

Опыт разработки системы повторного протезирования клапанов сердца

Е.А. Овчаренко¹, К.Ю. Клышников¹, А.Н. Стасев¹, А.В. Евтушенко¹,
И.К. Халивопуло¹, Д.В. Борисенко¹, Т.В. Глушкова¹, А.В. Иванова¹, И.В. Двадцатов¹,
С.С. Крутицкий², Ю.А. Кудрявцева¹, О.Л. Барбараш¹, Л.С. Барбараш¹

¹ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, г. Кемерово, Сосновый б-р, 6

² Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского
109004, г. Москва, ул. Яузская, 11

Резюме

Развивающаяся дисфункция биопротезов клапанов сердца, требующая повторного вмешательства для их замены, представляет собой серьезный недостаток, сужающий область применения таких изделий. Настоящее исследование демонстрирует экспериментальное обоснование медицинского устройства, предназначенного для частичного решения проблемы повторных вмешательств на клапанах сердца, прежде всего с акцентом на снижение длительности и травматичности таких процедур за счет бесшовного баллонного метода имплантации по типу «протез-в-протез». **Материал и методы.** В работе представлена серия экспериментов *in silico*, *in vitro* и *in vivo* для оценки различных аспектов разрабатываемого устройства. Численное моделирование придания конечной формы опорному каркасу протеза клапана сердца для выбора наиболее перспективной концепции при прототипировании осуществляли в среде Abaqus/CAE (Dassault Systèmes, Франция) на основе метода конечных элементов. Выбранную оптимальную модель опорного каркаса прототипировали в виде серии образцов протеза четырех типоразмеров для гидродинамического исследования количественных характеристик *in vitro*. Исследование осуществляли в установке Vivitro Labs (Vivitro Labs, Канада), имитируя физиологический режим работы сердца. Протезы исследовали для митральной позиции. Разработанные прототипы устройства дополняли сопутствующими изделиями, имплантационным держателем и баллонным катетером, после чего валидировали предложенный метод бесшовной фиксации в процедуре имплантации на модели бычьего сердца *in vitro* и серии хронических экспериментов на животных *in vivo* ($n = 3$). **Результаты.** В ходе численного моделирования показано, что в модели № 3 опорного каркаса протеза возникают наименьшие напряжения – амплитудой до 490 МПа. Для других концептов (моделей № 1 и № 2) данный показатель был значительно больше, соответственно 543 и 514 МПа. Прототипы, полученные на основе выбранной формы опорного каркаса, продемонстрировали удовлетворительные гидродинамические характеристики: эффективную площадь отверстия 190–261 мм², объем регургитации 6–9 мл/цикл, средний транспротезный градиент 4,4–6,4 мм рт. ст. в зависимости от типоразмера. Исследование технологии бесшовной баллонной имплантации в модели сердца *in vitro* и в последующем хроническом эксперименте на овцах подтвердили основную идею системы – возможность существенного сокращения длительности повторного протезирования. Показано, что время шовной имплантации «классического» каркасного протеза митрального клапана составляет 23–29 минут, с общим временем доступа 41–52 минуты. При имплантации экспериментального устройства непосредственно бесшовное протезирование заняло 4–6 минут, время доступа 24–29 минуты. При этом одномесячные результаты эхокардиографического исследования работы протеза продемонстрировали удовлетворительную гемодинамику. **Заключение.** В настоящей работе представлена последовательная серия тестов разрабатываемой системы повторного протезирования клапанов сердца, которая обосновывает некоторые конструктивные решения, подтверждает эффективность и состоятельность выбранного подхода к бесшовной малоинвазивной имплантации.

Ключевые слова: повторное протезирование, «протез-в-протез», бесшовная фиксация, численное моделирование, гидродинамические характеристики, исследование на животных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках Комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в области разведки и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания новых продуктов

глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения» (утв. Распоряжением Правительства РФ от 11 мая 2022 г. №1144-р).

Автор для переписки: Клышников К.Ю., e-mail: klyshku@kemcardio.ru

Для цитирования: Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Стасев А.Н., Евтушенко А.В., Халивопуло И.К., Борисенко Д.В., Глушкова Т.В., Иванова А.В., Двадцатов И.В., Крутицкий С.С., Кудрявцева Ю.А., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Опыт разработки системы повторного протезирования клапанов сердца. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(4):78–90. doi: 10.18699/SSMJ20230408

Experience in the development of a system for repeated prosthetic heart valves

Е.А. Ovcharenko¹, К.Ю. Klyshnikov¹, А.Н. Stasev¹, А.В. Evtushenko¹, И.К. Khalivopulo¹, Д.В. Borisenko¹, Т.В. Glushkova¹, А.В. Ivanova¹, И.В. Dvadtstov¹, С.С. Krutitsky², Ю.А. Kudryavtseva¹, О.Л. Barbarash¹, Л.С. Barbarash¹

¹ *Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases*
650002, Kemerovo, Sosnovy blvd, 6

² *City Clinical Hospital named after I.V. Davydovsky*
109004, Moscow, Yauzskaya st., 11

Abstract

The failure of heart valve bioprostheses, requiring repeated intervention to replace them, is a serious drawback that narrows the scope of such devices. The present study demonstrates the experimental investigation of a medical device designed to partially solve the problem of repeated interventions on heart valves, primarily with an emphasis on reducing the duration and trauma of such procedures due to the sutureless balloon implantation method of the «valve-in-valve» method. **Material and methods.** The paper presents a series of *in silico*, *in vitro* and *in vivo* experiments to evaluate various aspects of the device under development. Numerical modeling of the final shape setting to the supporting frame of the heart valve prosthesis to select the most promising concept for prototyping was carried out in the Abaqus/CAE (Dassault Systèmes, France) based on the finite element method. The selected optimal support frame model was prototyped in the form of a series of prosthesis samples of four standard sizes for hydrodynamic studies of quantitative characteristics *in vitro*. The study was carried out in the Vivitro Labs unit (Vivitro Labs, Canada), imitating the physiological mode of the heart, the prostheses were examined for the mitral position. The developed prototypes of the device were supplemented with related products, an implant holder and a balloon catheter, after which the proposed method of sutureless fixation was validated in an *in vitro* implantation procedure on a bovine heart model and a series of *in vivo* ($n = 3$) chronic experiments on animals. **Results.** In the course of numerical simulation, it was shown that in Model No. 3 of the supporting frame of the prosthesis, the smallest stresses occur – with an amplitude of up to 490 MPa. For other concepts (Models No. 1 and No. 2), this indicator was significantly higher, 543 and 514 MPa, respectively. Prototypes obtained on the basis of the selected shape of the support frame demonstrated satisfactory hydrodynamic characteristics: effective hole area 190–261 mm², regurgitation volume 6–9 ml/cycle, average transprosthetic gradient 4.4–6.4 mmHg, depending on size. The study of the technology of sutureless balloon implantation in an *in vitro* model of the heart and the subsequent chronic experiment on sheep confirmed the main idea of the system – the possibility of a significant reduction in the duration of repeated prosthetics. It has been shown that the time of suture implantation of the “classic” frame prosthesis of the mitral valve is 23–29 minutes, with a total access time of 41–52 minutes. When implanting the experimental device, the sutureless prosthesis itself took 4–6 minutes, access time 24–29 minutes. At the same time, one-month results of an echocardiographic study of the operation of the prosthesis demonstrated satisfactory hemodynamics. **Conclusions.** This work demonstrates a consistent series of tests of the system being developed for repeated heart valve replacement, which substantiates some design solutions, confirms the effectiveness and viability of the chosen approach to sutureless minimally invasive implantation.

Key words: reoperation, «valve-in-valve», sutureless fixation, numerical simulation, hydrodynamic characteristics, animal research.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financing: The study was carried out within the framework of the comprehensive scientific and technical program of the full innovation cycle “Development and implementation of a complex of technologies in the field of exploration and production of solid minerals, ensuring industrial safety, bioremediation, creation of new products of deep processing

from coal raw materials while consistently reducing the environmental impact on the environment and risks to the life of the population” (approved by Order of the Government of the Russian Federation dated May 11, 2022 No. 1144-r).

