

## Диэпокси-обработанный кондуит из яремной вены быка для протезирования легочной артерии

**Для корреспонденции:** Наталия Романовна Ничай,  
n\_nichay@meshalkin.ru

Поступила в редакцию 31 октября 2022 г. Исправлена  
25 ноября 2022 г. Принята к печати 28 ноября 2022 г.

**Цитировать:** Ничай Н.Р., Журавлева И.Ю., Кулябин Ю.Ю., Зыков И.С., Бояркин Е.В., Малахова О.Ю., Кузнецова Е.В., Тимченко Т.П., Русакова Я.Л., Мурашов И.С., Докучаева А.А., Богачев-Прокофьев А.В. Диэпокси-обработанный кондуит из яремной вены быка для протезирования легочной артерии. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2022;26(4):19-32. <https://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2022-4-19-32>

### Финансирование

Исследование выполнено в рамках проекта № 22-25-20102 (соглашение № 22-25-20102 от 22.03.2022 г. с Российским научным фондом и соглашение № р-29 от 06.04.2022 г. с министерством науки и инновационной политики Новосибирской области).

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Вклад авторов

Концепция и дизайн работы: Н.Р. Ничай, И.Ю. Журавлева, А.В. Богачев-Прокофьев  
Сбор и анализ данных: Н.Р. Ничай, Ю.Ю. Кулябин, И.С. Зыков, Е.В. Бояркин, О.Ю. Малахова, Е.В. Кузнецова, Т.П. Тимченко, Я.Л. Русакова, И.С. Мурашов, А.А. Докучаева  
Статистическая обработка данных: Н.Р. Ничай, И.Ю. Журавлева  
Написание статьи: Н.Р. Ничай, И.Ю. Журавлева, Ю.Ю. Кулябин, И.С. Зыков, Е.В. Бояркин, О.Ю. Малахова, Т.П. Тимченко, Я.Л. Русакова, И.С. Мурашов, А.А. Докучаева  
Исправление статьи: Н.Р. Ничай, И.Ю. Журавлева, Ю.Ю. Кулябин, А.А. Докучаева, А.В. Богачев-Прокофьев  
Утверждение окончательного варианта статьи: все авторы

### ORCID ID

Н.Р. Ничай, <https://orcid.org/0000-0002-1763-9535>  
И.Ю. Журавлева, <https://orcid.org/0000-0002-1935-4170>  
Ю.Ю. Кулябин, <https://orcid.org/0000-0002-2361-5847>  
И.С. Зыков, <https://orcid.org/0000-0001-6253-9026>

Н.Р. Ничай<sup>1,2</sup>, И.Ю. Журавлева<sup>1</sup>, Ю.Ю. Кулябин<sup>1</sup>, И.С. Зыков<sup>1</sup>, Е.В. Бояркин<sup>1</sup>, О.Ю. Малахова<sup>1</sup>, Е.В. Кузнецова<sup>1</sup>, Т.П. Тимченко<sup>1</sup>, Я.Л. Русакова<sup>1</sup>, И.С. Мурашов<sup>1</sup>, А.А. Докучаева<sup>1</sup>, А.В. Богачев-Прокофьев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

### Аннотация

**Цель.** Оценить эффективность и работоспособность кондуита из диэпокси-обработанной яремной вены быка в эксперименте на крупных лабораторных животных в течение 6 мес.

**Методы.** Тринадцать кондуитов из обработанной диэпоксидом яремной вены быка имплантировали в позицию легочной артерии молодым мини-свиньям. Во время наблюдения функцию кондуита оценивали с помощью чреспищеводной эхокардиографии. Через 6 мес. животных выводили из эксперимента и проводили гистологическое исследование эксплантированных кондуитов.

**Результаты.** Все кондуиты успешно имплантировали без хирургических осложнений. Все животные дожили до окончания периода наблюдения. Через 6 мес. у пяти из них отметили увеличение градиента на кондуите: причинами были несоответствие размеров кондуит – легочная артерия (n = 1), дистальный стеноз кондуита (n = 2), эндокардит (n = 2). За время наблюдения не выявили значительного роста регургитации на клапане или тромбоза кондуита. В кондуитах без дисфункции полностью сохранилась структура стенок и створок. Тонкий слой фиброзной ткани покрывал внутреннюю стенку кондуита с полной эндотелизацией поверхности. Дегенеративных изменений, кальцификации или воспалительных клеток в стенке или створках кондуита не было. Пролиферация неоинтимы без отложения кальция наблюдалась в двух кондуитах с дистальным стенозом. В адвентиции выявлены воспалительные клетки, состоящие из многоядерных макрофагов, лимфоцитов и гистиоцитов. В меди и интима этих кондуитов воспалительная реакция отсутствовала, створки были не изменены.

Е.В. Бояркин, <https://orcid.org/0000-0002-0938-291X>  
О.Ю. Малахова, <https://orcid.org/0000-0002-0903-9302>  
Е.В. Кузнецова, <https://orcid.org/0000-0001-5417-6624>  
Т.П. Тимченко, <https://orcid.org/0000-0002-1812-2845>  
Я.Л. Русакова, <https://orcid.org/0000-0003-1994-5787>

© Ничай Н.Р., Журавлева И.Ю., Кулябин Ю.Ю., Зыков И.С., Бояркин Е.В., Малахова О.Ю., Кузнецова Е.В., Тимченко Т.П., Русакова Я.Л., Мурашов И.С., Докучаева А.А., Богачев-Прокофьев А.В., 2022



**Заключение.** Кондуиты из диэпокси-обработанной яремной вены быка продемонстрировали приемлемую эффективность, хорошую эндотелизацию, низкую склонность к тромбообразованию и накоплению кальция в стенке и створках.

**Ключевые слова:** диэпоксид; легочный кондуит; реконструкция пути оттока из правого желудочка; яремная вена быка

## Введение

Клапаносодержащие кондуиты часто применяют для реконструкции выходного тракта правого желудочка. Кондуит Contegra (Medtronic, Миннеаполис, США), изготовленный из обработанной глутаровым альдегидом (ГА) яремной вены быка, широко используют в качестве протеза для восстановления пути оттока из правого желудочка в легочную артерию (ЛА). В ряде исследований показано, что результаты имплантации такого кондуита сравнимы с использованием легочных гомографтов [1–3]. К преимуществам ксенографта относят наличие трехстворчатого клапана, а свойства венозной стенки делают его пригодным для применения в условиях низкого давления. Еще один плюс — широкий диапазон размеров, особенно небольшого диаметра. Однако материал подвержен кальцификации, тромбозам, а также неоинтимальной пролиферации с формированием дистальных стенозов и прогрессированием регургитации на клапане из-за дилатации кондуита, что ограничивает его эффективность [1; 3–7]. Показано, что такие кондуиты более склонны к развитию инфекционного эндокардита, чем гомографты и некоторые биопротезы [2; 8; 9].

Одной из основных причин дегенеративных изменений стенки и створок указанного кондуита является использование ГА для консервации биоматериала. К недостаткам обработки ГА относят цитотоксичность, раннюю кальцификацию, предрасположенность к неоинтимальной пролиферации и тромбозам [10–13]. По сравнению с ГА, обработка эпоксидными соединениями значительно снижает степень накопления кальция, иммуногенность и цитотоксичность биоматериала при незначительном влиянии на механические свойства ткани [10; 14–18]. В предыдущем клиническом исследовании мы получили большую свободу от дисфункции кондуита и более низкую склонность к неоинтимальной пролиферации и тромбозам в группе ксенопери-

кардиальных кондуитов, обработанных диэпоксидным соединением (диэпоксид, ДЭ), по сравнению с группой протезов, консервированных ГА [19]. Мы предположили, что изменение способа консервации бычьей яремной вены может улучшить долговечность клапаносодержащего ксенографта.

В этом исследовании мы оценили эффективность и работоспособность кондуита из обработанной ДЭ бычьей яремной вены (ДЭ-ЯВ) в позиции ЛА в эксперименте на крупных лабораторных животных в течение 6-месячного периода наблюдения.

## Методы

### Дизайн исследования

Исследование одобрено локальными экспертным и этическим комитетами ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. Все экспериментальные процедуры проводились в соответствии с международными рекомендациями и российскими нормативно-правовыми документами.

В исследование включили 13 здоровых животных (ювенильные мини-свиньи ИЦиГ [20], Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия) массой 34–78 кг (табл. 1). Всем испытуемым выполнили протезирование ЛА кондуитом из ДЭ-ЯВ в условиях искусственного кровообращения. Период наблюдения составил 6 мес.

