323(3):C651-C665. doi: 10.1152/ajpcell.00215.2022.
18. Jariwala N., Ozols M., Bell M., Bradley E., Gilmore A., Debelle L., Sherratt M.J. Matrikines as mediators of tissue remodelling. *Adv Drug Deliv Rev.* 2022;185:114240. doi: 10.1016/j.addr.2022.114240.
19. Pereplechikova D., Kuchur P., Basovich L., Khvorova I., Lobov A., Azarkina K., Aksenov N., Bozhkova S., Karelkin V., Malashicheva A. Endothelial-mesenchymal crosstalk drives osteogenic differentiation of human osteoblasts through Notch signaling. *Cell Commun Signal.* 2025;23(1):100. doi: 10.1186/s12964-025-02096-0.
20. Kostina A., Semenova D., Kostina D., Uspensky V., Kostareva A., Malashicheva A. Human aortic endothelial cells have osteogenic Notch-dependent properties in co-culture with aortic smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;514(2):462-468. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.04.177.
21. Rutkovskiy A., Lund M., Siamansour T.S., Reine T.M., Kolset S.O., Sand K.L., Ignatieva E., Gordeev M.L., Stenslökken K.O., Valen G., Vaage J., Malashicheva A. Mechanical stress

alters the expression of calcification-related genes in vascular interstitial and endothelial cells. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019;28(5):803-811. doi: 10.1093/icvts/ivy339.

22. Tan Y., Zhang M., Kong Y., Zhang F., Wang Y., Huang Y., Song W., Li Z. et al. Fibroblasts and endothelial cells interplay drives hypertrophic scar formation: Insights from in vitro and in vivo models. *Bioeng Transl Med*. 2023;9(2):e10630. doi: 10.1002/btm2.10630.

23. Šalingová B., Červenák Z., Adamičková A., Chomanicová N., Valášková S., Gažová A., Kyselovič J. Endothelial-Mesenchymal Transition or Functional Tissue Regeneration - Two Outcomes of Heart Remodeling. *Physiol Res*. 2021;70(Suppl 1):S13-S20. doi: 10.33549/physiolres.934780.

24. Méndez-Barbero N., Gutiérrez-Muñoz C., Blanco-Colio L.M. Cellular Crosstalk between Endothelial and Smooth Muscle Cells in Vascular Wall Remodeling. *Int J Mol Sci*. 2021;22(14):7284. doi: 10.3390/ijms22147284.

25. Randles M.J., Humphries M.J., Lennon R. Proteomic definitions of basement membrane composition in health and disease. *Matrix Biol*. 2017;57-58:12-28. doi: 10.1016/j.matbio.2016.08.006.

26. Lau S., Gossen M., Lendlein A. Designing Cardiovascular Implants Taking in View the Endothelial Basement Membrane. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):13120. doi: 10.3390/ijms222313120.

27. Lin P.K., Davis G.E. Extracellular Matrix Remodeling in Vascular Disease: Defining Its Regulators and Pathological Influence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2023;43(9):1599-1616. doi: 10.1161/ATVBAHA.123.318237.

28. Moncla L.M., Briend M., Bossé Y., Mathieu P. Calcific aortic valve disease: mechanisms, prevention and treatment. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(8):546-559. doi: 10.1038/s41569-023-00845-7.

29. Kostyunin A.E., Glushkova T.V., Lobov A.A., Ovcharenko E.A., Zainullina B.R., Bogdanov L.A., Shishkova D.K., Markova V.E. et al. Proteolytic Degradation Is a Major Contributor to Bioprosthetic Heart Valve Failure. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(1):e028215. doi: 10.1161/JAHA.122.028215.

30. Kostyunin A., Mukhamadiyarov R., Glushkova T., Bogdanov L., Shishkova D., Osaev N., Ovcharenko E., Kutikhin A. Ultrastructural Pathology of Atherosclerosis, Calcific Aortic Valve Disease, and Bioprosthetic Heart Valve Degeneration: Commonalities and Differences. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7434. doi: 10.3390/ijms21207434.

31. Kostyunin A.E., Yuzhalin A.E., Rezvova M.A., Ovcharenko E.A., Glushkova T.V., Kutikhin A.G. Degeneration of Bioprosthetic Heart Valves: Update 2020. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(19):e018506. doi: 10.1161/JAHA.120.018506.