Correspondence author: Klyshnikov K.Yu., e-mail: klyshku@kemcardio.ru

Citation: Ovcharenko E.A., Klyshnikov K.Yu., Stasev A.N., Evtushenko A.V., Khalivopulo I.K., Borisenko D.V., Glushkova T.V., Ivanova A.V., Dvadsatov I.V., Krutitsky S.S., Kudryavtseva Yu.A., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Experience in the development of a system for repeated prosthetic heart valves. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(4):78–90. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230408

Введение

Биопротезы клапанов сердца зарекомендовали себя в качестве эффективных медицинских изделий для хирургического лечения клапанных пороков сердца. Ежегодно в Российской Федерации хирургически имплантируют более 2,5 тысяч таких устройств [1]. Однако основной их недостаток – развивающаяся структурная дисфункция в 50 % случаев в срок 10–15 лет – не позволяет биопротезам стать доминирующим видом заменителей клапанов сердца, а также применяться у пациентов молодого возраста [2, 3]. Исследователи всего мира предлагают различные стратегии борьбы с данным недостатком: дополнительные модификации материалов [4, 5], оптимизацию геометрии и свойств отдельных компонентов биопротезов; а также более радикальные варианты – например, использование биосовместимых синтетических полимеров [6, 7]. Однако на сегодняшний день данные методы только отодвигают срок дегенерации створчатого аппарата биопротезов, но не способны полностью избавиться их от данного недостатка. Кроме того, возникает прикладная клиническая проблема – необходимость проводить повторные вмешательства на биопротезах с дисфункцией, которые были имплантированы 10–15 лет назад, и к сегодняшнему дню выходят «из строя». Учитывая, что пациенты с такими состояниями попадают на повторное вмешательство в более старшем возрасте, отягощенные сопутствующими заболеваниями (артериальная гипертензия, хроническая сердечно-сосудистая недостаточность и т.д.), риски проведения повторного хирургического вмешательства возрастают значимо, что выражается количественно в более высокой госпитальной летальности таких операций (4,6–16,7 %) [8–10]. Именно поэтому вторым аспектом развития направления лечения клапанных пороков сердца является разработка малоинвазивных устройств для повторного протезирования, применение которых минимизирует время и объем оперативного вмешательства, прямо пропорционально связанных с летальностью [11, 12]. Одним из наиболее распространенных подходов для повторного протезирования является имплантация нового устройства по типу «протез-в-протез», при котором биопротез с дис-

функцией удаляют не полностью, снижая таким образом объем операционной травмы и время искусственного кровообращения [13–17]. Дополнительным фактором, укорачивающим длительность процедуры, является использование бесшовного способа фиксации, который исключает необходимость наложения П-образных швов, используемых при «классическом» клапанном протезировании.

В настоящей статье мы продемонстрируем собственный опыт по разработке и исследованию малоинвазивного устройства для бесшовного повторного протезирования, начиная от этапов анализа *in silico* до хронического эксперимента на модели крупного животного *in vivo*. Основная концепция устройства заключается в использовании стентоподобного опорного каркаса, на котором смонтированы створки из материала биологического происхождения. Такая компоновка позволяет сжимать протез до малых диаметров, вводить в просвет первичного биопротеза (с дисфункцией) и с помощью имплантационного баллона увеличивать диаметр устройства, фиксируя его таким образом в просвете по методу «протез-в-протез». Стоит уточнить, что в текущем виде оно предназначено для имплантации открытым хирургическим способом, что, несмотря на остающуюся необходимость использования искусственного кровообращения, позволяет значительно уменьшить объем и время вмешательства по сравнению с полным репротезированием. С другой стороны, открытая операция обеспечивает более качественную по сравнению с транскатетерной процедурой санацию области имплантации – удаление кальциевых конгломератов и паннуса. Кроме того, открытый бесшовный способ репротезирования дает доступ ко всем клапанным позициям (аортальной и обеим атриовентрикулярным), чего чрезвычайно сложно добиться для транскатетерных процедур.

Материал и методы

Процесс разработки и доказательства эффективности и безопасности настоящего медицинского изделия представлен широким перечнем исследований, регламентированным Росздравнадзором и стандартами ГОСТ. Однако в насто-

ящей рукописи мы приведем только наиболее показательные и информативные эксперименты, демонстрирующие основные этапы разработки и обоснование ключевых характеристик системы для повторного протезирования клапанов сердца по типу «протез-в-протез».

Концептуализация

Начальный этап разработки заключался в итеративном проектировании и исследовании основного компонента устройства – стентоподобного опорного каркаса. На основе литературных данных и анализа существующих схожих бесшовных конструкций в системе автоматизированного проектирования SolidWorks (Dassault Systèmes, Франция) создали три исходные модели опорных каркасов, выполненные из сочетания балочных элементов (рис. 1). Данные концепты за счет своей стентовой конструкции способны обеспечить реализацию двух основных требований к опорному каркасу – сжиматься до малых диаметров для введения в просвет протеза с дисфункцией и увеличивать свой диаметр для придания имплантированной геометрии.

Представленные концепты, реализованные в виде моделей формата Parasolid (x_t), численно исследовали в среде инженерного анализа Abaqus/CAE (Dassault Systèmes, Франция) в тесте придания рабочей формы, оценивая напряженно-деформированное состояние, симметрию и качество раскрытия. Для этого на основе данных моделей строили сетку конечных элементов C3D8-типа в количестве 15 000 штук. В качестве инструмента придания рабочей формы использовали упрощенную модель баллонного катетера в виде цилиндрической поверхности из C2D-элементов, изменяющую свой диаметр от 14 до 28 мм. Взаимодействие между сетками опорных каркасов и баллоном описывали моделью трения Колумба с коэффициентами нормальной и тан-

генциальной компонент 0,2. Для модели материала, описывающей поведение опорного каркаса, выбирали литературные данные медицинской нержавеющей стали сплава SS316LVM: модуль упругости 187 500 МПа, предел пластичности 302 МПа, предел прочности 596 МПа [18]. По итогам исследования находили оптимальную модель опорного каркаса, обеспечивающую симметричное цилиндрическое раскрытие без разрушения отдельных элементов.

Прототипирование

Для дальнейших стадий разработки все компоненты настоящего устройства выполняли в виде отдельных элементов и объединяли в серию готовых прототипов. Опорный каркас изготавливали на основе трехмерной модели, выбранной на первом этапе методом прецизионной лазерной резки трубки из нержавеющей стали сплава SS314LVM с толщиной стенки 0,5 мм и диаметром 15 мм, с последующей электро- и химической полировкой. Компоненты створчатого аппарата, облицовку и манжету, спроектированные для соответствия опорному каркасу, производили методом лазерного раскроя соответствующих материалов: створчатый аппарат – из ксеноперикарда крупного рогатого скота, стабилизированного диглицидиловым эфиром этиленгликоля (ЗАО «НеоКор», Россия), облицовку и герметизирующую манжету – из полимерного биосовместимого плетеного тканого полотна, применяемого для производства биопротезов клапанов сердца (ООО «Чарко», Беларусь). Кроме того, были спроектированы дополнительные материалы и компоненты изделия: катетер баллонный – из полимера РЕВАХ по известным технологиям формирования баллонов для придания конечной формы устройству во время процедуры имплантации, держатель имплантационный – мелкосерийной отливкой из медицинского полипропилена, пред-

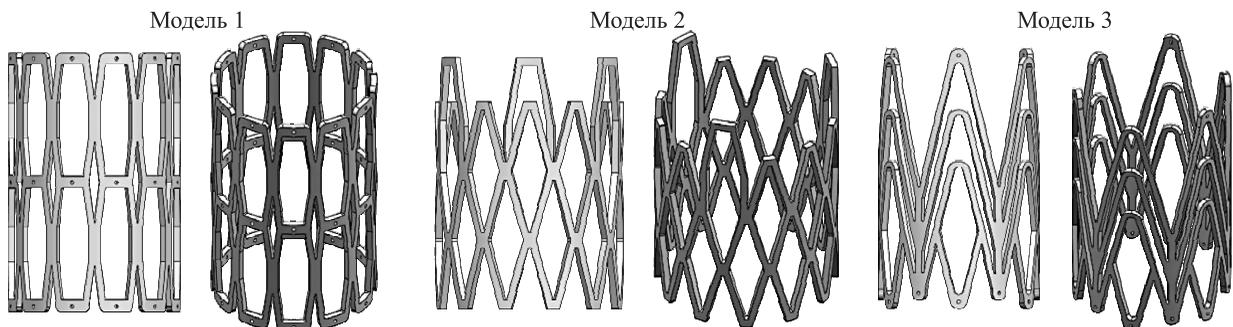


Рис. 1. Трехмерные модели исследованных концептов опорных каркасов разрабатываемого протеза. Для наглядности все модели представлены попарно в боковой проекции и изометрии