### Кондуиты

Для изготовления кондуитов биоматериал забирали у здоровых животных сразу после забоя. Перед консервацией отобранные клапаносодержащие сегменты яремной вены тщательно очищали от окружающих тканей, несколько раз промывали стерильным раствором 0,9% NaCl (рис. 1А, 1В). Состоятельность венозного клапана оценивали гидравлической пробой с дополнительным эндоскопическим контролем (эндоскоп Hopkins, 30°, диаметр 4 мм,

Табл. 1. Пред- и интраоперационные характеристики

Параметр	Значение	
Мужской/женский пол экспериментального животного, n (%)	6/7 (46,2/53,8)	
Вес на момент операции, кг	47 [37,5–58,0]	
BSA на момент операции, м <sup>2</sup>	1,039 [0,894–1,196]	
Возраст на момент операции, лет	1 [0,75–1,00]	
Диаметр кондуита из диэпокси-обработанной яремной вены быка, n (%)	12 мм	1 (7,7)
	14 мм	6 (46,2)
	16 мм	4 (30,8)
	18 мм	2 (15,4)
D/BSA, мм/м <sup>2</sup>	14,89 [12,28–15,66]	
Тип канюляции, n (%)	центральная	8 (61,5)
	периферическая	5 (38,5)
Длительность искусственного кровообращения, мин	60 [45–65]	
Общая длительность искусственной вентиляции легких, ч	5,5 [4,5–6,0]	

Примечание. BSA — body surface area, площадь поверхности тела; D — диаметр кондуита. Данные представлены как Me [Q1–Q3] или как n (%).

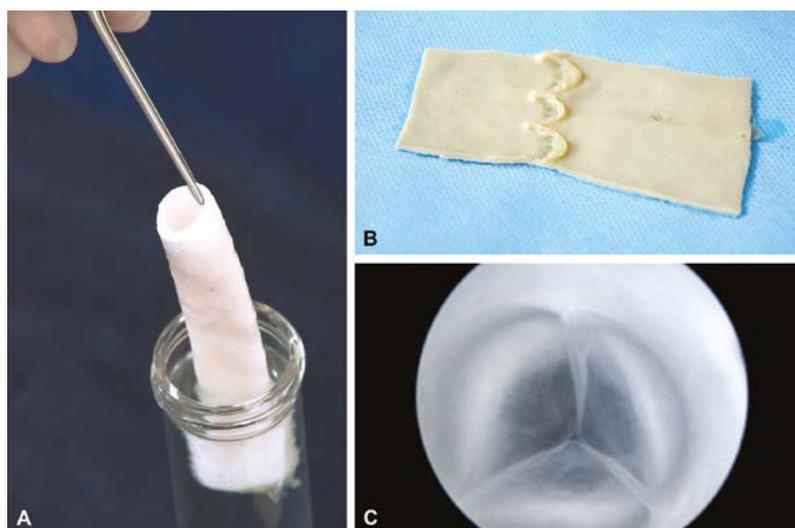
Karl Storz SE & Co. KG, Tuttlingen, Германия) (рис. 1С). Отобранные яремные вены с компетентным клапаном консервировали в течение 14 сут. в 5% буферном (0,05 М фосфатный буфер, pH 7,4) растворе диглицидилового эфира этиленгликоля (диэпоксида) с заменой раствора на свежий на 2-е сут. консервации. После консервации кондуиты из ДЭ-ЯВ хранили в герметичной стерильной индивидуальной упаковке в биоцидном растворе (Журавлева И.Ю. Биоцидная композиция для асептического хранения консервированного протезного материала из тканей животного происхождения: патент RU 2580621 С1; заявл. 24.11.2014; опублик. 10.04.2016. Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/RU2580621C1/ru>).

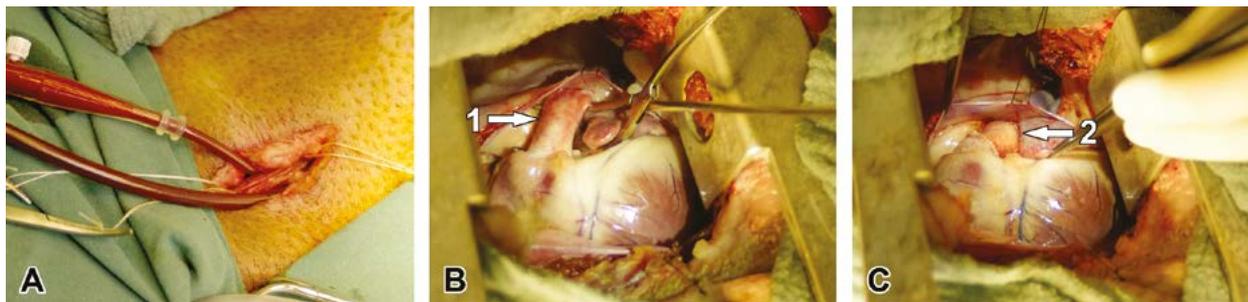
## Имплантация кондуитов

**Анестезиологическое обеспечение.** Анестезиологическое обеспечение на всех этапах осуществляли совместно врач-анестезиолог и ветеринарный врач, имеющие квалификацию по GLP (Good Laboratory Practice). Все анестезиологические манипуляции проводили в специализированной ветеринарной операционной в условиях общей комбинированной анестезии с соблюдением правил асептики и антисептики.

Накануне операции животных осматривал ветеринарный врач. За 12 ч до вмешательства им давали доступ только к воде, лишая корма. За 1 ч до

Рис. 1. Клапаносодержащий кондуит из яремной вены быка, обработанный диэпоксидом: внешний вид кондуита (А); трехстворчатый клапан из диэпокси-обработанной яремной вены быка (В); закрытый трехстворчатый клапан из диэпокси-обработанной яремной вены быка при гидравлической пробе с эндоскопическим контролем (эндоскоп Hopkins, 30°, диаметр 4 мм, Karl Storz SE & Co. KG, Tuttlingen, Германия) (С)





**Рис. 2.** Имплантация кондуита из яремной вены быка, обработанной диэпоксидом, в легочную позицию: периферическая канюляция шейных сосудов (А); левосторонняя торакотомия, мобилизация ствола легочной артерии (В); окончательный вид после имплантации (С)

*Примечание.* 1 — нативная легочная артерия, 2 — кондуит из яремной вены быка, обработанной диэпоксидом.

операции после подтверждения удовлетворительного состояния животного проводили премедикацию: Золетил-100 (Zoletil-100, Virbac Santé Animale, Франция) 5–7 мг/кг внутримышечно в область основания уха. При достижении целевого уровня седации испытуемых транспортировали в помещение предоперационной подготовки, где осуществляли санитарно-гигиеническую обработку операционного поля. Затем на каталке транспортировали в операционную, фиксировали на операционном столе в положении лежа на спине.

Индукцию анестезии проводили внутривенным введением фентанила 0,005% (0,006–0,008 мг/кг), пропофола (4–6 мг/кг) и пипекурония бромидом (0,10–0,15 мг/кг). После интубации трахеи начинали искусственную вентиляцию легких аппаратом JulianPlus (Draeger, Любек, Германия): дыхательный объем 6–8 мл/кг, положительное давление в конце выдоха 8 см  $H_2O$ ,  $O_2$  50 об.%,  $PaCO_2$  поддерживали на уровне 36–43 мм рт. ст. Дальнейшую анестезию продолжали ингаляцией севорана 2–4 об.% и болюсным введением фентанила 0,001–0,002 мг/кг каждые 20 мин. Венозный катетер и артериальную линию устанавливали в бедренную вену и бедренную артерию соответственно. Для контроля почасового диуреза устанавливали мочевого катетер.

На этапе искусственного кровообращения анестезию поддерживали внутривенной инфузией пропофола 6–10 мг/кг/ч и болюсным введением фентанила 0,001–0,004 мг/кг каждые 20–30 мин. В постперфузионном периоде при наличии признаков сердечной недостаточности проводили кардиотоническую поддержку (допамин 2–10 мкг/кг/мин). Антибактериальная профилактика включала 2 г цефазолина внутривенно.

На этапе окончания операции после наложения кожных швов прекращали подачу севорана. На фоне восстановления самостоятельного дыха-

ния, удовлетворительной оксигенации, стабильной гемодинамики, при отсутствии признаков сердечной недостаточности животное экстубировали, наблюдали в течение 30–60 мин, затем транспортировали в виварий.

