

**ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА НА КСЕНОГЕННЫЕ  
ТКАНИ КЛАПАНОВ И ЗАПЛАТ СЕРДЦА (обзор литературы)**

Шабалдин А. В. <sup>1</sup>,  
Блинова А. В. <sup>1</sup>,  
Евтушенко А. В. <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

**FEATURES OF THE IMMUNE RESPONSE TO XENOGENIC TISSUES  
OF VALVES AND PATCHES OF THE HEART (literature review)**

Shabaldin A.V. <sup>a</sup>,  
Blinova A.V. <sup>a</sup>,  
Evtushenko A.V. <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex  
Issues of Cardiovascular Diseases.

## 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 преобладающими антителами класса М и G. Высоко динамичное 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-а, INF-g 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 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.

**Ключевые слова.** Иммунный ответ реакция; бычий и свиной перикард; ксеногенная ткань; сердечные клапаны; эндотипы воспаления, клинические фенотипы, биомаркеры, TAVI, альфа-Гал, активация комплемента, биопротезы клапанов сердца, ревматическая болезнь сердца.

### **Abstract**

A global study shows that valvular heart disease still occupies one of the leading places in the structure of mortality from cardiovascular diseases, being one of the leading causes of heart failure, including among the working population. Xenogeneic tissues are widely used in cardiac surgery, both in biological prosthetic heart valves and in vascular and intracardiac patches. Modern methods of chemical treatment of xenogenic tissue aimed at the eliminating of its immunogenicity do not completely remove xenoantigens from the tissue. It is suggested that residual animals' carbohydrate antigens are a trigger of immune response to xenotissues. At the same time, the role of the immune response to xenogeneic antigens in the induction of inflammation, valve dysfunction, and calcification are discussed.

**The aim** of this review was to summarize scientific research data on the immune response to xenogeneic tissue implanted in the heart and to find ways to overcome this immune conflict. Modification of the pericardium of large animals by various methods does not remove carbohydrate epitopes of the extracellular matrix and cell membranes, which are recognized by pre-existing antibodies of class M and G. The highly dynamic functioning of xenogeneic biological prostheses increases their antigenicity by reducing the primary cross-linking of the extracellular matrix and activating the alternative complement pathway with adsorption on xenogeneic tissue complement component iC3b, as an opsonin for micro- and macrophages. Inflammatory endotypes of individuals are determined by genetically determined increased synthesis of certain cytokines. In particular, rheumatic heart disease, as the basis for the formation of pathology of the native mitral heart valve, is characterized by an increase in TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  and IL-6. All of these cytokines may be targets for biological therapies aimed at limiting the constitutional inflammatory endotype. OMICS technologies applied to various options for biological xenogeneic heart valve prostheses degradation, taking into account their implantation and a wide clinical examination of patients, can help to find new variants of immune-inflammatory endotypes leading to dysfunction of bioprostheses and identify target molecules through which the antixenogeneic immune response can be inhibited.

**Keywords.** Immune response; bovine and porcine pericardium; xenogeneic tissue; heart valves; inflammatory endotypes, clinical phenotypes, biomarkers, TAVI, alpha-gal, complement activation, bioprosthetic heart valves, rheumatic heart disease.

## 1 Введение

Клинически клапанный порок сердца определяется как любое общее структурное заболевание сердца с нарушением функции сердца и нарушением однонаправленной кровотоков 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  $\geq 60$  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 создают 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 заплатах [4,22,49]. Накоплен крупнейший 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,

