

Структурная дегенерация биологических кондуитов: аналитический обзор механизмов кальцификации

Н.Р. Ничай

Для корреспонденции: Наталия Романовна Ничай, n_nichay@meshalkin.ru

Поступила в редакцию 15 мая 2026 г.

Исправлена 10 июня 2026 г. Принята к печати 11 июня 2026 г.

Цитировать: Ничай Н.Р. Структурная дегенерация биологических кондуитов: аналитический обзор механизмов кальцификации. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2026;30(2):20-33. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2026-2-20-33>

Финансирование

Исследование проводилось в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (тема № 124022500251-0). Источник финансирования не принимал участия в разработке дизайна исследования, сборе и анализе данных, написании отчета или принятии решения о публикации статьи.

ORCID

Н.Р. Ничай,

<https://orcid.org/0000-0002-1763-9535>

© Ничай Н.Р., 2026



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

Аннотация

Актуальность. В хирургии врожденных пороков сердца (ВПС) протезирование легочной артерии остается наиболее частой процедурой замены клапана. Имплантация легочного кондуита является важной частью коррекции большинства сложных ВПС и выполняется в пять раз чаще, чем протезирование других клапанов у детей. Однако все клапаносодержащие легочные кондуиты, помимо отсутствия потенциала к росту, неизбежно подвержены структурной дегенерации, ограничивающей их долговечность. Кальцификация представляет собой основное проявление и ведущий патофизиологический механизм дегенеративных изменений.

Цель. Представить всестороннее описание детерминантов патологической кальцификации и их роли в патогенезе минерализации биологических кондуитов.

Материалы. Проанализированы литературные источники, включающие как клинические, так и экспериментальные данные.

Результаты. В этом аналитическом обзоре рассматриваются основные механизмы патологической кальцификации, обусловленные как факторами метаболизма и иммунного ответа реципиента, структурой и химическим составом биоматериала, так и механическим воздействием на трансплантат.

Заключение. Понимание основных механизмов минерализации биоматериала является необходимым условием для решения проблем, связанных с ранней дисфункцией протеза. Стратегии, нацеленные на эти механизмы, могут лечь в основу разработки кондуитов нового поколения с повышенной устойчивостью к минерализации ткани и улучшенной долговечностью.

Ключевые слова: биологические клапаны сердца; легочный клапаносодержащий кондуит; механизмы минерализации; патологическая кальцификация; структурная клапанная дегенерация

Structural degeneration of biological conduits: an analytical review of calcification mechanisms

Nataliya R. Nichay

Corresponding author: Nataliya R. Nichay, n_nichay@meshalkin.ru

Received 15 May 2026. Revised 10 June 2026.

Accepted 11 June 2026.

How to cite: Nichay N.R. Structural degeneration of biological conduits: an analytical review of calcification mechanisms. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2026;30(2): 20-33. (In Russ.) <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2026-2-20-33>

Funding

Research was carried out within the state assignment of Ministry of Health of Russian Federation (theme No. 124022500251-0). The funding source had no involvement in the study design; collection, analysis of data; writing of the report; or decision to submit the article for publication.

ORCID

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

© 2026 Nichay



Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract

Introduction: In congenital heart surgery, pulmonary valve replacement remains the most common valve substitution procedure. Pulmonary valved conduit implantation is essential for correcting most complex congenital heart defects and is performed five times more frequently than other valve replacements in children. However, all pulmonary valved conduits lack growth potential and inevitably undergo structural valve degeneration (SVD), limiting their long-term durability. Calcification constitutes the principal manifestation and predominant pathophysiological process of SVD.

Objective: To provide a comprehensive overview of the factors contributing to pathological calcification and their role in the pathogenesis of mineralization in biological conduits.

Materials: Literature sources, including both clinical and experimental studies, were analyzed.

Results: This narrative review examines the key drivers of pathological calcification, including recipient metabolic and immune factors, biomaterial structure and composition, and mechanical stress on the implant.

Conclusions: Understanding the basic mechanisms of biomaterial mineralization is essential for addressing early prosthesis dysfunction. Strategies targeting these mechanisms could underpin the development of next-generation conduits with greater resistance to tissue mineralization and improved long-term durability.

Keywords: biological heart valves; mineralization mechanisms; pathological calcification; pulmonary valve conduit; structural valve degeneration

Введение

Эра использования биологических протезов клапанов сердца начинается с 1960-х гг., когда впервые были выполнены оперативные вмешательства с использованием аортального и легочного гомографтов [1]. В последующие десятилетия химически консервированные ксеногенные протезы стали коммерчески доступными и получили широкое распространение [2]. В хирургии врожденных пороков сердца наиболее частой процедурой замены клапана является протезирование легочной артерии [3]. Имплантация легочного кондуита представляет важную часть коррекции большинства сложных врожденных пороков сердца, требующих реконструкции выходного отдела правого желудочка, и выполняется в 5 раз чаще по сравнению с протезированием других клапанов сердца у пациентов педиатрического возраста [4].

Несмотря на разнообразие доступных в настоящее время биопротезов и кондуитов, ни один из них не соответствует всем критериям идеального протеза [4–6]. Все клапаносодержащие легочные графты, помимо отсутствия потенциала к росту, неизбежно подвергаются дегенеративным изменениям, что приводит к потребности в повторных оперативных вмешательствах, особенно у детей младшего возраста [7–9]. К основным причинам дисфункции кондуитов в педиатрической популяции относятся кальцификация, неинтимальная пролиферация, инфекционный эндокардит и тромбоз [10–12]. Предметом настоящего аналитического обзора является патологическая кальцификация как наиболее частая причина дисфункции легочных протезов у детей [7; 13].

Кальцификация, или минерализация, представляет собой процесс формирования узелковых отложений

фосфата кальция и других кальцийсодержащих соединений в тканях или биоматериалах [14; 15]. В физиологических условиях этот процесс играет ключевую роль в формировании костной системы, обеспечивая структурную прочность и функциональную целостность скелетных тканей. Однако патологическая, или эктопическая, минерализация развивается в тканях и областях, где кальцификация не является нормальным физиологическим явлением [16]. В контексте биопротезов клапанов сердца патологическая кальцификация является наиболее распространенной формой структурной дегенерации биоматериала. Она свойственна всем типам легочных кондуитов и поражает как створки, так и стенки протеза (рис. 1) [13]. Целью данного аналитического обзора является всестороннее описание детерминантов патологической кальцификации и их роли в патогенезе минерализации биологических кондуитов.

Детерминанты патологической кальцификации

Изначально кальцификация биопротезов клапанов сердца рассматривалась как пассивный дегенеративный процесс. Исследования Schoen F.J. и Levy R.J. систематизировали представления о механизмах минерализации, ими была предложена модель, учитывающая некоторые детерминанты данного процесса [2]. Эта модель предполагает, что начальные очаги нуклеации минералов ассоциированы с повышенным внутриклеточным уровнем кальция в девитализированных клетках и их фрагментах, присутствующих в биоматериале. Также авторами подчеркивается роль минерализации коллагеновых волокон. Модель включает как факторы хозяина, имплантата, так и механические повреждения.



Рис. 1. Кальцинированный ксеновенозный кондуит, обработанный глутаровым альдегидом, через 9 лет после имплантации в легочную позицию (операция Росса): А, В – изображения компьютерной томографии; С – макропрепарат эксплантированного кондуита; красные стрелки указывают на крупные кальциевые депозиты в стенке и створках протеза (данные взяты из архива ФГБУ НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина)

Однако механизм кальцификации биоматериала не следует рассматривать исключительно как пассивное отложение солей кальция. Он представляет собой сложный многофакторный патологический процесс, детерминанты которого в современной литературе делят на две основные категории (табл. 1): связанные с материалом и связанные с хозяином [2; 15]. К первой категории относят особенности структуры биоматериалов и их физико-химические свойства, определяющие высокую восприимчивость к кальцификации. Ко второй категории относят реципиент-обусловленные факторы, влияющие на процессы минерализации после имплантации искусственного клапана сердца. В эту группу включают механическое воздействие циклических нагрузок, активацию иммунной системы, окислительный стресс, а также влияние уровня метаболизма реципиента.

Факторы метаболизма и иммунного ответа

За последнее десятилетие накоплено множество убедительных доказательств, свидетельствующих о ключевой роли иммунного ответа в процессах кальцификации и дегенерации биологических клапанов сердца [17; 18]. Согласно ранее опубликованным данным, кальцинированные биопротезы характеризовались значимой инфильтрацией иммунными клетками, включая Т-лимфоциты, макрофаги, В-лимфоциты, нейтрофилы и плазматические клетки, а также сопутствующим повышением концентрации

цитокинов в ткани [17; 19]. В своем крупном когортном исследовании Senage Т. и соавт. [20] продемонстрировали, что количество антител, специфичных к ксеноантигенам биопротезов, существенно увеличивается уже через месяц после имплантации. Эти антитела, оседая на ткани биоматериала, опосредуют дисфункцию биопротеза за счет минерализации, что подтверждается обнаружением Neu5Gc, анти-Neu5Gc IgG и комплемента в кальцинированных имплантатах.

Экспериментальные исследования на животных моделях также продемонстрировали активацию иммунного ответа на консервированный биоматериал. В своей работе Manji R.A. и соавт. показали, что ксеногенные ткани, обработанные глутаровым альдегидом (ГА), индуцируют как клеточные, так и гуморальные иммунные реакции [21]. Авторы изучали две экспериментальные группы крыс: сингенной группе имплантировали ГА-фиксированные сегменты аортального корня крысы, в то время как ксеногенной – аналогичные сегменты сосуда морских свинок. Результаты выявили значительное увеличение инфильтрации макрофагами и Т-лимфоцитами в ксеногенных трансплантатах по сравнению с сингенными. Кроме того, у животных ксеногенной группы наблюдался рост уровня IgG, который снижался при терапии стероидами. Важным выводом исследования стала выявленная линейная корреляция между степенью кальцификации ткани и интенсивностью ее инфильтрации клеточными элементами, в частности макрофагами [21].