**Искусственное кровообращение.** Перед канюляцией магистральных сосудов и началом искусственного кровообращения выполняли системную гепаринизацию (300 Ед/кг) и вводили 5 000 ЕД гепарина в первичный объем заполнения аппарата искусственного кровообращения. Во время искусственного кровообращения активированное время свертывания крови поддерживали на уровне 500–600 с.

Для выполнения экспериментального оперативного вмешательства использовали аппарат искусственного кровообращения MAQUET HL 20 (MAQUET Cardiopulmonary AG, Хирлинген, Германия), терморегулятор HCU 30 (MAQUET Cardiopulmonary AG, Хирлинген, Германия), оксигенаторы Quadrox (MAQUET Cardiopulmonary AG, Хирлинген, Германия). Объемную скорость перфузии определяли из расчета 60–70 мл/кг/мин. Системное артериальное давление поддерживали на уровне 90–110 мм рт. ст. Для обеспечения адекватного венозного притока использовали вакуумный контроллер венозного оттока VAVD MAQUET HL 20 (MAQUET Cardiopulmonary AG, Хирлинген, Германия) с отрицательным давлением –30–50 мм рт. ст. Во время перфузии поддерживали температуру тела в пищеводе 37,0–37,5 °С. Уровень гематокрита был в диапазоне 24–30 %. После деканюляции магистральных сосудов вводили раствор протамина сульфата (300 Ед/кг).

**Хирургическая техника.** Всех мини-свиней оперировали через левостороннюю боковую торакотомию в IV межреберье. После системной гепаринизации канюлировали магистральные сосуды и подключали аппарат искусственного кровообра-

щения. Восьми животным канюляцию выполнили через торакотомный доступ: аорту канюлировали ниже перешейка на 5–7 мм, венозные канюли устанавливали в ушко правого предсердия и каудальную полую вену (аналог нижней полой вены человека). В остальных случаях ( $n = 5$ ) установку венозной и артериальной канюль осуществляли через шейный доступ справа (рис. 2А). Артериальную канюлю устанавливали в общую сонную артерию и проводили до уровня дуги аорты. Для обеспечения венозного оттока канюлю устанавливали через наружную яремную вену и проводили через краниальную полую вену (аналог верхней полой вены человека) и правое предсердие до устья нижней полой вены. Основным этапом оперативного вмешательства выполняли в условиях параллельного искусственного кровообращения. После мобилизации ствола ЛА иссекали его участок размером 1,5–2,0 см (рис. 2В). Створки клапана ЛА полностью резецировали. Предварительно отмытый ксеноконduit моделировали нужной длины, иссекая излишки ткани выше и ниже клапана. Проксимальный и дистальный анастомозы формировали с использованием непрерывного обвивного шва нитью 6/0 (PremiCron, B. Braun, Мельзунген, Германия) (рис. 2С).

Во всех случаях выполняли двойной стерилизационный контроль кондуита (после вскрытия стерильной упаковки и непосредственно перед имплантацией).

**Послеоперационное ведение животных.** В первые 7 дней послеоперационного периода животные получали надрупарин кальция (0,3 мл 2 раза в сут.) с последующей антиагрегантной терапией (клопидогрель 75 мг/сут., ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут.) в течение всего периода наблюдения. Для антибиотикопрофилактики использовали амоксициллин и клавулановую кислоту (8,75 мг/кг; Synulox, Haupt Pharma Latina S.r.L., Италия).

Через 6 мес. животных выводили из эксперимента путем применения сверхтерапевтических доз тиапентала натрия после предварительной седации (Золетил-100 5–7 мг/кг).

**Эхокардиография.** Мы оценивали гемодинамические показатели ксенокондуита в непосредственном послеоперационном периоде (0 мес.) и через 3 и 6 мес. после имплантации с помощью чреспищеводной эхокардиографии. Перед каждым исследованием животных взвешивали и седировали (Золетил-100 5–7 мг/кг). Градиенты давления на уровне проксимального и дистального анастомозов рассчитывали по скорости потока. Недостаточность на клапане кондуита оценивали по шкале от 0 до 3, где

0 — нет или тривиальная, 1 — незначительная, 2 — умеренная, 3 — выраженная.

**Макро- и микроскопическая оценка эксплантированных кондуитов.** По окончании 6-месячного периода наблюдения животных выводили из эксперимента. Кондуиты из ДЭ-ЯВ эксплантировали и выполняли макроскопическую оценку их стенки, створок, синусов клапана и прилежащих фрагментов нативной ЛА. Эксплантированные кондуиты хранили в 10% забуференном растворе формалина. Для гистологического исследования фрагмент кондуита с клапаном, проксимальным и дистальным анастомозами иссекали на всем протяжении. Перед исследованием ткани обезвоживали и заливали в парафин. Срезы толщиной 3 мкм окрашивали гематоксилин-эозином.

**Статистический анализ.** Анализ данных выполняли с использованием пакета прикладных программ STATA версии 13.0 (StataCorp LP, Колледж-Стейшн, США). Непрерывные данные описаны как медиана и межквартильный интервал ( $Me [Q1-Q3]$ ), категориальные данные — как числовые значения и проценты. Динамику показателя в периоде наблюдения оценивали с использованием непараметрического метода Фридмана (англ. Friedman ANOVA). Для попарного сравнения применяли критерий Вилкоксона (англ. Wilcoxon matched pairs test) и МакНемара (англ. standart McNemar's test). Значение  $p < 0,05$  считали статистически достоверным.

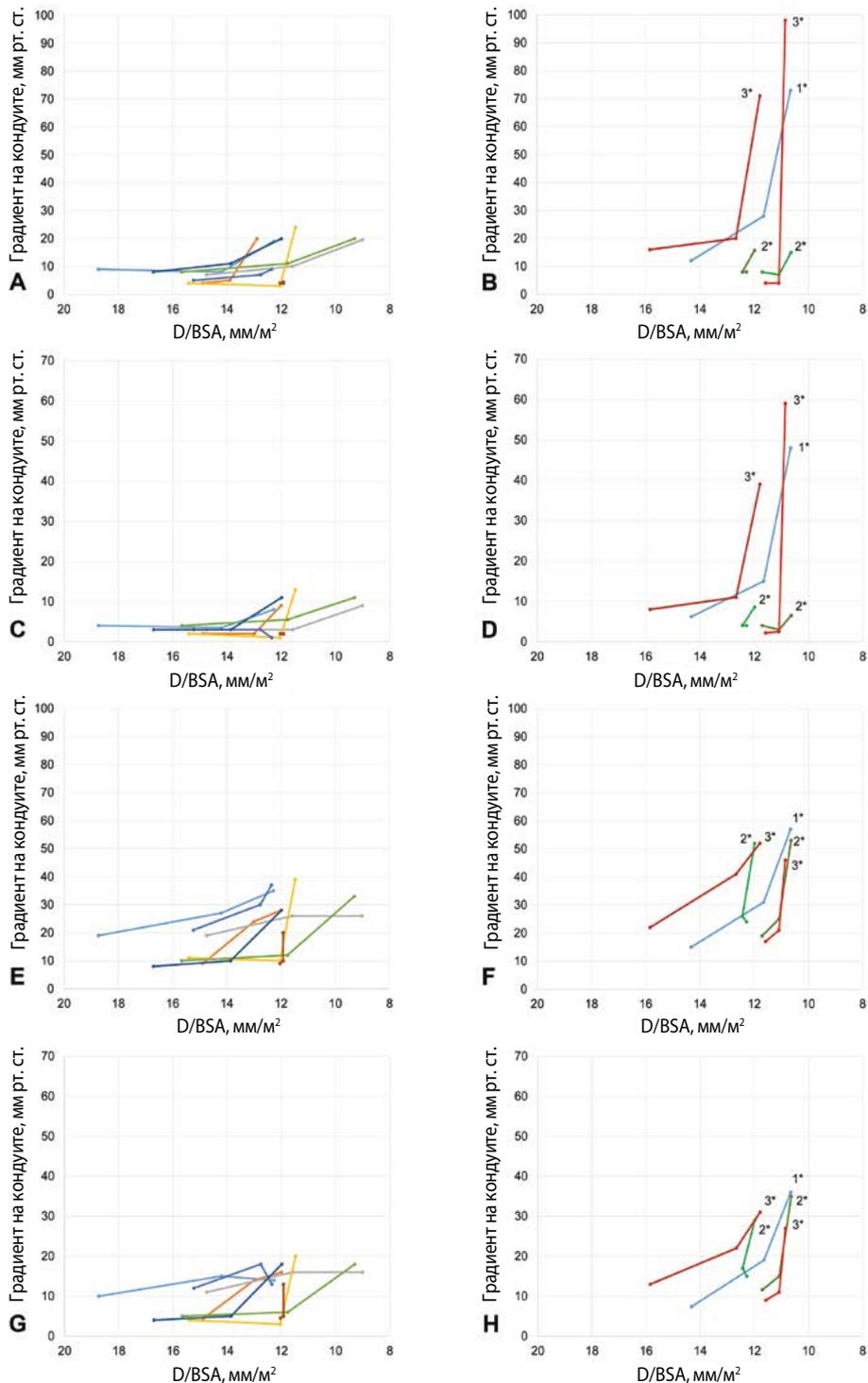
Для оценки соотношения динамики градиента на кондуите к его размеру в периоде наблюдения использовали показатель  $D/BSA$ , где  $D$  — диаметр кондуита (мм),  $BSA$  (англ. body surface area) — площадь поверхности тела животного ( $m^2$ ).  $BSA$  рассчитывали по формуле:  $100 \times BSA [m^2] = 7,98 \times BW [kg]^{2/3}$  [21].