45 выполненных из ксеноперикарда свиней или крупнорогатого скота,  
46 продолжается более длительно и у взрослых пациентов, как правило, не  
47 требуется их замены [5]. С этих позиций, дисфункции биологических протезов  
48 клапанов сердца с ксеноперикардом свиней или крупнорогатого скота  
49 связывают, в большей степени, с особенностями гемодинамики в области  
50 клапанов и кальциевым метаболизмом. В тоже время роль различных видов  
51 иммунного реагирования на ксеногенные ткани протезов клапанов сердца  
52 продолжают изучаться, в том числе с позиции конституционально  
53 обусловленных воспалительных эндотипов индивидуумов, а также методов  
54 преодоления иммунной несовместимости. Так постулат о том, что отсутствие  
55 ксеногенных клеток является основой отсутствия иммуногенности  
56 имплантированной ткани, является ошибочным, так как клеточность и  
57 антигенность не всегда совпадают. Именно различные виды иммунного ответа  
58 (клеточно-опосредованного, гуморального, а также с участием лимфоидных  
59 клеток врожденного иммунитета) могут являться значимой причиной в  
60 развитии дисфункции и кальцификации биологических протезов клапанов  
61 сердца [17].

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

## 66 2 Материалы и методы

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

## 81 3 Результаты и обсуждения

### 82 Особенности иммунного ответа на ксеногенные ткани

83 Иммунные реакции на ксеногенные биологические протезы клапанов  
84 сердца, по- видимому, могут быть первично активированы гуморальными и  
85 клеточными звеньями врожденного иммунитета. Так, ряд авторов указывает  
86 на существование у всех людей естественных антител к антигену  $\alpha$ -<sup>1,3</sup>-galactose  
87 (alpha-gal) [17, 25, 47]. Эти антитела, преимущественно класса M,  
88 формируются под воздействием антигенов индигенной микрофлоры

89 желудочно-кишечного тракта, по аналогии с изогемагглютинидами альфа и  
90 бэта-эритроцитарной системы АВО. Доказано, что удельный вес этих антител  
91 среди всех естественных антител класса М может достигать 8%, а для класса  
92 G – 2%. Естественные антитела к антигену alpha-gal могут быть первичными  
93 молекулами, участвующими в эффекторной реакции против ксеногенной  
94 ткани [43]. В перикарде животных (свинья, бык) этот антиген образуется за  
95 счет пострасляционной модификации гликолипидов и гликопротеинов, как  
96 как в мембране клеток, так и во внеклеточном матриксе (ВКМ) [68]. И хотя в  
97 первично децеллюляризованном и сшитом глутаровым альдегидом или  
98 другим консерватором (ди и пентаэпоксидами) ксеноперикарде,  
99 предназначенного для протезирования, данный антиген с помощью  
100 иммуногистохимического анализа не обнаруживается, вполне вероятно, что  
101 при длительном динамическом функционировании створок протеза клапана  
102 сердца данный этот эпитоп начинает проявляться [3, 33]. Соответственно,  
103 циркулирующие естественные антитела, как класса М, так и G, будут  
104 взаимодействовать с alpha-gal детерминантами, с последующей активацией  
105 комплемента и развитием локальных воспалительных реакций. Именно  
106 высокая динамичность створок протезов клапанов сердца является значимым  
107 фактором в активации иммунных реакций, чего не происходит при  
108 имплантации внутрисердечных и сосудистых заплат из ксеноперикарда.  
109 Так, первично обработанные глутаровым альдегидом ксеноперикарды свиной  
110 не экспрессируют эпитопы молекул alpha-gal, в тоже время они обладают  
111 значительной остаточной иммуногенностью. Это свойство может быть  
112 связана с воздействием повторяющегося биомеханического стресса, которому  
113 подвергаются все биопротезы, что приводит к растрескиванию химического  
114 «щита» глутаральдегида. Важно отметить, что децеллюляризованные,  
115 фиксированные глутаровым альдегидом клапаны сердца свиной не считаются  
116 ксенотрансплантатами. В тоже время иммунный ответ на медицинские  
117 изделия из этого материала может быть специфически направлен к двум  
118 свиным белкам, альбумину и коллагену альфа-1 (VI) [16]. Некоторые авторы  
119 отмечают, что вегетарианская диета может уменьшить количество  
120 предсуществующих антител к alpha-gal [16, 17].