Табл. 1. Детерминанты патологической кальцификации легочных биологических кондуитов

Фактор	Детерминанты
Реципиент-обусловленные факторы	
Механическое воздействие	Циклическое механическое напряжение [2; 51; 59; 102; 105; 106] Турбулентный поток [1; 43; 107; 108]
Иммунный ответ	Активация клеточного иммунитета [17; 19–23; 33–35] Активация гуморального иммунитета [17; 19–21] Протеолитические ферменты [18; 26–30] Окислительный стресс [31; 32]
Метаболические особенности	Метаболизм кальция и фосфора [49; 51; 55; 57]
Материал-обусловленные факторы	
Состав биоматериала	Структура внеклеточного матрикса и клеточное наполнение [15; 35; 49; 66; 77–79]
Химическая обработка биоматериала	Тип поперечной сшивки [49; 72] Нарушение баланса зарядов тканевых белков [49; 59; 69] Девитализация клеток [15; 69; 85]
Технология производства кондуита	Технический шов [91]
Тромбоз кондуита	Тромботические напластования [36–38]
Конduit-ассоциированный эндокардит	Бактериальная колонизация [39; 40]

Реакция на инородное тело также оказывает существенное влияние на процессы минерализации трансплантатов, что особенно отчетливо проявляется при исследовании применения синтетических материалов. Несмотря на отсутствие биологических антигенов, способных вызывать классическую реакцию «антиген – антитело», хроническое воспаление, обусловленное небиodeградируемой природой синтетических имплантатов, приводит к фиброзной инкапсуляции и кальцификации ткани протеза [22; 23]. Активированные макрофаги и гигантские клетки инородного тела выделяют цитокины и факторы роста, формируя микросреду, которая способствует дифференцировке фибробластов в остеобластоподобные клетки, стимулируя минерализацию и гетеротопическую ossификацию ткани [24; 25]. Гистологические исследования демонстрируют, что кальцификации подвержены все слои синтетического трансплантата [23; 25].

Еще одним потенциальным механизмом, посредством которого воспалительная реакция способствует кальцификации, является участие протеолитических ферментов, таких как матриксные металлопротеиназы (ММП), а также кальцийсвязывающих белков, включая остеопонтин и остеоонектин, продуцируемых макрофагами и Т-клетками. ММП играют ключевую роль в деградации коллагена и эластина, что приводит к обнажению сайтов нуклеации минеральных кристаллов [18; 26; 27]. Остеонектин и остеопонтин обладают высоким сродством к кальцию и участвуют в регуляции дифференцировки остеобластоподобных клеток [28–30].

Окислительный стресс, играющий ключевую роль в патогенезе различных заболеваний, включая воспалительные и метаболические расстройства, способствует разрушению коллагена и повышению восприимчивости тканей клапана к коллагеназе. Особенно значимы пути, опосредованные гидроксильными и тирозильными радикалами, которые усиливают процессы кальцификации биоматериала [31; 32].

Ряд работ подтвердили роль иммунного ответа на травму швами в процессе образования кальциевых отложений [33–35]. Иммунные клетки, включая макрофаги и лимфоциты, активируются в ответ на повреждение ткани и эндотелиального слоя, инициируя воспалительный каскад, который создает благоприятную микросреду для минерализации [18].

Недавние исследования продемонстрировали связь субклинического тромбоза створок с кальцификацией биопротезов [36; 37]. Cartlidge T.R.G. и соавт. [38] выявили пространственное совпадение

зон минерализации и тромботических напластований на створках. Авторы пришли к заключению, что тромбы могут выступать в роли потенциального триггера минерализации. Кроме того, фибриновые сгустки, образующиеся на поверхности биоматериала, создают благоприятные условия для бессимптомной бактериальной колонизации [39; 40] и тем самым способствуют ускоренной структурной деградации ткани. Таким образом, подострый или субклинический эндокардит также может выступать одной из причин ранней кальцификации биологического клапана [39].

У детей и подростков отмечена более быстрая и агрессивная минерализация биопротезной ткани [13; 41–43]. Этот феномен, вероятно, обусловлен повышенной активностью как иммунной системы [44], так и метаболических процессов [45; 46]. Специфика минерального обмена у молодых пациентов, особенно у детей, направлена на физиологическое формирование костной системы, что может способствовать патологической минерализации биоматериала [47; 48]. Аналогичные закономерности были выявлены и в лабораторных исследованиях с использованием животных [49; 50]. В эксперименте попытки снизить минерализацию биопротезов с помощью системного применения противокальцинирующих препаратов, таких как бисфосфонаты, приводили к задержке роста животных [14].

Скорость и степень дистрофической минерализации значительно увеличиваются при повышенных уровнях кальция и/или фосфора в крови. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что скорость роста кристаллов гидроксиапатита на ГА-обработанном бычьем перикарде была линейно пропорциональна степени пересыщения раствора фосфата кальция при стабильных концентрациях кальция и фосфора [51]. Ранее проведенные экспериментальные работы указывают на ключевую роль ионов фосфора в инициации процесса минерализации [49]. Повышение концентрации неорганического фосфата в окружающей среде способствует ускорению нуклеации минеральных кристаллов в тканях имплантата, что может объяснять более агрессивное развитие кальцификации при определенных метаболических состояниях. Возрастные изменения уровня фосфора в крови являются значительными: с периода новорожденности до пожилого возраста физиологический уровень фосфатов снижается как минимум в 2 раза, тогда как уровень кальция колеблется в относительно более узком диапазоне [52]. Концентрации фосфатов характеризуются высокой лабильностью и зависят не только от возраста, но и от пола, функции почек, гормо-

нального статуса и других факторов [53; 54]. Влияние уровня сывороточного фосфора на минерализацию тканей было подтверждено экспериментально. Так, инкубация *in vitro* конъюгатов щелочной фосфатазы (ЩФ) и коллагена в сыворотках молодых и старых крыс показала, что сывороточный фосфор играет значимую роль в нуклеации минералов *de novo* [55]. Этот вывод подкрепляется результатами анализа элементарного состава биоматериала, имплантированного подкожно молодым и старым крысам: у молодых животных в минеральных частицах фосфор преобладал над кальцием, тогда как у старых крыс поверхностные частицы содержали кальция вдвое больше, чем фосфора [49].

Кроме того, ЩФ может опосредованно влиять на кальцификацию через регуляцию уровня неорганических фосфатов в крови. Дефосфорилируя органические фосфатные соединения, этот фермент повышает концентрацию циркулирующих неорганических фосфатов [49]. Уровни ЩФ достигают пика в возрасте до 4 лет и в пубертатном периоде, после 18 лет снижаются и стабилизируются, что коррелирует с нормализацией концентрации фосфатов в плазме крови [56]. Физиологически высокие уровни циркулирующих неорганических фосфатов и ЩФ в плазме крови у педиатрических пациентов предрасполагают к минерализации биопротезов. Примечательно, что у взрослых пациентов с дисфункцией биопротезов вследствие выраженной кальцификации также отмечается повышенная активность этого фермента [57].

Еще одной характерной особенностью молодого возраста является высокая скорость ремоделирования биоматериала, сопровождающаяся дифференцировкой сосудистых интерстициальных клеток в миофибробласты [58]. Миофибробласты способны экспрессировать остеобластные маркеры, такие как остеокальцин и костный сиалопротеин, что в конечном итоге приводит к формированию узелковидных кальцинированных отложений костного типа внутри структуры клапанной ткани [59].

Структура и химический состав имплантата

В составе биопротезов и легочных кондуитов применяются различные биоматериалы, включая корень свиной аорты, свиной и бычий перикард, а также клапансодержащий сегмент яремной вены быка [5; 13; 60; 61]. Эти материалы существенно различаются по видовой и тканевой принадлежности, что обуславливает различия в микроструктуре тканей, составе и соотношении белков внеклеточного матрикса (ВКМ), а также в клеточной наполненности [49; 62]. Стенка свиного аортального корня преимуще-

ственно состоит из эластина и гладкомышечных клеток (ГМК) [63], тогда как бычий перикард представлен преимущественно коллагеном I типа [64; 65]. Яремная вена быка включает как эластиновые, так и коллагеновые волокна и характеризуется вариабельностью соотношения компонентов ВКМ, что зависит от индивидуальных факторов, таких как возраст, порода животного и особенности его рациона [49; 63]. Именно ультраструктуры клеток и ВКМ обеспечивают субстрат и каркас для инициации и роста кристаллов фосфата кальция [15; 66].

Все биоматериалы, используемые для изготовления клапансодержащих кондуитов и биопротезов, требуют проведения химической обработки, направленной на повышение стабильности ткани и улучшение ее механических свойств. Наиболее распространенным консервирующим агентом для ксеногенных тканей является ГА [13; 51; 67]. ГА эффективно маскирует ксеноантигены, снижая иммуногенность ткани, препятствует ферментативной деградации материала и способствует повышению стабильности биоматериала [68; 69]. Консервация с использованием ГА приводит к образованию дополнительных поперечных связей в коллагеновых спиральях, стабилизируя структуру коллагеновых фибрилл [70; 71]. В ходе реакции ГА взаимодействует с первичными аминами лизина (Lys), гидроксизина (OHLys) и N-терминальными остатками аминокислот коллагена, формируя, помимо классических оснований Шиффа, пиридиниевые поперечные связи [49; 70; 72]. Такой механизм ковалентного сшивания обеспечивает долговременную стабилизацию ВКМ, что является ключевым фактором для повышения прочности и биосовместимости ксеноматериала.

