

Ферментная деградация коллагена как фактор, усиливающий кальцификацию эпоксиобработанных биопротезов клапанов сердца: данные моделирования *in vitro*

А.Е. Костюнин, Т.В. Глушкова, Т.Н. Акентьева, Н.Н. Борисова, К.Ю. Клышников, П.С. Онищенко, А.А. Ключева, Е.А. Овчаренко

НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, г. Кемерово, б-р им. Академика Л.С. Барбараша, стр. 6

Резюме

Цель исследования – оценить в эксперименте *in vitro* влияние ферментной деградации коллагена на последующую кальцификацию эпоксиобработанного бычьего перикарда, используемого в производстве биопротезов клапанов сердца. **Материал и методы.** Материалом для исследования стали лоскуты эпоксиобработанного бычьего перикарда, фрагменты которых инкубировали в растворе бактериальной коллагеназы. Степень деградации образцов после обработки ферментом анализировали по потере массы и изменению механических свойств. Также образцы после протеолиза помещали в кальцинирующий раствор на три недели, далее определяя содержание в них кальция спектрофотометрическим методом. Контролем в экспериментах были фрагменты эпоксиобработанного перикарда, не подвергавшиеся воздействию коллагеназы. **Результаты и их обсуждение.** В среднем потеря массы фрагментов эпоксиобработанного перикарда при 24-часовой инкубации в коллагеназе составила около 8 %, что сопоставимо с указанными в литературе значениями для перикарда, стабилизированного глутаровым альдегидом. Также обработка ферментом привела к снижению предела прочности изучаемого материала (14,15 [13,08–16,58; 11,4–22,43] МПа (медиана [25-й процентиль – 75-й процентиль; минимум – максимум]) в контроле и 10,67 [7,37–11,6; 6,39–11,95] МПа в экспериментальной группе, $p = 0,0003$) и усилению его кальцификации в 1,6 раза (8,61 [6,58–9,81; 4,78–14,53] мг кальция/г ткани в контроле и 13,41 [10,58–17,27; 7,76–28,41] мг кальция/г ткани в экспериментальной группе, $p = 0,0001$). **Заключение.** Ферментная деградация коллагена в эпоксиобработанном бычьем перикарде способствует усилению его кальцификации *in vitro*. Полученные данные предполагают, что накопление коллагенолитических ферментов в створках ксеноперикардиальных биопротезов клапанов сердца является важным механизмом их структурной дегенерации.

Ключевые слова: биопротезы клапанов сердца, структурная дегенерация клапана, протеолиз, кальцификация, бактериальная коллагеназа, моделирование *in vitro*.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках фундаментальной темы ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний № 0419-2022-0001 «Молекулярные, клеточные и биомеханические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонализированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов».

Автор для переписки. Костюнин А.Е., e-mail: rhabdophis_tigrina@mail.ru

Для цитирования. Костюнин А.Е., Глушкова Т.В., Акентьева Т.Н., Борисова Н.Н., Клышников К.Ю., Онищенко П.С., Ключева А.А., Овчаренко Е.А. Ферментная деградация коллагена как фактор, усиливающий кальцификацию эпоксиобработанных биопротезов клапанов сердца: данные моделирования *in vitro*. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(3):120–126. doi: 10.18699/SSMJ20250313

Enzymatic degradation of collagen as a factor enhancing calcification of epoxy-treated bioprosthetic heart valves: *in vitro* modeling data

A.E. Kostyunin, T.V. Glushkova, T.N. Akentyeva, N.N. Borisova, K.Yu. Klyshnikov, P.S. Onishchenko, A.A. Klyueva, E.A. Ovcharenko

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
650002, Kemerovo, Academician Barbarash blvd., 6