121 Возвращаясь к роли естественных или предсуществующих антител, как  
122 первичных иммунных молекул, взаимодействующих к антигенам  
123 ксеноперикарда, надо остановиться на других углеводных остатков  
124 гликолипидов и гликопротеинов ВКМ Так, еще одним из важных углеводных  
125 остатков, участвующим в гуморальном антиксенотрансплантатном ответе,  
126 является N-гликолилнейраминавая кислота (Neu5Gc), гидроксированная  
127 форма Neu5Ac. В организме человека нет фермента CMP-Neu5Ac-  
128 гидроксилазы (СМАГ), который катализирует превращение Neu5Ac в Neu5Gc;  
129 поэтому считается, что данный гаптен поступает к людям через пищу, и в  
130 определенных условиях на него индуцируются антитела, преимущественно  
131 класса G [36].

132 Антигенность конструкций ксенотрансплантатов, в первую очередь  
133 свиных и бычьих, тщательно исследовалась. Как уже отмечалось, наиболее  
134 примечательным является эпитоп alpha-gal, состоящий из димера 1,3-alpha-gal,  
135 связанного с N-ацетилглюкозамином, который аналогичен структуре  
136 антигенов группы крови В у людей. Он экспрессируется у млекопитающих, не  
137 являющихся приматами, и синтезируется альфа-1,3-галактозилтрансферазой  
138 (GGTA1), отсутствующего у человека и приматов старого света. Можно  
139 создать модели животных конгенно-резистентных по GGTA1 (GGTA1-KP) в  
140 попытке снизить экспрессию alpha-gala. Однако в отсутствие GGTA1 другой  
141 фермент (синтаза iGb3) приводит к выработке низких уровней альфагалового  
142 эпитопа, что подрывает иммунологическую пользу, полученную от  
143 использования животных GGTA1-KP [25, 29, 60]. Экспрессию alpha-gal с  
144 помощью вестерн-блоттинга оценивали на эндотелии клапана свиньи,  
145 эндотелии аорты и эндотелии вен человека и обнаруживали только на  
146 эндотелии клапана свиньи [24].

147 Присутствие эпитопа alpha-gal на свиных клапанах исследовали с  
148 помощью иммуноферментного анализа для количественного определения  
149 антител класса М против alpha-gal Контрольной группой были пациенты,  
150 перенесшие изолированное аортокоронарное шунтирование и изолированное  
151 протезирование митрального клапана механической конструкцией. Показано,  
152 что имплантация свиного биопротеза индуцировала специфичный против  
153 ксенотрансплантата иммунный ответ, который может избирательно оказывать  
154 цитотоксическое действие на клетки, несущие alpha-gal [24]. Также было  
155 описано присутствие эпитопа alpha-gal на коммерчески доступных свиных  
156 биопротезах [35]. Те же авторы продемонстрировали, что этот эпитоп можно  
157 удалить с помощью протокола децеллюляризации. Они определили, что alpha-  
158 gal взаимодействует с естественными предварительно сформированными  
159 антителами IgG, активируя классический путь комплемента у людей. Анализ  
160 на alpha-gal проводился в коммерчески доступных ксеногенных тканевых  
161 клапанах сердца, фиксированных глутаровым альдегидом. Клапаны были  
162 разделены на бычьи и свиные, при этом все коммерчески доступные клапаны  
163 все же содержали alpha-gala, но значительно меньше, чем нативная бычья или  
164 свиная ткань [46]. Клапан Epic TM был единственным протестированным  
165 клапаном, который был полностью защищен от alpha-gala [17].

166 Помимо alpha-gala, в ксеногенной ткани существует несколько других  
167 антигенных эпитопов. Ткань свиного клапана от 20 животных использовали  
168 для выделения и структурной характеристики как некислотных, так и кислых  
169 гликофинголипидов, отличных от alpha-gal. Структурно компоненты  
170 охарактеризованы методами тонкослойной хроматографии, жидкостной  
171 хромато-масс-спектрометрии и связывания моноклональных антител и  
172 лектинов. Было идентифицировано несколько некислотных  
173 гликофинголипидов, включая лоботетраозилцерамид, пентаозилерамид Н-  
174 тип 2, фукозилганглиотетраозилцерамид и alpha-gal-3-  
175 неолактотетраозилцерамид. Кислые гликофинголипиды содержат как