Однако изменение структуры коллагена вследствие ГА-обработки способствует минерализации ткани. В эксплантированных дисфункциональных клапанах выявлены кальцинированные волокна, диаметр которых соответствует фибриллам коллагена I типа [73]. Исследования *in vitro* с использованием перенасыщенных растворов фосфата кальция с постоянным уровнем содержания ионов кальция и фосфора показали, что необработанные перикардальные лоскуты не подвергались кальцификации [51]. Также признаки минерализации отсутствовали в нефиксированной коллагеновой матрице [74–76]. Данный феномен можно объяснить нарушением баланса зарядов тканевых белков под воздействием консерванта [49; 59]. ГА-обработка приводит к обнажению большого количества отрицательно заряженных групп, которые могут служить активными сайтами для связывания ионов кальция

и, таким образом, выступать в роли центров нуклеации минеральных кристаллов [59; 69]. Помимо этого, пиридиновая поперечная связь, образующаяся в коллагене после ГА-фиксации и специфичная для костной ткани, способна провоцировать кристаллизацию фосфатов кальция [72]. Положительно заряженные пиридиновые кольца могут выступать в качестве центров нуклеации минеральных кристаллов за счет активного связывания неорганических фосфатов из окружающей среды имплантата. В результате формируется комплекс «пиридиний/фосфат», который приобретает отрицательный заряд и способен дополнительно присоединять ионы Ca^{2+} [49].

В отличие от коллагена, которому свойственна кальцификация только после обработки ГА [74–76], эластин минерализуется как в несшитом состоянии, так и после альдегидной фиксации [35; 66; 77; 78]. Ранее было показано, что эластин не вступает в ковалентное связывание с ГА, однако содержит значительное количество сайтов для связывания ионов кальция [49; 79]. Аналогично ГА-сшитому коллагену в структуре эластина присутствует положительно заряженное пиридиновое кольцо [49], которое является ядром десмозина – основной аминокислоты, обеспечивающей поперечные связи эластиновых волокон и их эластические свойства [80]. Механизм связывания кальция в эластине схож с таковым в ГА-обработанном коллагене и основан на взаимодействии положительно заряженного пиридинового кольца с фосфат-анионом. В результате образуется комплекс, который привлекает ионы Ca^{2+} из окружающей среды [49]. Таким образом, наличие пиридиновых структур в эластине способствует формированию центров нуклеации минеральных кристаллов, что объясняет склонность эластиновых волокон к минерализации независимо от химической обработки.

Кроме того, эластиновые волокна содержат многочисленные сопутствующие белки, среди которых значительная часть обладает способностью связывать ионы кальция, включая фибриллины, тенасцины, витронектин и др. [81; 82]. В частности, было выдвинуто предположение, что витронектин может выступать в роли промотора кальцификации. В экспериментальной модели было выявлено, что его локализация в стенках эластинсодержащих тканей совпадает с очагами начальной кальцификации [49].

Гликозаминогликаны, входящие в состав ВКМ, также не могут быть сшиты ГА и постепенно теряются во время подготовки, хранения и имплантации биопротеза [83]. Деградация гликозаминогликанов способствует нарушению целостности коллагена, что приводит к обнажению дополнительных зон

трехмерной структуры и формированию пустот, благоприятствующих зарождению кристаллов фосфата кальция [69; 72].

Также химическая обработка биоматериала приводит к девитализации клеток, что потенцирует минерализацию трансплантата [2; 49; 69]. Девитализированные ГМК и клеточный дебрис обладают многочисленными сайтами связывания Ca^{2+} и выступают в качестве активных нуклеаторов кристаллов гидроксиапатита [15]. В нормальных физиологических условиях внутриклеточная концентрация кальция значительно ниже внеклеточной, что обеспечивается митохондриями за счет кальциевых насосов [84]. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что ГА-обработка вызывает гибель клеток и инактивацию кальциевых насосов, приводя к быстрому притоку Ca^{2+} из внеклеточного пространства в цитоплазму [69; 85]. Повышение внутриклеточной концентрации кальция увеличивает вероятность его связывания с фосфатами, локализованными в различных структурах клетки, таких как клеточные мембраны и ДНК, что способствует формированию ядер кристаллизации [59; 86]. Также повреждение клеток ассоциировано с увеличением содержания цитозольного фосфата [6; 87]. Отсутствие васкуляризации в имплантированных биопротезах препятствует своевременному удалению макрофагами клеточного дебриса и девитализированных клеток, вследствие чего они становятся центрами нуклеации кристаллов гидроксиапатита [86]. Наличие в эксплантированных клапанах кальцинированных частиц, расположенных между фибриллами ВКМ и не связанных с ними локально, подтверждает клеточное происхождение кальциевых депозитов [73]. Электронная микроскопия выявила наличие мелких кальциевых депозитов, распространяющихся из клеток в прилегающий ВКМ [87]. В некоторых случаях обнаруживались небольшие кальцинированные отложения, локализованные на поверхности митохондрий и клеточных ядер [14].

Помимо усиления минерализации ткани биопротеза, одной из потенциальных проблем при ГА-фиксации является наличие свободных альдегидных остатков в обработанных тканях или их высвобождение из полимерных поперечных связей [51; 69; 85]. Как свободный ГА, выделяющийся из протезных тканей после имплантации, так и ковалентно связанные с белками альдегидные группы оказывают цитотоксическое воздействие на клетки реципиента и ингибируют процессы ремоделирования ткани [35; 88–91]. Реакция реципиента на токсическое действие высвобождающегося ГА, направленная на изоляцию

трансплантата от окружающих тканей, приводит к формированию жесткой плотной фиброзной капсулы вокруг протеза [35; 91]. В сочетании с фиброзной деформацией, характерной для ГА-фиксированных ксеноматериалов [35; 91; 92], этот процесс вызывает увеличение жесткости ткани, потерю эластичности, ухудшение гемодинамических характеристик протеза, его раннюю дисфункцию и повышенный риск повреждения тканей при повторном оперативном вмешательстве. Строгое соблюдение рекомендаций производителя по отмывке протеза перед имплантацией минимизирует токсическое действие остаточных консервантов. Кроме того, сохранение задней стенки нативной легочной артерии облегчает мобилизацию тканей при репротезировании пути оттока из правого желудочка. Применение эндоваскулярных технологий при дисфункции легочного кондуита также позволяет снизить риск повторного оперативного вмешательства, представляя собой эффективную альтернативу открытому репротезированию выходного отдела правого желудочка [93–95].

Недавние исследования показали, что технология производства клапаносодержащего кондуита также способствует кальцификации трансплантата. Для ксеноперикардальных кондуитов, изготовленных с использованием полифиламентного шовного материала для фиксации створок и формирования тела протеза, характерна минерализация области технического шва независимо от типа обработки биоматериала [91]. Авторы предполагают, что плетеная нить служит центром нуклеации кристаллов гидроксиапатита. Полифиламентная нить по сравнению с монофиламентной имеет значительно больше потенциальных зон нуклеации [96]. Пустоты внутри плетения создают капиллярный эффект и зоны для накопления клеток [97]. Пропитка нитей белками плазмы крови и осаждение форменных элементов в этих полостях инициируют нуклеацию кристаллов гидроксиапатита [71; 98; 99]. Использование биоматериалов без шовной фиксации створок и с естественным клапаном может снизить минерализацию и повысить долговечность протезов.

Механические факторы

Циклическое механическое напряжение оказывает непосредственное влияние на процесс кальцификации биопротезов. Во время каждого сердечного цикла биопротезы подвергаются значительным механическим нагрузкам, при этом максимальные напряжения локализуются в зонах наибольшего изгиба створок. Створки протезного

клапана испытывают высокие переходные напряжения в момент закрытия, а также циклические изгибающие и сжимающие напряжения в процессе открытия клапана [100; 101]. Концентрация высоких напряжений способствует ускорению структурного усталостного повреждения ткани и может инициировать кальцификацию биоматериала. Изучив 64 пары биопротезов Hancock I (Medtronic Inc, Миннеаполис, Миннесота, США), которые находились в системе притока и оттока устройства вспомогательного кровообращения левого желудочка HeartMate XVE (Thoratec, Калифорния, США), Liao K.K. и соавт. отметили более выраженную степень кальцификации приточных клапанов по сравнению с отточными [102]. Такая разница объясняется значительно более высоким механическим давлением, которому подвергаются клапаны притока. В частности, различия в степени кальцификации связывают с более высоким давлением закрытия и большим градиентом давления, испытываемым клапанами притока по сравнению с клапанами оттока [102].

Области комиссур и основания створок биопротезных клапанов подвергаются повышенным механическим нагрузкам в ходе каждого сердечного цикла [59; 73; 102], что способствует повреждению ВКМ в этих зонах [103; 104]. Микроразрывы коллагеновых волокон приводят к обнажению химически активных участков, которые служат очагами нуклеации кристаллов из ионов кальция и фосфата, диффундирующих в ткань [2; 51; 59; 105]. Zareian R. и соавт. [103] в эксперименте с использованием кальцинирующего раствора оценивали влияние механического обжима стента на преждевременную минерализацию биоматериала. Результаты показали, что повреждение ВКМ вследствие механического воздействия способствует увеличению отложения солей кальция в ткани и приводит к распространению минерализации в более глубокие слои. В исследовании Vaesken A. и соавт. [99] было установлено, что во время обжима транскатетерного клапана при его сборке биологический материал испытывает дополнительную механическую нагрузку и подвергается деградации еще до момента имплантации. Также было продемонстрировано, что сама по себе деформация ткани в зонах складок и изгибов усиливает процесс минерализации материала [106].