## Результаты

Все кондуиты успешно имплантировали без интраоперационных хирургических осложнений. Все животные дожили до конца периода наблюдения. Через 5,2 и 5,5 мес. у двух из них выявили протезный эндокардит, им проводили антибактериальную и противогрибковую терапию.

### Эхокардиография

По мере роста животных и изменения отношения  $D/BSA$  в течение периода наблюдения отметили увеличение градиентов как в проксимальном, так и дистальном отделах кондуита (табл. 2). Динамика отношения значения градиента к  $D/BSA$  за период наблюдения представлена на рис. 3.



**Рис. 3.** Динамика изменения величины градиента в проксимальном и дистальном отделах кондуита при уменьшении отношения D/BSA в периоде наблюдения: пиковый проксимальный градиент для кондуитов без дисфункции (А); пиковый проксимальный градиент для кондуитов с дисфункцией (В); средний проксимальный градиент для кондуитов без дисфункции (С); средний проксимальный градиент для кондуитов с дисфункцией (D); пиковый дистальный градиент для кондуитов без дисфункции (Е); пиковый дистальный градиент для кондуитов с дисфункцией (F); средний дистальный градиент для кондуитов без дисфункции (G); средний дистальный градиент для кондуитов с дисфункцией (H)

*Примечание.* 1\* — кондуит с несоответствием размеров протез – пациент; 2\* — кондуит с гиперплазией неоинтимы на уровне дистального анастомоза; 3\* — эндокардит. BSA — body surface area, площадь поверхности тела; D — диаметр.

**Табл. 2.** Данные чреспищеводной эхокардиографии в периоде наблюдения

Параметр	Ранний послеоперационный период	3 мес.	6 мес.	p
Вес, кг	47 [37,5–58,0]	61 [53–68]	68 [60,5–75,5]	< 0,001
BSA, м <sup>2</sup>	1,039 [0,894–1,196]	1,236 [1,126–1,296]	1,329 [1,229–1,426]	< 0,001
D/BSA, мм/м <sup>2</sup>	14,89 [12,28–15,66]	11,98 [11,62–12,72]	11,63 [10,65–11,99]	< 0,001
Проксимальный градиент, мм рт. ст.	пиковый	8 [4–8]	8 [5–11]	< 0,001
	средний	3 [2,2–4,0]	3 [2,5–4,0]	0,005
Дистальный градиент, мм рт. ст.	пиковый	17 [10–19]	25 [12–27]	< 0,001
	средний	9 [4,5–11,6]	15 [6–17]	< 0,001
Степень регургитации на клапане кондуита, n (%)	0	9 (69,2)	8 (61,5)	
	1	4 (30,8)	5 (38,5)	0,003
	2	0	0	2 (15,4)

*Примечание.* BSA — body surface area, площадь поверхности тела; D — диаметр кондуита. Данные представлены как Me [Q1–Q3] или как n (%).

У пяти животных через 6 мес. после имплантации выявили увеличение пикового градиента на кондуите > 50 мм рт. ст., среднего > 30 мм рт. ст. Причинами высокого градиента были протезный эндокардит (n = 2), несоответствие размеров кондуит – ЛА (n = 1), дистальный стеноз (n = 2). У остальных восьми испытуемых к окончанию периода наблюдения пиковые/средние градиенты в проксимальной части составляли 19 [14–20] / 9 [5–11] мм рт. ст., в дистальном отделе 30,5 [27–36] / 16 [13,5–18,0] мм рт. ст. соответственно. Тромбоза и выраженной недостаточности клапана кондуита не выявили.

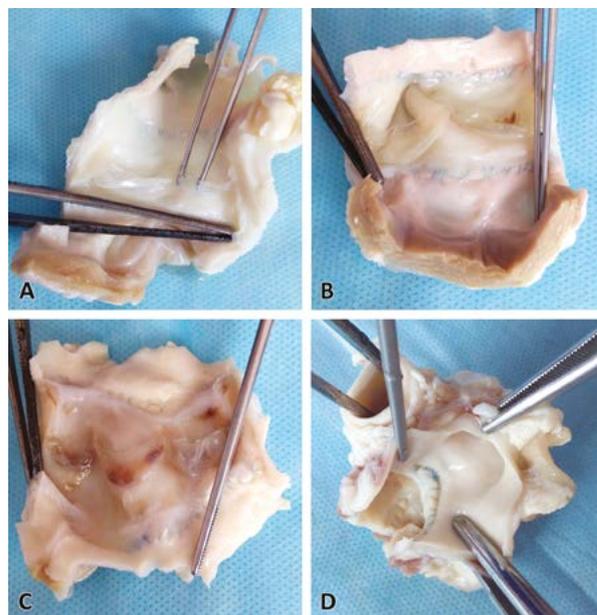
#### Макроскопическая оценка эксплантированных кондуитов

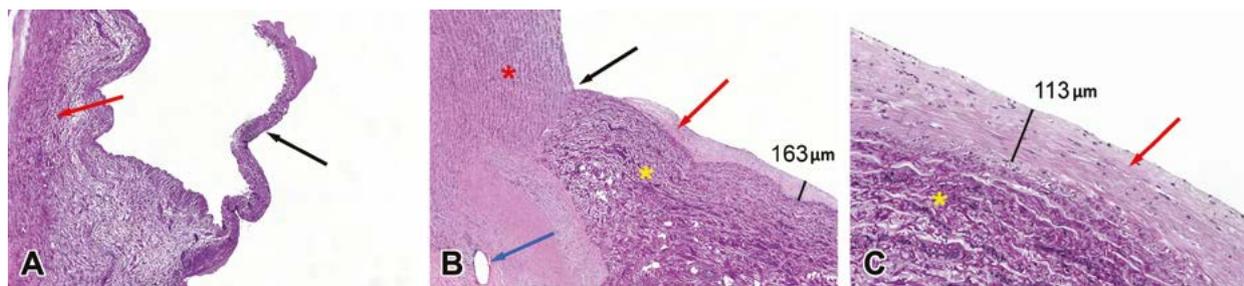
У двух животных эндокардит был основной причиной дисфункции кондуита. В обоих случаях патологический процесс локализовался исключительно в области имплантированного протеза и не распространялся на ткани выходного тракта правого желудочка или стенки собственной легочной артерии.

В остальных случаях мы не выявили деформаций или перегибов кондуитов. Они сохраняли растяжимость, эластичность и мягкость тканей, внутренняя поверхность была чистой, гладкой, без кальцинированных участков и тромбов (рис. 4А, 4В). Тонкий фиброзный слой присутствовал на внутренней поверхности стенки, однако не распространялся на створки клапана. Створки были мягкими и подвижными, не деформированы, без очагов кальцификации, фенестраций или надрывов.

У двух кондуитов из ДЭ-ЯВ с гемодинамически значимым дистальным градиентом выявили гиперплазию неоинтимы по линии дистального анастомоза. Неоинтимальная пролиферация была наиболее выражена вдоль малой кривизны кондуита

**Рис. 4.** Макроскопический вид эксплантированных кондуитов: нормально функционирующие кондуиты с трехстворчатым (А) и двухстворчатым (В) клапанами; кондуиты с дистальным стенозом, обусловленным гиперплазией неоинтимы (С, D)





**Рис. 5.** Микроскопия нормально функционирующего кондуита через 6 мес. после имплантации: стенка (красная стрелка) и створка (черная стрелка) кондуита (А); область анастомоза кондуит/легочная артерия (черная стрелка), легочная артерия (красная \*), стенка кондуита (желтая \*), неоинтимальный слой (красная стрелка), шовное отверстие (синяя стрелка) (В); тонкий неоинтимальный слой (красная стрелка) на стенке кондуита (желтая \*) (С). Шкала баров: 1000 мкм (А), 500 мкм (В), 100 мкм (С)

(рис. 4С, 4D). У животного с несоответствием размеров протез – ЛА эксплантированный кондуит также имел неравномерно уплотненный неоинтимальный слой в области проксимального и дистального анастомозов.