Abstract

Aim of the study was to assess *in vitro* the impact of enzymatic degradation of collagen on the subsequent calcification of the epoxy-treated bovine pericardium used in the production of bioprosthetic heart valves. **Material and methods.** The study involved epoxy-treated bovine pericardium patches, samples of which were incubated with bacterial collagenase solution. The degree of degradation of the samples after enzyme treatment was analyzed by mass loss and changes in mechanical properties. The samples were also subjected to proteolysis, and then placed in a calcification solution for 3 weeks. The calcium content was evaluated by spectrophotometry. The control group included epoxy-treated bovine pericardium patches that were not incubated with bacterial collagenase solution. **Results and discussion.** On average, the mass loss of studied samples was equal to 8 % during 24-hour incubation in collagenase, which is comparable to the values for glutaraldehyde-treated pericardium according to the literature data. Moreover, the enzyme treatment led to a decrease in the tensile strength of the studied material (14.15 [13.08–16.58; 11.4–22.43] MPa (median [25th percentile – 75th percentile; minimum – maximum]) in control group vs. 10.67 [7.37–11.6; 6.39–11.95] MPa in the study group, $p = 0.0003$) and increase in its calcification by 1.6 times (8.61 [6.58–9.81; 4.78–14.53] mg of calcium/g of tissue in the control group vs. 13.41 [10.58–17.27; 7.76–28.41] mg of calcium/g of tissue in the study group, $p = 0.0001$). **Conclusions.** The enzymatic degradation of collagen in the epoxy-treated bovine pericardium enhances its calcification *in vitro*. The data obtained suggest that the accumulation of collagenolytic enzymes in the leaflets of xenopericardial bioprosthetic heart valves is an important mechanism of structural degeneration.

Key words: bioprosthetic heart valves, structural valve degeneration, proteolysis, calcification, bacterial collagenase, *in vitro* modeling.

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

Financing. The research was funded by the Complex Program of Basic Research under the SB of RAS within the Basic Research Topic of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases No. 0419-2022-0001 “Discovering molecular, cellular and biomechanical mechanisms of cardiovascular diseases to develop novel approaches for their treatment, including personalized pharmacotherapy, minimally invasive surgery, composite biomaterials, and tissue-engineered cardiovascular implants”.

Correspondence author. Kostyunin A.E., e-mail: rhabdophis_tigrina@mail.ru

Citation. Kostyunin A.E., Glushkova T.V., Akentyeva T.N., Borisova N.N., Klyshnikov K.Yu., Onishchenko P.S., Klyueva A.A., Ovcharenko E.A. Enzymatic degradation of collagen as a factor enhancing calcification of epoxy-treated bioprosthetic heart valves: *in vitro* modeling data. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(3):120–126. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250313

Введение

Большинство современных моделей биологических протезов (БП) клапанов сердца изготавливают из бычьего перикарда, стабилизированного химически посредством обработки глутаровым альдегидом (ГА) или диглицидиловым эфиром этиленгликоля (ДЭЭ) [1]. Низкая тромбогенность ксеноперикардальных БП позволяет реципиентам избежать пожизненного приема антикоагулянтов и связанного с ним риска геморрагических событий, но долговечность этих медицинских изделий лимитирована постепенным развитием дегенеративных изменений (разрывов и кальцификации) в створчатом аппарате [2]. Так, из-за структурной дегенерации (СД) уже через 15 лет функционирования замены требуют около 30 % БП [2]. Этот недостаток накладывает существенные ограничения на возможность биопротезирования клапанов у пациентов, не достигших

пожилого возраста, ввиду высокой вероятности повторной операции.

Результаты исследований последних 20 лет демонстрируют, что за структурной дегенерацией стоит комплекс разнородных и синергически действующих патофизиологических механизмов [2, 3]. В их число входит усталостное разрушение биоматериала, вызываемое циклическими нагрузками на створки БП, а также его дистрофическая кальцификация, гликирование, окисление и ферментное расщепление, которые обусловлены инфильтрацией клапанов клеточными и молекулярными компонентами крови (лейкоцитами, ионами кальция, кальций-связывающими белками, липидами и ферментами) [2, 3]. Индивидуальный вклад перечисленных факторов в развитие структурной дегенерации, как и взаимодействия между ними, в настоящее время изучены недостаточно. Одним из них является протеолиз; так,

в створках, удаленных по причине дисфункции БП, присутствуют коллагенолитические ферменты, представленные различными матриксными металлопротеиназами [4, 5] и локализованные преимущественно вблизи кальциевых депозитов и на участках с выраженной фрагментацией коллагеновых волокон [4, 5].