Формирование турбулентных потоков и большая потеря энергии вследствие использования протезов избыточного размера и необходимости их имплантации в экстраанатомическую позицию также увеличивают риск кальцификации структур трансплантата, протезного инфекционного эндокардита и, как следствие, ранних реинтервенций

[1; 43; 107; 108]. «Мертвый объем», формирующийся при использовании графтов несоответственно большого размера, приводит к существенному ухудшению гемодинамических характеристик в зоне имплантации и служит причиной формирования не только тромботических отложений в синусах и на стенках протеза, но и динамической обструкции за счет пульсации графта, перегибу протеза и его компрессии грудиной [4; 109; 110]. В связи с этим многие авторы не рекомендуют имплантировать легочные кондуиты размером, превышающим 2 единицы Z-score при расчете на фактическую площадь поверхности тела пациента [4; 111–113].

Патогенез минерализации биоматериала

Сходство механизмов патогенеза кальцификации, наблюдаемое в различных экспериментальных моделях и биопротезах, используемых в клинической практике, указывает на наличие общей патофизиологической основы [14]. С физико-химической точки зрения процесс минерализации биологических кондуитов характеризуется формированием и распространением депозитов фосфата кальция как на поверхности, так и внутри ткани протезов [51]. Кальцификация развивается при наличии в биоматериале специфических сайтов связывания ионов кальция и фосфора, а также при условии, что окружающая среда реципиента содержит эти ионы в концентрациях и соотношениях, достаточных для образования нерастворимых форм фосфата кальция [49; 77]. Выполнение этих условий запускает процесс кальцификации биоматериала, который может инициироваться как внутри клеток, так и во ВКМ [15].

Как было описано выше, ГА-консервация биоматериала приводит к девитализации клеток ткани, вызывает изменение конформации коллагеновых волокон и способствует формированию в коллагеновой матрице центров кристаллизации гидроксиапатита [59; 69; 72]. Девитализация ГМК сопровождается внутриклеточным накоплением ионов Ca^{2+} с последующей минерализацией клеточных структур [2; 15; 49]. Кроме того, после ГА-фиксации наблюдается усиление кальцийсвязывающей способности биоматериала за счет изменения баланса зарядов белков коллагена в сторону увеличения отрицательно заряженных групп [49; 59].

После имплантации и контакта с гемосредой на поверхности биоматериала происходит неспецифическая адсорбция плазменных белков, а также инфильтрация воспалительных клеток [18; 114]. Адсорбция белков плазмы реципиента инициирует ряд последующих биологических процессов,

включая активацию системы комплемента и тромбоцитов, запуск каскада коагуляции и адгезию клеток [97]. Моноциты и макрофаги привлекаются к поверхности биоматериала посредством слоя адсорбированных белков [115]. Адгезия и инфильтрация этих клеток в ткань протеза сопровождается деградацией ВКМ. Моноциты и макрофаги разрывают белки ВКМ с помощью инвадоподий [18]. В процессе фагоцитоза они также высвобождают протеолитические ферменты, такие как ММП, а также продуцируют активные формы кислорода и азота [116]. ММП-зависимый протеолиз, наряду с фибринолизом, приводит к расщеплению основных компонентов ВКМ, включая эластиновые волокна и фиксированный коллаген [117]. Активные формы кислорода и азота, образующиеся во время фагоцитоза, вызывают окислительное повреждение коллагена и разрушение поперечных связей, образованных ГА, что приводит к демаскировке ксеноэпитопов и повышению восприимчивости ВКМ к дальнейшей деградации [118].

Механические нагрузки также способствуют повреждению и разрыву волокон ВКМ [105]. Кроме того, под воздействием циклических нагрузок и гемодинамического давления снижается эффективность ГА-фиксации, что приводит к обнажению все большего числа ксеноантигенов и, как следствие, усиливает иммунный ответ на биоматериал [117; 119].

Деградация и разрушение ВКМ создают пространственные условия, способствующие кальцификации ткани. Ионы кальция и фосфаты, как присутствующие в большом количестве в самом ВКМ, так и поступающие из окружающих тканей, формируют благоприятное микроокружение для патологической минерализации биоматериала [48; 49]. Концентрация ионов, составляющих соли в биологических жидкостях, превышает предел растворимости образующихся минералов [51]. В то же время кальцийсвязывающие белки, продуцируемые макрофагами, усиливают нуклеацию гидроксиапатитов [28; 29].

Согласно классическим представлениям о процессе минерализации тканей, кальцификация биоматериала развивается в две стадии: инициирование фосфата кальция, характеризующееся образованием кристаллического ядра, и последующий рост кристалла, связанный с количественным увеличением массы минеральных структур [120]. Считается, что вторая стадия кальцификации практически не поддается ингибированию. После завершения этапа зарождения кристалла фосфата кальция дальнейший его рост приобретает необратимый характер [15], что в конечном итоге приводит к структурному повреждению ткани ксенокондуита [49].

Заключение

Минерализация биоматериала в гемоконтактной среде и в условиях постоянной гемодинамической нагрузки представляет собой сложный многофакторный патологический процесс. Несмотря на продолжающиеся исследования в этой области, мы по-прежнему далеки от полного понимания всех аспектов кальцификации тканей биопротезов клапанов сердца [117].

С опорой на имеющиеся данные было предложено несколько направлений профилактики патологической кальцификации [14]. Системная терапия, направленная на подавление кальцификации, и местное введение лекарств с использованием систем доставки не получили развития из-за высокого риска побочных эффектов и технических сложностей [14; 74; 121], поэтому наиболее перспективным и практически реализуемым подходом является модификация самого биоматериала. За последние десятилетия были предложены различные методики изменения кальцинирующегося субстрата

или иммобилизации ингибиторов связывания ионов Ca^{2+} . Хотя эти подходы были успешно протестированы на модели подкожной имплантации у крыс и продемонстрировали многообещающие результаты, их потенциальное клиническое применение остается далеким от оптимального [15]. В настоящее время в клинической практике отсутствует эффективный метод предотвращения минерализации биоматериалов [67; 122].

Таким образом, кальцификация биологических кондуитов остается нерешенной проблемой, требующей дальнейших исследований и разработки инновационных стратегий изготовления биопротезов. Изучение механизмов, связывающих структурные особенности ткани, модификацию ее химического состава, иммунный ответ реципиента с процессом кальцификации и неблагоприятным ремоделированием протеза, создаст основу для разработки новых методов консервации, нацеленных на предотвращение дисфункции трансплантата.

Список литературы / References

- Huyan Y., Chang Y., Song J. Application of homograft valved conduit in cardiac surgery. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:740871. PMID: 34712711; PMCID: PMC8545902. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.740871>
- Schoen F.J., Levy R.J. Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(3):1072-80. PMID: 15734452. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.06.033>
- Сойнов И.А., Ким А.И., Мовсесян Р.Р., Теплов П.В., Миллер А.Ю., Кулябин Ю.Ю., Авраменко А.А., Горбатилов К.В., Горбатых А.В., Налимов К.А., Абрамян М.А., Борисков М.В., Ковалев С.А., Свободов А.А., Архипов А.Н., Кривошеков Е.В., Амансахатова Е.Н., Тарасюк Е.С. Хирургическое лечение врожденных пороков сердца в Российской Федерации: данные национального регистра за 2024 год. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2026;30(1):5-25. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2026-1-5-25>
Soynov I.A., Kim A.I., Movsesyan R.R., Teplov P.V., Miller A.Yu., Kulyabin Yu.Yu., Avramenko A.A., Gorbatiyov K.V., Gorbatiykh A.V., Nalimov K.A., Abramyan M.A., Boriskov M.V., Kovalev S.A., Svobodov A.A., Arkhipov A.N., Krivoshchekov E.V., Amansakhatova E.N., Tarasyuk E.S. Surgical Management of Congenital Heart Diseases in the Russian Federation: National Registry Data for 2024. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2026;30(1):5-25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2026-1-5-25>
- Herrmann J.L., Larson E.E., Mastropietro C.W., Rodefeld M.D., Turrentine M.W., Nozaki R., Brown J.W. Right ventricular outflow tract reconstruction in infant truncus arteriosus: a 37-year experience. *Ann Thorac Surg.* 2020;110(2):630-637. PMID: 31904368. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.11.023>
- Harris A.G., Iacobazzi D., Caputo M., Bartoli-Leonard F. Graft rejection in paediatric congenital heart disease. *Transl Pediatr.* 2023;12(8):1572-1591. PMID: 37692547; PMCID: PMC10485650. <https://doi.org/10.21037/tp-23-80>
- Crago M., Winlaw D.S., Farajikhah S., Dehghani F., Naficy S. Pediatric pulmonary valve replacements: Clinical challenges and emerging technologies. *Bioeng Transl Med.* 2023;8(4):e10501. PMID: 37476058; PMCID: PMC10354783. <https://doi.org/10.1002/btm2.10501>
- Ong K., Boone R., Gao M., Carere R., Webb J., Kiess M., Grewal J. Right ventricle to pulmonary artery conduit reoperations in patients with tetralogy of Fallot or pulmonary atresia associated with ventricular septal defect. *Am J Cardiol.* 2013;111(11):1638-43. PMID: 23481618. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.01.337>
- Dave H., Mueggler O., Comber M., Enodien B., Nikolaou G., Bauersfeld U., Jenni R., Bettex D., Prêtre R. Risk factor analysis of 170 single-institutional congenital implantations in pulmonary position. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(1):195-302; discussion 202-3. PMID: 21172512. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.07.058>
- Romeo J.L.R., Mokhles M.M., van de Woestijne P., de Jong P., van den Bosch A., van Beynum I.M., Takkenberg J.J.M., Bogers A.J.J.C. Long-term clinical outcome and echocardiographic function of homografts in the right ventricular outflow tract. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;55(3):518-526. PMID: 30084965. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy265>
- 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):432-9, 441.e1-2. PMID: 26670191. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.10.069>
- Alfieri G.M., Swartz M.F., Lehoux J., Bove E.L. Long-term survival and freedom from reoperation after placement of a pulmonary xenograft valved conduit. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(2):602-7. PMID: 27154149. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.02.045>

