

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА НА КСЕНОГЕННЫЕ ТКАНИ КЛАПАНОВ И ЗАПЛАТ СЕРДЦА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Шабалдин А.В., Блинова А.В., Евтушенко А.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
г. Кемерово, Россия

Резюме. Глобальное исследование показывает, что клапанная болезнь сердца до настоящего времени занимает одно из ведущих мест в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, являясь одной из значимых причин развития сердечной недостаточности, в том числе среди трудоспособного населения. Ксеногенные ткани широко используются в кардиохирургии для изготовления биологических протезов клапанов сердца, а также для сосудистых и внутрисердечных заплат. Современные методики химической обработки ксеногенной ткани, направленные на устранение ее иммуногенности, полностью не удаляют ксеноантигены с ткани. Считается, что остаточные углеводные антигены животных являются триггером иммунного ответа на ксеноткани. В то же время дискуссия о роли иммунного ответа на ксеногенные антигены в индукции воспаления, дисфункции и кальцификации клапанных структур сердца продолжается. Целью настоящего обзора явилось обобщение данных научных исследований, посвященных иммунному реагированию на ксеногенные ткани, и поиску путей преодоления иммунного конфликта. Модификация перикарда крупных животных различными методами не удаляет углеводные эпитопы внеклеточного матрикса и мембран клеток, которые распознаются предрасположенными антителами класса М и G. Высокодинамичное функционирование ксеногенных биологических протезов увеличивает их антигенность за счет уменьшения первичной сшивки внеклеточного матрикса и активации альтернативного пути комплемента с адсорбцией на ксеногенной ткани компонента комплемента iC3b, как опсонина для микро- и макрофагов. Воспалительные эндотипы индивидуумов определяются генетически детерминированным повышенным синтезом тех или иных про- и противовоспалительных цитокинов. В частности, для ревматической болезни сердца, как основы формирования патологии нативного митрального клапана сердца, характерно повышение TNF α , IFN γ и IL-6. Все эти цитокины могут быть целями для биологической терапии, направленной на ограничение конституционального воспалительного эндотипа. OMICS-технологии, примененные для различных вариантов деградации биологических ксеногенных протезов клапанов сердца с учетом их имплантации и широким клиническим обследованием пациен-

Адрес для переписки:

Шабалдин Андрей Владимирович
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
комплексных проблем сердечно-сосудистых
заболеваний»
650002, Россия, г. Кемерово,
бульвар имени акад. Л.С. Барбараша, 6.
Тел.: 8 (903) 907-51-97.
E-mail: weit2007@yandex.ru

Address for correspondence:

Andrey V. Shabaldin
Research Institute for Complex Issues
of Cardiovascular Diseases
6 Acad. Barbarash Blvd
Kemerovo
650002 Russian Federation
Phone: +7 (903) 907-51-97.
E-mail: weit2007@yandex.ru

Образец цитирования:

А.В. Шабалдин, А.В. Блинова, А.В. Евтушенко
«Особенности иммунного ответа на ксеногенные
ткани клапанов и заплат сердца: обзор литературы»
// Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 6.
С. 1181-1194. doi: 10.15789/1563-0625-FOI-3159
© Шабалдин А.В. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.V. Shabaldin, A.V. Blinova, A.V. Evtushenko "Features
of immune response to xenogeneic tissues of cardiac valves
and patches: Review of literature", *Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2025, Vol. 27, no. 6,
pp. 1181-1194.
doi: 10.15789/1563-0625-FOI-3159
© Shabaldin A.V. et al., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-FOI-3159

тов, могут открыть новые варианты иммуновоспалительных эндотипов, приводящих к дисфункции биопротезов, с одной стороны, и выявления таргетных молекул, через которые можно ингибировать антиксеногенный иммунный ответ.

Ключевые слова: иммунный ответ, бычий перикард, свиной перикард, ксеногенная ткань, сердечные клапаны, эндотипы воспаления, клинические фенотипы, биомаркеры, TAVI, α -gal, активация комплемента, биопротезы клапанов сердца, ревматическая болезнь сердца

FEATURES OF IMMUNE RESPONSE TO XENOGENEIC TISSUES OF CARDIAC VALVES AND PATCHES: REVIEW OF LITERATURE

Shabaldin A.V., Blinova A.V., Evtushenko A.V.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Abstract. Global studies show that valvular heart disease still takes one of the leading places in the structure of mortality from cardiovascular diseases, being among the major causes of heart failure, including those among the employed population. Xenogeneic tissues are widely used in cardiac surgery, both in biological prosthetic heart valves, and as vascular and intracardiac patches. Modern chemical methods of xenogeneic tissue treatment aimed at elimination of its immunogenicity but they do not, however, completely remove xenoantigens from the tissues. The residual carbohydrate antigens are thought to be a trigger of immune response against the animal xenotissues. At the same time, the role of immune response to xenogeneic antigens for induction of inflammation, valve dysfunction, and calcification are under discussion. The aim of this review was to summarize the research data on immune response to xenogeneic tissue implanted into the heart, and to find tools of preventing this immune conflict. Modification of pericardium of large animals by various methods does not entirely remove carbohydrate epitopes from extracellular matrix and cell membranes, which are recognized by pre-existing antibodies of M and G classes. The highly dynamic functioning of xenogeneic biological prostheses increases their antigenicity by reducing the primary cross-linking of extracellular matrix and activating the alternative complement pathway associated with adsorption iC3b complement component on xenogeneic tissue, serving as an opsonin for micro- and macrophages. The inflammatory endotypes of individual patients may be genetically determined by increased synthesis of certain cytokines. In particular, rheumatic heart disease, as a basis for the disorders of mitral heart valves, is characterized by an increase in TNF α , IFN γ and IL-6. Any of these cytokines may be targets for biological therapies aimed at limiting the constitutional inflammatory endotype. The OMICs technologies applied to various studies of biological degradation of xenogeneic heart valve prostheses, their implantation, and wide clinical examination of patients, may help us to find novel variants of immune-inflammatory endotypes leading to dysfunction of bioprostheses, and to identify target molecules for potential inhibition of anti-xenogeneic immune response.

Keywords: immune response, pericardium, bovine, porcine, xenogeneic tissue, heart valves, inflammatory endotypes, clinical phenotypes, biomarkers, TAVI, α -gal, complement activation, heart valves, bioprostheses, rheumatic heart disease

Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда № 25-25-20041 «Иммуногенность биологических протезов клапанов сердца различных модификаций», <https://rscf.ru/project/25-25-20041/>.

Введение

Клинически клапанный порок сердца определяется как любое общее структурное заболевание сердца с нарушением функции сердца и

нарушением однонаправленного кровотока во время сердечного цикла [61]. Совокупность симптомов и синдромов, в основе которых лежит поражение сердечных клапанов, принято называть клапанной болезнью сердца (КБС). В прошлом, поскольку типичной причиной заболеваний клапанов сердца считался ревматизм, ревматическая болезнь сердца (РБС) была основным финансовым бременем систем здравоохранения в развивающихся странах [32]. Вместе с тем в последнее

столетие произошло существенное снижение случаев РБС в развитых странах [32]. Недавние исследования показали, что в 2017 г. и к 2050 году пожилое население (лица в возрасте ≥ 60 лет) по оценкам увеличится с 962,3 до 2080,5 миллионов человек во всем мире. В условиях старения населения и в результате глобального экономического роста число случаев неревматической КБС (НР КБС) будет увеличиваться, особенно среди пожилых людей, и создается управленческое и экономическое бремя во всем мире. В 2017 году было проведено исследование глобального бремени болезней с целью предоставить наиболее полные, последовательные, прозрачные и актуальные оценки, сводные показатели здоровья по 359 заболеваниям и травмам человека, включая РБС и НР КБС на макро- и мезоуровне в географических масштабах [27]. Данное глобальное исследование показывает, что клапанная болезнь сердца и до настоящего времени занимает одно из ведущих мест в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, являясь вместе с тем и одной из ведущих причин развития сердечной недостаточности, в том числе и среди трудоспособного населения.