Мы предположили, что протеолитическое расщепление коллагена в створках БП может быть фактором, усиливающим кальцификацию данных медицинских изделий. Для проверки этой гипотезы мы выполнили моделирование ускоренной ферментной деградации и кальцификации эпоксиобработанного бычьего перикарда *in vitro*. Цель исследования – оценить в эксперименте *in vitro* влияние ферментной деградации коллагена на последующую кальцификацию эпоксиобработанного бычьего перикарда, используемого в производстве БП.

Материал и методы

В качестве материала для исследования мы использовали стабилизированные ДЭЭ ксеноперикардальные заплатки KemPeriplas-Neo (KPi 070080MS, НеоКор, Россия). Группой сравнения в тесте на потерю массы стали лоскуты нативного перикарда быка, любезно предоставленные производителем БП – компанией «НеоКор». Они были получены от здоровых животных сразу после убоя, промыты холодным (10 °С) 0,9%-м раствором натрия хлорида, отделены от окружающей соединительной ткани и заморожены при –140 °С до востребования.

Для моделирования ускоренной ферментной деградации коллагена в перикарде быка фрагменты последнего инкубировали в буфере (трис 0,1 моль/л, CaCl₂ 0,05 моль/л, pH 7,4), содержащем клостридиальную коллагеназу I типа (C0130-500MG, Sigma-Aldrich, США) из расчета 1 мл раствора на 1 см² ткани. Концентрация фермента (125 ЕД/мл) выбрана на основе литературных данных [6]. Инкубирование выполняли в шейкере-инкубаторе Incubator 1000 (Heidolph, Германия) при 37 °С и постоянном встряхивании (350 об/мин), после чего в течение суток образцы отмывали в буфере (трис 0,1 моль/л, pH 7,4) с добавлением этилендиаминтетрауксусной кислоты (0,1 моль/л) при комнатной температуре и с двукратной сменой раствора. Степень деградации образцов анализировали по потере массы и изменению механических свойств.

При оценке потери массы использовали квадратные фрагменты эпоксиобработанного и нативного перикарда площадью 1 см². Для определения оптимального времени ферментной

деградации биоматериала и выполнения дальнейших тестов анализировали пять временных отрезков (3, 6, 12, 24 и 48 ч) по 10 образцов от группы на каждый. Перед началом и по завершении инкубирования в коллагеназе образцы сутки лиофилизировали в установке FreeZone 2.5 Plus (Labconco, США) и взвешивали на аналитических весах AND GR-200 (A&D Company, Япония). Степень деградации оценивали по потере массы в процентах от исходной массы сухого образца. В качестве контроля использовали фрагменты перикарда, инкубируемые в трис-буфере без добавления коллагеназы.

Изменение механических свойств оценивали для эпоксиобработанного ксеноперикарда посредством одноосного растяжения. Для этого на вырубном прессе ZCP 020 (Zwick GmbH & Co. KG, Германия) с использованием ножа специальной формы (B083, соответствующий стандарту ISO 37:2017) готовили фрагменты биоматериала. Образцы в экспериментальной группе ($n = 10$) предварительно инкубировали в растворе коллагеназы 24 ч. Тестирование проводили на испытательной машине Zwick/Roell (Zwick GmbH & Co. KG) с датчиком номинальной силы 50 Н. Предел прочности образцов оценивали по максимальному напряжению при растяжении, упруго-деформативные характеристики – по относительному удлинению до начала разрушения образца и модулю Юнга, определяемому в диапазонах малых деформаций. Толщину фрагментов измеряли с помощью толщинометра Digimatic 547-301 (Mitutoyo, Япония) с погрешностью измерений 20 мкм.