12. Журавлева И.Ю., Ничай Н.Р., Докучаева А.А., Соинов И.А., Иванцов С.М., Кейль И.М., Омелченко А.Ю., Горбатов Ю.Н., Горбатов А.В. Клинико-морфологический анализ дисфункции кондуита Contegra у пациентов первого года жизни. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2016;20(1):56-61.
Zhuravleva I.Yu., Nichay N.R., Dokuchaeva A.A., Soinov I.A., Ivantsov S.M., Keil I.M., Omelchenko A.Yu., Gorbatykh Yu.N., Gorbatykh A.V. Clinical morphological analysis of Contegra dysfunction in infants. *Patologiya Kровоobrashcheniya i Kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2016;20(1):56-61. (In Russ.)
13. Nichay N.R., Zhuravleva I.Y., Kulyabin Y.Y., Timchenko T.P., Voitov A.V., Kuznetsova E.V., Soynov I.A., Zubritskiy A.V., Bogachev-Prokophiev A.V., Karasov A.M. In search of the best xenogeneic material for a paediatric conduit: an analysis of clinical data. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;27(1):34-41. PMID: 29452369. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivy029>
14. Schoen F.J., Levy R.J., Tam H., Vyavahare N. Pathological calcification of biomaterials. *Biomaterials science*. Wagner W.R., Sakiyama-Elbert S.E., Zhang G., Yaszemski M.J. (editors). Cambridge, Massachusetts: Academic Press; 2020; p. 973-994. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816137-1.00065-9>
15. Vidavsky N., Kunitake J.A.M.R., Estroff L.A. Multiple pathways for pathological calcification in the human body. *Adv Healthc Mater*. 2021;10(4):e2001271. PMID: 33274854; PMCID: PMC8724004. <https://doi.org/10.1002/adhm.202001271>
16. Snijders B.M.G., Peters M.J.L., Koek H.L. Ectopic calcification: what do we know and what is the way forward? *J Clin Med*. 2023;12(11):3687. PMID: 37297880; PMCID: PMC10253322. <https://doi.org/10.3390/jcm12113687>
17. Manji R.A., Hara H., Cooper D.K. Characterization of the cellular infiltrate in bioprosthetic heart valves explanted from patients with structural valve deterioration. *Xenotransplantation*. 2015;22(5):406-7. PMID: 26315116. <https://doi.org/10.1111/xen.12187>
18. Kostyunin A., Mukhamadiyarov R., Glushkova T., Bogdanov L., Shishkova D., Osyayev 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. PMID: 33050133; PMCID: PMC7587971. <https://doi.org/10.3390/ijms21207434>
19. Bozso S.J., Kang J.J.H., Basu R., Adam B., Dyck J.R.B., Oudit G.Y., Moon M.C., Freed D.H., Nagendran J., Nagendran J. Structural valve deterioration is linked to increased immune infiltrate and chemokine expression. *J Cardiovasc Transl Res*. 2021;14(3):503-512. PMID: 33089488. <https://doi.org/10.1007/s12265-020-10080-x>
20. Senage T., Paul A., Le Tourneau T., Fellah-Hebia I., Vadori M., Bashir S., Galiñanes M., Bottio T., Gerosa G., Evangelista A., Badano L.P., Nassi A., Costa C., Cesare G., Manji R.A., Cueff de Monchy C., Piriou N., Capoulade R., Serfaty J.M., Guimbretière G., Dantan E., Ruiz-Majoral A., Coste du Fou G., Leviatan Ben-Arye S., Govani L., Yehuda S., Bachar Abramovitch S., Amon R., Reuven E.M., Atiya-Nasagi Y., Yu H., Iop L., Casós K., Kuguel S.G., Blasco-Lucas A., Permanyer E., Sbraga F., Llatjós R., Moreno-Gonzalez G., Sánchez-Martínez M., Breimer M.E., Holgersson J., Teneberg S., Pascual-Gilabert M., Nonell-Canals A., Takeuchi Y., Chen X., Mañez R., Roussel J.C., Soullillou J.P., Cozzi E., Padler-Karavani V. The role of antibody responses against glycans in bioprosthetic heart valve calcification and deterioration. *Nat Med*. 2022;28(2):283-294. PMID: 35177855; PMCID: PMC8863575. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01682-w>
21. Manji R.A., Zhu L.F., Nijjar N.K., Rayner D.C., Korbitt G.S., Churchill T.A., Rajotte R.V., Koshal A., Ross D.B. Glutaraldehyde-fixed bioprosthetic heart valve conduits calcify and fail from xenograft rejection. *Circulation*. 2006;114(4):318-27. PMID: 16831988. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.549311>
22. Chong D.S.T., Constantinou J., Davis M., Hamilton G. Calcification of a synthetic renovascular graft in a child. *EJVES Short Rep*. 2016;33:13-15. PMID: 28856317; PMCID: PMC5576012. <https://doi.org/10.1016/j.ejvsr.2016.06.001>
23. Mehta R.I., Mukherjee A.K., Patterson T.D., Fishbein M.C. Pathology of explanted polytetrafluoroethylene vascular grafts. *Cardiovasc Pathol*. 2011;20(4):213-21. PMID: 20619685. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2010.06.005>
24. Kenneth Ward W. A review of the foreign-body response to subcutaneously-implanted devices: the role of macrophages and cytokines in biofouling and fibrosis. *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2(5):768-77. PMID: 19885259; PMCID: PMC2769792. <https://doi.org/10.1177/193229680800200504>
25. Lejay A., Bratu B., Kuntz S., Neumann N., Heim F., Chakfé N. Calcification of synthetic vascular grafts: a systematic review. *EJVES Vasc Forum*. 2023;60:1-7. PMID: 37416860; PMCID: PMC10320244. <https://doi.org/10.1016/j.ejvsf.2023.05.013>
26. Matilla L., Roncal C., Ibarrola J., Arrieta V., García-Peña A., Fernández-Celis A., Navarro A., Álvarez V., Gainza A., Orbe J., Cachofeiro V., Zalba G., Sádaba R., Rodríguez J.A., López-Andrés N. A Role for MMP-10 (matrix metalloproteinase-10) in calcific aortic valve stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(5):1370-1382. PMID: 32188274. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314143>
27. Simionescu D.T., Lovekamp J.J., Vyavahare N.R. Extracellular matrix degrading enzymes are active in porcine stentless aortic bioprosthetic heart valves. *J Biomed Mater Res A*. 2003;66(4):755-63. PMID: 12926026. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.10066>
28. Busch E., Hohenester E., Timpl R., Paulsson M., Maurer P. Calcium affinity, cooperativity, and domain interactions of extracellular EF-hands present in BM-40. *J Biol Chem*. 2000;275(33):25508-15. PMID: 10801822. <https://doi.org/10.1074/jbc.M001770200>
29. Zhu Y.S., Gu Y., Jiang C., Chen L. Osteonectin regulates the extracellular matrix mineralization of osteoblasts through P38 signaling pathway. *J Cell Physiol*. 2020;235(3):2220-2231. PMID: 31489629. <https://doi.org/10.1002/jcp.29131>
30. Hunter G.K. Role of osteopontin in modulation of hydroxyapatite formation. *Calcif Tissue Int*. 2013;93(4):348-54. PMID: 23334303. <https://doi.org/10.1007/s00223-013-9698-6>
31. Christian A.J., Lin H., Alferiev I.S., Connolly J.M., Ferrari G., Hazen S.L., Ischiropoulos H., Levy R.J. The susceptibility of bioprosthetic heart valve leaflets to oxidation. *Biomaterials*. 2014;35(7):2097-102. PMID: 24360721; PMCID: PMC3937592. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.11.045>
32. Lee S., Levy R.J., Christian A.J., Hazen S.L., Frick N.E., Lai E.K., Grau J.B., Bavaria J.E., Ferrari G. Calcification and oxidative modifications are associated with progressive bioprosthetic heart valve dysfunction. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5):e005648. PMID: 28483776; PMCID: PMC5524104. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005648>
33. Кудрявцева Ю.А., Насонова М.В., Акентьева Т.Н., Бурого А.Ю., Журавлева И.Ю. Роль шовного материала в кальцификации кардиоваскулярных биопротезов. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2013;(4):22-27. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2013-4-22-27>
Kudryavtseva Yu.A., Nasonova M.V., Akentieva T.N., Burago A.Yu., Zhuravlyova I.Yu. The role of suture material in the calcification of cardiovascular bioprosthesis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2013;(4):22-27. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2013-4-22-27>