Fig. 1. Three-dimensional models of the main concepts of the supporting frames. For visualization, all models are presented in pairs in lateral and isometric projections

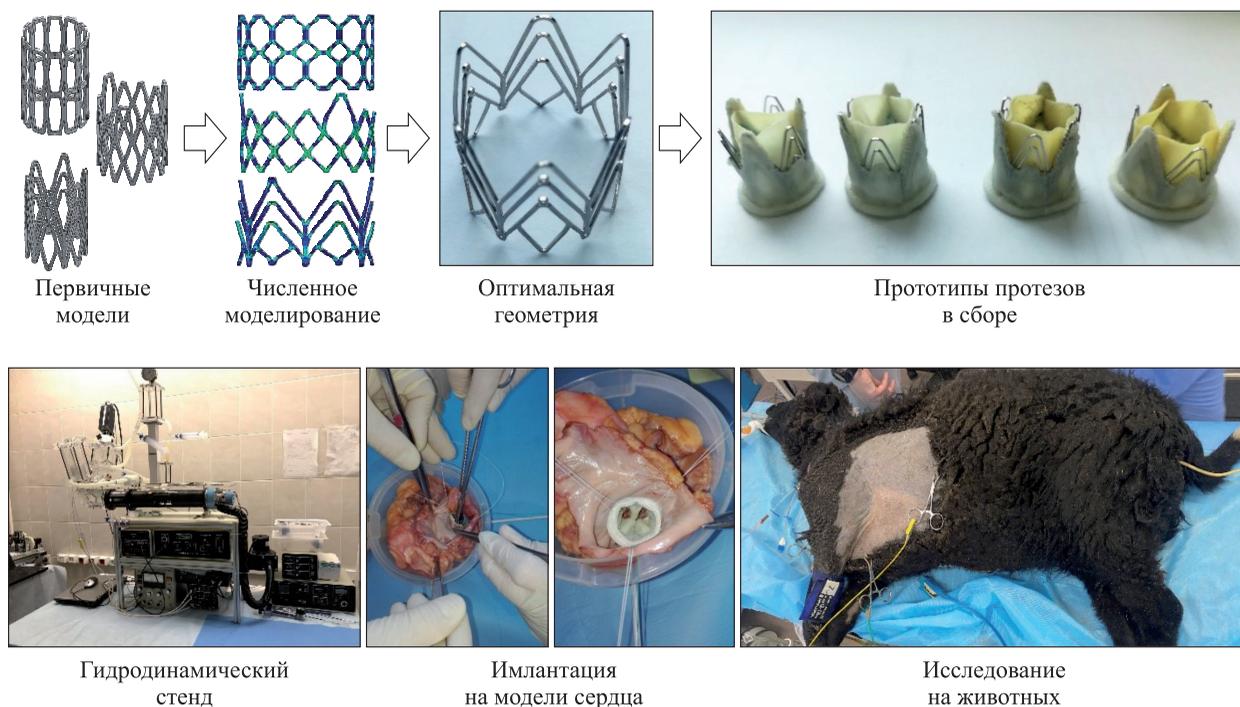


Рис. 2. Краткий дизайн проведенных исследований, начиная от этапа концептуализации до исследования на животных (пояснения в тексте)

Fig. 2. Brief design of the studies, beginning from the stage of conceptualization to animal studies (explanations in the text)

назначенного для изготовления вспомогательных элементов имплантируемых изделий.

Таким образом, была сформирована серия опытных образцов типоразмеров 23, 25, 27 и 29 мм, предназначенных для повторного протезирования в атриовентрикулярной позиции (рис. 2).

Гидродинамические испытания

Для оценки ключевых показателей эффективности работы опытных образцов в условиях гидродинамического стенда Vivitro Labs (Vivitro Labs, Канада) измеряли эффективную площадь отверстия, средний и максимальный транспротезные градиенты, объем регургитации. В качестве режима исследования протезов имитировали физиологический поток, характерный для нормальной работы сердца в атриовентрикулярной позиции: минутный объем 5 л/мин, давление «желудочка» 120 мм рт. ст., ударный объем 70 мл. Всего исследовали четыре экспериментальных образца типоразмеров 23, 25, 27 и 29 мм. Учитывая особое назначение разрабатываемого изделия – фиксацию по типу «протез-в-протез» (рис. 3, а), предварительно все опытные образцы «имплантировали» внутрь биопротезов «ЮниЛайн» (использованы в качестве контроля, рис. 3, б) соответствующих типоразмеров, с помощью баллонного способа (рис. 3, в, г). Полученные таким образом комплексы «протез-внутри-протеза»

(рис. 3, д) устанавливали в испытательный стенд. Все количественные характеристики измеряли в течение 10 циклов работы в установившемся режиме, после чего вычисляли их среднее арифметическое и стандартное отклонение.

Имплантация на модели сердца *in vitro*

Оценку основных эргономических и манипуляторных характеристик, а также валидацию работы всей системы повторного протезирования осуществляли в натурном эксперименте имплантации на модели трупного сердца быка. Имитировали всю последовательность процедуры повторного протезирования для атриовентрикулярной позиции. Для этого обеспечивали доступ к нативному клапану, вшивали «классическим» способом биопротез «ЮниЛайн» 30 типоразмера (митральный), после чего имплантировали по типу «протез-в-протез» предложенную бесшовную конструкцию с помощью прототипов баллонной системы. Исходя из оценки внутреннего просвета данного протеза, для работы использовали экспериментальное устройство с диаметром 27 мм. В исследовании оценивали состоятельность подхода с учетом особенностей анатомического расположения (доступа) к клапану, время имплантации в сравнении с «классическим» шовным способом, наличие дефектов и асимметрий раскрытия