32. Костюнин А.Е., Глушкова Т.В., Шишкова Д.К., Маркова В.Е., Овчаренко Е.А. Скрининговый анализ протеолитических ферментов и их ингибиторов в створках эпоксиобработанных биопротезных клапанов сердца, эксплантированных по причине дисфункций. *Биомедицинская химия*. 2022;68(1):68-75. doi: 10.18097/PBMC20226801068.

33. Костюнин А.Е., Глушкова Т.В. Первые результаты изучения экспрессии матриксных металлопротеиназ-1/-2/-9/-12 в ксеногенных тканях эпоксиобработанных биопротезов клапанов сердца, эксплантированных по причине дисфункций. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):49-55. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3978.

34. Костюнин А.Е., Глушкова Т.В., Богданов Л.А., Кутихин А.Г., Овчаренко Е.А. Особенности экспрессии цистеиновых катепсинов В/К/Л/С/В/З в биопротезах клапанов сердца, эксплантированных по причине дисфункций. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(2):166-173. doi: 10.29001/2073-8552-2023-38-2-166-173.

35. Костюнин А.Е., Глушкова Т.В., Богданов Л.А., Овчаренко Е.А. Экспрессия тканевых ингибиторов металлопротеиназ типа 1 и 2 в створках эксплантированных биопротезов клапанов сердца - новая патогенетическая параллель между структурной дегенерацией клапана и кальцинирующим аортальным стенозом. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021;23(3):115-121. doi: 10.15825/1995-1191-2021-3-115-121.

REFERENCES

1. Wang X., Bakhuis W., Veen K.M., Bogers A.J.J.C., Etnel J.R.G., van Der Ven C.C.E.M., Roos-Hesselink J.W., Andrinopoulou E.R., Takkenberg J.J.M. Outcomes after right ventricular outflow tract reconstruction with valve substitutes: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:897946. doi: 10.3389/fcvm.2022.897946.

2. Carrel T. Past, present, and future options for right ventricular outflow tract reconstruction. *Front Surg*. 2023;10:1185324. doi: 10.3389/fsurg.2023.1185324.

3. Geva T., Wald R.M., Bucholz E., Cnota J.F., McElhinney D.B., Mercer-Rosa L.M., Mery C.M., Miles A.L., Moore J.; American Heart Association Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Clinical Cardiology; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Long-Term Management of Right Ventricular Outflow Tract Dysfunction in Repaired Tetralogy of Fallot: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2024;150(25):e689-e707. doi: 10.1161/CIR.0000000000001291.

4. Blais S., Marelli A., Blais S., Marelli A., Vanasse A., Dahdah N., Dancea A., Drolet C., Dallaire F. Comparison of Long-term Outcomes of Valve-Sparing and Transannular Patch Procedures for Correction of Tetralogy of Fallot. *JAMA Netw Open*. 2021;4(7):e2118141. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.18141.

5. Wei X., Li T., Ling Y., Chai Z., Cao Z., Chen K., Qian Y. Transannular patch repair of tetralogy of Fallot with or without monocusp valve reconstruction: a meta-analysis. *BMC Surg*. 2022;22(1):18. doi: 10.1186/s12893-022-01474-6.

6. Martins R.S., Fatimi A.S., Mahmud O., Qureshi S., Nasim M.T., Virani S.S., Tameezuddin A., Yasin F., Malik M.A. Comparing clinical and echocardiographic outcomes following valve-sparing versus transannular patch repair of tetralogy of Fallot: a systematic

review and meta-analysis. *Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg*. 2024;39(1):ivae124. doi: 10.1093/icvts/ivae124.

7. Bejleri D., Davis M.E. Decellularized Extracellular Matrix Materials for Cardiac Repair and Regeneration. *Adv Healthc Mater*. 2019;8(5):e1801217. doi: 10.1002/adhm.201801217.

8. Patukale A., Daley M., Betts K., Justo R., Dhannapuneni R., Venugopal P., Karl T.R., Alphonso N. Outcomes of pulmonary valve leaflet augmentation for transannular repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;162(5):1313-1320. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.12.145.