176 сульфатиды, так и ганглиозиды, и они все имеют важный антиген N-  
177 ацетилнейраминую кислоту. Также была проведена иммунопротеомная  
178 идентификация ксеноантигенов бычьего перикарда, имплантированного  
179 кроликам. Эти исследователи идентифицировали 31 предполагаемый  
180 белковый антиген, включая различные структурные и функциональные типы  
181 белков как с клеточными, так и с матричными гликопротеинами. Очевидно,  
182 что на ксенотрансплантаты, фиксированные глутаровым альдегидом,  
183 возникают как гуморальные, так и клеточно-опосредованные иммунные  
184 ответы. Более того, очевидное удаление интактных клеток не гарантирует  
185 адекватного удаления ксеноантигенов. Таким образом, в настоящий момент  
186 акцент сместился с простой децеллюляризации на более сложное удаление  
187 антигена [9, 13, 15, 20, 26, 28,].

188 Одна из потенциальных причин, по которой децеллюляризация сама по  
189 себе не устраняет полностью ксенореактивный иммунный ответ, является  
190 устойчивый иммунный ответ к различным чужеродным белкам ВКМ  
191 ксеноперикарда. Следовательно, при удалении антигена или его маскировки  
192 должны учитываться как клеточные, так и антигены ВКМ. Важной вехой в  
193 понимании антигенности перикарда крупного рогатого скота может быть  
194 применения современных методов иммунопротеомного анализа с  
195 использованием комбинированной аффинной хроматографии для  
196 идентификации полученных новых антигенов. Особое внимание было уделено  
197 антигенности бычьего ВКМ, поскольку децеллюляризация оказалась плохим  
198 предиктором трансплант-специфического иммунного ответа реципиента *in*  
199 *vivo*. Этот подход идентифицировал 133 антигена, причем из всех  
200 субклеточных локализаций, включая 18 антигенов интегральных мембранных  
201 белков. Важно отметить, что предыдущие методы недостаточно учитывали  
202 высоколипофильные белки. Интересно, что на иммунный ответ, коагуляцию и  
203 воспаление приходится 10,5%, 6% и 3,8% от общего числа  
204 идентифицированных антигенов соответственно. По сравнению с процентом  
205 белков, связанных с этими процессами, в общем протеоме крупного рогатого  
206 скота, составляющим 4,3%, 0,2% и 1,5%, они явно перепредставлены. Это  
207 предполагает, что ксеногенный иммунный ответ тесно связан и сложно  
208 скоординирован с коагуляционным и воспалительным каскадами [17, 26].  
209 Подобно alpha-gal, роль Neu5Gc широко исследовалась как важного  
210 ксеногенного антигенного эпитопа, способного стимулировать сильный  
211 специфический иммунный ответ. Экспрессию как alpha-gal, так и NeuGc на  
212 сердечных клапанах и перикарде свиней дикого типа (WT), GGTA1-KP и  
213 CМАГ-KP сравнивали с коммерчески доступными ксеногенными тканевыми  
214 сердечными клапанами для определения связывания человеческих антител с  
215 этими тканями. Были выявлены высокие уровни экспрессии alpha-gal и  
216 Neu5Gc на всех ксеногенных тканях сердечных клапанов, свежих или  
217 фиксированных. Интересно, что глутаральдегид-фиксация не изменила  
218 экспрессию alpha-gal или Neu5Gc [12]. После инкубации с сывороткой  
219 человека человеческие антитела класса M и G связывались со всеми