С целью изучения предполагаемой связи между ферментной деградацией коллагена в эпоксиобработанном перикарде быка и его последующей кальцификацией готовили образцы площадью 0,25 см². Фрагменты из экспериментальной группы ($n = 10$) обрабатывали раствором коллагеназы в течение 24 ч по вышеописанной методике, тогда как контролем выступали образцы, хранившиеся в трис-буфере ($n = 10$). Затем фрагменты биоматериала помещали индивидуально в 2 мл раствора, имитирующего физиологическую среду организма с повышенным уровнем ионов кальция и фосфатов. Для приготовления последнего брали 1,65 мл стерильной питательной среды DMEM/F-12 (D0697, Sigma-Aldrich, США), 0,2 мл эмбриональной бычьей сыворотки (F2442, Sigma-Aldrich), 0,05 мл кальция хлорида и 0,1 мл моногидрофосфата натрия. Инкубирование выполняли при 37 °С в углекислотном инкубаторе в течение трех недель. Содержание кальция в образцах определяли спектрофотометрическим методом. Для этого фрагменты перикарда лиофи-

лизировали и измеряли их массу, после подвергая гидролизу в 0,5 мл 65%-й хлорной кислоты на песочной бане (150–180 °С) до полного растворения. Полученную смесь доводили до 5 мл стерильной водой для инъекций. Содержание кальция в растворе определяли на спектрофотометре Multiskan Sky (Thermo Fisher Scientific, США) при длине волны 575 нм с использованием коммерческого набора Calcium Assay Kit (ab102505, Abscam, Великобритания) согласно протоколу производителя.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы GraphPad Prism 8 (GraphPad Software). Поскольку распределение в группах, определенное по критерию Колмогорова – Смирнова, оказалось отличным от нормального, использовали методы непараметрической статистики. Межгрупповое сравнение проводили с применением критерия Краскела – Уоллиса с поправкой на множественное сравнение, при сравнении двух групп использовали U-критерий Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Количественные показатели представлены в виде медианы, процентилей, минимальных и максимальных значений (Me [25–75 %; min-max]).

Результаты и их обсуждение

Вначале мы анализировали динамику потери массы фрагментов нестабилизированного (нативного) и эпоксиобработанного бычьего перикарда при инкубировании в растворе коллагеназы на пять временных отрезках, в обоих случаях исследуемые образцы были взяты из одного перикардального лоскута. Установлено, что консервация биоматериала ДЭЭ существенно увеличивает его устойчивость к ферментному расщеплению: если нативный перикард полностью деградировал в коллагеназе через 12 ч, то потеря массы эпоксиобработанной ткани составила только 7 % на том же отрезке времени (рис. 1, а). После 24 и 48 ч медиана потери массы стабилизированного ДЭЭ биоматериала не достигала 9 % без статистически достоверных различий между этими временными точками ($p = 0,35$). По-видимому, 24 ч достаточно, чтобы молекулы фермента провзаимодействовали с большинством доступных для расщепления сайтов в сшитых ДЭЭ коллагеновых волокнах. Таким образом, этот временной интервал был выбран для последующих тестов.

Нужно отметить, что для образцов эпоксиобработанного перикарда, инкубированных в буфере без добавления коллагеназы, не отмечено