Ксеногенные ткани широко используются в кардиохирургии как в биологических протезах клапанов сердца, так и в сосудистых и внутрисердечных заплатках [4, 22, 49]. Накоплен огромный опыт использования различных тканей (синтетических, ксеногенных и аллогенных) для конструирования протезов клапанов сердца, а также сердечных и сосудистых заплат, как с позиции их гемодинамической эффективности, так и биологической совместимостью с сердцем и сосудами реципиента [41]. Необходимо отметить широкое использование ксеноперикарда свиней для створок протезов клапанов сердца, а также для внутрисердечных и сосудистых заплат. О роли иммунной системы (ее врожденного и адаптивного звена) реципиента в развитии дисфункции протезов клапанов сердца за счет их кальцификации и разрушения, а также в реполяризации внутрисердечных и сосудистых заплат, многократно обсуждалось в мировой кардиохирургии [17].

Известно, что более половины биологических протезов клапанов сердца с используемым для створок ксеноперикардом свиней перестают эффективно функционировать за счет выраженной недостаточности и регургитации уже через 10 лет [1]. Эти состояния требуют повторного репротезирования клапанов сердца. Функционирование сосудистых и внутрисердечных заплат, выполненных из ксеноперикарда свиней или крупнорогатого скота, продолжается более

длительно, и у взрослых пациентов, как правило, не требуется их замены [5]. С этих позиций, дисфункции биологических протезов клапанов сердца с ксеноперикардом свиней или крупнорогатого скота связывают, в большей степени, с особенностями гемодинамики в области клапанов и кальциевым метаболизмом. В то же время роль различных видов иммунного реагирования на ксеногенные ткани протезов клапанов сердца продолжает изучаться, в том числе с позиции конституционально обусловленных воспалительных эндотипов индивидуумов, а также методов преодоления иммунной несовместимости. Так, постулат о том, что отсутствие ксеногенных клеток является основой отсутствия иммуногенности имплантированной ткани, является ошибочным, так как клеточность и антигенность не всегда совпадают. Именно различные виды иммунного ответа (клеточно-опосредованного, гуморального, а также с участием лимфоидных клеток врожденного иммунитета) могут являться значимой причиной в развитии дисфункции и кальцификации биологических протезов клапанов сердца [17].

Исходя из этого, **целью настоящего обзора** явилось обобщение данных научных исследований, посвященных иммунному реагированию на ксеногенные ткани, имплантированные в сердце, и поиску путей преодоления этого иммунного конфликта.

Материалы и методы

Для выполнения поставленной цели проведен анализ современной литературы, посвященной проблеме иммунного ответа на ксеногенные ткани, имплантированные в сердце и в магистральные сосуды, а также роль воспалительных эндотипов и фенотипов в усилении патогенного эффекта врожденного иммунитета в отношении имплантированного объекта. Кроме того, проанализированы исследования по возможному применению биологической таргетной терапии после протезирования клапанов сердца. Для поиска источников информации были использованы следующие ключевые слова: immune response; bovine pericardium; xenogenic tissue; heart valves; vascular patches; surgical repair, inflammatory endotypes, clinical phenotypes, biomarkers, TAVI, alpha Gal, NETosis, complement activation, bioprosthetic heart valves, MitraClip, ST2, rheumatic heart disease – а также их сочетания. Основные сайты, через которые проводился поиск: <https://scholar.google.ru> и <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Результаты и обсуждение

Особенности иммунного ответа на ксеногенные ткани

Иммунные реакции на ксеногенные биологические протезы клапанов сердца, по-видимому, могут быть первично активированы гуморальными и клеточными звеньями врожденного иммунитета. Так, ряд авторов указывает на существование у всех людей естественных антител к антигену α -^{1,3}-galactose (α -gal) [17, 25, 47]. Эти антитела, преимущественно класса М, формируются под воздействием антигенов индигенной микрофлоры желудочно-кишечного тракта, по аналогии с изогемагглютинидами α - и β -эритроцитарной системы АВО. Доказано, что удельный вес этих антител среди всех естественных антител класса М может достигать 8%, а для класса G — 2%. Естественные антитела к антигену α -gal могут быть первичными молекулами, участвующими в эффекторной реакции против ксеногенной ткани [43]. В перикарде животных (свинья, бык) этот антиген образуется за счет постраницационной модификации гликолипидов и гликопротеинов, как в мембране клеток, так и во внеклеточном матриксе (ВКМ) [68]. И хотя в первично децеллюляризованном и сшитом глутаровым альдегидом или другим консервативом (ди- и пентаэпоксидами) ксеноперикарде, предназначенного для протезирования, данный антиген с помощью иммуногистохимического анализа не обнаруживается, вполне вероятно, что при длительном динамическом функционировании створок протеза клапана сердца данный этот эпитоп начинает проявляться [3, 33]. Соответственно, циркулирующие естественные антитела как класса М, так и G будут взаимодействовать с α -gal-детерминантами, с последующей активацией комплемента и развитием локальных воспалительных реакций. Именно высокая динамичность створок протезов клапанов сердца является значимым фактором в активации иммунных реакций, чего не происходит при имплантации внутрисердечных и сосудистых заплат из ксеноперикарда. Так, первично обработанные глутаровым альдегидом ксеноперикарды свиной не экспрессируют эпитопы молекул α -gal. В то же время они обладают значительной остаточной иммуногенностью. Это свойство может быть связано с воздействием повторяющегося биомеханического стресса, которому подвергаются все биопротезы, что приводит к растрескиванию химического «щита» глутаральдегида. Важно отметить, что децеллюляризованные, фиксированные глутаровым альдегидом клапаны сердца свиной не считаются ксенотрансплантатами. В то

же время иммунный ответ на медицинские изделия из этого материала может быть специфически направлен к двум свиным белкам, альбумину и коллагену α -1 (VI) [16]. Некоторые авторы отмечают, что вегетарианская диета может уменьшить количество преобладающих антител к α -gal [16, 17].

Возвращаясь к роли естественных или существующих антител, как первичных иммунных молекул, взаимодействующих к антигенам ксеноперикарда, надо остановиться на других углеводных остатках гликолипидов и гликопротеинов ВКМ. Так, еще одним из важных углеводных остатков, участвующих в гуморальном антиксенотрансплантатном ответе, является N-гликолилинейраминная кислота (Neu5Gc), гидроксильная форма Neu5Ac. В организме человека нет фермента CMP-Neu5Ac-гидроксилазы (СМАГ), который катализирует превращение Neu5Ac в Neu5Gc; поэтому считается, что данный гаптен поступает к людям через пищу и в определенных условиях на него индуцируются антитела, преимущественно класса G [36].

Антигенность конструкций ксенотрансплантатов, в первую очередь свиных и бычьих, тщательно исследовалась. Как уже отмечалось, наиболее примечательным является эпитоп α -gal, состоящий из димера 1,3- α -gal, связанного с N-ацетилглюкозаминном, который аналогичен структуре антигенов группы крови В у людей. Он экспрессируется у млекопитающих, не являющихся приматами, и синтезируется α -1,3-галактозилтрансферазой (GGTA1), отсутствующей у человека и приматов Старого света. Можно создать модели животных конгенно-резистентных по GGTA1 (GGTA1-KP) в попытке снизить экспрессию α -gala. Однако в отсутствие GGTA1 другой фермент (синтаза iGb3) приводит к выработке низких уровней альфагалового эпитопа, что подрывает иммунологическую пользу, полученную от использования животных GGTA1-KP [25, 29, 60]. Экспрессию α -gal с помощью вестерн-блоттинга оценивали на эндотелии клапана свиной, эндотелии аорты и эндотелии вен человека и обнаруживали только на эндотелии клапана свиной [24].

Присутствие эпитопа α -gal на свиных клапанах исследовали с помощью иммуноферментного анализа для количественного определения антител класса М против α -gal. Контрольной группой были пациенты, перенесшие изолированное аортокоронарное шунтирование и изолированное протезирование митрального клапана механической конструкцией. Показано, что имплантация свиного биопротеза индуцировала специфичный

против ксенотрансплантата иммунный ответ, который может избирательно оказывать цитотоксическое действие на клетки, несущие α -gal [24]. Также было описано присутствие эпитопа α -gal на коммерчески доступных свиных биопротезах [35]. Те же авторы продемонстрировали, что этот эпитоп можно удалить с помощью протокола децеллюляризации. Они определили, что α -gal взаимодействует с естественными предварительно сформированными антителами IgG, активируя классический путь комплемента у людей. Анализ на α -gal проводился в коммерчески доступных ксеногенных тканевых клапанах сердца, фиксированных глутаровым альдегидом. Клапаны были разделены на бычьи и свиные, при этом все коммерчески доступные клапаны все же содержали α -gal, но значительно меньше, чем нативная бычья или свиная ткань [46]. Клапан Epic TM был единственным протестированным клапаном, который был полностью защищен от α -gal [17].