34. Gersak B. Presence of calcium in the vessel walls after end-to-end arterial anastomoses with polydioxanone and polypropylene sutures in growing dogs. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;106(4):587-91. PMID: 8412250.
35. Nichay N.R., Dokuchaeva A.A., Kulyabin Y.Y., Boyarkin E.V., Kuznetsova E.V., Rusakova Y.L., Murashov I.S., Vaver A.A., Bogachev-Prokophiev A.V., Zhuravleva I.Y. Epoxy-versus glutaraldehyde-treated bovine jugular vein conduit for pulmonary valve replacement: a comparison of morphological changes in a pig model. *Biomedicines.* 2023;11(11):3101. PMID: 38002101; PMCID: PMC10669752. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11113101>
36. Makkar R.R., Blanke P., Leipsic J., Thourani V., Chakravarty T., Brown D., Trento A., Guyton R., Babaliaros V., Williams M., Jiliahawi H., Kodali S., George I., Lu M., McCabe J.M., Friedman J., Smalling R., Wong S.C., Yazdani S., Bhatt D.L., Bax J., Kapadia S., Herrmann H.C., Mack M., Leon M.B. Subclinical leaflet thrombosis in transcatheter and surgical bioprosthetic valves: PARTNER 3 cardiac computed tomography substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(24):3003-3015. PMID: 32553252. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.043>
37. Casula M., Fortuni F., Ferlini M., Mauri S., Rebuffi C., Rossini R., Ferrario M., Oltrona Visconti L. Subclinical leaflet thrombosis after transcatheter aortic valve replacement: a meaningless finding? A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2021;7(1):107-108. PMID: 32479593 <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa047>
38. Cartlidge T.R.G., Doris M.K., Sellers S.L., Pawade T.A., White A.C., Pessotto R., Kwiecinski J., Fletcher A., Alcaide C., Lucatelli C., Densem C., Rudd J.H.F., van Beek E.J.R., Tavares A., Virmani R., Berman D., Leipsic J.A., Newby D.E., Dweck M.R. Detection and prediction of bioprosthetic aortic valve degeneration. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(10):1107-1119. PMID: 30871693; PMCID: PMC6424589. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.056>
39. Ghazy T., Dittfeld C., Jannasch A., Haase M., Galli R., Plötze K., Waldow T., Matschke K. Subclinical endocarditis might be a hidden trigger of early prosthetic valve calcification: a histological study. *Heart Surg Forum.* 2018;21(4):E300-E304. PMID: 30084783. <https://doi.org/10.1532/hfsf.1740>
40. Kostyunin A.E., Glushkova T.V., Lobov A.A., Ovcharenko E.A., Zainullina B.R., Bogdanov L.A., Shishkova D.K., Markova V.E., Asanov M.A., Mukhamadiyarov R.A., Velikanova E.A., Akentyeva T.N., Rezvova M.A., Stasev A.N., Evtushenko A.V., Barbarash L.S., Kutikhin A.G. Proteolytic degradation is a major contributor to bioprosthetic heart valve failure. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(1):e028215. PMID: 36565196; PMCID: PMC9973599. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.028215>
41. Saleeb S.F., Newburger J.W., Geva T., Baird C.W., Gauvreau K., Padera R.F., Del Nido P.J., Borisuk M.J., Sanders S.P., Mayer J.E. Accelerated degeneration of a bovine pericardial bioprosthetic aortic valve in children and young adults. *Circulation.* 2014;130(1):51-60. PMID: 24756063. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009835>
42. Gellis L., Baird C.W., Emani S., Borisuk M., Gauvreau K., Padera R.F. Jr, Sanders S.P. Morphologic and histologic findings in bioprosthetic valves explanted from the mitral position in children younger than 5 years of age. *J Thorac Cardiovasc Surg.* PMID: 29102206. 2018;155(2):746-752. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.09.091>
43. Ничай Н.Р., Кулябин Ю.Ю., Журавлева И.Ю., Горбатов Ю.Н., Зубрицкий А.В., Войтов А.В., Соинов И.А., Горбатов А.В., Богачев-Прокофьев А.В., Караськов А.М. Правосторонние ксенокондуиты у детей: анализ причин дисфункции. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2019;12(3):173-182. <https://doi.org/10.17116/kardio201912031173>
- Nichay N.R., Kulyabin Yu.Yu., Zhuravleva I.Yu., Gorbatykh Yu.N., Zubritskiy A.V., Voitov A.V., Soynov I.A., Gorbatykh A.V., Bogachev-Prokof'ev A.V., Karas'kov A.M. Right-sided xenografts in children: analysis of dysfunction. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2019;12(3):173-182. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/kardio201912031173>
44. Simon A.K., Hollander G.A., McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci.* 2015;282(1821):20143085. PMID: 26702035; PMCID: PMC4707740. <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.3085>
45. Vásquez-Alvarez S., Bustamante-Villagomez S.K., Vazquez-Marroquin G., Porchia L.M., Pérez-Fuentes R., Torres-Rasgado E., Herrera-Fomperosa O., Montes-Arana I., Gonzalez-Mejia M.E. Metabolic age, an index based on basal metabolic rate, can predict individuals that are high risk of developing metabolic syndrome. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2021;28(3):263-270. PMID: 33666897. <https://doi.org/10.1007/s40292-021-00441-1>
46. Homann M., Haehnel J.C., Mendler N., Paek S.U., Holper K., Meisner H., Lange R. Reconstruction of the RVOT with valved biological conduits: 25 years experience with allografts and xenografts. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;17(6):624-30. PMID: 10856850. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(00\)00414-0](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(00)00414-0)
47. Bass J.K., Chan G.M. Calcium nutrition and metabolism during infancy. *Nutrition.* 2006;22(10):1057-66. PMID: 16831534. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2006.05.014>
48. Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5 Suppl 1:S23-30. PMID: 20089499. <https://doi.org/10.2215/CJN.05910809>
49. Zhuravleva I.Y., Karpova E.V., Dokuchaeva A.A., Titov A.T., Timchenko T.P., Vasilieva M.B. Calcification of various bioprosthetic materials in rats: is it really different? *Int J Mol Sci.* 2023;24(8):7274. PMID: 37108443; PMCID: PMC10139218. <https://doi.org/10.3390/ijms24087274>
50. Xue Y., Kossar A.P., Abramov A., Frasca A., Sun M., Zyablitskaya M., Paik D., Kalfa D., Della Barbera M., Thiene G., Kozaki S., Kawashima T., Gorman J.H., Gorman R.C., Gillespie M.J., Carreon C.K., Sanders S.P., Levy R.J., Ferrari G. Age-related enhanced degeneration of bioprosthetic valves due to leaflet calcification, tissue crosslinking, and structural changes. *Cardiovasc Res.* 2023;119(1):302-315. PMID: 35020813; PMCID: PMC10022861. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac002>
51. D'Alessandro C.C., Komninou M.A., Badria A.F., Korossis S., Koutsoukos P., Mavrilas D. Calcification assessment of bioprosthetic heart valve tissues using an improved in vitro model. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2020;67(9):2453-2461. PMID: 31902749. <https://doi.org/10.1109/TBME.2019.2963043>
52. Lockitch G., Halstead A.C., Albersheim S., MacCallum C., Quigley G. Age- and sex-specific pediatric reference intervals for biochemistry analytes as measured with the Ektachem-700 analyzer. *Clin Chem.* 1988;34(8):1622-1625. PMID: 3402068.
53. Pagana K.D., Pagana T.J., Pagana T.N. *Mosby's diagnostic and laboratory test reference-E-book.* Elsevier Health Sciences: New York, NY, USA; 2014; 1104 p.
54. Bacchetta J., Bernardor J., Garnier C., Naud C., Ranchin B. Hyperphosphatemia and chronic kidney disease: a major daily concern both in adults and in children. *Calcif Tissue Int.* 2021;108(1):116-127. PMID: 31996964. <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00665-8>
55. van den Bos T., Oosting J., Everts V., Beertsen W. Mineralization of alkaline phosphatase-complexed collagen implants in the rat in relation to serum inorganic phosphate. *J Bone Miner Res.* 1995;10(4):616-24. PMID: 7610933. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650100415>