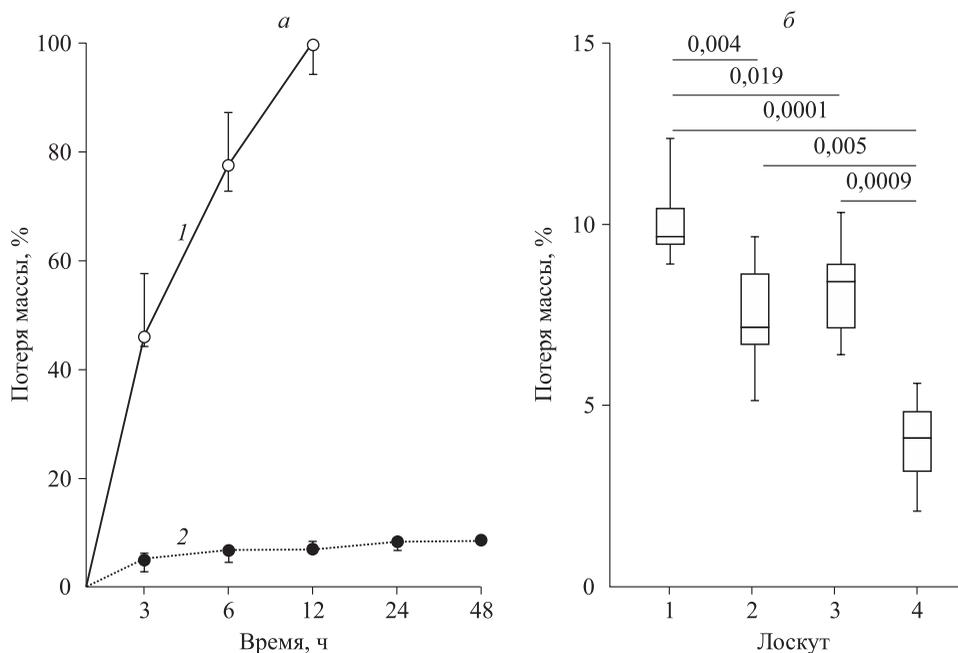


Рис. 1. Динамика потери массы фрагментов нативного (1) и эпоксиобработанного (2) бычьего перикарда при инкубации в растворе коллагеназы (а); потеря массы образцов, полученных из разных эпоксиобработанных ксеноперикардальных заплат, после 24-часовой экспозиции в растворе коллагеназы (сравнение по критерию Краскела – Уоллиса) (б)

Fig. 1. Dynamics of weight loss in native (1) and epoxy-treated (2) bovine pericardium samples during incubation with collagenase solution (а); weight loss of samples obtained from various epoxy-treated pericardial patches after 24-hour incubation with collagenase solution (comparison by the Kruskal – Wallis criterion) (б)

потери массы на любом временном отрезке. В свою очередь фрагменты нестабилизированного материала при нахождении в буфере теряли около 10 % массы в каждой точке (для обеих контрольных групп данные не показаны). Любопытно, что четыре отдельные эпоксиобработанные ксеноперикардальные заплатки, протестированные на потерю массы при 24-часовой экспозиции в растворе коллагеназы, показали значительную вариабельность в отношении склонности к ферментной деградации (рис.1, б), кратность различий в потере массы между наиболее и наименее чувствительным к протеолизу лоскутами составила около 2. Наблюдаемая картина, скорее всего, обусловлена индивидуальными особенностями животных-доноров.

Полученные значения потери массы для эпоксиобработанного ксеноперикарда при инкубировании в бактериальной коллагеназе оказались сопоставимы с аналогичным показателем перикарда, сшитого глутаровым альдегидом (образцы последнего также теряют менее 10 % массы при обработке указанным ферментом) [6, 7]. Впрочем, эти данные противоречат результатам других научных коллективов, которыми выявлена меньшая устойчивость эпоксиобработанных тканей к расщеплению в коллагеназе по сравнению с консервированными глутаровым альдегидом [6, 8]. В частности, И.Ю. Журавлева и соавт. отмечают, что после 24-часовой экспозиции в коллагеназе сшитый ДЭЭ ксеноперикард теряет до 30 % массы [6]. Объяснить это несоответствие может как изменчивость характеристик разных перикардальных лоскутов, так и отличия в технологии их

стабилизации. Если в предыдущих исследованиях авторы выполняли консервацию биоматериала ДЭЭ в лабораторных условиях самостоятельно, то исследуемые нами образцы были изготовлены промышленным способом.