Помимо α -gal, в ксеногенной ткани существует несколько других антигенных эпитопов. Ткань свиного клапана от 20 животных использовали для выделения и структурной характеристики как неокислотных, так и кислых гликофинголипидов, отличных от α -gal. Структурно компоненты охарактеризованы методами тонкослойной хроматографии, жидкостной хромато-масс-спектрометрии и связывания моноклональных антител и лектинов. Было идентифицировано несколько неокислотных гликофинголипидов, включая лоботетраозилцерамид, пентаозилцерамид N-тип 2, фукозилганглиотетраозилцерамид и α -gal-3-неолактотетраозилцерамид. Кислые гликофинголипиды содержат как сульфатиды, так и ганглиозиды, и они все имеют важный антиген N-ацетилнейраминовою кислоту. Также была проведена иммунопротеомная идентификация ксеноантигенов бычьего перикарда, имплантированного кроликам. Эти исследователи идентифицировали 31 предполагаемый белковый антиген, включая различные структурные и функциональные типы белков как с клеточными, так и с матричными гликопротеинами. Очевидно, что на ксенотрансплантаты, фиксированные глутаровым альдегидом, возникают как гуморальные, так и клеточно-опосредованные иммунные ответы. Более того, очевидное удаление интактных клеток не гарантирует адекватного удаления ксеноантигенов. Таким образом, в настоящий момент акцент сместился с простой децеллюляризации на более сложное удаление антигена [9, 13, 15, 20, 26, 28].

Одна из потенциальных причин, по которой децеллюляризация сама по себе не устраняет

полностью ксенореактивный иммунный ответ, является устойчивый иммунный ответ к различным чужеродным белкам ВКМ ксеноперикарда. Следовательно, при удалении антигена или его маскировки должны учитываться как клеточные, так и антигены ВКМ. Важной вехой в понимании антигенности перикарда крупного рогатого скота может быть применение современных методов иммунопротеомного анализа с использованием комбинированной аффинной хроматографии для идентификации полученных новых антигенов. Особое внимание было уделено антигенности бычьего ВКМ, поскольку децеллюляризация оказалась плохим предиктором трансплант-специфического иммунного ответа реципиента *in vivo*. Этот подход идентифицировал 133 антигена, причем из всех субклеточных локализаций, включая 18 антигенов интегральных мембранных белков. Важно отметить, что предыдущие методы недостаточно учитывали высоколипофильные белки. Интересно, что на иммунный ответ, коагуляцию и воспаление приходится 10,5%, 6% и 3,8% от общего числа идентифицированных антигенов соответственно. По сравнению с процентом белков, связанных с этими процессами, в общем протеоме крупного рогатого скота, составляющим 4,3%, 0,2% и 1,5%, они явно перепредставлены. Это предполагает, что ксеногенный иммунный ответ тесно связан и сложно скоординирован с коагуляционным и воспалительным каскадами [17, 26]. Подобно α -gal, роль Neu5Gc широко исследовалась как важного ксеногенного антигенного эпитопа, способного стимулировать сильный специфический иммунный ответ. Экспрессию как α -gal, так и Neu5Gc на сердечных клапанах и перикарде свиней дикого типа (WT), GGTA1-KP и CМАГ-KP сравнивали с коммерчески доступными ксеногенными тканевыми сердечными клапанами для определения связывания человеческих антител с этими тканями. Были выявлены высокие уровни экспрессии α -gal и Neu5Gc на всех ксеногенных тканях сердечных клапанов, свежих или фиксированных. Интересно, что глутаральдегид-фиксация не изменила экспрессию α -gal или Neu5Gc [12]. После инкубации с сывороткой человека человеческие антитела класса М и G связывались со всеми ксеногенными тканевыми клапанами сердца и клапанами свиней дикого типа. Однако клапаны свиней GGTA1-KP и GGTA1-KP/СМАГ-KP показали значительно меньшее связывание с антителами IgM и IgG. Иммуногенность Neu5Gc на ксеногенных тканях сердечных клапанов также оценивалась посредством распознавания человеческим анти-Neu5Gc класса G. Уровни Neu5Gc различаются в зависимости от типа ткани: в сви-

ном и бычьим перикарде уровень экспрессии в 4 раза выше, чем в аортальном или легочном клапане свиньи [39]. Это представляет значительный интерес, учитывая, что подавляющее большинство коммерчески доступных ксеногенных тканевых сердечных клапанов состоят из перикарда ксеногенного происхождения. Кроме того, афинно-очищенные человеческие анти-Neu5Gc класса G показали высокую специфичность по отношению к Neu5Gc-гликанам, они прочно связывались со всеми протестированными коммерческими ксеногенными тканевыми сердечными клапанами, подтверждая иммуногенность антигена Neu5Gc. Хотя присутствие Neu5Gc в ксеногенной ткани клапана все еще обсуждается, но иммунофлуоресцентный анализ свидетельствует о присутствии Neu5Gc на коллагене аортального и легочного клапанов свиней, а также в перикарде свиньи. Кроме того, антитела против Neu5Gc могут образовывать иммунные комплексы с активацией классического пути каскадных реакций компонентов комплемента, что может способствовать формированию aberrантного воспаления на ксенотрансплантате [38, 54, 56].

Также изучалась роль циркулирующих антител, специфичных к ксенотрансплантату, в развитии ухудшения состояния клапана. Исследования иммунной кальцификации проводились на кроликах и коррелировали с анализом специфических антител. Часть свиной аорты была имплантирована двум группам кроликов, одна из которых получала иммунную сыворотку, а другая была наивной (контроль). Уровень кальция в тканях был повышен во всех образцах, обработанных иммунной сывороткой, по сравнению с контролем, что указывает на роль циркулирующих антител, специфичных к трансплантату, в развитии ухудшения состояния клапана [30].

Соответственно, дальнейшее воспаление может быть связано с активированными протеинами комплемента, а также появившимися стрессовыми молекулам за счет первичного повреждения ксеноперикарда естественными антителами, которые активируют клеточно-опосредованный врожденный иммунитет, в реакциях которого принимают участие не только микрофаги (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы) и макрофаги, но и лимфоидные клетки врожденного иммунитета (innate lymphoid cells, ILC). Необходимо отметить, что ILC включают в себя субпопуляцию хелперных лимфоцитов (ILC2), которые могут многократно усилить клеточно-опосредованный врожденный иммунитет [40]. Матриксные металлопротеазы (ММП-1 и ММП-8), секретируемые в основном макрофагами и нейтрофилами соответственно, усиливают деградацию коллагена с

его первичной неповрежденной фибриллярной формы. Эта первичная воспалительная реакция усиливается связыванием нейтрофилами компонентов комплемента через взаимодействия рецепторов CR2 и CR3 с инактивированной формой C3b (iC3b), а также через выше описанные естественные антитела класса M. Молекулы МНС класса I и II реципиента также могут участвовать в дальнейшем в презентации антигенов ксеноперикарда с активацией клеточного и гуморального звеньев адаптивного иммунитета. Следовательно, возможны 3 основных механизма иммунного ответа: через первичные антитела и классический путь активации комплемента, через взаимодействие макрофагов и микрофагов с ксеноперикардом, в том числе через iC3b, а также через адаптивный IgG или IgE-ответ после презентации антигенов с молекулой МНС II класса на макрофагах [17, 31].

Надо отметить, что макрофаги прикрепляются к областям клапана с низким потоком, в первую очередь в фиброзе, это взаимодействие приводит к деградации молекул, презентабельных на молекулах МНС класса II. Макрофаги также играют ключевую роль в пролиферации миоинтимы, реагируя на даже опорное кольцо из дакрона с активацией основного фактора роста фибробластов, хемоаттрактанта для фибробластов. Интересен тот факт, что у реципиентов ксеногенных биопротезов клапанов сердца выявляются специфические антитела (IgG-класса) против собственных антигенов HLA класса I, что указывает на активацию аутоиммунных реакций ксеногенными биологическими клапанами сердца. Кроме того, гликопротеины и гликопротеины ВКМ способны вызывать сильную и специфическую реакцию антител. Причем, если растворимые формы молекул реципиента МНС класса II, но не класса I, взаимодействуют с эпитопами молекул ВКМ, то иммунный ответ значительно усиливается, а развитие недостаточности клапана происходит быстрее, в том числе с 3-кратным увеличением кальцификации клапана [17].