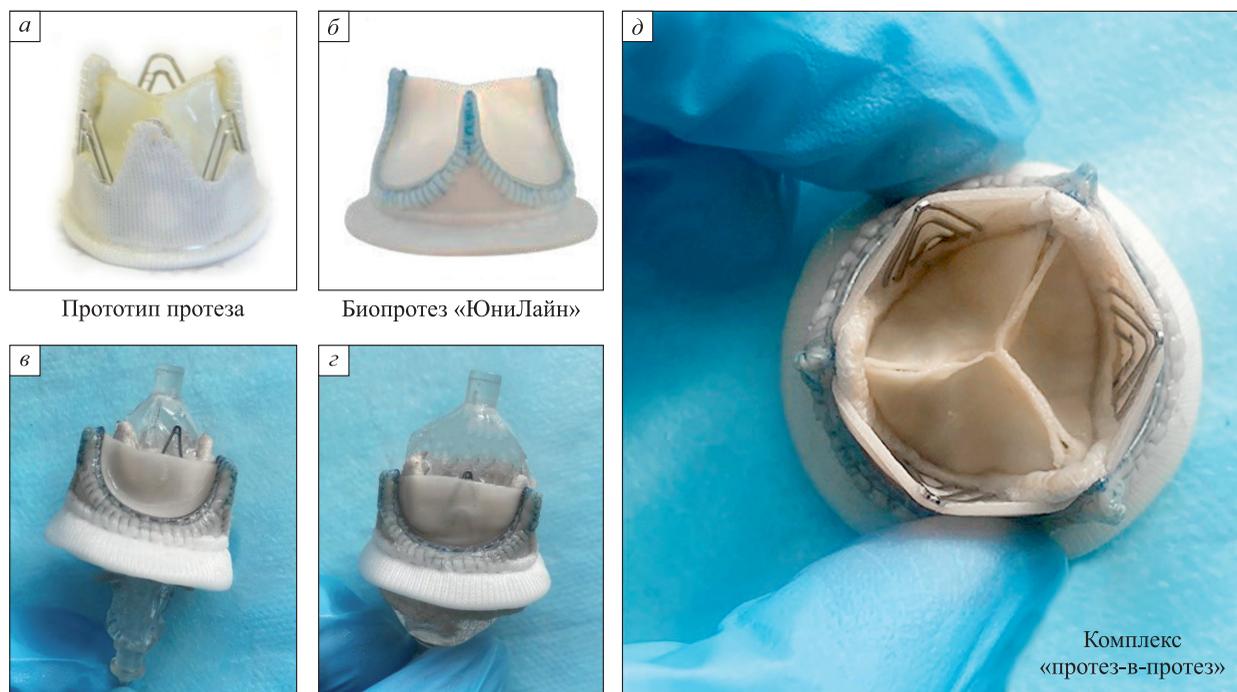


Рис. 3. Визуализация принципа «протез-в-протез», использованная при гидродинамических исследованиях: а – прототип экспериментального протеза; б – клинический биопротез «ЮниЛайн»; в – введение экспериментального протеза в просвет каркасного протеза; г – раздувание баллонного катетера, фиксация экспериментального протеза; д – пример сформированного итогового комплекса «протез-в-протез», который исследовали в гидродинамическом стенде

Fig. 3. Visualization of the «valve-in-valve» concept used in hydrodynamic studies: а – experimental prosthesis prototype; б – UniLine clinical bioprosthesis; в – placing of the experimental prosthesis into the lumen of the frame prosthesis; г – inflation of the balloon catheter; fixation of the experimental prosthesis; д – an example of the formed final «valve-in-valve» complex, which was examined in a hydrodynamic stand

протеза; запирательную функцию створчатого аппарата.

Имплантация крупным животным

Итоговым исследованием, доказывающим состоятельность системы, ее безопасность и эффективность, явилась серия имплантаций разрабатываемого протеза в хроническом эксперименте *in vivo*. В качестве экспериментальных животных использовали беспородных овец весом 45–55 кг ($n = 3$), которым воспроизводили процедуру повторного протезирования митрального клапана в двухэтапной постановке. На первом этапе в условиях эндотрахеального газового наркоза, искусственного кровообращения (нормотермическое) и кровяной кардиopleгии имплантировали биопротез «ЮниЛайн» типоразмера 26 мм. Хирургический доступ осуществляли через левостороннюю торакотомию в четвертом межреберье. На втором этапе спустя четыре недели выполняли в аналогичных условиях повторное протезирование митрального клапана по типу «протез-в-протез» с использованием разрабатываемой конструкции диаметром 23 мм. Для этого устройство

монтировали на имплантационном баллоне, вводили в просвет протеза, имитирующего дисфункцию (первый этап), и, придавая баллону давление 4 атмосферы, осуществляли его раскрытие. Вспомогательные компоненты (держатель имплантационный, ручка, баллон) системы протезирования удаляли из операционного поля и завершали процедуру по стандартному сценарию. Первичная точка наблюдения животных составила 1 месяц, по итогам которого выполняли трансторакальное эхокардиографическое исследование на аппарате ESAOTE (S.p.A., Италия) с секторным датчиком 2–4 МГц, с оценкой ключевых показателей: площади митрального клапана, максимального и среднего транспротезных градиентов, линейной скорости кровотока.

Результаты

Концептуализация

В ходе численного моделирования показано, что модели достигают разного напряжения по Мизесу в процессе придания конечной формы. Так, наилучшие результаты, т.е. наименьшее

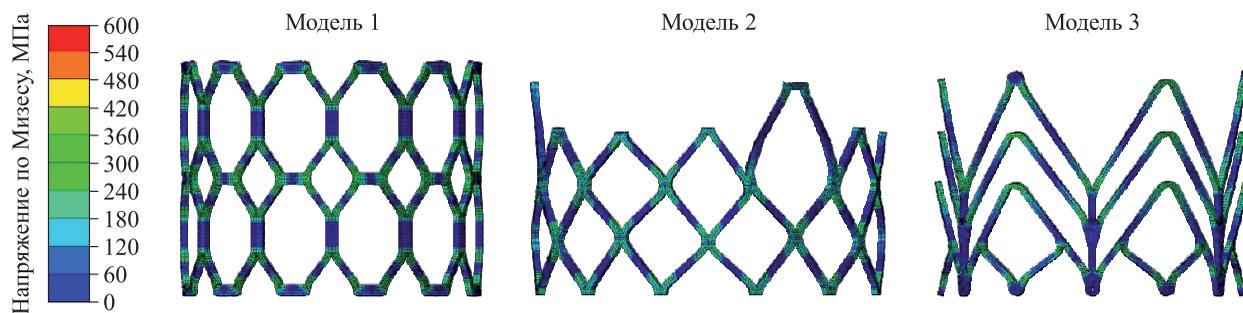


Рис. 4. Эпюры напряжения по Мизесу для исследованных концептов опорных каркасов при придании конечной формы (28 мм). Все результаты представлены в единой шкале 0–600 МПа

Fig. 4. Diagrams of von Mises stress for the studied concepts of support frames during shape setting (28 mm). All results are presented in a unified scale 0–600 Mpa

напряжение, продемонстрировала модель № 3 (490 МПа). Модель № 1 достигла 543 МПа, а модель № 2 – 514 МПа (рис. 4). При этом предел прочности материала (нержавеющая сталь сплава SS316LVM) равен 596 МПа. Стоит отметить, что для всех моделей наблюдали переход материала в область пластической деформации, т.е. закрепление конечной формы, однако возникающая в ходе данного процесса релаксация эластической компоненты напряжения различалась. Выражена данная характеристика в виде показателя рекойла: падения диаметра каркаса после снятия нагрузки. Для модели № 1 данный показатель составил 1,1 мм (3,9 % от диаметра), для модели № 2 – 0,9 мм (3,2 %), для модели № 3 – 1,2 мм (4,3 %). Полученные результаты свидетельствуют о преимуществах модели № 3 с позиции наименьших амплитуд напряжения, т.е. минимального риска разрушения элементов опорного каркаса в результате придания конечной формы. Именно

данная модель и была использована для прототипирования серии опытных образцов.

Гидродинамические испытания

Экспериментальные образцы разрабатываемого протеза обладают удовлетворительными гидродинамическими характеристиками с позиций эффективной площади отверстия, объема регургитации и среднего транспротезного градиента (падение давления), в том числе относительно контрольных протезов «ЮниЛайн» (табл. 1). Качественный анализ работы створчатого аппарата имплантации продемонстрировал симметричное, равномерное открытие.

Имплантация на модели сердца *in vitro*

В ходе эксперимента показано, что система обладает состоятельностью и позволяет успешно осуществить процедуру репротезирования (рис. 5). Время первичной шовной имплантации «ЮниЛайн» составило 11 минут, в то время как время имплантации по типу «протез-в-протез» – 4 минуты. Общая итоговая высота получившегося комплекса из двух устройств составила 20 мм, что стоит считать удовлетворительным, прежде всего с позиции риска обструкции выводного отдела левого желудочка. При соблюдении рекомендованного сайзинга и достаточного давления в баллоне протез обеспечивает симметричное цилиндрическое раскрытие без формирования парапротезной фистулы по итогам гидравлической пробы.

Визуальный анализ не выявил деформаций опорного каркаса или створчатого аппарата экспериментального протеза, манжета полностью закрывала область контакта двух устройств без выраженного зазора, что должно предотвращать формирование парапротезной фистулы. Все компоненты системы (катетер баллонный, держатель имплантационный и протез клапана) не оказали негативного влияния на удобство манипулирования.