Для тестирования механических свойств мы использовали фрагменты перикарда, вырубленные из одной заплатки и разделенные на контрольную и экспериментальную группы. Полученные данные демонстрируют, что при инкубировании в коллагеназе наблюдается снижение предела прочности образцов, тогда как достоверных различий в упругодеформативных свойствах между группами не выявлено (рис. 2).

Инкубирование образцов эпоксиобработанного бычьего перикарда в кальцифицирующем растворе позволило сделать два вывода. Во-первых, как и в случае с чувствительностью к ферментной деградации, фрагменты разных перикардальных заплаток заметно различаются по устойчивости к кальцификации (рис. 3, а). Во-вторых, ферментная обработка способствует большему (в 1,4–2,3 раза) накоплению кальция в биоматериале независимо от его изначальной склонности к минерализации (рис. 3, б). При объединении данных по четырем исследуемым заплаткам кратность различий в содержании кальция между интактными и инкубированными в коллагеназе фрагментами составила 1,6 раза (8,61 [6,58–9,81; 4,78–14,53] мг кальция/г ткани в контроле и 13,41 [10,58–17,27; 7,76–28,41] мг кальция/г ткани в экспериментальной группе, $p = 0,0001$). Таким образом, нами впервые показано, что ферментная деградация коллагена может являться фактором, усиливаю-

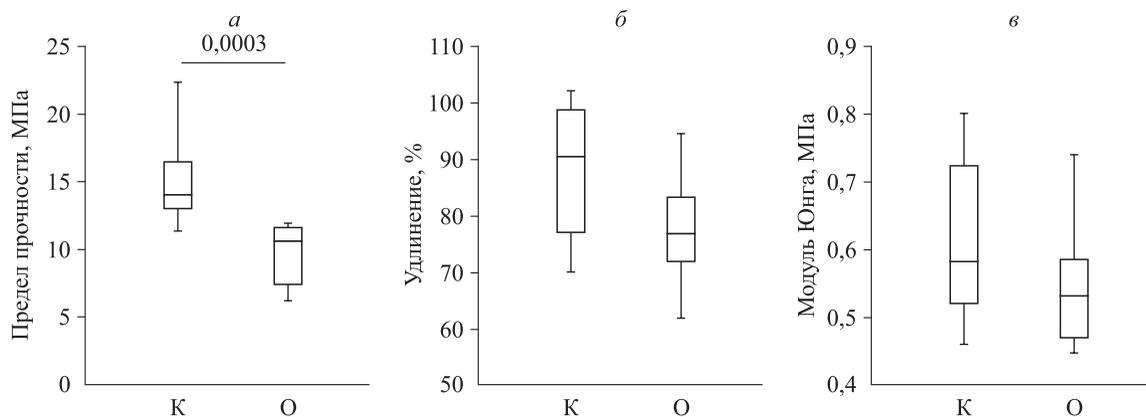


Рис. 2. Оценка механических свойств образцов эпоксиобработанного бычьего перикарда – предел прочности (а), удлинение (б) и модуль Юнга (в); К – контрольная группа (интактный перикард), О – экспериментальная группа (перикард после 24-часовой экспозиции в растворе коллагеназы)

Fig. 2. Assessment of mechanical properties of epoxy-treated bovine pericardium samples – tensile strength (a), elongation (б) and Young's modulus (в); К – control group (intact pericardium), О – study group (pericardium after 24-hour incubation with collagenase solution)