Выше неоднократно акцентировалось внимание роли iC3b в привлечении микрофагов и макрофагов в имплантированный ксеноперикард. Так, в исследованиях *in vitro* было показано сильное отложение iC3b на децеллюляризованных сердечных клапанах свиней, инкубированных с плазмой человека, что в итоге приводило к усилению адгезии полиморфно-ядерных лейкоцитов [65]. Механизм этого отложения вполне вероятно связан с первичной активацией системы комплемента за счет естественных антител к антигенам ЕСМ (классический путь активации) или же за счет первичных взаимодействий спон-

танно образованной частицы C3b (альтернативный путь). В обоих случаях к этим иммунным комплексам привлекаются клетки врожденного иммунитета, которые на своей мембране несут регуляторные факторы, такие как сериновая протеаза, известная как фактор I, мембранный кофакторный белок (MCP), фактор H, и рецептор к комплементу (CR1). В результате взаимодействия этих регуляторных молекул с C3b происходит его расщепление до инактивированной формы iC3b, а также C3d и C3dg, которые не участвуют в активации комплемента, но распознаются рецепторами комплемента CR3 и CR4 на фагоцитах и В-клетках, что усиливает топическое воспаление [11].

В то время как гуморальный иммунный ответ, связанный с антителами класса G, направленных против чужеродного антигена, в том числе α -gal, хорошо изучен, роль предсуществующей клеточной инфильтрации при индукции aberrантного воспаления остается недостаточно исследованной. С этой целью был проведен анализ типов клеток, в том числе стволовых и прогениторных, участвующих в иммунном ответе, в эксплантированных конструкциях ксенотрансплантатов, аномальных и нормальных клапанов человека. Было показано, что нормальные и аномальные клапаны и конструкции ксенотрансплантатов имеют различное клеточное микроокружение. Так, показано, что скопления CD117⁺ клеток, позже идентифицированных как тучные клетки, были обнаружены во всех группах наряду с небольшим количеством CD117⁺ клеток и толумидин-сине-негативных стволовых клеток у аномальных митральных клапанов сердца взрослого человека. Это позволяет предположить, что клетки-предшественники играют роль в поддержании и развитии хронического иммунного ответа на аномальное функционирование клапанов сердца [34].

Клиническую целесообразность использования иммунологически необработанных ксеногенных клапанов изучали с использованием легочного клапанного кондуита от свиньи к козе. Клапаны были эксплантированы через 12 месяцев, и клетки хозяина постепенно заменяли клетки ксенотрансплантата с удалением донорских клеток путем пикноза и кариолиза, что указывает на потенциал самовосстановления ксенотрансплантатов. Важно отметить, что виды свиней и коз обладают антигенами α -gal и Neu5Gc и, следовательно, не являются дискордантными по этим эпитопам. Таким образом, результаты этого исследования следует интерпретировать с осторожностью в отношении контекста иммунных ответов на ксенотрансплантированные

ткани. Однако оптимизм следует умерить, поскольку промежуточные результаты применения ксенотрансплантатных клапанных кондуитов показали, что до 20% случаев требовали повторной операции из-за отказа кондуита, основной причиной которого был его стеноз [50].

Исследование формирования сенсibilизации к антигенам α -gal и Neu5Gc особо актуально для современной транскатетерной имплантации клапанов сердца, в частности в аортальный клапан (технология TAVI – transcatheter aortic valve implantation; транскатетерная имплантация аортального клапана). Так, промежуточные иммунологические исследования биосовместимости по α -gal биологических протезов клапанов сердца для TAVI отсутствуют. Было проведено исследование, направленное на оценку α -Gal-специфического антителозависимого и антителонезависимого иммунного ответа через 3 месяца после имплантации TAVI. В это проспективное наблюдение было включено 27 пациентов с тяжелым стенозом аортального клапана, перенесших TAVI, и 10 пациентов с тяжелой регургитацией митрального клапана, получавших транскатетерную процедуру MitraClip (Abbott Laboratories, Abbott Park, Иллинойс, США). Образцы крови были взяты до и через 90 дней после лечения. В сыворотке крови анализировались с помощью иммуноферментного анализа концентрации α -gal специфического иммуноглобулина (Ig) G и его подклассов, IgE, фактора комплемента 3a, цитруллинированного H3 (специфичного для NETоза), а также маркеров системного воспаления (TNF α , IFN γ , IL-33). Было получено, что через три месяца после TAVI значительно повышались концентрации в сыворотке α -gal специфического IgG3, фактора комплемента фактора C3a (анафилатоксин), уровни цитруллинированного H3 и растворимого TNF α ($p = 0,002$, $p = 0,001$; $p = 0,025$ и $p = 0,039$ соответственно). Сенсibilизация к α -gal через специфические IgE-антитела наблюдалась у 55% всех пациентов после TAVI. Авторы делают заключение, что TAVI вызывает среднесрочный специфический гуморальный иммунный ответ против α -gal и вызывает неспецифическое гуморальное воспаление по сравнению с пациентами, перенесшими имплантацию MitraClip. Это наблюдение приведет к лучшему пониманию заболеваемости после вмешательства и долгосрочного нахождения биопротезов и указывает на необходимость осторожности при разработке стратегий имплантации для более молодых пациентов [66].

Влияние Т-клеток на ксенотрансплантат было дополнительно изучено путем оценки субпопуляций Т-клеток периферической крови реципиентов долговременно функционирующей

ксеногенной ткани и механических протезов сердечного клапана. Было исследовано несколько типов Т-клеток, включая наивные Т-лимфоциты, имеющие маркеры центральной и эффекторной памяти, а также терминальной дифференцировки. Количество центральных клеток памяти и наивных клеток было уменьшено, в то время как количество терминально дифференцированных эффекторных клеток было увеличено с измененным составом подмножеств Т-клеток в группе механических клапанов. Это указывает на развитие уникальной и специфической воспалительной реакции тканей как на механические, так и на ксеногенные тканевые протезы клапанов сердца [14].

Модификация антигенов ксенотрансплантата

Учитывая развитие аберрантного воспаления, индуцированное клеточным и гуморальным звеньями врожденного и адаптивного иммунитета, было предпринято несколько попыток видоизменить антигенность ксеноперикарда. К ним относятся протоколы сохранения, эмодификация эпитопа и децеллюляризация ксеногенной ткани. Изучено влияние ксеногенных иммунных ответов на гистопатологические изменения трансплантатов аортального клапана и влияние методов консервации. Активная децеллюляризация перикардов животных приводит к выраженным разрывам эластических волокон, образованию большого количества микротромбов и более раннее разрушение створок клапана. Сравнивая криоконсервированные и свежие ксенотрансплантаты выявили, что криоконсервированные трансплантаты сохраняли больше фибробластов, чем свежие трансплантаты через 1 месяц, обеспечивая улучшение долговечности. В то же время криоконсервированные ксенотрансплантаты имели повышенную инфильтрацию Т-клеток, что указывало на активацию клеточно-опосредованных иммунных реакций. Напротив, другие исследователи обнаружили сохранение жизнеспособности клеток и меньшее количество дегенеративных изменений при использовании протокола хранения в свежем виде по сравнению с ксенотрансплантатами, хранившимися в замороженном состоянии. Оценены модулирующие эффекты безледной криоконсервации (ИКК) ксеногенных матриц створок клапанов сердца без децеллюляризации на адаптивный иммунный ответ человека *in vitro*. Клапаны, сохраненные через ИКК, продемонстрировали снижение пролиферации Т-клеток, снижение экспрессии интерферона гамма, фактора TNF α и IL-10. Следовательно, протокол ИКК может быть подходящим методом или этапом обработки перикарда

животных для смягчения активации адаптивной иммунной системы [37, 44, 45, 59, 62].

Модификация антигенных эпитопов была предпринята путем ферментативного расщепления эпитопов, а также создания генетически модифицированных животных.