9. Shabaev I.F., Halivopulo I.K., Sizova I.N., Shabaldin A.V. Long-term outcomes of young patients after surgical closure of ventricular septal defect with epoxy-treated xenopericardial "KemPeriplas-Neo" patch. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases = Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij*. 2024;13(4):55-61. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-55-61 (In Russian)

10. Sevostyanova V.V., Mironov A.V., Antonova L.V., Tarasov R.S. Vascular patches for arterial reconstruction, challenges and advanced technologies. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases = Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij*. 2019;8(3):116-129. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-3-116-129. (In Russian)

11. Mukhamadiyarov R.A., Khalivopulo I.K., Evtushenko A.V., Lyapin A.A., Kutikhin A.G. 11-year efficacy of xenopericardial KemPeriplas-Neo patch for the repair of pulmonary trunk during total surgical repair of tetralogy of Fallot. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2023;11(4):145-154. doi: 10.33029/2308-1198-2023-11-4-145-154. (In Russian)

12. Mukhamadiyarov R.A., Kutikhin A.G. Histology and histopathology of blood vessels: backscattered scanning electron

microscopy approach. *Fundamental and Clinical Medicine = Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2019;4(1):6-14. doi: 10.23946/2500-0764-2019-4-1-6-14. doi: 10.23946/2500-0764-2019-4-1-6-14. (In Russian)

13. Mukhamadiyarov R.A., Koshelev V.A., Frolov A.V., Mironov A.V., Shabaev A.R., Evtushenko A.V., Lyapin A.A., Kutikhin A.G. Ultrastructure of neointima of native and artificial elements of the blood circulatory system. *Russian Journal of Archive of Pathology = Arkhiv Patologii*. 2022;84(3):14-23. doi: 10.17116/patol20228403114. (In Russian)

14. Mukhamadiyarov R.A., Evtushenko A.V., Tarasov R.S., Khalivopulo I.K., Lyapin A.A., Kutikhin A.G. Structure of neointima in bare metal stents and expanded poly(tetrafluoroethylene) patches in children after two-step surgical treatment of tetralogy of Fallot. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2022;10(3):64-75. doi: 10.33029/2308-1198-2022-10-3-64-75. (In Russian)

15. Mukhamadiyarov R.A., Bogdanov L.A., Glushkova T.V., Shishkova D.K., Kostyunin A.E., Koshelev V.A., Shabaev A.R., Frolov A.V., Stasev A.N., Lyapin A.A., Kutikhin A.G. EMbedding and Backscattered Scanning Electron Microscopy: A Detailed Protocol for the Whole-Specimen, High-Resolution Analysis of Cardiovascular Tissues. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:739549. doi: 10.3389/fcvm.2021.739549.

16. Chen K., Xu M., Lu F., He Y. Development of Matrix Metalloproteinases-Mediated Extracellular Matrix Remodeling in Regenerative Medicine: A Mini Review. *Tissue Eng Regen Med*. 2023;20(5):661-670. doi: 10.1007/s13770-023-00536-x.

17. Mead T.J., Bhutada S., Martin D.R., Apte S.S. Proteolysis: a key post-translational modification regulating proteoglycans. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2022;323(3):C651-C665. doi: 10.1152/ajpcell.00215.2022.

18. Jariwala N., Ozols M., Bell M., Bradley E., Gilmore A., Debelle L., Sherratt M.J. Matrikines as mediators of tissue remodelling. *Adv Drug Deliv Rev*. 2022;185:114240. doi: 10.1016/j.addr.2022.114240.

19. Perepletchikova D., Kuchur P., Basovich L., Khvorova I., Lobov A., Azarkina K., Aksenov N., Bozhkova S., Karelkin V., Malashicheva A. Endothelial-mesenchymal crosstalk drives osteogenic differentiation of human osteoblasts through Notch signaling. *Cell Commun Signal*. 2025;23(1):100. doi: 10.1186/s12964-025-02096-0.

20. Kostina A., Semenova D., Kostina D., Uspensky V., Kostareva A., Malashicheva A. Human aortic endothelial cells have osteogenic Notch-dependent properties in co-culture with aortic smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019;514(2):462-468. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.04.177.

21. Rutkovskiy A., Lund M., Siamansour T.S., Reine T.M., Kolset S.O., Sand K.L., Ignatieva E., Gordeev M.L., Stensløkken K.O., Valen G., Vaage J., Malashicheva A. Mechanical stress alters the expression of calcification-related genes in vascular interstitial and endothelial cells. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019;28(5):803-811. doi: 10.1093/icvts/ivy339.

22. Tan Y., Zhang M., Kong Y., Zhang F., Wang Y., Huang Y., Song W., Li Z. et al. Fibroblasts and endothelial cells interplay drives hypertrophic scar formation: Insights from in vitro and in vivo models. *Bioeng Transl Med*. 2023;9(2):e10630. doi: 10.1002/btm2.10630.

23. Šalingová B., Červenák Z., Adamičková A., Chomanicová N., Valášková S., Gažová A., Kyselovič J. Endothelial-

Mesenchymal Transition or Functional Tissue Regeneration - Two Outcomes of Heart Remodeling. *Physiol Res*. 2021;70(Suppl 1):S13-S20. doi: 10.33549/physiolres.934780.