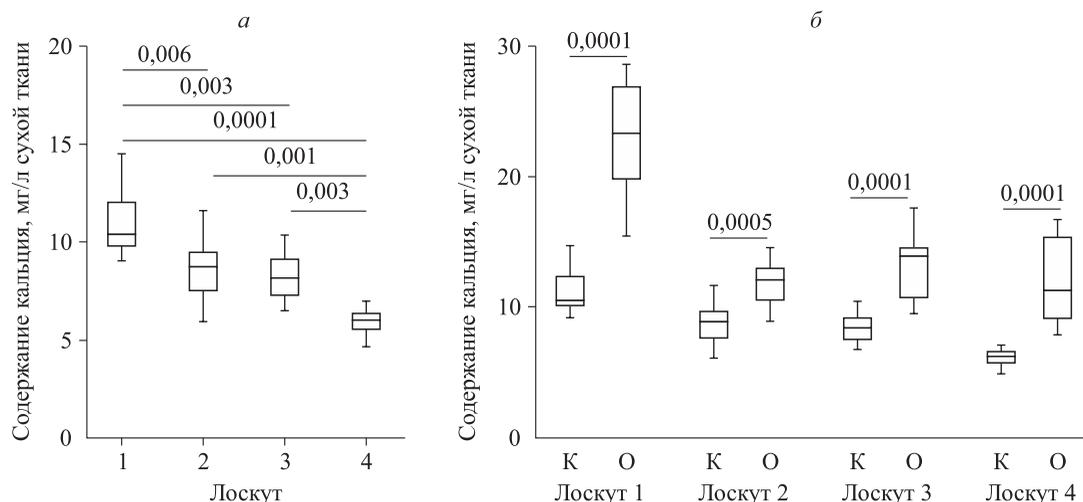


Рис. 3. Содержание кальция в образцах, полученных из разных эпоксиобработанных ксеноперикардальных заплат, после трех недель инкубирования в кальцинирующем растворе: во фрагментах, не контактировавших с коллагеназой (сравнение по критерию Краскела – Уоллиса) (а), в интактных (К) и обработанных коллагеназой образцах (О) (сравнение по U-критерию Манна – Уитни) (б)

Fig. 3. Calcium content in samples obtained from various epoxy-treated xenopericardial patches after 3 weeks of incubation with calcification solution: in samples that were not incubated with collagenase (comparison by the Kruskal – Wallis criterion) (a), in intact (K) and collagenase-treated samples (O) (comparison by the Mann – Whitney U-test)

щим кальцификацию эпоксиобработанного бычьего перикарда.

Помимо прочего, особый интерес представляет выявленная нами вариабельность в устойчивости ксеноперикардальных заплат к протеолизу и отложению кальция. Отчасти она объясняет неравномерность развития дегенеративных изменений (разрывов и кальцификации) в створках клинически используемых ксеноперикардальных БП [9]. Так, створчатый аппарат последних изготавливают из отдельных фрагментов перикарда, которые могут быть получены от разных животных или вырезаны из разных участков перикардальной сумки. В связи с этим створки одного БП, по-видимому, обладают неодинаковыми характеристиками, и поэтому им свойственны разные темпы кальцификации [9]. Впрочем, эта гипотеза требует дополнительной экспериментальной проверки.

Заключение

Эпоксиобработанный бычий перикард устойчив, но не инертен к ферментной деградации. Его инкубирование в бактериальной коллагеназе вызывает заметную потерю массы и ухудшение прочностных свойств, а также приводит к усилению кальцификации *in vitro*. Результаты исследования позволяют предположить, что на-

копление коллагенолитических ферментов в биоматериале может являться важным механизмом развития дегенеративных изменений, связанных как с кальцификацией, так и разрывами створок БП. Требуется дополнительные исследования с рекомбинантными ферментами человека для воспроизведения физиологичной модели ферментной деградации БП.

Список литературы / References

1. Barbarash L., Rutkovskaya N., Barbarash O., Odarenko Y., Stasev A., Uchasova E. Prosthetic heart valve selection in women of childbearing age with acquired heart disease: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2016;10:51. doi: 10.1186/s13256-016-0821-y
2. Cote N., Pibarot P., Clavel M.A. Incidence, risk factors, clinical impact, and management of bioprosthesis structural valve degeneration. *Curr. Opin. Cardiol.* 2017;32(2):123–129. doi: 10.1097/HCO.0000000000000372
3. Marro M., Kossar A.P., Xue Y., Frasca A., Levy R.J., Ferrari G. Noncalcific mechanisms of bioprosthesis structural valve degeneration. *J. Am. Heart Assoc.* 2021;10(3):e018921. doi: 10.1161/JAHA.120.018921
4. 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., Mukha-

mediarov R.A., ... Kutikhin A.G. Proteolytic degradation is a major contributor to bioprosthetic heart valve failure. *J. Am. Heart Assoc.* 2023;12(1):e028215. doi: 10.1161/JAHA.122.028215