Одной из первых мишеней, учитывая продемонстрированную иммуногенность, является α -gal. Рекомбинантная α -галактозидаза-А человека может удалять эпитоп α -gal из аортального клапана свиньи и ткани перикарда. Эффективность обработки α -галактозидазой по разложению основных ксенореактивных антигенов на клапанах сердца свиней, с использованием масс-спектрометрии, выявила расщепление α -gal на 6-8% площади поверхности ксеногенной ткани. После этого воздействия эпитоп α -gal не был обнаружен. При использовании просвечивающей электронной микроскопии не наблюдалось различий в механических свойствах ксеноперикардов, обработанных и необработанных α -галактозидазой-А. Это говорит о том, что этот фермент может эффективно удалять эпитоп α -gal и не влияет на биомеханические свойства будущего биологического протеза [19, 51].

Сообщалось о поколении искусственно модифицированных свиней, лишенных как GGTA1, так и СМАН. Это оказало благотворное влияние на снижение, но не устранение связывания и цитотоксичности человеческих антител, направленных на клетки свиньи. Однако непредвиденные последствия удаления GGTA1 и СМАН могут сместить метаболизм сахара в сторону экспрессии *de novo*, ранее не существовавших гликоконъюгатов. Недавно новая β -1,4-N-ацетилгалактозамилтрансфераза, ответственная за синтез редкого SD-антигена группы крови, была вовлечена в отторжение сердечных ксенотрансплантатов свиней со значительной индукцией не- α -gal-антител [18, 48].

Многие полагают, что специфические к углеводным эпитопам клеточных мембран и ВКМ IgG/IgM, а также гранулоцитарно-активирующий иммунный ответ со вторичной дистрофической кальцификацией может быть причиной недостаточности ксеногенных тканевых клапанов сердца; между тем другие исследователи полагают, что это связано с химическими процессами (свободные альдегидные группы с фосфолипидами в качестве очага кальцификации). Пытаясь провести различие между этими теориями, авторы обрабатывали бычий перикард, фиксированный глутаральдегидом, тремя различными способами: 10%-ной лимонной кислотой, 10%-ной лимонной кислотой с альдегиддегидрогеназой и физической плазмой, а также титановым нанопо-

крытием. Только нанопокрывание титаном снижало иммунологический ответ на бычий перикард, фиксированный глутаральдегидом, значительно уменьшая отложения iC3b и активацию лейкоцитов грануло-моноцитарного ряда, что позволяет предположить, что перекрестное сшивание глутаральдегидом не делает ксенотрансплантат полностью иммунопривилегированным.

Воспалительные эндотипы как основа для персонализированной таргетной иммунобиологической терапии при протезировании клапанов сердца

Этот раздел посвящен реципиенту и его конституциональным иммунным особенностям. Прежде всего необходимо отметить, что формирование первичных дисфункций клапанов сердца происходит за счет ревматического воспаления, дисплазии соединительной ткани, а также возрастных дегенеративных изменений в сердце, в том числе обусловленных мультифокальным атеросклерозом [1, 2]. В настоящий момент в мировых исследованиях, посвященных хроническим заболеваниям человека, на первый план выступают метаболические и иммунные эндотипы, как проявления генетически закрепленных реакций организма человека. Для каждого индивидуума характерен свой супергеном (функционирование и взаимодействие генетических составляющих аутогенома, микробиома, виroma и паразитома), который детерминирует метаболические, обменные и иммунные реакции, изменяющиеся в онтогенезе, а интегративным проявлением этих взаимодействующих реакций являются фенотипические характеристики индивидуумов (генотип определяет эндотип, а последний — фенотип). Именно с этих позиций необходимо рассматривать и реципиентов биологических протезов клапанов сердца. Для поиска патобиологических эндотипов различных заболеваний используются транскриптомные, протеомные и метаболомные платформы, а также обширные наборы клинических данных [63].

Остановимся на иммунных или воспалительных эндотипах, о которых достаточно широко ведутся дискуссии при хронических асептических иммуновоспалительных заболеваниях респираторного тракта, кожи, а также при системных аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваниях [42]. Ревматическая болезнь сердца является инфекционно-аллергическим заболеванием, формирующимся по воспалительным эндотипам [67] и являющимся первичной доминирующей патологией клапанов сердца. Именно ревматическая болезнь является причиной поражения митрального клапана сердца с последующим его протезированием [1]. Исследования полиморфных вариантов генов, детерминирующих синтез

провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, при ревматической болезни сердца показал, что имеют место положительные ассоциации с минорными гомозиготными генотипами полиморфных вариантов генов *IL10*, *IL12* и *CRP*, что указывает на значимую роль иммуногенетического фактора в формировании ревматической болезни сердца (РБС) [8]. Кроме того, ряд проведенных исследований свидетельствуют об ассоциации гена *IL10* с риском развития РБС, однако имеющиеся исследования имеют ограничения, а полученные результаты достаточно противоречивы. Так, исследователи из Индии показали, что развитие РБС у населения Южной Индии ассоциировано с генотипом А/А гена *IL17A* (rs2275913), а вариантами генов, кодирующих *TNF α* , *IFN γ* , *IL-10* и *IL-23R*, значимых взаимосвязей не показали [10, 52]. Кроме того, продемонстрировано, что варианты rs1800871, rs1800872 и rs1800896 гена *IL10* ассоциированы с риском развития РБС у пациентов из Саудовской Аравии [53]. Исследователями из Пакистана не выявлено статистически значимых различий в частоте встречаемости генотипов варианта rs1800896 гена *IL10* у пациентов с РБС [6].

В ранее проведенном исследовании мы установили, что генотипы генов *IL1RA* и *IL4* являются рисковыми в отношении развития хронической РБС [7]. У пациентов с тяжелым течением РБС уставлено увеличение концентрации воспалительных цитокинов (*IL-6*) *TNF α* , *IL-10* и *IL-4*) в сыворотке крови [23]. Сравнение уровней цитокинов (*CCL11*, *CCL2*, *CCL3*, *CCL4*, *CCL5*, *CXCL10*, *CXCL8*, *FGF*, *G-CSF*, *GM-CSF*, *VEGF*, *PDGF-BB*, *IFN-GAMA*, *IL-10*, *IL-12*, *IL-13*, *IL-15*, *IL-17*, *IL-1 β* , *IL-1ra*, *IL-2*, *IL-4*, *IL-5*, *IL-6*, *IL-7*, *IL-9* и *TNF α*) в сыворотке пациентов с латентным и клиническим РБС показало их статистически значимое увеличение у пациентов с клиническим РБС. Данным коллективом авторов также установлено, что гены *IL2* и *IL4* ассоциированы с клиническим РБС. Логистический анализ показал, что наилучшим предиктивным потенциалом обладали цитокины *IL-1ra*, *IL-4* и *IL-8* [64]. Исследования непосредственно иссеченных клапанов сердца при хирургическом вмешательстве демонстрируют, что клапанные структуры характеризуются повышенным уровнем фактора некроза опухоли (*TNF α*), интерферона гамма (*IFN γ*), а также низким уровнем интерлейкина-4 [21]. Современные методы исследований, такие как масс-спектрометрия, определяющая протеомный профиль образцов, позволили выявить ряд белковых маркеров (адипонектин, компонент комплемента *C7*, фибулин-1, фиколин-3 и квисцинсульфгидрилоксидаза-1), которые по-

казали наибольшую статистическую значимость и площадь под ROC-кривой [57]. Эти исследования указывают на значимость цитокинов как основных молекул, определяющих смешанный иммуновоспалительный эндотип РБС.

С этих позиций имплантированный ксеногенный биопротез клапана сердца (например, в митральной позиции) остается в микроокружении с высокой аутовоспалительной активностью, в том числе за счет повышенного синтеза $TNF\alpha$ и $IFN\gamma$. С учетом выше сказанного о динамическом проявлении антигенных эпитопов, с которыми могут взаимодействовать предсуществующие антитела, можно предположить каскад реакций как по активации классического пути комплемента, так и по вовлечению в процесс Т-цитотоксических лимфоцитов и натуральных киллерных лимфоцитов, а также макрофагов. Этот процесс будет пролонгированным во времени, но в конце концов приведет к дегенерации биологического протеза и провоспалительной кальцификации. В современной литературе, посвященной болезням сердца, все чаще и чаще озвучивается мысль о необходимости разработки иммунобиологической таргетной терапии направленной на ингибирование иммунного асептического воспаления. Одной из приоритетных молекул для этой терапии выступает ИЛ-6, как ключевой цитокин с плейотропным эффектом, направленным на регуляцию воспаления, коагуляции и кальцификации [55]. Высокий уровень данного цитокина также был ассоциирован с клинически значимой формой РБС [64]. Кроме того, таргетными молекулами могут выступить $TNF\alpha$ и ИЛ-1 β , о которых также достаточно часто сообщается с позиции

новых методов лечения заболеваний сердца и мультифокального атеросклероза [55, 58].