#### **Микроскопическая оценка эксплантированных кондуитов**

Стенка кондуитов без дисфункции сохранила свою структуру с четким разделением слоев, без дегенеративных изменений, кальцификации и признаков воспаления (рис. 5А). Волокна эластина и коллагена располагались параллельно, в отдельных участках наблюдалась мелкоочаговая фрагментация и дезорганизация коллагеновых волокон. Тонкий равномерный слой фиброзной ткани (~110–160 мкм) на внутренней поверхности стенки кондуита был полностью покрыт эндотелиальными клетками (рис. 5В, 5С). В области анастомозов локально присутствовала небольшая неоваскуляризация. В створках выявлены хорошо сохранившиеся волокна коллагена и эластина. Кальцификации створок клапана не обнаружено.

В образце с несоответствием размеров кондуит – ЛА плотный слой неоинтимы имел неодинаковую толщину с вращением фибробластов. Неоинтимальный слой был утолщен в проекции как дистального, так и проксимального анастомозов. Эндотелиальные клетки покрывали внутреннюю поверхность кондуита. В створках клапана сохранились коллагеновые и эластиновые волокна, а на поверхности выявлено небольшое количество фибриновых отложений.

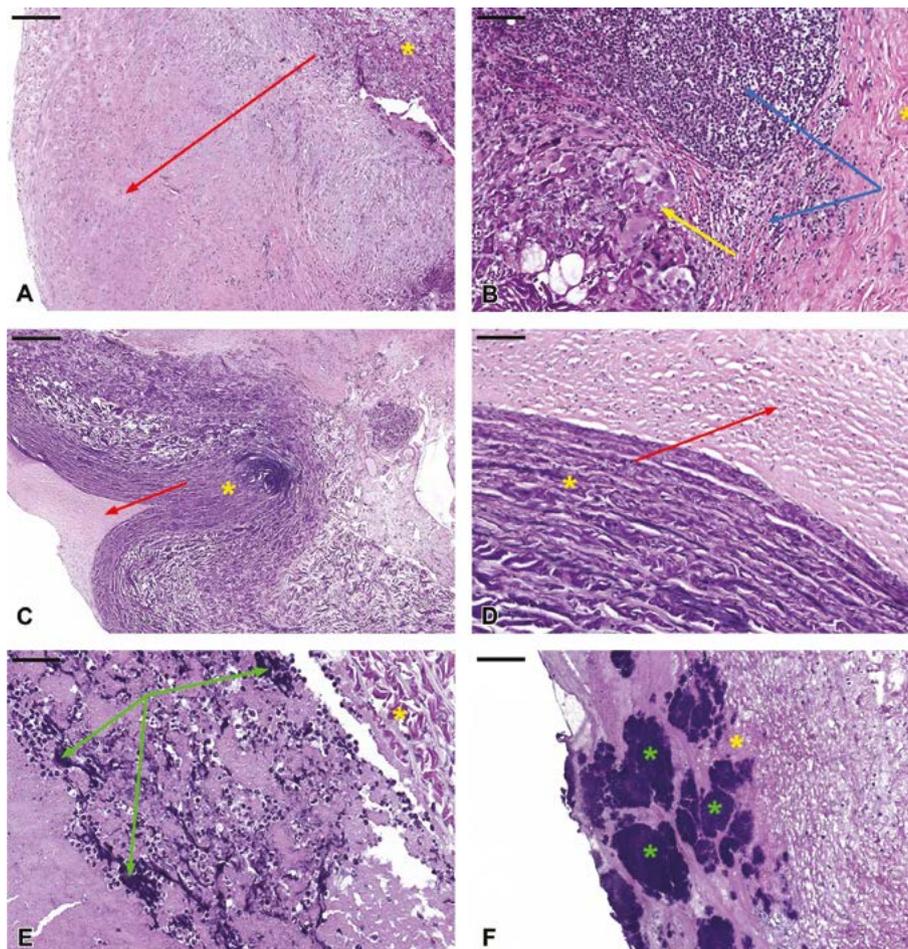
У двух эксплантированных кондуитов с гиперплазией неоинтимы поверхность просвета была выст-

лана неравномерным слоем плотной фиброзной ткани (рис. 6А). Максимальная толщина гиперплазированной неоинтимы была в области дистального анастомоза (~1 800 мкм). В интимальном слое, преимущественно на поверхности, присутствовали фибробласты. Фиброзная ткань была покрыта равномерным слоем эндотелиальных клеток. В стенках и створках выявлена очаговая фрагментация и дезорганизация коллагеновых волокон (рис. 6D). В обоих случаях в адвентициальном слое присутствовала воспалительная реакция с большим количеством многоядерных макрофагов, образующих гигантоклеточные гранулемы. Вокруг гигантоклеточных гранул наблюдалась неоваскуляризация, плотная фиброзная ткань с воспалительными клетками, состоящими из лимфоцитов и гистиоцитов. В одном из кондуитов в области анастомоза помимо гигантоклеточных гранул отмечен очаг выраженной лимфоидной инфильтрации с образованием лимфоидного фолликула (рис. 6В). В участках адвентициального фиброза происходила деформация стенки кондуита за счет формирования адвентициального рубца из плотной фиброзной ткани (рис. 6С). Эту деформацию стенки протеза можно объяснить организацией гигантоклеточных гранул.

В двух кондуитах с протезным эндокардитом обнаружены многочисленные бактериальные/грибковые колонии (рис. 6Е, 6F). В стенке выявлены дегенеративные изменения, характеризующиеся редукцией коллагеновых и эластических волокон и продуктивным воспалением с большим количеством нейтрофилов и макрофагов. Грануляционная ткань с неоваскуляризацией, склерозом, лимфоцитарной и гистиоцитарной инфильтрацией обнаружена в зонах анастомозов.

**Рис. 6.** Микроскопия кондуитов с дистальным стенозом вследствие гиперплазии неоинтимы (A, B, C, D) и протезным эндокардитом в периоде наблюдения (F, E): гиперплазированный неоинтимальный слой в области дистального шва (A); гигантклеточная гранулема и очаг выраженной лимфоидной инфильтрации с образованием лимфоидных фолликулов в зоне анастомоза (B); деформация стенки кондуита за счет образования адвентициального рубца (C); стенка кондуита с очаговой фрагментацией и дезорганизацией коллагеновых волокон, в неоинтимальном слое присутствуют фибробласты (D); грибковый эндокардит (E); бактериальный эндокардит (F). Шкала баров: 500 мкм (C), 200 мкм (A), 100 мкм (B, D, F), 50 мкм (E)

*Примечание.* Желтая \* — ткань кондуита; красная стрелка — гиперплазированная неоинтима; желтая стрелка — гигантклеточная гранулема; синяя стрелка — лимфоидный фолликул; зеленая стрелка — грибковые колонии; зеленая \* — колонии бактерий.



## Обсуждение

По результатам нашего пилотного исследования, кондуиты из ДЭ-ЯВ, имплантированные в позицию ЛА у молодых свиней, продемонстрировали приемлемую эффективность по данным эхокардиографии в течение 6-месячного периода наблюдения. В большинстве случаев не было выявлено дисфункции кондуита через полгода после установки. Кондуиты сохранили гладкую, чистую внутреннюю поверхность без тромбозов, признаков воспалительной реакции, кальцификации стенок и створок ксенографта. Створки не были деформированы, и в течение 6 мес. не отмечено значительного увеличения степени регургитации. Мы наблюдали повышение градиента на кондуите с течением времени, что в 69,2% ( $n = 9$ ) случаев было связано с ростом животных. Однако в большинстве случаев величина градиента была гемодинамически незначимой [22].