56. Turan S., Topcu B., Gökçe İ., Güran T., Atay Z., Omar A., Akçay T., Bereket A. Serum alkaline phosphatase levels in healthy children and evaluation of alkaline phosphatase z-scores in different types of rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011;3(1):7-11. PMID: 21448327; PMCID: PMC3065317. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.v3i1.02>
57. Barbarash O., Rutkovskaya N., Hryachkova O., Gruzdeva O., Uchasova E., Ponasenko A., Kondyukova N., Odarenko Y., Barbarash L. Impact of recipient-related factors on structural dysfunction of xenoaortic bioprosthetic heart valves. *Patient Prefer Adherence.* 2015;9:389-99. PMID: 25834408; PMCID: PMC4358689. <https://doi.org/10.2147/PPA.S76001>
58. van Geemen D., Soares A.L., Oomen P.J., Driessen-Mol A., Jansen-van den Broek M.W., van den Bogaert A.J., Bogers A.J., Goumans M.J., Baaijens F.P., Bouten C.V. Age-dependent changes in geometry, tissue composition and mechanical properties of fetal to adult cryopreserved human heart valves. *PLoS One.* 2016;11(2):e0149020. PMID: 26867221; PMCID: PMC4750936. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149020>
59. Badria A.F., Koutsoukos P.G., Mavrilas D. Decellularized tissue-engineered heart valves calcification: what do animal and clinical studies tell us? *J Mater Sci Mater Med.* PMID: 33278023; PMCID: PMC7719105. 2020;31(12):132. <https://doi.org/10.1007/s10856-020-06462-x>
60. Herrmann J.L., Brown J.W. Seven decades of valved right ventricular outflow tract reconstruction: the most common heart procedure in children. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;160(5):1284-1288. PMID: 32690409. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.04.137>
61. 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 кондукт 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>
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 Y.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>
62. 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>
63. Mattson J.M., Zhang Y. Structural and functional differences between porcine aorta and vena cava. *J Biomech Eng.* 2017;139(7):0710071-8. PMID: 28303272; PMCID: PMC5467030. <https://doi.org/10.1115/1.4036261>
64. Caballero A., Sulejmani F., Martin C., Pham T., Sun W. Evaluation of transcatheter heart valve biomaterials: biomechanical characterization of bovine and porcine pericardium. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2017;75:486-494. PMID: 28826102; PMCID: PMC5614867. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2017.08.013>
65. Landis W.J., Silver F.H., Freeman J.W. Collagen as a scaffold for biomimetic mineralization of vertebrate tissues. *J Mater Chem.* 2006;16:1495-1503. <https://doi.org/10.1039/b505706j>
66. Журавлева И.Ю., Васильева М.Б., Тимченко Т.П., Кузнецова Е.В., Полиенко Ю.Ф., Ничай Н.Р., Григорьев И.А., Богачев-Прокофьев А.В. Кальцификация эластин-содержащих ксеногенных биоматериалов: влияние консервантов и бисфосфонатов. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2017;37(6):28-37.
Zhuravleva I.Y., Vasilyeva M.B., Timchenko T.P., Kuznetsova E.V., Polienko Y.F., Nichay N.R., Grigoryev I.A., Bogachev-Prokofiev A.V. Calcification of elastin-containing xenogenic biomaterials: influence of conservants and bisphosphonates. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2017;37(6):28-37. (In Russ.)
67. Attia R.Q., Raja S.G. Surgical pericardial heart valves: 50 years of evolution. *Int J Surg.* 2021;94:106121. PMID: 34543742. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2021.106121>
68. Zhuravleva I.Y., 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>
69. Kim K.M., Herrera G.A., Battarbee H.D. Role of glutaraldehyde in calcification of porcine aortic valve fibroblasts. *Am J Pathol.* 1999;154(3):843-52. PMID: 10079262; PMCID: PMC1866403. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65331-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65331-X)
70. Migneault I., Dartiguenave C., Bertrand M.J., Waldron K.C. Glutaraldehyde: behavior in aqueous solution, reaction with proteins, and application to enzyme crosslinking. *Biotechniques.* 2004;37(5):790-6, 798-802. PMID: 15560135. <https://doi.org/10.2144/04375RV01>
71. Ferrans V.J., Boyce S.W., Billingham M.E., Jones M., Ishihara T., Roberts W.C. Calcific deposits in porcine bioprostheses: structure and pathogenesis. *Am J Cardiol.* 1980;46(5):721-34. PMID: 7192049. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(80\)90421-x](https://doi.org/10.1016/0002-9149(80)90421-x)
72. Барбараш Л.С., Барбараш Н.А., Журавлева И.Ю. Биопротезы клапанов сердца. *Проблемы и перспективы.* Кемерово; 1995. 399 с.
Barbarash L.S., Barbarash N.A., Zhuravleva I.Yu. *Bioprostheses of heart valves: problems and prospects.* Kemerovo; 1995. 399 p. (In Russ.)
73. Tsoaki E., Corso P., Zboray R., Avaro J., Appel C., Liebi M., Bertazzo S., Heinisch P.P., Carrel T., Obrist D., Herrmann I.K. Multiscale multimodal characterization and simulation of structural alterations in failed bioprosthetic heart valves. *Acta Biomater.* 2023;169:138-154. PMID: 37517619. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2023.07.044>
74. Levy R.J., Schoen F.J., Sherman F.S., Nichols J., Hawley M.A., Lund S.A. Calcification of subcutaneously implanted type I collagen sponges. Effects of formaldehyde and glutaraldehyde pretreatments. *Am J Pathol.* 1986;122(1):71-82. PMID: 3079959; PMCID: PMC1888125.
75. Guo G., Jin L., Jin W., Chen L., Lei Y., Wang Y. Radical polymerization-crosslinking method for improving extracellular matrix stability in bioprosthetic heart valves with reduced potential for calcification and inflammatory response. *Acta Biomater.* 2018;82:44-55. PMID: 30326277. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.10.017>
76. Guo G., Jin L., Wu B., He H., Yang F., Xu L., Lei Y., Wang Y. A method for simultaneously crosslinking and functionalizing extracellular matrix-based biomaterials as bioprosthetic heart valves with enhanced endothelialization and reduced inflammation. *Acta Biomater.* 2021;119:89-100. PMID: 33099025. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.10.029>
77. Parashar A., Gourgas O., Lau K., Li J., Muiznieks L., Sharpe S., Davis E., Cerruti M., Murshed M. Elastin calcification in vitro

- models and its prevention by MGP's N-terminal peptide. *J Struct Biol.* 2021;213(1):107637. PMID: 33059036. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2020.107637>
78. Rapoport H.S., Connolly J.M., Fulmer J., Dai N., Murti B.H., Gorman R.C., Gorman J.H., Alferiev I., Levy R.J. Mechanisms of the in vivo inhibition of calcification of bioprosthetic porcine aortic valve cusps and aortic wall with triglycidylamine/mercaptop bisphosphonate. *Biomaterials.* 2007;28(4):690-9. PMID: 17027944; PMCID: PMC1829417. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2006.09.029>
 79. Vyavahare N., Ogle M., Schoen F.J., Levy R.J. Elastin calcification and its prevention with aluminum chloride pretreatment. *Am J Pathol.* 1999;155(3):973-82. PMID: 10487855; PMCID: PMC1866878. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65197-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65197-8)
 80. Schröder C.U., Heinz A., Majovsky P., Karaman Mayack B., Brinckmann J., Sippl W., Schmelzer C.E.H. Elastin is heterogeneously cross-linked. *J Biol Chem.* 2018;293(39):15107-15119. PMID: 30108173; PMCID: PMC6166741. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.004322>
 81. Shin K., Kent J.E., Singh C., Fujimoto L.M., Yu J., Tian Y., Im W., Marassi F.M. Calcium and hydroxyapatite binding site of human vitronectin provides insights to abnormal deposit formation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(31):18504-18510. PMID: 32699145; PMCID: PMC7414086. <https://doi.org/10.1073/pnas.2007699117>
 82. Roumeliotis S., Roumeliotis A., Dounousi E., Eleftheriadis T., Liakopoulos V. Biomarkers of vascular calcification in serum. *Adv Clin Chem.* 2020;98:91-147. PMID: 32564789. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2020.02.004>
 83. Leong J., Munnally A., Liberio B., Cochrane L., Vyavahare N. Neomycin and carbodiimide crosslinking as an alternative to glutaraldehyde for enhanced durability of bioprosthetic heart valves. *J Biomater Appl.* 2013;27(8):948-60. PMID: 22207605. <https://doi.org/10.1177/0885328211430542>
 84. Kiełbik A., Szlasa W., Michel O., Szewczyk A., Tarek M., Saczko J., Kulbacka J. In vitro study of calcium microsecond electroporation of prostate adenocarcinoma cells. *Molecules.* 2020;25(22):5406. PMID: 33227916; PMCID: PMC7699241. <https://doi.org/10.3390/molecules25225406>
 85. Meuris B., De Praetere H., Strasly M., Trabucco P., Lai J.C., Verbrugghe P., Herijgers P. A novel tissue treatment to reduce mineralization of bovine pericardial heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;156(1):197-206. PMID: 29572021. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.01.099>
 86. Schoen F.J., Levy R.J. Bioprosthetic heart valve calcification: membrane-mediated events and alkaline phosphatase. *Bone Miner.* 1992;17(2):129-33. PMID: 1611297. [https://doi.org/10.1016/0169-6009\(92\)90723-q](https://doi.org/10.1016/0169-6009(92)90723-q)
 87. Kim K.M. Cells, rather than extracellular matrix, nucleate apatite in glutaraldehyde-treated vascular tissue. *J Biomed Mater Res.* 2002;59(4):639-45. PMID: 11774325. <https://doi.org/10.1002/jbm.10038>
 88. Maizato M.J., Higa O.Z., Mathor M.B., Camillo M.A., Spencer P.J., Pitombo R.N., Zavaglia C.A., Leirner A.A. Glutaraldehyde-treated bovine pericardium: effects of lyophilization on cytotoxicity and residual aldehydes. *Artif Organs.* 2003;27(8):692-4. PMID: 12911342. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1594.2003.07275.x>
 89. Lopez-Moya M., Melgar-Lesmes P., Koldaivelu K., de la Torre Hernández J.M., Edelman E.R., Balcells M. Optimizing glutaraldehyde-fixed tissue heart valves with chondroitin sulfate hydrogel for endothelialization and shielding against deterioration. *Biomacromolecules.* 2018;19(4):1234-1244. PMID: 29539266; PMCID: PMC6198652. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.8b00077>
 90. Umashankar P.R., Mohanan P.V., Kumari T.V. Glutaraldehyde treatment elicits toxic response compared to decellularization in bovine pericardium. *Toxicol Int.* PMID: 22736904; PMCID: PMC3339246. 2012;19(1):51-58. <https://doi.org/10.4103/0971-6580.94513>
 91. Nichay N.R., Dokuchaeva A.A., Kuznetsova E.V., Zhuravleva I.Y., Kulyabin Y.Y., Boyarkin E.V., Malakhova O.Y., Timchenko T.P., Ruskova Y.L., Bogachev-Prokophiev A.V. In vivo comparative study of calcification in diepoxy- and glutaraldehyde-treated bovine pericardial conduits for RVOT reconstruction. *Prosthesis.* 2025;7(3):67. <https://doi.org/10.3390/prosthesis7030067>
 92. Bell D., Prabhu S., Betts K., Justo R., Venugopal P., Karl T.R., Alphonso N. Durability of tissue-engineered bovine pericardium (CardioCel®) for a minimum of 24 months when used for the repair of congenital heart defects. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019;28(2):284-290. PMID: 30101317. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivy246>
 93. Larsen S.H., Dimopoulos K., Gatzoulis M.A., Uebing A., Shore D.F., Alonso-Gonzalez R., Kempny A. Surgical and percutaneous pulmonary valve replacement in England over the past two decades. *Heart.* 2019;105(12):932-937. PMID: 30700516. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314102>
 94. Penteris M., Lampropoulos K. Surgical pulmonary valve redo versus transcatheter pulmonary valve replacement for tetralogy of Fallot patients. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2025;23(3):87-95. PMID: 40122137. <https://doi.org/10.1080/14779072.2025.2482926>
 95. Caughron H., Kim D., Kamioka N., Lerakis S., Yousef A., Maini A., Reginald S., Sahu A., Shashidharan S., Johadar M., Rodriguez F.H. 3rd., Book W.M., McConnell M., Block P.C., Babaliaros V. Repeat pulmonary valve replacement: similar intermediate-term outcomes with surgical and transcatheter procedures. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(24):2495-2503. PMID: 30503596. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.07.042>
 96. Vaesken A., Pelle A., Pavon-Djavid G., Rancic J., Chakfe N., Heim F. Heart valves from polyester fibers: a preliminary 6-month in vivo study. *Biomed Tech (Berl).* 2018;63(3):271-278. PMID: 28467307. <https://doi.org/10.1515/bmt-2016-0242>
 97. Taylor M.S., Shalaby S.W. *Sutures*. In: Biomaterials Science; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands; 2013. pp. 1010-1024.
 98. Zhu F.J., Tong Y.L., Sheng Z.Y., Yao Y.M. Role of dendritic cells in the host response to biomaterials and their signaling pathways. *Acta Biomater.* 2019;94:132-144. PMID: 31108257. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.05.038>
 99. Liu J., Zhong S., Lan H., Meng X., Zhang H., Fan Y., Wang Y., Wang C., Wang Z. Mapping the calcification of bovine pericardium in rat model by enhanced micro-computed tomography. *Biomaterials.* 2014;35(29):8305-11. PMID: 24973299. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.06.026>
 100. Smith D.B., Sacks M.S., Pattany P.M., Schroeder R. Fatigue-induced changes in bioprosthetic heart valve three-dimensional geometry and the relation to tissue damage. *J Heart Valve Dis.* 1999;8(1):25-33. PMID: 10096478.
 101. Wells S.M., Sellaro T., Sacks M.S. Cyclic loading response of bioprosthetic heart valves: effects of fixation stress state on the collagen fiber architecture. *Biomaterials.* 2005;26(15):2611-9. PMID: 15585264. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.06.046>
 102. Liao K.K., Li X., John R., Amatya D.M., Joyce L.D., Park S.J., Bianco R., Bolman R.M. 3rd. Mechanical stress: an independent determinant of early bioprosthetic calcification in humans. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(2):491-5. PMID: 18640322. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.03.061>