220 ксеногенными тканевыми клапанами сердца и клапанами свиней дикого типа.  
221 Однако клапаны свиней GGTA1-KP и GGTA1-KP/СМАГ-KP показали  
222 значительно меньшее связывание с антителами IgM и IgG. Иммуногенность  
223 Neu5Gc на ксеногенных тканях сердечных клапанов также оценивалась  
224 посредством распознавания человеческим анти-Neu5Gc класса G. Уровни  
225 Neu5Gc различаются в зависимости от типа ткани: в свином и бычьем  
226 перикарде уровень экспрессии в 4 раза выше, чем в аортальном или легочном  
227 клапане свиньи [39]. Это представляет значительный интерес, учитывая, что  
228 подавляющее большинство коммерчески доступных ксеногенных тканевых  
229 сердечных клапанов состоят из перикарда ксеногенного происхождения.  
230 Кроме того, аффинно-очищенные человеческие анти-Neu5Gc класса G  
231 показали высокую специфичность по отношению к Neu5Gc-гликанам, они  
232 прочно связывались со всеми протестированными коммерческими  
233 ксеногенными тканевыми сердечными клапанами, подтверждая  
234 иммуногенность антигена Neu5Gc. Хотя присутствие Neu5Gc в ксеногенной  
235 ткани клапана все еще обсуждается, но иммунофлуоресцентный анализ  
236 свидетельствует о присутствии Neu5Gc на коллагене аортального и легочного  
237 клапанов свиней, а также в перикарде свиньи. Кроме того, антитела против  
238 Neu5Gc могут образовывать иммунные комплексы с активацией  
239 классического пути каскадных реакций компонентов комплемента, что может  
240 способствовать формированию аберрантного воспаления на  
241 ксенотрансплантате [38, 54, 56].

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

251 Соответственно, дальнейшее воспаление может быть связано с  
252 активированными протеинами комплемента, а также, появившимися  
253 стрессовыми молекулами за счет первичного повреждения ксеноперикарда  
254 естественными антителами, которые активируют клеточно-опосредованный  
255 врожденный иммунитет, в реакциях которого принимают участие не только  
256 макрофаги (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы) и макрофаги, но и  
257 лимфоидные клетки врожденного иммунитета (innate lymphoid cells, ILC).  
258 Необходимо отметить, что ILC включают в себя субпопуляцию хелперных  
259 лимфоцитов (ILC2), которые могут многократно усилить клеточно-  
260 опосредованный врожденный иммунитет [40]. Матриксные металлопротеазы  
261 (ММП-1 и ММП-8), секретируемыми в основном макрофагами и  
262 нейтрофилами соответственно, усиливают деградацию коллагена с его  
263 первичной неповрежденной фибриллярной формы. Эта первичная

264 воспалительная реакция усиливается связыванием нейтрофилами  
265 компонентов комплемента, через взаимодействия рецепторов CR2 и CR3 с  
266 инактивированной формой C3b (iC3b), а также, через, выше описанные,  
267 естественные антитела класса M. Молекулы МНС класса I и II реципиента  
268 также могут участвовать в дальнейшем в презентации антигенов  
269 ксеноперикарда с активацией клеточного и гуморального звеньев адаптивного  
270 иммунитета. Следовательно, возможны 3 основных механизма иммунного  
271 ответа: это через первичные антитела и классический путь активации  
272 комплемента, через взаимодействие макрофагов и микрофагов с  
273 ксеноперикардом, в том числе через iC3b, а также через адаптивный IgG или  
274 IgE ответ после презентации антигенов с молекулой МНС II класса на  
275 макрофагах [17, 31].

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

291 Выше неоднократно акцентировалось внимание роли iC3b в  
292 привлечении микрофагов и макрофагов в имплантированный ксеноперикард.  
293 Так, в исследованиях *in vitro* было показано сильное отложение iC3b на  
294 децеллюляризованных сердечных клапанах свиней, инкубированных с  
295 плазмой человека, что, в итоге, приводило к усилению адгезии полиморфно-  
296 ядерных лейкоцитов [65]. Механизм этого отложение вполне вероятно связан  
297 с первичной активацией системы комплемента за счет естественных антител к  
298 антигенам ЕСМ (классический путь активации) или же за первичные  
299 взаимодействия спонтанно образованной частицы C3b (альтернативный путь).  
300 В обоих случаях к этим иммунным комплексам привлекаются клетки  
301 врожденного иммунитета, которые на своей мембране несут регуляторный  
302 факторы, такие как сериновая протеаза, известная как фактор I, мембранный  
303 кофакторный белок (MCP), фактор H, и рецептор к комплементу (CR1). В  
304 результате взаимодействия этих регуляторных молекул с C3b происходит его  
305 расщепление до инактивированной формы iC3b, а также C3d и C3dg, которые  
306 не участвуют в активации комплемента, но распознаются рецепторами

307 комплемента CR3 и CR4 на фагоцитах и В-клетках, что усиливает топическое  
308 воспаление [11].