Таблица 1. Гидродинамические характеристики экспериментальных и контрольных образцов

Table 1. Hydrodynamic performance of experimental and control samples (clinical valves “UniLine”)

Протез	Эффективная площадь отверстия, мм ²	Объем регургитации, мл/цикл	Падение давления, мм рт. ст.
«ЮниЛайн», типоразмер			
26 мм	205	5	3,2
28 мм	248	11	4,5
30 мм	250	8	6,2
32 мм	287	6	4,6
Опытный образец, типоразмер			
23 мм	190	6	5,1
25 мм	211	9	4,8
27 мм	234	4	4,4
29 мм	261	7	6,1

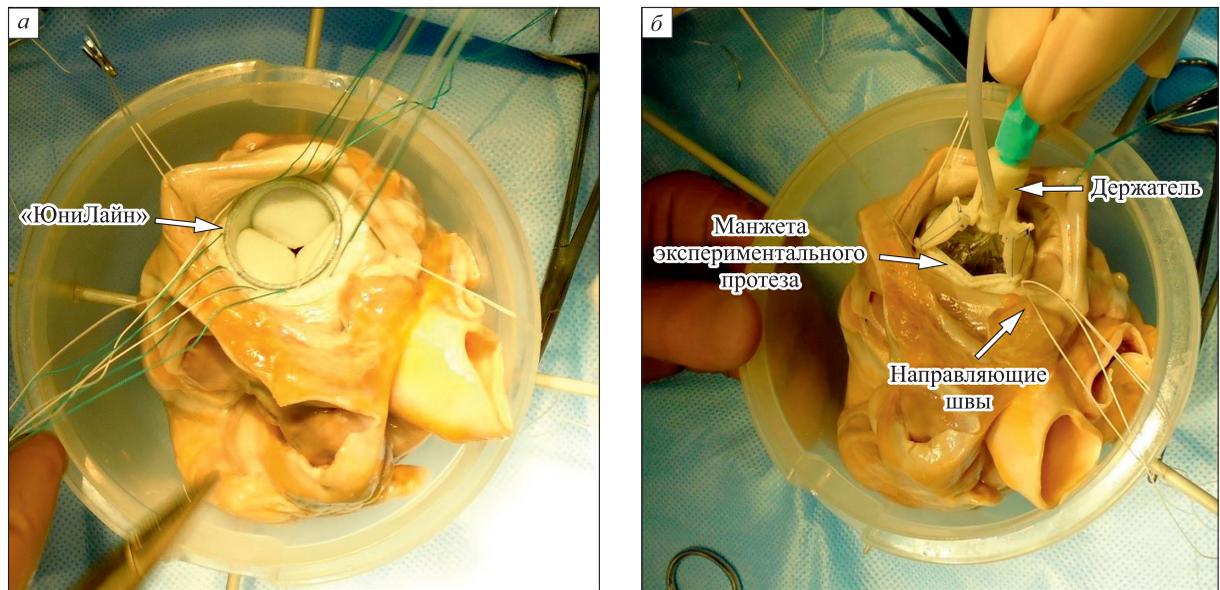


Рис. 5. Визуализация этапов имплантации экспериментального протеза на модели сердца *in vitro*: а – имитация первичного протезирования митрального клапана; б – введение системы повторного протезирования в просвет каркасного образца «ЮниЛайн». Визуализация основных элементов системы

Fig. 5. Visualization of the stages of experimental prosthesis implantation on the *in vitro* model of the heart: а – imitation of primary mitral valve replacement; б – introduction of the prosthetics system into the lumen of the «Uni-Line». Visualization of the main elements of the system

Имплантация крупным животным

Суммарное время имплантации первичного биопротеза «ЮниЛайн» (первый этап), включающее наложение 11 П-образных швов для прошивания манжеты в области фиброзного кольца митрального клапана, достигало 23–29 минут, общее время доступа к клапану – 41–52 минуты. При имплантации экспериментального устройства, выполненной через 4 недели после первого этапа, время доступа составило 24–29 минут, время самой бесшовной малоинвазивной имплантации – 4–6 минут. Таким образом, в условиях данной модели повторного протезирования удалось сократить процедуру на 19–23 минуты. Непосредственно при имплантации разрабатываемого биопротеза не наблюдали технических сложностей и дислокаций (рис. 6).

Количественной оценкой эффективности проведенной процедуры репротезирования стало эхокардиографическое исследование гемодинамики *in vivo* (табл. 2). Спустя один месяц функционирования экспериментальных биопротезов выявлены различия гемодинамики, прежде всего выраженные в увеличении транспротезного градиента (максимального и среднего) по сравнению с контрольными значениями. Ассоциированная с таким изменением линейная скорость кровотока также возросла.

Обсуждение

Учитывая комплексность представленной разработки системы повторного протезирования клапанов сердца, сперва рассмотрим аспекты проектирования и тестирования подобных устройств в контексте отдельных экспериментальных методов, после чего обобщим полученные результаты.

Наиболее ранний этап проектирования, продемонстрированный в настоящем исследовании, – создание цифровых концептов и численное моделирование с последующей «выбраковкой» несостоятельных геометрий – наглядно демонстрирует современный уровень и инструментарий разработчика медицинских изделий [19, 20]. Возможность анализировать и количественно оценивать *in silico* эффективность и безопасность конструкций еще до этапа натурного прототипирования и изготовления опытных образцов значительно ускоряет и оптимизирует разработку [21]. Безусловно, численное моделирование не способно детально учесть все особенности работы медицинского устройства и является упрощением. Однако проводя простые тесты в сравнительном аспекте, можно выделить те формы и геометрии, которые демонстрируют лучшие количественные характеристики [22]. Именно такую концепцию мы продемонстрировали наглядно в настоящем случае: три исходных концепта подвергали численному моделированию воздействия основной

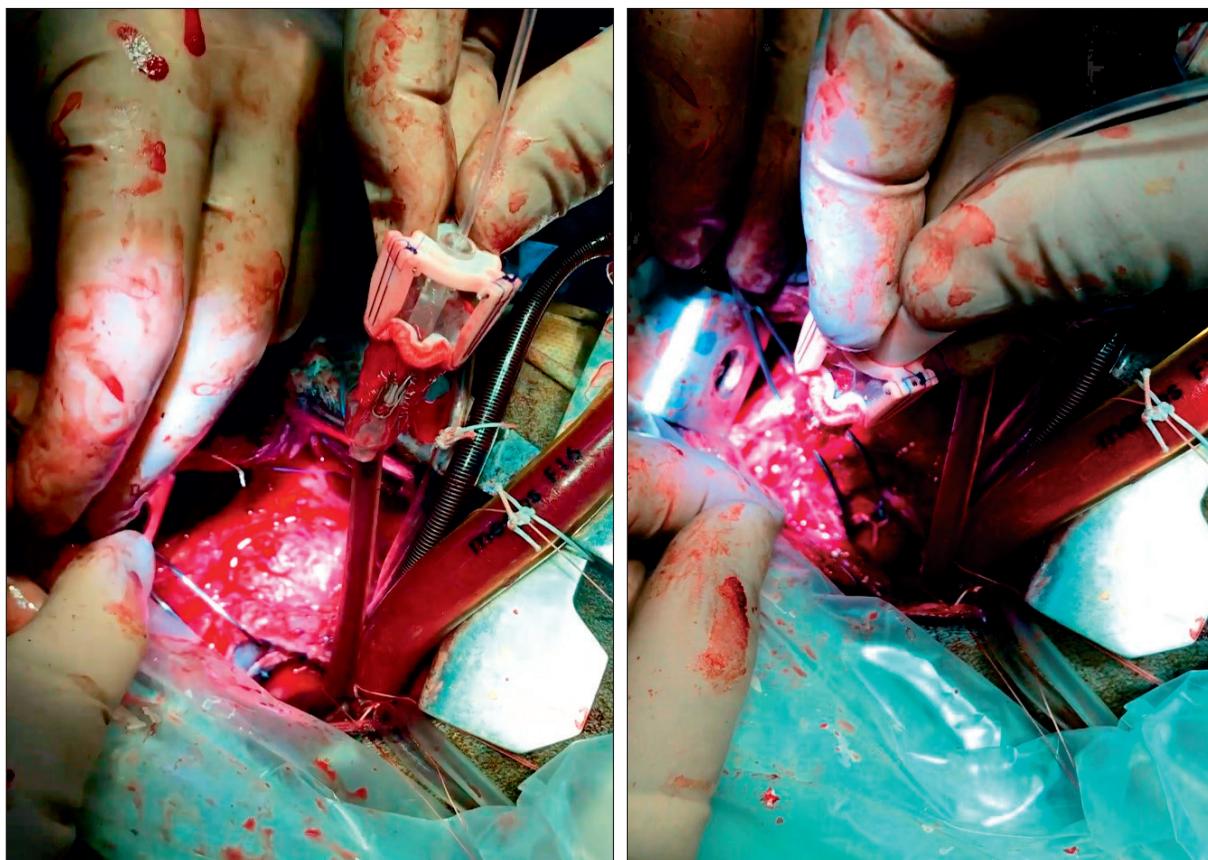


Рис. 6. Примеры имплантации экспериментального протеза клапана в условиях эксперимента *in vivo* на этапе введение системы из соединенных вместе протеза, баллонного катетера, имплантационного держателя
Fig. 6. Examples of implantation of an experimental valve prosthesis during *in vivo* experiment at the stage of introducing a system of a prosthesis connected together, a balloon catheter, an implant holder