OMICS-технологии, примененные для различных вариантов деградации биологических ксеногенных протезов клапанов сердца с учетом их имплантации и широким клиническим обследованием пациентов, могут открыть новые варианты иммуновоспалительных эндотипов, приводящих к дисфункции биопротезов, с одной стороны, и выявления таргетных молекул, через которые можно ингибировать антиксеногенный иммунный ответ, с другой стороны.

Заключение

Модификация перикарда крупных животных различными методами не удаляет углеводные эпитопы внеклеточного матрикса и мембран клеток, которые распознаются предсуществующими антителами класса М и G.

Высокодинамичное функционирование ксеногенных биологических протезов увеличивает их антигенность за счет уменьшения первичной сшивки внеклеточного матрикса и активации альтернативного пути комплемента с адсорбцией на ксеногенной ткани компонента комплемента iC3b, как опсонина для микро- и макрофагов.

Воспалительные эндотипы индивидуумов определяются генетически детерминированным повышенным синтезом тех или иных цитокинов. В частности, для ревматической болезни сердца, как основы формирования патологии нативного митрального клапана сердца, характерно повышение $TNF\alpha$, $IFN\gamma$ и ИЛ-6. Все эти цитокины могут быть целями для биологической терапии, направленной на ограничение конституционального воспалительного эндотипа.

Список литературы / References

1. Барбараш Л.С., Рогулина Н.В., Рутковская Н.В., Овчаренко Е.А. Механизмы развития дисфункций биологических протезов клапанов сердца // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний, 2018. Т. 7, № 2. С. 10-24. [Barbarash L.S., Rogulina N.V., Rutkovskaya N.V., Ovcharenko E.A. Mechanisms underlying bioprosthetic heart valve dysfunctions. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy = Complex Issues of Cardiovascular Diseases*, 2018, Vol. 7, no. 2, pp. 10-24. (In Russ.)]
2. Глушкова Т.В., Овчаренко Е.А., Рогулина Н.В., Клышников К.Ю., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С. Дисфункции эпоксиобработанных биопротезов клапанов сердца // Кардиология, 2019. Т. 59, № 10. С. 49-59. [Glushkova T.V., Ovcharenko E.A., Rogulina N.V., Klyshnikov K.Yu., Kudryavtseva Yu.A., Barbarash L.S. Disfunktsii epoksiobrabotannykh bioprotezov klapanov serdtsa. *Kardiologiya = Kardiologiya*, 2019, Vol. 59, no. 10, pp. 49-59. (In Russ.)]
3. Журавлева И.Ю., Карпова Е.В., Опарина Л.А., Кабос Н., Ксенофонтов А.Л., Журавлева А.С., Ничай Н.Р., Богачев-Прокофьев А.В., Трофимов Б.А., Караськов А.М. Ксеноперикард, консервированный ди- и пентаэпоксидами: молекулярные механизмы сшивки и механические свойства биоматериала // Патология кровообращения и кардиохирургия, 2018. Т. 22, № 3. С. 56-68. [Zhuravleva I.Yu., Karpova E.V., Oparina L.A., Cabos N., Ksenofontov A.L., Zhuravleva A.S., Nichay N.R., Bogachev-Prokophiev A.V., Trofimov B.A., Karaskov A.M. Bioprosthetic xenopericardium preserved with di- and penta-epoxy compounds:

molecular cross-linking mechanisms, surface features and mechanical properties. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*, 2018, Vol. 22, no. 3, pp. 56-68. (In Russ.)]

4. Мухамадияров Р.А., Рутковская Н.В., Мильто И.В., Сидорова О.Д., Барбараш Л.С. Клеточный состав эксплантированных биопротезов клапанов сердца при инфекционном эндокардите // Архив патологии, 2019. Т. 81, № 6. С. 16-23. [Mukhamadiyarov R.A., Rutkovskaya N.V., Milto I.V., Sidopova O.D., Barbarash L.S. The cellular composition of explanted bioprosthetic heart valves in infective endocarditis. *Arkhiv patologii = Russian Journal of Archive of Pathology*, 2019, Vol. 81, no. 6, pp. 16-23. (In Russ.)]

5. Мухамадияров Р.А., Халивопуло И.К., Евтушенко А.В., Ляпин А.А., Кутихин А.Г. 11-летняя эффективность ксеноперикардальной заплаты «КемПериплас-Нео» для пластики легочной артерии при радикальной коррекции тетрады Фалло // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского, 2023. Т. 11, № 4. С. 145-154. [Mukhamadiyarov R.A., Khalivopulo I.K., Evtushenko A.V., Lyapin A.A., Kutikhin A.G. 11-year efficacy of xenopericardial KemPeriplas-Neo patch for the repair of pulmonary trunk during total surgical repair of tetralogy of Fallot. *Clinical and Experimental Surgery. Zhurnal imeni akademika B. V. Petrovskogo = Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*, 2023, Vol. 11, no. 4, pp. 145-154. (In Russ.)]

6. Петров В.С., Смирнова Е.А. Роль полиморфизма генов ADRB1 у исследуемых с хронической ревматической болезнью сердца // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины, 2019. Т. 27, № 6. С. 962-966. [Petrov V.S., Smirnova E.A. The role of ADRB1 genes polymorphism in examined patients with chronic rheumatic heart disease. *Problemy sotsialnoy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny = Problems of Social Hygiene and History of Medicine*, 2019, Vol. 27, no. 6, pp. 962-966. (In Russ.)]

7. Понасенко А.В., Головкин А.С., Шабалдин А.В., Цепочкина А.В. Особенности распределения частот интронных полиморфизмов IL1-ra^{VNTR} и IL-4^{VNTR} при ревматических пороках митрального клапана сердца у европеоидов сибиряков // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 2. С. 151-158. [Ponosenko A.V., Golovkin A.S., Shabaldin A.V., Tserokina A.V. Frequency distribution of intronic polymorphisms of IL1-ra^{VNTR} and IL-4^{VNTR} in rheumatic mitral valve disease in caucasian population of Siberia. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, Vol. 17, no. 2, pp. 151-158 (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2015-2-151-158.

8. Синецкая А.В., Хуторная М.В., Синецкий М.Ю., Хрячкова О.Н., Асанов М.А., Понасенко А.В. Полиморфизм генов воспалительного ответа в патогенезе ревматической болезни сердца // Российский кардиологический журнал, 2022. Т. 27, № 10. С. 27-31. [Sinitckaya A.V., Khutornaya M.V., Sinitckiy M.Yu., Khryachkova O.N., Asanov M.A., Ponosenko A.V. Polymorphism of inflammatory system genes in the pathogenesis of rheumatic heart disease. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*, 2022, Vol. 27, no. 10, pp. 27-31. (In Russ.)]

9. Aamodt J.M., Grainger D.W. Extracellular matrix-based biomaterial scaffolds and the host response. *Biomaterials*, 2016, Vol. 86, pp. 68-82.

10. Abdallah A.M., Alnuzha A., Al-Mazroea A.H., Eldardear A.E., AlSamman A.Y., Almohammadi Y., Al-Harbi K.M. IL10 Promoter Polymorphisms are Associated with Rheumatic Heart Disease in Saudi Arabian Patients. *Pediatr. Cardiol.*, 2016, Vol. 37, no. 1, pp. 99-105.

11. Abul K.A., Andrew H.L., Shiv P. Cellular and Molecular Immunology. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015. 535 p.

12. Amon R., Reuven E.M., Leviatan Ben-Arye S., Padler-Karavani V. Glycans in immune recognition and response. *Carbohydr. Res.*, 2014, Vol. 389, pp. 115-122.