Через 6 мес. у 5 животных был выявлен стеноз кондуита. В одном случае он был обусловлен несо-

ответствием размеров кондуит – ЛА к окончанию периода наблюдения. Этому животному имплантировали кондуит из 12-миллиметровой ДЭ-ЯВ в соответствии с его массой и размером собственной ЛА на момент оперативного вмешательства. За период наблюдения масса животного увеличилась на 20 кг, а активный рост вызвал несоответствие протез – реципиент и повышение градиента. Других причин дисфункции не обнаружили. По данным макро- и микроскопического исследований данного кондуита выявили утолщенный неоинтимальный слой в области проксимального и дистального анастомозов. Прогрессирующее несоответствие размеров протез – реципиент, приводящее к турбулентному потоку, с одной стороны, а также низкое напряжение сдвига и разделение потока в области анастомозов, с другой стороны, вызывали повреждение эндотелия с последующей адгезией тромбоцитов и высвобождением фактора роста, что и стало причиной неоинтимальной пролиферации по линии анастомозов [23].

У двух животных был дистальный стеноз кондуита из-за гиперплазии неоинтимы. Разрастание неоинтимы — одна из наиболее частых причин дисфункции ГА-протезов. Гиперплазия интимы характерна для различных биологических материалов, обработанных ГА (свиной корень аорты, бычий перикард, яремная вена) [4; 6; 19; 24]. В то же время, по экспериментальным и клиническим результатам, ксеногенные биоматериалы, обработанные эпоксидными соединениями, были значительно менее склонны к неоинтимальной гиперплазии [19; 25].

В качестве консервирующего агента ГА уступает эпоксидным соединениям. Он недостаточно снижает иммуногенность ксеногенной ткани, что приводит к иммунному ответу организма на имплантированный биоматериал [11; 26]. F.S. Schoenhoff и соавт. описали воспалительную реакцию в виде скопления макрофагов, лимфоцитов и многоядерных гигантских клеток во всех слоях эксплантированного кондуита из яремной вены, обработанной ГА, с преимущественным их накоплением в адвентиции и интимальном слое [24]. И наоборот, Y. Ichikawa и соавт. не обнаружили миграции гигантских клеток, макрофагов или лимфоцитов в стенку яремной вены, обработанной эпоксидным соединением [25]. В настоящем исследовании в обоих кондуитах с выраженной неоинтимальной пролиферацией мы наблюдали воспалительную инфильтрацию адвентиции с большим количеством многоядерных макрофагов по типу клеток «инородных тел», формирующих солидные скопления (гигантоклеточные гранулемы). При этом не выявили признаков реакции на инородное тело со стороны меди и интимы. По нашему мнению, реакция на инородное тело в обоих кондуитах косвенно провоцировала неоинтимальную пролиферацию за счет деформации стенки кондуита из ДЭ-ЯВ в местах формирования гигантоклеточных гранул и плотной фиброзной ткани по их периферии. Турбулентные потоки в дистальном отделе ксенографта за счет деформации стенки кондуита, изгиба ЛА и ее деления на ветви провоцировали рост фиброзной ткани [23; 27]. В пользу этого предположения говорит и неодинаковая толщина неоинтимального слоя вдоль дистального анастомоза. Неоинтимальная гиперплазия была наиболее выражена по малой кривизне дистального анастомоза.

Полагаем, что признаки реакции на инородное тело, выявленные нами в обоих случаях, являются следствием индивидуального иммунного ответа у этих двух животных. Наличие в зоне дистального анастомоза в одном из кондуитов скопления

гигантских клеток в одном поле зрения и выраженной лимфоидной инфильтрации в другом отражает динамику иммунного ответа. Такое проявление трансплантационного иммунитета может быть следствием повышенной реактивности организма на имплантированный биоматериал. При этом в других эксплантированных кондуитах мы не наблюдали проявлений реакции на инородное тело, что также указывает на индивидуальные особенности иммунного ответа у двух животных.

Еще одним негативным эффектом ГА является цитотоксичность [11; 12; 17]. Даже после стандартизированной процедуры промывания ГА, высвобождающийся из тканей протеза, значительно ингибирует рост и метаболизм эндотелиальных клеток [13; 28; 29]. Эпоксидные соединения менее цитотоксичны, чем ГА [16; 17]. В настоящем исследовании мы наблюдали хорошую эндотелизацию всех кондуитов из ДЭ-ЯВ. Аналогичные результаты были продемонстрированы при исследовании биоматериалов, обработанных полиэпоксидными соединениями [25; 30]. Нормально развитый функционирующий эндотелий предотвращает разрастание неоинтимы, подавляя начальные триггеры интимальной гиперплазии и ингибируя пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, а также уменьшает воспалительную реакцию и образование тромбов [31].

В нашей серии не было случаев тромбоза ДЭ-ЯВ. В то же время V.A. Scavo Jr и соавт. выявили тромбоз обработанной ГА яремной вены у 18 % экспериментальных животных через 8 мес. [32]. Наши данные могут подтверждать антитромбогенный эффект ДЭ-ЯВ. Эпоксидные соединения придают тканям большую гидрофильность, что снижает тромбогенность материала [10; 25; 33]. Другой причиной является хорошая эндотелизация кондуитов из ДЭ-ЯВ в нашей серии [31]. Однако мы превентивно назначали всем животным антикоагулянтную и антиагрегантную терапию из-за склонности свиней к гиперкоагуляции [34; 35], что также снижало риск тромбообразования.

Согласно предыдущим исследованиям, обработанные ГА ткани склонны к ранней кальцификации [6; 12; 14]. Эпоксидные соединения значительно снижают степень накопления кальция в биоматериалах [10; 14; 15; 25]. Мы не наблюдали накопления солей кальция ни в стенках, ни в створках кондуита из ДЭ-ЯВ. В то время как кондуит, обработанный ГА, продемонстрировал обширные отложения кальция в стенке уже через 3 мес. после имплантации овцам [36; 37]. В клинической практике более 60 % эксплантированных кондуитов, консервированных ГА,

имели выраженную кальцификацию, вплоть до диффузного поражения [38].

Многие авторы описывают высокую частоту эндокардита протезов из яремной вены, обработанной ГА, что является значительной проблемой при применении этого кондуита [2; 8; 9]. В нашем эксперименте за период наблюдения эндокардит развился у двух животных. Мы не можем экстраполировать эти данные на применение кондуитов из ДЭ-ЯВ у людей, поскольку экспериментальная модель имеет ограничения из-за трудностей ухода за испытуемыми. Сложно провести адекватную обработку послеоперационного шва в стерильных условиях бодрствующему животному и предотвратить его повреждение в послеоперационном вольере. В нашем эксперименте все животные в послеоперационном периоде получали инъекции. Протезный эндокардит описан в подавляющем большинстве экспериментальных серий имплантации кондуита в позицию ЛА [27; 36; 37]. Однако мы предполагаем, что хорошая эндотелизация разрабатываемого кондуита может снизить риск эндокардита у людей.

### Ограничения

Данное исследование является экспериментальным на модели лабораторных животных, и его результаты нельзя полностью экстраполировать на людей. Однако сходство анатомии и гемодинамических характеристик сердца позволяет составить представление о функционировании кондуита из ДЭ-ЯВ у человека. Следует отметить, что мы не можем проецировать результаты на группы больных с высокой легочной гипертензией или анатомическими аномалиями легочных артерий, поскольку имплантировали кондуиты здоровым животным с хорошо развитым легочным руслом. В этой статье мы описали промежуточные результаты эксперимента, планируем проведение дальнейших исследований для более детального анализа полученных данных.

### Заключение

Кондуиты из ДЭ-ЯВ продемонстрировали обнадеживающие результаты применения в позиции ЛА в эксперименте на крупных лабораторных животных в течение 6-месячного периода наблюдения и являются приемлемой альтернативой протезов, обработанных ГА. Большинство кондуитов из ДЭ-ЯВ показали приемлемую функцию без дегенеративных изменений. Они имели хорошую эндотелизацию внутренней поверхности, низкую склон-

ность к тромбообразованию, накоплению солей кальция в стенке и створках. Результаты свидетельствуют о том, что ДЭ-обработка яремной вены снижает риск дисфункции и повышает долговечность кондуита для реконструкции выходного тракта правого желудочка. Однако для всесторонней оценки эффективности кондуитов из ДЭ-ЯВ необходимы дальнейшие экспериментальные и клинические исследования.