нагрузки на опорный каркас протеза – придание конечной формы, при котором диаметр стенто-вого компонента увеличивается значительно (в 2 раза). Благодаря такому тесту удалось показать, что все концепты успешно справляются с данной трансформацией геометрии, однако модель № 3

обладает большей перспективностью для дальнейших натурных испытаний, так как формирует минимальные амплитуды напряжения в своих узлах, что повышает «запас прочности» при такой нагрузке. Действительно, если для достижения предела прочности, т.е. разрушения, моде-

Таблица 2. Показатели гемодинамики биопротезов в модели повторного протезирования *in vivo* (модель овцы) после одного месяца функционирования

Table 2. Hemodynamic parameters of bioprostheses of the *in vivo* model (ovine) after one month

Показатель	Животное № 1		Животное № 2		Животное № 3	
	«Юни-Лайн»	Экспериментальный протез	«Юни-Лайн»	Экспериментальный протез	«Юни-Лайн»	Экспериментальный протез
Геометрическая площадь отверстия, см ²	2,63	2,53	2,82	2,12	2,30	1,96
Максимальный градиент, мм рт. ст.	1,7	23,6 ↑↑	5,9	21,6 ↑↑	8,2	11,1 ↑
Средний градиент, мм рт. ст.	1,0	7,4 ↑↑	2,8	9,1 ↑↑	4,6	6,1 ↑
Средняя линейная скорость кровотока, м/с	0,55	1,43 ↑↑	0,92	1,41 ↑↑	0,82	1,32 ↑↑
Фракция выброса левого желудочка, %	66	68	72	57	71	61

ли опорного каркаса № 1 «требуется» 53 МПа, модели № 2 – 82 МПа, то выбранной в качестве оптимальной (модель № 3) – 106 МПа. Таким образом, стоит ожидать, что если в случае неучтенных при моделировании эффектов в реальном прототипе напряжение окажется больше, то модель № 3 с меньшей вероятностью разрушится, превысив порог прочности.

Однако опорный каркас является только одним из компонентов данного устройства. Оценить эффективность основного функционального элемента – створчатого аппарата – позволили гидродинамические испытания *in vitro*, являющиеся типичным методом исследования подобных устройств [23]. Проектирование створчатого аппарата и его оптимизация представляют собой итеративный процесс, в рамках которого последовательно, путем количественной оценки в стендовых условиях, определяют конечную форму створок. В данном исследовании мы сознательно опускаем длительный процесс оптимизации, представляя только результаты оценки эффективности данного компонента для уже итоговой геометрии. Показано, что по производительности разработанный протез с позиций гидродинамических характеристик не уступает клиническому коммерческому биопротезу «ЮниЛайн», выступившему в качестве контроля. Однако, безусловно, мы наблюдали падение гидродинамической эффективности по сравнению с данной моделью. Причина тому – особенности имплантации по типу «протез-в-протез», при которой экспериментальный протез устанавливается внутрь каркасного (в настоящем случае – «ЮниЛайн»). Возникающий комплекс из двух устройств вызывает искусственный стеноз, проявляющийся уменьшением площади отверстия и увеличением транспротезного градиента. Данный эффект наблюдается и в стендовых испытаниях [23], и в клинической практике повторного протезирования с использованием транскатетерных устройств [24, 25], поэтому ожидаем и вполне приемлем. Во-первых, методика такой имплантации подразумевает, что первичный протез обладает серьезной дисфункцией и заведомо не обеспечивает высокую производительность вследствие своего стеноза или недостаточности; во-вторых, такое снижение гидродинамических показателей компенсировано значительно меньшей травматичностью и длительностью всей процедуры репротезирования, которые напрямую ассоциированы с частотой послеоперационных осложнений.

Итоговым исследованием, валидирующим всю разработку, стала серия имплантаций на модели животного (овцы), в рамках которой были

подтверждены основные результаты экспериментов *in vitro*: гемодинамическая эффективность, эргономика системы, надежность выбранного баллонного способа бесшовной фиксации, био- и гемосовместимость компонентов протеза. Такая практика – исследование прототипа медицинского изделия на модели крупного животного – является общепринятой и с ростом компетенций, развитием вивариев и усложнением устройств достаточно активно внедряется в России [26, 27]. Однако в настоящей работе мы демонстрируем уникальный опыт: двухэтапное протезирование митрального клапана. Первый этап – «классическая» шовная имплантация клинического протеза («ЮниЛайн») и проведенный через 4 недели второй этап – повторное протезирование экспериментальным устройством по типу «протез-в-протез». Безусловно, такой подход значительно сложнее с хирургической точки зрения вследствие массивного спайкообразования и необходимости обеспечить второй раз доступ к митральной позиции. При этом хирург должен повторно протезировать митральный клапан устройством, техника имплантации которого еще не отработана, но была исследована только в условиях трупного сердца *in vitro*.

Несмотря на это, результаты, полученные при эхокардиографическом исследовании после имплантации разрабатываемого устройства спустя месяц функционирования, подтверждают состоятельность и безопасность разработанной системы. Протез не дислоцирован, отсутствует характерная для подобных устройств парапротезная регургитация. Безусловно, стоит отметить, что в этих экспериментах, так же как и при оценке гидродинамики *in vitro*, мы наблюдаем искусственный стенозирующий эффект, вызванный имплантацией нового протеза внутрь первичного, и ассоциированные с этим неоптимальные показатели гемодинамики – более высокий, по сравнению с контролем, транспротезный градиент, высокую линейную скорость. Однако даже такие результаты стоит признать удовлетворительными: средний транспротезный градиент не превышал 9,1 мм рт. ст., что согласуется с клинической результативностью повторных транскатетерных вмешательств по типу «протез-в-протез». Например, в работе [25] спустя год после протезирования авторы демонстрируют средний градиент $7,2 \pm 2,7$ мм рт. ст. (количество пациентов 62). Опыт российских коллег демонстрирует схожие результаты: средний транспротезный градиент 6,7 мм рт. ст. [16], линейная скорость кровотока после повторного протезирования митрального клапана 1,12 [16] и 6–8 мм рт. ст. [28].

Заключение

Настоящее исследование демонстрирует обоснованность и эффективность представленной системы повторного протезирования клапанов сердца на примере серии тестов *in silico*, *in vitro* и *in vivo* на различной стадии разработки – от ранних концептуализаций до эксперимента на животных. Основная идея, реализованная в устройстве, – использование методики повторного вмешательства по типу «протез-в-протез» бесшовным баллонным способом, сокращающей время интраоперационного этапа в сочетании с обеспечением удовлетворительной гидро- и гемодинамики.