309 В то время как гуморальный иммунный ответ, связанный с антителами  
310 класса G, направленных против чужеродного антигена, в том числе alpha-gal,  
311 хорошо изучен, то роль предсуществующей клеточной инфильтрации при  
312 индукции аберрантного воспаления была менее изучена. Для этого  
313 использовался анализ типов клеток, в том числе стволовых и прогениторных,  
314 участвующих в иммунном ответе, в эксплантированных конструкциях  
315 ксенотрансплантатов, аномальных и нормальных клапанов человека. Было  
316 показано, что нормальные и аномальные клапаны и конструкции  
317 ксенотрансплантатов имеют различное клеточное микроокружения. Так  
318 показано, что скопления CD117<sup>+</sup> клеток, позже идентифицированных как  
319 тучные клетки, были обнаружены во всех группах наряду с небольшим  
320 количеством CD117<sup>+</sup> клеток и толудиин-сине-негативных стволовых клеток у  
321 аномальных митральных клапанов сердца взрослого человека. Это позволяет  
322 предположить, что клетки-предшественники играют роль в поддержании и  
323 развитии хронического иммунного ответа на аномальное функционирование  
324 клапанов сердца [34].

325 Клиническую целесообразность использования иммунологически  
326 необработанных ксеногенных клапанов изучали с использованием легочного  
327 клапанного кондуита от свиньи к козе. Клапаны были эксплантированы через  
328 12 месяцев, и клетки-хозяина постепенно заменяли клетки ксенотрансплантата  
329 с удалением донорских клеток путем пикноза и кариолиза, что указывает на  
330 потенциал самовосстановления ксенотрансплантатов. Важно отметить, что  
331 виды свиней и коз обладают антигенами alpha-gal и Neu5Gc и, следовательно,  
332 не являются дискордантными по этим эпитопам. Таким образом, результаты  
333 этого исследования следует интерпретировать с осторожностью в отношении  
334 контекста иммунных ответов на ксенотрансплантированные ткани. Однако  
335 оптимизм следует умерить, поскольку промежуточные результаты  
336 применения ксенотрансплантатных клапанных кондуитов показали, что до  
337 20% случаев требовали повторной операции из-за отказа кондуита, основной  
338 причиной которого был его стеноз [50].

339 Исследование формирования сенсбилизации к антигенам alpha-gal и  
340 Neu5Gc особо актуально для современной транскатетерной имплантации  
341 клапанов сердца, в частности в аортальный клапан (технология TAVI). Так,  
342 промежуточные иммунологические исследования биосовместимости по alpha-  
343 gal биологических протезов клапанов сердца для TAVI отсутствуют. Было  
344 проведено исследование, направленное на оценку a-Gal-специфического  
345 антителозависимого и антителонезависимого иммунного ответа через 3  
346 месяца после имплантации TAVI. В это проспективное наблюдение было  
347 включено 27 пациентов с тяжелым стенозом аортального клапана, перенесших  
348 TAVI, и 10 пациентов с тяжелой регургитацией митрального клапана,  
349 получавших транскатетерную процедуру MitraClip (Abbott Laboratories, Abbott  
350 Park, Иллинойс). Образцы крови были взяты до и через 90 дней после лечения.