### Список литературы / References

1. Yong M.S., Yim D., d'Udekem Y., Brizard C.P., Robertson T., Galati J.C., Konstantinov I.E. Medium-term outcomes of bovine jugular vein graft and homograft conduits in children. *ANZ J Surg.* 2015;85(5):381-385. PMID: 25708132. <https://doi.org/10.1111/ans.13018>
2. Sandica E., Boethig D., Blanz U., Goerg R., Haas N.A., Laser K.T., Kecicoglu D., Bertram H., Sarikouch S., Westhoff-Bleck M., Beerbaum P., Horke A. Bovine jugular veins versus homografts in the pulmonary position: an analysis across two centers and 711 patients-conventional comparisons and time status graphs as a new approach. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;64(1):25-35. PMID: 26322831. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1554962>
3. Falchetti A., Demanet H., Dessy H., Melot C., Pierrakos C., Wauthy P. Contegra versus pulmonary homograft for right ventricular outflow tract reconstruction in newborns. *Cardiol Young.* 2019;29(4):505-510. PMID: 30942148. <https://doi.org/10.1017/S1047951119000143>
4. Urso S., Rega F., Meuris B., Gewillig M., Eyskens B., Daenen W., Heying R., Meyns B. The Contegra conduit in the right ventricular outflow tract is an independent risk factor for graft replacement. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40(3):603-609. PMID: 21339072. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.11.081>
5. Patel P.M., Tan C., Srivastava N., Herrmann J.L., Rodefeld M.D., Turrentine M.W., Brown J.W. Bovine jugular vein conduit: a mid- to long-term institutional review. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2018;9(5):489-495. PMID: 30157735. <https://doi.org/10.1177/2150135118779356>
6. Meyns B., Van Garsse L., Boshoff D., Eyskens B., Mertens L., Gewillig M., Fieuws S., Verbeken E., Daenen W. The Contegra conduit in the right ventricular outflow tract induces supra-aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128(6):834-840. PMID: 15573067. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2004.08.015>
7. Gist K.M., Mitchell M.B., Jaggars J., Campbell D.N., Yu J.A., Landeck B.F. 2nd. Assessment of the relationship between Contegra conduit size and early valvar insufficiency. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(3):856-861. PMID: 22300627. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.10.057>
8. Mery C.M., Guzmán-Pruneda F.A., De León L.E., Zhang W., Terwelp M.D., Bocchini C.E., Adachi I., Heinle J.S., McKenzie E.D., Fraser C.D. Jr. Risk factors for development of endocarditis and reintervention in patients undergoing right ventricle to pulmonary artery valved conduit placement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(2):432-439. PMID: 26670191. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.10.069>
9. Grønning M., Tahri N.B., Søndergaard L., Helvind M., Ersbøll M.K., Ørbæk Andersen H. Infective endocarditis in right ventricular

- outflow tract conduits: a register-based comparison of homografts, Contegra grafts and Melody transcatheter valves. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;56(1):87-93. PMID: 30698682. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy478>
10. 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. PMID: 2519982. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.1989.tb00256.x>
  11. Umashankar P.R., Mohanan P.V., Kumari T.V. Glutaraldehyde treatment elicits toxic response compared to decellularization in bovine pericardium. *Toxicol Int.* 2012;19(1):51-58. PMID: 22736904; PMCID: PMC3339246. <https://doi.org/10.4103/0971-6580.94513>
  12. Grabenwöger M., Sider J., Fitzal F., Zelenka C., Windberger U., Grimm M., Moritz A., Böck P., Wolner E. Impact of glutaraldehyde on calcification of pericardial bioprosthetic heart valve material. *Ann Thorac Surg.* 1996;62(3):772-777. PMID: 8784007.
  13. Eybl E., Griesmacher A., Grimm M., Wolner E. Toxic effects of aldehydes released from fixed pericardium on bovine aortic endothelial cells. *J Biomed Mater Res.* 1989;23(11):1355-1365. PMID: 2558116. <https://doi.org/10.1002/jbm.820231111>
  14. Zhuravleva I.Y., Nichay N.R., Kulyabin Y.Y., Timchenko T.P., Korobeinikov A.A., Polienko Y.F., Shatskaya S.S., Kuznetsova E.V., Voitov A.V., Bogachev-Prokophiev A.V., Karaskov A.M. In search of the best xenogeneic material for a paediatric conduit: an experimental study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018;26(5):738-744. PMID: 29346675. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivx445>
  15. Xi T., Ma J., Tian W., Lei X., Long S., Xi B. Prevention of tissue calcification on bioprosthetic heart valve by using epoxy compounds: a study of calcification tests *in vitro* and *in vivo*. *J Biomed Mater Res.* 1992;26(9):1241-1251. PMID: 1429769. <https://doi.org/10.1002/jbm.820260913>
  16. Chang Y., Sung H., Chiu Y., Lu J. Assessment of an epoxy-fixed pericardial patch with or without ionically bound heparin in a canine model. *Int J Artif Organs.* 1997;20(6):332-340. PMID: 9259210.
  17. Nishi C., Nakajima N., Ikada Y. *In vitro* evaluation of cytotoxicity of diepoxy compounds used for biomaterial modification. *J Biomed Mater Res.* 1995;29(7):829-834. PMID: 7593021. <https://doi.org/10.1002/jbm.820290707>
  18. Zhuravleva I.Yu., Karpova E.V., Dokuchaeva A.A., Kuznetsova E.V., Vladimirov S.V., Ksenofontov A.L., Nichay N.R. Bovine jugular vein conduit: What affects its elastomechanical properties and thermostability? *J Biomed Mater Res A.* 2022;110(2):394-408. PMID: 34390309. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.37296>
  19. Nichay N.R., Zhuravleva I.Y., Kulyabin Y.Y., Zubritskiy A.V., Voitov A.V., Soynov I.A., Gorbatykh A.V., Bogachev-Prokophiev A.V., Karaskov A.M. Diepoxy- versus glutaraldehyde-treated xenografts: outcomes of right ventricular outflow tract reconstruction in children. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2020;11(1):56-64. PMID: 31835985. <https://doi.org/10.1177/2150135119885900>
  20. Никитин С.В., Князев С.П., Шатохин К.С. Миниатюрные свищи ИЦИГ — модельный объект для изучения формообразовательного процесса. *Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2014;18(2):279-293.
  21. Nikitin S.V., Knyazev S.P., Shatokhin K.S. Miniature pigs of ICG as a model object for morphogenetic research. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2014;18(2):279-293. (In Russ.).
  21. Itoh T., Kawabe M., Nagase T., Endo K., Miyoshi M., Miyahara K. Body surface area measurement in laboratory miniature pigs using a computed tomography scanner. *J Toxicol Sci.* 2016;41(5):637-644. PMID: 27665773. <https://doi.org/10.2131/jts.41.637>
  22. Stout K.K., Daniels C.J., Aboulhosn J.A., Bozkurt B., Broberg C.S., Colman J.M., Crumb S.R., Dearani J.A., Fuller S., Gurvitz M., Khairy P., Landzberg M.J., Saito A., Valente A.M., Van Hare G.F. 2018 AHA/ACC guideline for the management of adults with congenital heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(12):1494-1563. PMID: 30121240. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1028>
  23. Lemson M.S., Tordoir J.H., Daemen M.J., Kitslaar P.J. Intimal hyperplasia in vascular grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000;19(4):336-350. PMID: 10801366. <https://doi.org/10.1053/ejvs.1999.1040>
  24. Schoenhoff F.S., Loup O., Gahl B., Banz Y., Pavlovic M., Pfammatter J.-P., Carrel T.P., Kadner A. The Contegra bovine jugular vein graft versus the Shelhigh pulmonary porcine graft for reconstruction of the right ventricular outflow tract: a comparative study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(3):654-661. PMID: 21255796. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.06.068>
  25. Ichikawa Y., Noishiki Y., Kosuge T., Yamamoto K., Kondo J., Matsumoto A. Use of a bovine jugular vein graft with natural valve for right ventricular outflow tract reconstruction: a one-year animal study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;114(2):224-233. PMID: 9270640. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(97\)70149-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(97)70149-1)
  26. Flameng W., Hermans H., Verbeken E., Meuris B. A randomized assessment of an advanced tissue preservation technology in the juvenile sheep model. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149(1):340-345. PMID: 25439467. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.09.062>
  27. Berdajs D., Mosbahi S., Vos J., Charbonnier D., Hullin R., von Segesser L.K. Fluid dynamics simulation of right ventricular outflow tract oversizing. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;21(2):176-182. PMID: 25912476. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivv108>
  28. Wiebe D., Megerman J., L'Italien G.J., Abbott W.M. Glutaraldehyde release from vascular prostheses of biologic origin. *Surgery.* 1988;104(1):26-33. PMID: 3133800.
  29. Grimm M., Eybl E., Grabenwöger M., Griesmacher A., Losert U., Böck P., Müller M.M., Wolner E. Biocompatibility of aldehyde-fixed bovine pericardium. An *in vitro* and *in vivo* approach toward improvement of bioprosthetic heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;102(2):195-201. PMID: 1678026.
  30. Noishiki Y., Hata C., Tu R., Shen S.H., Lin D., Sung H.W., Witzel T., Wang E., Thyagarajan K., Tomizawa Y. Development and evaluation of a pliable biological valved conduit. Part I: Preparation, biochemical properties, and histological findings. *Int J Artif Organs.* 1993;16(4):192-198. PMID: 8325696.
  31. Patel S.D., Waltham M., Wadoodi A., Burnand K.G., Smith A. The role of endothelial cells and their progenitors in intimal hyperplasia. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2010;4(2):129-141. PMID: 20200200. <https://doi.org/10.1177/1753944710362903>