Список литературы / References

1. Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Кудзоева З.Ф., Прянишников В.В., Скопин А.И., Юрлов И.А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2018. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2019. 270 с.
2. Bokeriya L.A., Milievskaya E.B., Kudzoeva Z.F., Pryanishnikov V.V., Skopin A.I., Yurlov I.A. Cardiovascular surgery – 2018. Diseases and congenital abnormalities of circulatory system. Moscow: NMITSSKh im. A.N. Bakuleva; 2019. 270 p. [In Russian].
3. Костюнин А.Е., Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю. Современное понимание механизмов структурной дегенерации биопротезов клапанов сердца. *Рос. кардиол. ж.* 2018;23(11):145–152. doi: 10.15829/1560-4071-2018-11-145-152
4. Kostyunin A.E., Ovcharenko E.A., Klyshnikov K.Yu. Modern understanding of mechanisms of bioprosthetic valve structural degeneration: a literature review. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2018;(11):145–152. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2018-11-145-152
5. Костюнин А.Е., Резвова М.А. Роль остаточных ксеноантигенов в дегенерации ксеногенных биопротезов клапанов сердца. *Иммунология.* 2019;40(4):56–63. doi: 10.24411/0206-4952-2019-14005
6. Kostyunin A.E., Rezvova M.A. The role of residual xenoantigens in the degeneration of xenogenic bioprosthetic heart valves. *Immunologiya = Immunology.* 2019;40(4):56–63. [In Russian]. doi: 10.24411/0206-4952-2019-14005
7. Zhuravleva I.Y., Karpova E.V., Oparina L.A., Poveschenko O.V., Surovtseva M.A., Titov A.T., Ksenofontov A.L., Vasilieva M.B., Kuznetsova E.V., Bogachev-Prokophiev A.V., Trofimov B.A. Cross-linking method using pentaepoxide for improving bovine and porcine bioprosthetic pericardia: A multiparametric assessment study. *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Bio.l Appl.* 2021;118:111473. doi: 10.1016/j.msec.2020.111473
8. Danilov V.V., Klyshnikov K.Y., Gergel O.M., Skirnevsky I.P., Kutikhin A.G., Shilov A.A., Ganyukov V.I., Ovcharenko E.A. Aortography keypoint tracking for transcatheter aortic valve implantation based on multi-task learning. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;(8):699. doi: 10.3389/fcvm.2021.697737
9. Rezvova M.A., Yuzhalin A.E., Glushkova T.V., Makarevich M.I., Nikishau P.A., Kostjuk S.V., Klyshnikov K.Y., Matveeva V.G., Khanova M.Y., Ovcharenko E.A. Biocompatible nanocomposites based on poly(styrene-block-isobutylene-block-styrene) and carbon nanotubes for biomedical application. *Polymers (Basel).* 2020;12(9):2158. doi: 10.3390/polym12092158
10. Motta S.E., Falk V., Hoerstrup S.P., Emmert M.Y. Polymeric valves appearing on the transcatheter horizon. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2021;59(5):1057–1058. doi: 10.1093/ejcts/ezab089
11. Balsam L.B., Grossi E.A., Greenhouse D.G., Ursomanno P., Deanda A., Ribakove G.H., Culliford A.T., Galloway A.C. Reoperative valve surgery in the elderly: Predictors of risk and long-term survival. *Ann. Thorac. Surg.* 2010;90(4):1195–1200. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.04.057
12. Караськов А.М., Железнев С.И., Назаров В.М., Лавинюков С.О., Ларионов П.М., Богачев-Прокофьев А.В., Глотова Н.И., Матюгин М.П. Клинико-морфологические изменения при дисфункциях биологических протезов сердца. *Патол. кровообращения и кардиохирургия.* 2006;(2):21–26.
13. Karaskov A.M., Zheleznev S.I., Nazarov V.M., Lavinyukov S.O., Larionov P.M., Bogachev-Prokofiev A.V., Glotova N.I., Matyugin M.P. Clinical and morphological changes in dysfunctions of biological heart prostheses. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2006;(2):21–26. [In Russian].
14. Kaneko T., Vassileva C.M., Englum B., Kim S., Yammine M., Brennan M., Suri R.M., Thourani V.H., Jacobs J.P., Aranki S. Contemporary outcomes of repeat aortic valve replacement: A benchmark for transcatheter valve-in-valve procedures. *Ann. Thorac. Surg.* 2015;100(4):1298–1304. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.04.062
15. Скопин И.И., Отаров А.М., Какхцян П.В., Асатрян Т.В., Курбанов Ш.М., Паронян Х.В. Протезирование аортального клапана у больных пожилого и старческого возраста: анализ предоперационных факторов риска. *Комплек. пробл. серд.-сосуд. заболев.* 2019;7(4S):24–35. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-24-35
16. Skopin I.I., Otarov A.M., Kakhktsyan P.V., Asatryan T.V., Kurbanov Sh.M., Paronyan K.V. Aortic valve replacement in elderly and advanced age patients: analysis of preoperative risk factors. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy = Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018;7(4S):24–35. [In Russian]. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-24-35
17. Отаров А.М. Влияние предоперационных факторов риска на результаты протезирования

аортального клапана у больных пожилого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2018.

Otarov A.M. Influence of preoperative risk factors on the results of aortic valve replacement in elderly patients: abstract of thesis ... cand. med. sciences. Moscow, 2018. [In Russian].

13. Santarpino G., Pfeiffer S., Concistrè G., Fischlein T. REDO aortic valve replacement: the sutureless approach. *J. Heart Valve Dis.* 2013;22(5) 615–620.

14. Соколов В.В., Ковалев А.И., Владимиров В.В., Иванов И.В., Бикбова Н.М. Использование бесшовного протеза «Perceval S» при репротезировании аортального клапана. *Неотлож. мед. помощь.* 2019;8(1):87–92. doi: 10.23934/2223-9022-2019-8-1-87-92

Sokolov V.V., Kovalyov A.I., Vladimirov V.V., Ivanov I.V., Bikbova N.M. Perceval S sutureless prosthesis in aortic valve replacement. *Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch' = Emergency Medical Care.* 2019;8(1):87–92. [In Russian]. doi: 10.23934/2223-9022-2019-8-1-87-92

15. Тарасов Р.С., Имаев Т.Э., Ганюков В.И., Рутковская Н.В., Одаренко Ю.Н., Барбараш Л.С. Транскатетерная реимплантация биопротеза клапана сердца пациенту с критической аортальной недостаточностью спустя 32 года после первичного протезирования. *Груд. и серд.-сосуд. хирургия.* 2018;60(2):160–166. doi: 10.24022/0236-2791-2018-60-2-160-166

Tarasov R.S., Imaev T.E., Ganyukov V.I., Rutkovskaya N.V., Odarenko Yu.N., Barbarash L.S. Transcatheter reimplantation of bioprosthesis of the heart valve to a patient with critical aortal insufficiency later for 32 years after primary prosthetics. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya = Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2018;60(2):160–166. [In Russian]. doi: 10.24022/0236-2791-2018-60-2-160-166

16. Ганюков В.И., Шлойдо Е.А., Тарасов Р.С., Рогулина Н.В., Халивопуло И.К., Ганюков И.В., Кочергина А.М., Сизова И.Н., Барбараш Л.С. Трансептальная транскатетерная имплантация биопротеза по методике «клапан-в-клапан» при дисфункции биологического протеза в митральной позиции: первый опыт. *Патол. кровообращения и кардиохирургия.* 2020;24(1):94–103. doi: 10.21688/1681-3472-2020-1-94-103

Ganyukov V.I., Shloido E.A., Tarasov R.S., Rogulina N.V., Khalivopulo I.K., Ganyukov I.V., Kochergina A.M., Sizova I.N., Barbarash L.S. Transseptal transcatheter valve-in-valve implantation for failed surgical mitral bioprosthesis: the first clinical experience. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2020;24(1):94–103. [In Russian]. doi: 10.21688/1681-3472-2020-1-94-103

17. Wernly B., Zappe A.-K., Unbehaun A., Sinning J.-M., Jung C., Kim W.-K., Fichtlscherer S., Lichtner M., Hoppe U.C., Alushi B., ... Lauten A. Tran-

scatheter valve-in-valve implantation (VinV-TAVR) for failed surgical aortic bioprosthetic valves. *Clinical Research in Cardiology.* 2019;108(1):83–92. doi: 10.1007/s00392-018-1326-z

18. Dziubińska A., Surdacki P., Winiarski G., Bulzak T., Majerski K., Piasta M. Analysis of the new forming process of medical screws with a cylindrical head of 316 LVM steel. *Materials (Basel).* 2021;14(4):710. doi: 10.3390/ma14040710