351 В сыворотке крови анализировались с помощью иммуноферментного анализа  
352 концентрации alpha-gal специфического иммуноглобулина (Ig) G и его  
353 подклассов, IgE, фактора комплемента 3а, цитруллинированного HЗ  
354 (специфичного для NETоза), а также маркеров системного воспаления (TNF-  
355 а, INF-g, И-33). Было получено, что через три месяца после ТАВИ значительно  
356 повышались концентрации в сыворотке alpha-gal специфического IgG3,  
357 фактора комплемента фактора С3а (анафилатоксин), уровни  
358 цитруллинированного HЗ, и растворимого TNF-а (P = 0,002, P = 0,001; P=0,025  
359 и P=0,039 соответственно). Сенсибилизация к a-Gal через специфические IgE-  
360 антитела наблюдалась у 55% всех пациентов после ТАВИ. Авторы делают  
361 заключение, что ТАВИ вызывает среднесрочный специфический гуморальный  
362 иммунный ответ против alpha-gal и вызывает неспецифическое гуморальное  
363 воспаление по сравнению с пациентами, перенесшими имплантацию  
364 MitraClip. Это наблюдение приведет к лучшему пониманию заболеваемости  
365 после вмешательства и долгосрочного нахождения биопротезов и указывает  
366 на необходимость осторожности при разработке стратегий имплантации для  
367 более молодых пациентов [66].

368 Влияние Т-клеток на ксенотрансплантат было дополнительно изучено  
369 путем оценки субпопуляций Т-клеток периферической крови реципиентов  
370 долговременно функционирующей ксеногенной ткани и механических  
371 протезов сердечного клапана. Было исследовано несколько типов Т-клеток,  
372 включая наивные Т-лимфоциты, имеющие маркеры центральной и  
373 эффекторной памяти, а также терминальной дифференцировки. Количество  
374 центральных клеток памяти и наивных клеток было уменьшено, в то время как  
375 количество терминально дифференцированных эффекторных клеток было  
376 увеличено с измененным составом подмножеств Т-клеток в группе  
377 механических клапанов. Это указывает на развитие уникальной и  
378 специфической воспалительной реакции тканей как на механические, так и на  
379 ксеногенные тканевые протезы клапанов сердца [14].

### 380 **Модификация антигенов ксенотрасплантата**

381 Учитывая развитие аберрантного воспаления индуцированное  
382 клеточным и гуморальным звеньями врожденного и адаптивного иммунитета,  
383 было предпринято несколько попыток видоизменить антигенность  
384 ксеноперикарда. К ним относятся протоколы сохранения, эмодификация  
385 эпитопа и децеллюляризация ксеногенной ткани. Изучено влияние  
386 ксеногенных иммунных ответов на гистопатологические изменения  
387 трансплантатов аортального клапана и влияние методов консервации.  
388 Активная децеллюризация перикардов животных приводит к выраженным  
389 разрывам эластических волокон, образованию большого количества  
390 микротромбов и более раннее разрушение створок клапана. Сравнивая  
391 криоконсервированные и свежие ксенотрансплантаты выявили, что  
392 криоконсервированные трансплантаты сохраняли больше фибробластов, чем  
393 свежие трансплантаты, через 1 месяц, обеспечивая улучшение долговечности.  
394 В тоже время криоконсервированные ксенотрансплантаты имели

395 повышенную инфильтрацию Т-клеток; что указывало на активацию клеточно-  
396 опосредованных иммунных реакций. Напротив, другие исследователи  
397 обнаружили сохранение жизнеспособности клеток и меньшее количество  
398 дегенеративных изменений при использовании протокола хранения в свежем  
399 виде по сравнению с ксенотрансплантатами, хранившимися в замороженном  
400 состоянии. Оценены модулирующие эффекты безледной криоконсервации  
401 (ИКК) ксеногенных матриц створок клапанов сердца без децеллюляризации  
402 на адаптивный иммунный ответ человека *in vitro*. Клапаны, сохраненные через  
403 ИКК, продемонстрировали снижение пролиферации Т-клеток, снижение  
404 экспрессии интерферона гамма, фактора некроза опухоли альфа и  
405 интерлейкина 10. Следовательно, протокол ИКК может быть подходящим  
406 методом или этапом обработки перикарда животных для смягчения активации  
407 адаптивной иммунной системы [37, 44, 45, 59, 62].