24. Méndez-Barbero N., Gutiérrez-Muñoz C., Blanco-Colio L.M. Cellular Crosstalk between Endothelial and Smooth Muscle Cells in Vascular Wall Remodeling. *Int J Mol Sci*. 2021;22(14):7284. doi: 10.3390/ijms22147284.

25. Randles M.J., Humphries M.J., Lennon R. Proteomic definitions of basement membrane composition in health and disease. *Matrix Biol*. 2017;57-58:12-28. doi: 10.1016/j.matbio.2016.08.006.

26. Lau S., Gossen M., Lendlein A. Designing Cardiovascular Implants Taking in View the Endothelial Basement Membrane. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):13120. doi: 10.3390/ijms222313120.

27. Lin P.K., Davis G.E. Extracellular Matrix Remodeling in Vascular Disease: Defining Its Regulators and Pathological Influence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2023;43(9):1599-1616. doi: 10.1161/ATVBAHA.123.318237.

28. Moncla L.M., Briend M., Bossé Y., Mathieu P. Calcific aortic valve disease: mechanisms, prevention and treatment. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(8):546-559. doi: 10.1038/s41569-023-00845-7.

29. Kostyunin A.E., Glushkova T.V., Lobov A.A., Ovcharenko E.A., Zainullina B.R., Bogdanov L.A., Shishkova D.K., Markova V.E. et al. Proteolytic Degradation Is a Major Contributor to Bioprosthetic Heart Valve Failure. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(1):e028215. doi: 10.1161/JAHA.122.028215.

30. Kostyunin A., Mukhamadiyarov R., Glushkova T., Bogdanov L., Shishkova D., Osyaev N., Ovcharenko E., Kutikhin A. Ultrastructural Pathology of Atherosclerosis, Calcific Aortic Valve Disease, and Bioprosthetic Heart Valve Degeneration: Commonalities and Differences. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7434. doi: 10.3390/ijms21207434.

31. Kostyunin A.E., Yuzhalin A.E., Rezvova M.A., Ovcharenko E.A., Glushkova T.V., Kutikhin A.G. Degeneration of Bioprosthetic Heart Valves: Update 2020. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(19):e018506. doi: 10.1161/JAHA.120.018506.

32. Kostyunin A.E., Glushkova T.V., Shishkova D.K., Markova V.E., Ovcharenko E.A. Screening analysis of proteolytic enzymes and their inhibitors in the leaflets of epoxy-treated bioprosthetic heart valves explanted due to dysfunction. *Biomedical Chemistry = Biomeditsinskaya Khimiya*. 2022;68(1):68-75. doi: 10.18097/PBMC20226801068. (In Russian)

33. Kostyunin A.E., Glushkova T.V. Expression of matrix metalloproteinases 1, 2, 9, 12 in xenogenic tissues of epoxy-crosslinked bioprosthetic heart valves explanted due to dysfunction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3978. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3978>

34. Kostyunin A.E., Glushkova T.V. Expression of matrix metalloproteinases 1, 2, 9, 12 in xenogenic tissues of epoxy-crosslinked bioprosthetic heart valves explanted due to dysfunction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):49-55. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3978. (In Russian)

35. Kostyunin A.E., Glushkova T.V., Bogdanov L.A., Ovcharenko E.A. Expression of tissue inhibitors of metalloproteinases type 1 and type 2 in the leaflets of explanted bioprosthetic heart valves: a new pathogenetic parallel between structural valve degeneration and calcific aortic stenosis. *Bulletin of Transplantology and Artificial Organs = Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2021;23(3):115-121. doi: 10.15825/1995-1191-2021-3-115-121 (In Russian)

Для цитирования: Мухамадияров Р.А., Мильто И.В., Кошелев В.А., Ляпин А.А., Стасев А.Н., Кутихин А.Г. Ультроструктурный анализ ксеноперикардальной заплатки «КемПериплас-Нео» через 15 лет после трансаннулярной пластики правого желудочка при врожденном пороке сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2025;14(3): 163-179. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-163-179

To cite: Mukhamaditarov R.A., Milto I.V., Koshelev V.A., Lyapin A.A., Stasev A.N., Kutikhin A.G. Ultrastructural analysis of kemperiplas-neo xenopericardial patch after transannular patch repair of right ventricular outflow tract in patient with pulmonary atresia: 15 years of follow-up. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2025;14(3): 163-179. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-163-179