19. Cicciù M. Bioengineering methods of analysis and medical devices: A current trends and state of the art. *Materials.* 2020;13(3):797. doi: 10.3390/ma13030797

20. Shaukat A., Tajti P., Sandoval Y., Stanberry L., Garberich R., Nicholas Burke M., Gössl M., Henry T., Mooney M., Sorajja P., ... Brilakis E.S. Incidence, predictors, management and outcomes of coronary perforations. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2019;93(1):48–56. doi: 10.1002/ccd.27706

21. Ginestra P.S., Ceretti E., Fiorentino A. Potential of modeling and simulations of bioengineered devices: Endoprostheses, prostheses and orthoses. *Proc. Inst. Mech. Eng. H.* 2016;230(7):607–638. doi: 10.1177/0954411916643343

22. Russ J.B., Li R.L., Herschman A.R., Waisman H., Vedula V., Kysar J.W., Kalfa D. Design optimization of a cardiovascular stent with application to a balloon expandable prosthetic heart valve. *Mater. Des.* 2021;209:109977. doi: 10.1016/j.matdes.2021.109977

23. Sedaghat A., Sinning J.-M., Utzenrath M., Ghalati P.F., Schmitz C., Werner N., Nickenig G., Grube E., Ensminger S., Steinseifer U., Kuetting M. Hydrodynamic performance of the Medtronic CoreValve and the Edwards SAPIEN XT transcatheter heart valve in surgical bioprostheses: an *in vitro* valve-in-valve model. *Ann. Thorac. Surg.* 2016;101(1):118–124. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.06.047

24. Harloff M.T., Chowdhury M., Hirji S.A., Percy E.D., Yazdchi F., Shim H., Malarczyk A.A., Sobieszcyk P.S., Sabe A.A., Shah P.B., Kaneko T. A step-by-step guide to transseptal valve-in-valve transcatheter mitral valve replacement. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2021;10(1):113–121. doi: 10.21037/acs-2020-mv-104

25. Kamioka N., Babaliaros V., Morse M.A., Frisoli T., Lerakis S., Iturbe J.M., Binongo J., Corrigan F., Yousef A., Gleason P., ... Greenbaum A. Comparison of clinical and echocardiographic outcomes after surgical redo mitral valve replacement and transcatheter mitral valve-in-valve therapy. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2018;11(12):1131–1138. doi: 10.1016/j.jcin.2018.03.011

26. Шаданов А.А., Ляшенко М.М., Журавлева И.Ю., Требушат Д.В., Козырь К.В., Васильева М.Б., Зыков И.С., Жульков М.О., Сирота Д.А., Чернявский А.М. Экспериментальная оценка гибридного протеза грудного отдела аорты на модели свиньи. *Сиб. ж. клин. и эксперим. мед.* 2021;36(1):141–149. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-1-141-149

Shadanov A.A., Lyashenko M.M., Zhuravleva I.Yu., Trebushat D.V., Kozyr K.V., Vasilyeva M.B., Zikov I.S., Zhulkov M.O., Sirota D.A., Chernyavskiy A.M. Experimental evaluation of a hybrid thoracic aortic prosthesis in a pig model. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny = Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(1):141–149. [In Russian]. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-1-141-149

27. Шарифулин Р.М., Богачев-Прокофьев А.В., Журавлева И.Ю., Тимченко Т.П., Зыков И.С., Бояркин Е.В., Овчаров М.А., Караськов А.М. Испытание системы доставки для транскатетерного протезирования митрального клапана. *Патол. кровообращения и кардиохирургия*. 2018;22(4):80–87. doi: 10.21688/1681-3472-2018-4-80-87

Sharifulin R.M., Bogachev-Prokophiev A.V., Zhuravleva I.Yu., Timchenko T.P., Zikov I.S., Boyarkin E.V., Ovcharov M.A., Karaskov A.M. Testing of delivery system for transcatheter mitral valve implantation. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhiru-*

rgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery. 2018;22(4):80–87. [In Russian]. doi: 10.21688/1681-3472-2018-4-80-87

28. Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Ромакина В.В., Лепилин П.М., Makeev M.I., Kolegaev A.S., Margolina A.A., Sapelnikov O.V., Fedotenkov I.S., Saidova M.A., Akchurin P.S. Транскатетерная имплантация биопротеза по методу “клапан-в-клапан” у пациентов с дисфункцией ранее установленного биопротеза трикуспидального клапана (первый опыт в России). *Рос. кардиол. ж.* 2019;(2):31–37. doi: 10.15829/1560-4071-2019-2-31-37

Imaev T.E., Komlev A.E., Romakina V.V., Lepilin P.M., Makeev M.I., Kolegaev A.S., Margolina A.A., Sapelnikov O.V., Fedotenkov I.S., Saidova M.A., Akchurin R.S. Transcatheter “valve-in-valve” implantation of bioprosthesis in failed surgical tricuspid bioprosthesis (first experience in Russia). *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2019;(2):31–37. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2019-2-31-37

Сведения об авторах:

Овчаренко Евгений Андреевич, к.т.н., ORCID: 0000-0001-7477-3979, e-mail: ovchea@kemcardio.ru
Клышников Кирилл Юрьевич, к.м.н., ORCID: 0000-0003-3211-1250, e-mail: klyshku@kemcardio.ru
Стасев Александр Николаевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6134-7468, e-mail: stasan@kemcardio.ru
Евтушенко Алексей Валерьевич, д.м.н., ORCID: 0000-0001-8475-4667, e-mail: AVE@kemcardio.ru
Халивопуло Иван Константинович, ORCID: 0000-0002-0661-4076, e-mail: haliik@kemcardio.ru
Борисенко Дмитрий Викторович, ORCID: 0000-0001-7906-862X, e-mail: boridv@kemcardio.ru
Глушкова Татьяна Владимировна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-4890-0393, e-mail: glushtv@kemcardio.ru
Иванова Анна Валерьевна, ORCID: 0000-0001-7993-5789, e-mail: ivanav@kemcardio.ru
Двадцатов Иван Викторович, ORCID: 0000-0002-8876-005X, e-mail: dvadiv@kemcardio.ru
Крутицкий Сергей Сергеевич, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5378-7466, e-mail: kss911@mail.ru
Кудрявцева Юлия Александровна, д.б.н., ORCID: 0000-0002-6134-7468, e-mail: kudrua@kemcardio.ru
Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., проф., акад. РАН, ORCID: 0000-0002-4642-3610, e-mail: barbol@kemcardio.ru
Барбараш Леонид Семенович, д.м.н., проф., акад. РАН, ORCID: 0000-0001-6981-9661, e-mail: director@kemcardio.ru

Information about the authors:

Evgeny A. Ovcharenko, candidate of technical sciences, ORCID 0000-0001-7477-3979, e-mail: ovchea@kemcardio.ru
Kirill Yu. Klyshnikov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3211-1250, e-mail: klyshku@kemcardio.ru
Alexander N. Stasev, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6134-7468, e-mail: stasan@kemcardio.ru
Alexey V. Evtushenko, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8475-4667, e-mail: AVE@kemcardio.ru
Ivan K. Khalivopulo, ORCID: 0000-0002-0661-4076, e-mail: haliik@kemcardio.ru
Dmitry V. Borisenko, ORCID: 0000-0001-7906-862X, e-mail: boridv@kemcardio.ru
Tatyana V. Glushkova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-4890-0393, e-mail: glushtv@kemcardio.ru
Anna V. Ivanova, ORCID: 0000-0001-7993-5789, e-mail: ivanav@kemcardio.ru
Ivan V. Dvadsatov, ORCID: 0000-0002-8876-005X, e-mail: dvadiv@kemcardio.ru
Sergey S. Krutitskiy, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5378-7466, e-mail: kss911@mail.ru
Yulia A. Kudryavtseva, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-6134-7468, e-mail: kudrua@kemcardio.ru
Olga L. Barbarash, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0002-4642-3610, e-mail: barbol@kemcardio.ru
Leonid S. Barbarash, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0001-6981-9661, e-mail: director@kemcardio.ru

Поступила в редакцию 19.04.2023

После доработки 17.05.2023

Принята к публикации 15.06.2023

Received 19.04.2023

Revision received 17.05.2023

Accepted 15.06.2023