13. Badylak S.F., Gilbert T.W. Immune response to biologic scaffold materials. *Semin Immunol.*, 2008, Vol. 20, no. 2, pp. 109-116.

14. Barbarash L., Kudryavtsev I., Rutkovskaya N., Golovkin A. T cell response in patients with implanted biological and mechanical prosthetic heart valves. *Mediators Inflamm.*, Vol. 2016, no. 2016, 1937564. doi: 10.1155/2016/1937564.

15. Barone A., Benktander J., Teneberg S., Breimer M.E. Characterization of acid and non-acid glycosphingolipids of porcine heart valve cusps as potential immune targets in biological heart valve grafts. *Xenotransplantation*, 2014, Vol. 21, no. 6, pp. 510-522.

16. Böer U., Buettner F.F.R., Schridde A., Klingenberg M., Sarikouch S., Haverich A., Wilhelmi M. Antibody formation towards porcine tissue in patients implanted with crosslinked heart valves is directed to antigenic tissue proteins and αGal epitopes and is reduced in healthy vegetarian subjects. *Xenotransplantation*, 2017, Vol. 24, no. 2. doi: 10.1111/xen.12288.

17. Bozso S.J., El-Andari R., Al-Adra D., Moon M.C., Freed D.H., Nagendran J., Nagendran J. A review of the immune response stimulated by xenogenic tissue heart valves. *Scand. J. Immunol.*, 2021, Vol. 93, no. 4, e13018. doi: 10.1111/sji.13018.

18. Byrne G.W., Du Z., Stalboerger P., Kogelberg H., McGregor C.G. Cloning and expression of porcine β1,4 N-acetylgalactosaminyl transferase encoding a new xenoreactive antigen. *Xenotransplantation*, 2014, Vol. 21, no. 6, pp. 543-554.

19. Choi S., Jeong H., Lim H., Park S.S., Kim S.H., Kim Y.J. Elimination of alpha-gal xenoreactive epitope: alpha-galactosidase treatment of porcine heart valves. *J. Heart Valve Dis.*, 2012, Vol. 21, pp. 387-397.
20. Chung L., Maestas D.R., Housseau F., Elisseeff J.H. Key players in the immune response to biomaterial scaffolds for regenerative medicine. *Adv Drug Deliv Rev.*, 2017, Vol. 114, no. 184-192.
21. Diamantino Soares A.C., Araújo Passos L.S., Sable C., Beaton A., Ribeiro V.T., Gollob K.J., Dutra W.O., Nunes M.C.P. Circulating cytokines predict severity of rheumatic heart disease. *Int. J. Cardiol.*, 2019, Vol. 289, pp. 107-109.
22. Dignan R., O'Brien M., Hogan P., Thornton A., Fowler K., Byrne D., Stephens F., Harrocks S. Aortic valve allograft structural deterioration is associated with a subset of antibodies to human leukocyte antigens. *J. Heart Valve Dis.*, 2003, Vol. 12, no. 3, pp. 382-391.
23. Faé K.C., Palacios S.A., Nogueira L.G., Oshiro S.E., Demarchi L.M., Bilate A.M., Pomerantzeff P.M., Brandão C., Thomaz P.G., dos Reis M., Sampaio R., Tanaka A.C., Cunha-Neto E., Kalil J., Guilherme L. CXCL9/Mig mediates T cells recruitment to valvular tissue lesions of chronic rheumatic heart disease patients. *Inflammation*, 2013, Vol. 36, no. 4, pp. 800-811.
24. Farivar R.S., Filsoufi F., Adams D.H. Mechanisms of Gal(alpha)1-3Gal(beta)1-4GlcNAc-R (alphaGal) expression on porcine valve endothelial cells. *J. Thorac Cardiovasc. Surg.*, 2003, Vol. 125, no. 2, pp. 306-314
25. Galili U. The α -Gal epitope (Gal α 1-3Gal β 1-4GlcNAc-R) in xenotransplantation. *Biochimie*, 2001, Vol. 83, no. 7, pp. 557-563.
26. Gates K.V., Dalgliesh A.J., Griffiths L.G. Antigenicity of bovine pericardium determined by a novel immunoproteomic approach. *Sci. Rep.*, 2017, Vol. 7, no. 1, 2446. doi: 10.1038/s41598-017-02719-8.
27. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 2018, Vol. 392, no. 10159, pp. 1789-1858.
28. Griffiths L.G., Choe L.H., Reardon K.F., Dow S.W., Christopher Orton E. Immunoproteomic identification of bovine pericardium xenoantigens. *Biomaterials*, 2008, Vol. 29, no. 26, pp. 3514-3520.
29. Huai G., Qi P., Yang H., Wang Y. Characteristics of α -Gal epitope, anti-Gal antibody, α 1,3 galactosyltransferase and its clinical exploitation (Review). *Int. J. Mol. Med.*, 2016, Vol. 37, no. 1, pp. 11-20.
30. Human P., Zilla P. Characterization of the immune response to valve bioprostheses and its role in primary tissue failure. *Ann. Thorac. Surg.*, 2001, Vol. 71, no. 5 Suppl., pp. S385-S388.
31. Human P., Zilla P. Inflammatory and immune processes: the neglected villain of bioprosthetic degeneration? *J. Long Term Eff. Med. Implants*, 2001, Vol. 11, pp. 199-220.
32. Iung B., Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can. J. Cardiol.*, 2014, Vol. 30, no. 9, pp. 962-970.
33. Jana S., Tefft B.J., Spoon D.B., Simari R.D. Corrigendum to "Scaffolds for tissue engineering of cardiac valves" [Acta Biomater. 10 (2014) 2877-2893]. *Acta Biomater.*, 2015, Vol. 27, 305. doi: 10.1016/j.actbio.2015.06.029.
34. Kim W.G., Sung K., Seo J.W. Time-related histopathologic analyses of immunologically untreated porcine valved conduits implanted in a porcine-to-goat model. *Artif. Organs*, 2007, Vol. 31, no. 2, pp. 105-113.
35. Konakci K.Z., Bohle B., Blumer R., Hoetzenecker W., Roth G., Moser B., Boltz-Nitulescu G., Gorlitzer M., Klepetko W., Wolner E., Ankersmit H.J. Alpha-Gal on bioprostheses: xenograft immune response in cardiac surgery. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2005, Vol. 35, no. 1, pp. 17-23.
36. Kooner A.S., Yu H., Chen X.I. Synthesis of N-glycolylneuraminic acid (Neu5Gc) and its glycosides. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 2004. doi: 10.3389/fimmu.2019.02004.
37. Kosuga T. The effect of allogeneic or xenogeneic immune responses and preservation techniques on transplanted aortic valve grafts. *Kurume Med. J.*, 2000, Vol. 47, no. 1, pp. 13-23.
38. Lee W., Hara H., Cooper D.K.C., Manji R.A. Expression of NeuGc on pig heart valves. *Xenotransplantation*, 2015, Vol. 22, no. 2, pp. 153-154.
39. 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, Vol. 23, no. 5, pp. 370-380.
40. Maggi L., Capone M., Mazzoni A., Liotta F., Cosmi L., Annunziato F. Plasticity and regulatory mechanisms of human ILC2 functions. *Immunol. Lett.*, 2020, Vol. 227, pp. 109-116.
41. Manji R.A., Lee W., Cooper D.K.C. Xenograft bioprosthetic heart valves: Past, present and future. *Int J Surg.*, 2015, Vol. 23, Pt B, pp. 280-284.
42. Matson S.M., Demoruelle M.K., Castro M. Airway Disease in Rheumatoid Arthritis. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2022, Vol. 19, no. 3, pp. 343-352.
43. McMorro I.M., Comrack C.A., Sachs D.H., DerSimonian H. Heterogeneity of human anti-pig natural antibodies cross-reactive with the Gal(alpha1,3)Galactose epitope. *Transplantation*, 1997, Vol. 64, no. 3, pp. 501-510.