5. Shetty R., Pibarot P., Audet A., Janvier R., Dagenais F., Perron J., Couture C., Voisine P., Després J.P., Mathieu P. Lipid-mediated inflammation and degeneration of bioprosthetic heart valves. *Eur. J. Clin. Invest.* 2009;39(6):471–480. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02132.x

6. Zhuravleva I.Yu., 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. Biol. Appl.* 2021;118:111473. doi: 10.1016/j.msec.2020.111473

7. 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):2097–2102. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.11.045

8. Sung H.W., Chen W.Y., Tsai C.C., Hsu H.L. *In vitro* study of enzymatic degradation of biological tissues fixed by glutaraldehyde or epoxy compound. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 1997;8(8):587–600. doi: 10.1163/156856297x00191

9. Ovcharenko E.A., Klyshnikov K.U., Glushkova T.V., Batranin A.V., Rezvova M.A., Kudryavtseva Y.A., Barbarash L.S. Evaluation of a failed heart valve bioprosthesis using microcomputed tomography. *Sovremennyye tekhnologii v meditsine = Modern Technologies in Medicine.* 2017;9(3):15–22. doi: 10.17691/stm2017.9.3.02

Сведения об авторах:

Костюнин Александр Евгеньевич, к.б.н., ORCID: 0000-0001-6099-0315, e-mail: rhabdophis_tigrina@mail.ru

Глушкова Татьяна Владимировна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-4890-0393, e-mail: bio.tvg@mail.ru

Акентьева Татьяна Николаевна, ORCID: 0000-0002-0033-9376, e-mail: t.akentyeva@mail.ru

Борисова Наталья Николаевна, ORCID: 0009-0004-1138-9653, e-mail: brsvnn99@gmail.com

Клышников Кирилл Юрьевич, к.м.н., ORCID: 0000-0003-3211-1250, e-mail: klyshnikovk@gmail.com

Онищенко Павел Сергеевич, ORCID: 0000-0003-2404-2873, e-mail: onis.pavel@gmail.com

Клюева Анастасия Александровна, ORCID: 0009-0008-8957-5041, e-mail: kaiketsu@mail.ru

Овчаренко Евгений Андреевич, к.т.н., ORCID: 0000-0001-7477-3979, e-mail: ov.eugene@gmail.com

Information about the authors:

Alexandr E. Kostyunin, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-6099-0315,

e-mail: rhabdophis_tigrina@mail.ru

Tatyana V. Glushkova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-4890-0393, e-mail: bio.tvg@mail.ru

Tatyana N. Akentyeva, ORCID: 0000-0002-0033-9376, e-mail: t.akentyeva@mail.ru

Natalya N. Borisova, ORCID: 0009-0004-1138-9653, e-mail: brsvnn99@gmail.com

Kirill Yu. Klyshnikov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3211-1250, e-mail: klyshnikovk@gmail.com

Pavel S. Onishchenko, ORCID: 0000-0003-2404-2873, e-mail: onis.pavel@gmail.com

Anastasia A. Klyueva, ORCID 0009- 0008-8957-5041, e-mail: kaiketsu@mail.ru

Evgeniy A. Ovcharenko, candidate of technical sciences, ORCID: 0000-0001-7477-3979, e-mail: ov.eugene@gmail.com

Поступила в редакцию 27.01.2025

После доработки 03.02.2025

Принята к публикации 03.05.2025

Received 27.01.2025

Revision received 03.02.2025

Accepted 03.05.2025