103. Zareian R., Tseng J.C., Fraser R., Meganck J., Kilduff M., Sarraf M., Dvir D., Kheradvar A. Effect of stent crimping on calcification of transcatheter aortic valves. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019;29(1):64-73. PMID: 30793744; PMCID: PMC6591709. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivz024>
104. Zhang W., Motiwale S., Hsu M.C., Sacks M.S. Simulating the time evolving geometry, mechanical properties, and fibrous structure of bioprosthetic heart valve leaflets under cyclic loading. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2021;123:104745. PMID: 34482092; PMCID: PMC8482999. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2021.104745>
105. Whelan A., Williams E., Fitzpatrick E., Murphy B.P., Gunning P.S., O'Reilly D., Lally C. Collagen fibre-mediated mechanical damage increases calcification of bovine pericardium for use in bioprosthetic heart valves. *Acta Biomater.* 2021;128:384-392. PMID: 33945880. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.04.046>
106. Levy R.J., Schoen F.J., Levy J.T., Nelson A.C., Howard S.L., Oshry L.J. Biologic determinants of dystrophic calcification and osteocalcin deposition in glutaraldehyde-preserved porcine aortic valve leaflets implanted subcutaneously in rats. *Am J Pathol.* 1983;113(2):143-55. PMID: 6605687; PMCID: PMC1916380.
107. Marathe S.P., Bell D., Betts K., Sayed S., Dunne B., Ward C., Whight C., Jalali H., Venugopal P., Andrews D., Alphonso N. Homografts versus stentless bioprosthetic valves in the pulmonary position: a multicentre propensity-matched comparison in patients younger than 20 years. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;56(2):377-384. PMID: 30753373. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz021>
108. Ничай Н.Р., Горбатыkh Ю.Н., Войтов А.В., Соинов И.А., Кулябин Ю.Ю., Хапаев Т.С., Архипов А.Н., Аникина Н.В., Докучаева А.А., Богачев-Прокофьев А.В. Инфекционный эндокардит легочных кондуитов в педиатрической группе пациентов. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2024;17(2):139-151. <https://doi.org/10.17116/kardio202417021139>
Nichay N.R., Gorbatykh Y.N., Voitov A.V., Soynov I.A., Kulyabin Y.Y., Khapaev T.S., Arkhipov A.N., Anikina N.V., Dokuchaeva A.A., Bogachev-Prokofiev A.V. Infective endocarditis in pediatric patients with pulmonary graft. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2024;17(2):139-151. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/kardio202417021139>
109. Kadeetham K., Samankiatwat P. Heterotopically-placed right ventricle-to-pulmonary artery conduit does not negatively affect outcomes. *J Cardiothorac Surg.* 2023;18(1):259. PMID: 37715260; PMCID: PMC10503057. <https://doi.org/10.1186/s13019-023-02362-7>
110. Hazekamp M.G., Barron D.J., Dangel J., Homfray T., Jongbloed M.R.M., Voges I.; ESC Scientific Document Group. Consensus document on optimal management of patients with common arterial trunk. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2021;60(1):7-33. PMID: 34017991. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezaa423>
111. Jang W., Kim Y.J., Choi K., Lim H.G., Kim W.H., Lee J.R. Mid-term results of bioprosthetic pulmonary valve replacement in pulmonary regurgitation after tetralogy of Fallot repair. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42(1):e1-8. PMID: 22561653. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs219>
112. Naem F., White T.J., Gaynor J.W., Zhang X., Ampah S., Glatz A.C., Mercer-Rosa L., Cohen M.S. Risk factors for early right ventricular-to-pulmonary artery conduit failure in congenital heart disease. *JTCVS Open.* 2025;28:450-458. PMID: 41473056; PMCID: PMC12745115. <https://doi.org/10.1016/j.jxjon.2025.09.051>
113. Bonilla-Ramirez C., Ibarra C., Binsalamah Z.M., Adachi I., Heinle J.S., McKenzie E.D., Caldarone C.A., Imamura M. Right ventricle to pulmonary artery conduit size is associated with conduit and pulmonary artery reinterventions after truncus arteriosus repair. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;34(3):1003-1009. PMID: 34087373. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2021.05.013>
114. Sakaue T., Nakaoka H., Shikata F., Aono J., Kurata M., Uetani T., Hamaguchi M., Kojima A., Uchita S., Yasugi T., Higashi H., Suzuki J., Ikeda S., Higaki J., Higashiyama S., Izutani H. Biochemical and histological evidence of deteriorated bioprosthetic valve leaflets: the accumulation of fibrinogen and plasminogen. *Biol Open.* 2018;7(8):bio034009. PMID: 30089611; PMCID: PMC6124578. <https://doi.org/10.1242/bio.034009>
115. Moore L.B., Kyriakides T.R. Molecular characterization of macrophage-biomaterial interactions. *Adv Exp Med Biol.* 2015;865:109-22. PMID: 26306446; PMCID: PMC4643849. https://doi.org/10.1007/978-3-319-18603-0_7
116. Canton M., Sánchez-Rodríguez R., Spera I., Venegas F.C., Favia M., Viola A., Castegna A. Reactive oxygen species in macrophages: sources and targets. *Front Immunol.* 2021;12:734229. PMID: 34659222; PMCID: PMC8515906. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.734229>
117. 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. PMID: 32954917; PMCID: PMC7792365. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018506>
118. Dalgliesh A.J., Parvizi M., Lopera-Higuera M., Shklover J., Griffiths L.G. Graft-specific immune tolerance is determined by residual antigenicity of xenogeneic extracellular matrix scaffolds. *Acta Biomater.* 2018;79:253-264. PMID: 30130615; PMCID: PMC6349227. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.08.016>
119. Lee W., Long C., Ramsoondar J., Ayares D., Cooper D.K., Manji R.A., Hara H. Human antibody recognition of xenogeneic antigens (NeuGc and Gal) on porcine heart valves: could genetically modified pig heart valves reduce structural valve deterioration? *Xenotransplantation.* 2016;23(5):370-80. PMID: 27511593. <https://doi.org/10.1111/xen.12254>
120. Wang L., Nancollas G.H. Calcium orthophosphates: crystallization and dissolution. *Chem Rev.* 2008;108(11):4628-69. PMID: 18816145; PMCID: PMC2743557. <https://doi.org/10.1021/cr0782574>
121. Levy R.J., Wolfrum J., Schoen F.J., Hawley M.A., Lund S.A., Langer R. Inhibition of calcification of bioprosthetic heart valves by local controlled-release diphosphonate. *Science.* 1985;228(4696):190-2. PMID: 3919445. <https://doi.org/10.1126/science.3919445>
122. Dvir D., Bourguignon T., Otto C.M., Hahn R.T., Rosenhek R., Webb J.G., Treede H., Sarano M.E., Feldman T., Wijeyesundera H.C., Topilsky Y., Aupart M., Reardon M.J., Mackensen G.B., Szeto W.Y., Kornowski R., Gammie J.S., Yoganathan A.P., Arbel Y., Borger M.A., Simonato M., Reisman M., Makkar R.R., Abizaid A., McCabe J.M., Dahle G., Aldea G.S., Leipsic J., Pibarot P., Moat N.E., Mack M.J., Kappetein A.P., Leon M.B.; VIVID (Valve in Valve International Data) Investigators. Standardized definition of structural valve degeneration for surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves. *Circulation.* 2018;137(4):388-399. PMID: 29358344. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030729>