44. Nagasaka S., Taniguchi S., Nakayama Y., Sakaguchi H., Nishizaki K., Naito H., Morioka H. In vivo study of the effects of cryopreservation on heart valve xenotransplantation. *Cardiovasc. Pathol.*, 2005, Vol. 14, no. 2, pp. 70-79.
45. Nagasaka S., Taniguchi S., Nakayama Y., Ueda T., Sakaguchi H., Nishizaki K., Naito H. Possibility of xenotransplantation with a cryopreserved porcine heart valve in a canine model. *Transplant. Proc.*, 2000, Vol. 32, no. 7, pp. 2417-2419.
46. Naso F., Gandaglia A., Bottio T., Tarzia V., Nottle M.B., d'Apice A.J., Cowan P.J., Cozzi E., Galli C., Lagutina I., Lazzari G., Iop L., Spina M., Gerosa G. First quantification of alpha-Gal epitope in current glutaraldehyde-fixed heart valve bioprostheses. *Xenotransplantation*, 2013, Vol. 20, no. 4, pp. 252-261.
47. Naso F., Gandaglia A., Iop L., Spina M., Gerosa G. Alpha-Gal detectors in xenotransplantation research: a word of caution. *Xenotransplantation*, 2012, Vol. 19, no. 4, pp. 215-220.
48. Niemann H., Petersen B. The production of multi-transgenic pigs: update and perspectives for xenotransplantation. *Transgenic Res.*, 2016, Vol. 25, no. 3, pp. 361-374.
49. O'Keefe K.L., Cohle S.D., McNamara J.E., Hooker R.L. Jr. Early catastrophic stentless valve failure secondary to possible immune reaction. *Ann. Thorac Surg.*, 2011, Vol. 91, no. 4, pp. 1269-1272.
50. Ozkan S., Akay T.H., Gultekin B., Sezgin A., Tokel K., Aslamaci S. Xenograft transplantation in congenital cardiac surgery at Baskent University: midterm results. *Transplant. Proc.*, 2007, Vol. 39, no. 4, pp. 1250-1254.
51. Park S., Kim W.H., Choi S.Y., Kim Y.J. Removal of alpha-Gal epitopes from porcine aortic valve and pericardium using recombinant human alpha galactosidase A. *J. Korean Med. Sci.*, 2009, Vol. 24, no. 6, pp. 1126-1131.
52. Poomarimuthu M., Elango S., Solomon P.R., Soundarapandian S., Mariakuttikan J. Lack of Association between TNF- α , IFN- γ , IL-10 gene polymorphisms and rheumatic heart disease in South Indian population. *Fetal Pediatr. Pathol.*, 2018, Vol. 37, no. 5, pp. 309-318.
53. Rehman S., Akhtar N., Saba N., Munir S., Ahmed W., Mohyuddin A., Khanum A. Study on the association of TNF- α (-308), IL-6(-174), IL-10(-1082) and IL-1Ra(VNTR) gene polymorphisms with rheumatic heart disease in Pakistani patients. *Cytokine*, 2013, Vol. 61, no. 2, pp. 527-531.
54. Reuven E.M., Leviatan Ben-Arye S., Marshanski T., Breimer M.E., Yu H., Fellah-Hebia I., Roussel J.C., Costa C., Galiñanes M., Mañez R., Le Tourneau T., Soullillou J.P., Cozzi E., Chen X., Padler-Karavani V. Characterization of immunogenic Neu5Gc in bioprosthetic heart valves. *Xenotransplantation*, 2016, Vol. 23, no. 5, pp. 381-392.
55. Ridker P.M., Rane M. Interleukin-6 signaling and anti-interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease. *Circ. Res.*, 2021, Vol. 128, no. 11, pp. 1728-1746.
56. Salama A., Evanno G., Harb J., Soullillou J.P. Potential deleterious role of anti-Neu5Gc antibodies in xenotransplantation. *Xenotransplantation*, 2015, Vol. 22, no. 2, pp. 85-94.
57. Salie M.T., Yang J., Ramirez Medina C.R., Zühlke L.J., Chishala C., Ntsekhe M., Gitura B., Ogendo S., Okello E., Lwabi P., Musuku J., Mtaja A., Hugo-Hamman C., El-Sayed A., Damasceno A., Mocumbi A., Bode-Thomas F., Yilgwan C., Amusa G.A., Nkereuwem E., Shaboodien G., Da Silva R., Lee D.C.H., Frain S., Geifman N., Whetton A.D., Keavney B., Engel M.E.; RHDGen Network Consortium. Data-independent acquisition mass spectrometry in severe rheumatic heart disease (RHD) identifies a proteomic signature showing ongoing inflammation and effectively classifying RHD cases. *Clin. Proteomics*, 2022, Vol. 19, no. 1, 7. doi: 10.1186/s12014-022-09345-1.
58. Samuel M., Tardif J.C., Bouabdallaoui N., Khairy P., Dubé M.P., Blondeau L., Guertin M.C. Colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Can. J. Cardiol.*, 2021, Vol. 37, no. 5, pp. 776-785.
59. Seifert M., Bayrak A., Stolk M., Souidi N., Schneider M., Stock U.A., Brockbank K.G. Xeno-immunogenicity of icefree cryopreserved porcine leaflets. *J. Surg. Res.*, 2015, Vol. 193, no. 2, pp. 933-941.
60. Sharma A., Naziruddin B., Cui C., Martin M.J., Xu H., Wan H., Lei Y., Harrison C., Yin J., Okabe J., Mathews C., Stark A., Adams C.S., Houtz J., Wiseman B.S., Byrne G.W., Logan J.S. Pig cells that lack the gene for alpha1-3 galactosyltransferase express low levels of the gal antigen. *Transplantation*, 2003, Vol. 75, no. 4, pp. 430-436.
61. Song F., Liu F.Z., Liang Y.F., Tse G., Li X., Liao H.T., Chen J.Y. Clinical, sonographic characteristics and long-term prognosis of valvular heart disease in elderly patients. *J. Geriatr. Cardiol.*, 2019, Vol. 16, no. 1, pp. 33-41.
62. Sung K., Kim W.G., Seo J.W. Immunologically untreated fresh xenograft implantation in a pig-to-goat model. *Artif. Organs.*, 2008, Vol. 32, no. 10, pp. 810-815.
63. Tarn J.R., Lendrem D.W., Isaacs J.D. In search of pathobiological endotypes: a systems approach to early rheumatoid arthritis. *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 2020, Vol. 16, no. 6, pp. 621-630.
64. Tormin J.P.A.S., Nascimento B.R., Sable C.A., da Silva J.L.P., Brandao-de-Resende C., Rocha L.P.C., Pinto C.H.R., Neves E.G.A., Macedo F.V.B., Fraga C.L., Oliveira K.K.B., Diamantino A.C., Ribeiro A.L.P., Beaton A.Z., Nunes M.C.P., Dutra W.O.; PROVAR (Programa de Rastreamento da VALvopatia Reumática) investigators. Cytokine gene functional polymorphisms and phenotypic expression as predictors of evolution from latent to clinical rheumatic heart disease. *Cytokine*, 2021, Vol. 138, 155370. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155370.

65. Vadori M., Cozzi E. The immunological barriers to xenotransplantation. *Tissue Antigens*, 2015, Vol. 86, no. 4, pp. 239-253.
66. Veraar, C., Koschutnik, M., Nitsche, C., Laggner M., Polak D., Bohle B., Mangold A., Moser B., Mascherbauer J., Ankersmit H.J. Inflammatory immune response in recipients of transcatheter aortic valves. *JTCVS Open*, 2021, Vol. 6, pp. 85-96.
67. Wang L., Luqmani R., Udalova I.A. The role of neutrophils in rheumatic disease-associated vascular inflammation. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2022, Vol. 18, no. 3, pp. 158-170.
68. Wood K.J., Goto R. Mechanisms of rejection: current perspectives. *Transplantation*, 2012, Vol. 93, no. 1, pp. 1-10.

Авторы:

Шабалдин А.В. — д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории пороков сердца отдела хирургии сердца и сосудов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Блинова А.В. — клинический ординатор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Евтушенко А.В. — д.м.н., заведующий лабораторией пороков сердца отдела хирургии сердца и сосудов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Authors:

Shabaldin A.V., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Leading Researcher, Laboratory of Heart Defects, Department of Heart and Vascular Surgery, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Blinova A.V., Clinical Resident, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Evtushenko A.V., PhD, MD (Medicine), Head, Laboratory of Heart Defects, Department of Heart and Vascular Surgery, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Поступила 13.12.2024
Отправлена на доработку 18.12.2024
Принята к печати 23.03.2025

Received 13.12.2024
Revision received 18.12.2024
Accepted 23.03.2025