32. Scavo V.A. Jr, Turrentine M.W., Aufiero T.X., Sharp T.G., Brown J.W. Valved bovine jugular venous conduits for right ventricular to pulmonary artery reconstruction. *ASAIO J.* 1999;45(5):482-487. PMID: 10503630. <https://doi.org/10.1097/00002480-199909000-00022>
33. Sung H.W., Shen S.H., Tu R., Lin D., Hata C., Noishiki Y., Tomizawa Y., Quijano R.C. Comparison of the cross-linking characteristics of porcine heart valves fixed with glutaraldehyde or epoxy compounds. *ASAIO J.* 1993;39(3):M532-M536. PMID: 8268592.
34. Köstering H., Mast W.P., Kaethner T., Nebendahl K., Holtz W.H. Blood coagulation studies in domestic pigs (Hanover breed) and minipigs (Goettingen breed). *Lab Anim.* 1983;17(4):346-349. PMID: 6678359. <https://doi.org/10.1258/002367783781062262>
35. Sondeen J.L., de Guzman R., Amy Polykratis I., Dale Prince M., Hernandez O., Cap A.P., Dubick M.A. Comparison between human and porcine thromboelastograph parameters in response to ex-vivo changes to platelets, plasma, and red blood cells. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013;24(8):818-829. PMID: 24047887. <https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e3283646600>
36. Herijgers P., Ozaki S., Verbeken E., Van Lommel A., Meuris B., Lesaffre E., Daenen W., Flameng W. Valved jugular vein segments for right ventricular outflow tract reconstruction in young sheep. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124(4):798-805. PMID: 12324739. <https://doi.org/10.1067/j.mtc.2002.121043>
37. Attmann T., Quaden R., Freistedt A., König C., Cremer J., Lutter G. Percutaneous heart valve replacement: histology and calcification characteristics of biological valved stents in juvenile sheep. *Cardiovasc Pathol.* 2007;16(3):165-170. PMID: 17502246. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2007.01.002>
38. Peivandi A.D., Seiler M., Mueller K.-M., Martens S., Malec E., Asfour B., Lueck S. Elastica degeneration and intimal hyperplasia lead to Contegra conduit failure. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;56(6):1154-1161. PMID: 31280306. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz199>

## Diepoxy-treated bovine jugular vein conduit for pulmonary artery replacement

Nataliya R. Nichay<sup>1,2</sup>, Irina Yu. Zhuravleva<sup>1</sup>, Yuriy Yu. Kulyabin<sup>1</sup>, Ilya S. Zykov<sup>1</sup>, Eugenii V. Boyarkin<sup>1</sup>, Oksana Yu. Malakhova<sup>1</sup>, Elena V. Kuznetsova<sup>1</sup>, Tatiana P. Timchenko<sup>1</sup>, Yanina L. Rusakova<sup>1</sup>, Ivan S. Murashov<sup>1</sup>, Anna A. Dokuchaeva<sup>1</sup>, Alexander V. Bogachev-Prokophiev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

**Corresponding author:** Nataliya R. Nichay, [n\\_nichay@meshalkin.ru](mailto:n_nichay@meshalkin.ru)

### Abstract

**Objective:** To evaluate the performance and short-term capacity of the diepoxy-treated bovine jugular vein conduit in large animals during 6-month follow-up.

**Methods:** Thirteen diepoxy-treated bovine jugular vein conduits were implanted into the pulmonary artery of young minipigs. During the follow-up, graft function was tested using transesophageal echocardiography. The animals were withdrawn at 6 months, and the explanted conduits were assessed histologically.

**Results:** All the conduits were successfully implanted without any surgical complications. All the animals survived throughout the follow-up. By the end of the follow-up period, the pressure gradient increased on five animals' conduits including one case of mismatch between the conduit and the native pulmonary artery, two cases of distal stenosis, and two case of endocarditis. No significant increase in valve regurgitation or conduit thrombosis was observed during the follow-up. In conduits without dysfunction, the structure of the walls and leaflets was intact. A thin fibrous tissue covered the conduit inner wall with complete surface endothelialization. Neither signs of degeneration or calcification nor inflammatory cells were found in the conduit wall or leaflets. Neointima proliferation without calcium deposits was observed in two distally stenosed conduits. Inflammatory cells consisting of multinucleated macrophages, lymphocytes, and histiocytes were found in the adventitia. There were no inflammatory cells in the media or intima, and the leaflets showed no changes.

**Conclusion:** Diepoxy-treated bovine jugular vein demonstrated acceptable performance, good endothelialization, and low tendency to thrombosis and calcium accumulation in the wall and leaflets.

**Keywords:** Animals; Follow-Up Studies; Heart Valve Diseases; Jugular Veins; Right Ventricular Outflow Tract Reconstruction

Received 31 October 2022. Revised 25 November 2022. Accepted 28 November 2022.

**Funding:** The study was supported by Russian Science Foundation (grant No. 22-25-20102).

**Conflict of interest:** Authors declare no conflict of interest.

### Contribution of the authors

Conception and study design: N.R. Nichay, I.Yu. Zhuravleva, A.V. Bogachev-Prokophiev

Data collection and analysis: N.R. Nichay, Yu.Yu. Kulyabin, I.S. Zykov, E.V. Boyarkin, O.Yu. Malakhova, E.V. Kuznetsova, T.P. Timchenko, Ya.L. Rusakova, I.S. Murashov, A.A. Dokuchaeva

Statistical analysis: N.R. Nichay, I.Yu. Zhuravleva

Drafting the article: N.R. Nichay, I.Yu. Zhuravleva, Yu.Yu. Kulyabin, I.S. Zykov, E.V. Boyarkin, O.Yu. Malakhova, T.P. Timchenko, Ya.L. Rusakova, I.S. Murashov, A.A. Dokuchaeva

Critical revision of the article: N.R. Nichay, I.Yu. Zhuravleva, Yu.Yu. Kulyabin, A.A. Dokuchaeva, A.V. Bogachev-Prokophiev

Final approval of the version to be published: N.R. Nichay, I.Yu. Zhuravleva, Yu.Yu. Kulyabin, I.S. Zykov, E.V. Boyarkin, O.Yu. Malakhova, E.V. Kuznetsova, T.P. Timchenko, Ya.L. Rusakova, I.S. Murashov, A.A. Dokuchaeva, A.V. Bogachev-Prokophiev

#### ORCID ID

N.R. Nichay, <https://orcid.org/0000-0002-1763-9535>

I.Yu. Zhuravleva, <https://orcid.org/0000-0002-1935-4170>

Yu.Yu. Kulyabin, <https://orcid.org/0000-0002-2361-5847>

I.S. Zykov, <https://orcid.org/0000-0001-6253-9026>

E.V. Boyarkin, <https://orcid.org/0000-0002-0938-291X>

O.Yu. Malakhova, <https://orcid.org/0000-0002-0903-9302>

E.V. Kuznetsova, <https://orcid.org/0000-0001-5417-6624>

T.P. Timchenko, <https://orcid.org/0000-0002-1812-2845>

Ya.L. Rusakova, <https://orcid.org/0000-0003-1994-5787>

I.S. Murashov, <https://orcid.org/0000-0002-3712-1258>

A.A. Dokuchaeva, <https://orcid.org/0000-0002-3260-6491>

A.V. Bogachev-Prokophiev, <https://orcid.org/0000-0003-4625-4631>

**Copyright:** © 2022 Nichay et al.

**How to cite:** Nichay N.R., Zhuravleva I.Yu., Kulyabin Yu.Yu., Zykov I.S., Boyarkin E.V., Malakhova O.Yu., Kuznetsova E.V., Timchenko T.P., Rusakova Yu.L., Murashov I.S., Dokuchaeva A.A., Bogachev-Prokophiev A.V. Diepoxy-treated bovine jugular vein conduit for pulmonary artery replacement. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2022;26(4):19-32. (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2022-4-19-32>