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

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

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

435 Многие полагают, что специфические к углеводным эпитопам  
436 клеточных мембран и ВКМ IgG/IgM, а также гранулоцитарно-активирующий  
437 иммунный ответ со вторичной дистрофической кальцификацией может быть  
438 причиной недостаточности ксеногенных тканевых клапанов сердца; между

439 тем другие исследователи полагают, что это связано с химическими  
440 процессами (свободные альдегидные группы с фосфолипидами в качестве  
441 очага кальцификации). Пытаясь провести различие между этими теориями,  
442 авторы обрабатывали бычий перикард, фиксированный глутаральдегидом,  
443 тремя различными способами: 10% лимонной кислотой, 10% лимонной  
444 кислотой с альдегиддегидрогеназой и физической плазмой, а также титановым  
445 нанопокрытием. Только нанопокрытие титаном снижало иммунологический  
446 ответ на бычий перикард, фиксированный глутаральдегидом, значительно  
447 уменьшая отложения iC3b и активацию лейкоцитов грануло-моноцитарного  
448 ряда, что позволяет предположить, что перекрестное сшивание  
449 глутаральдегидом не делает ксенотрансплантат полностью  
450 иммунопривилегированным.

### 451 **Воспалительные эндотипы, как основа для персонифицированной** 452 **таргетной иммунобиологической терапии при протезировании клапанов** 453 **сердца**

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

474 Остановимся на иммунных или воспалительных эндотипах, о которых  
475 достаточно широко дискутируется при хронических асептических  
476 иммуновоспалительных заболеваниях респираторного тракта, кожи, а также  
477 при системных аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваниях [42].  
478 Ревматическая болезнь сердца является инфекционно-аллергическим  
479 заболеванием, формирующимся по воспалительным эндотипам [67], и  
480 являющимся первичной доминирующей патологией клапанов сердца. Именно  
481 ревматическая болезнь является причиной поражения митрального клапана  
482 сердца, с последующим его протезированием [1]. Исследования полиморфных

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

500 В ранее проведенном исследовании мы установили, что генотипы генов  
501 *IL1RA* и *IL4* являются рисковыми в отношении развития хронической РБС [7].  
502 У пациентов с тяжелым течением РБС уставлено увеличение концентрации  
503 воспалительных цитокинов (IL-6) TNF- $\alpha$ , IL-10 и IL-4,) в сыворотке крови [23].  
504 Сравнение уровней цитокинов (CCL11, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CXCL10,  
505 CXCL8, FGF, G-CSF, GM-CSF, VEGF, PDGF-BB, INF-GAMA, IL-10, IL-12, IL-  
506 13, IL-15, IL-17, IL1 $\beta$ , IL1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9 и TNF- $\alpha$ ) в  
507 сыворотке пациентов с латентным и клиническим РБС показало их  
508 статистически значимое увеличение у пациентов с клиническим РБС. Данным  
509 коллективом авторов также установлено, что гены *IL2* и *IL4* ассоциированы с  
510 клиническим РБС. Логистический анализ показал, что наилучшим  
511 предиктивным потенциалом обладали цитокины IL-1Ra, IL-4 и IL-8 [64].  
512 Исследования непосредственно иссечённых клапанов сердца при  
513 хирургическом вмешательстве демонстрируют, что клапанные структуры  
514 характеризуются повышенным уровнем фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ),  
515 интерферона гамма (INF- $\gamma$ ), а также низким уровнем интерлейкина 4 [21].  
516 Современные методы исследований, такие как масс-спектрометрия,  
517 определяющая протеомный профиль образцов, позволили выявить ряд  
518 белковых маркеров (адипонектин, компонент комплемента с7, фибулин-1,  
519 фиколин 3 и квисцинсульфгидрилоксидаза 1), которые показали наибольшую  
520 статистическую значимость и площадь под ROC кривой [57]. Эти  
521 исследования указывают на значимость цитокинов, как основных молекул,  
522 определяющих смешанный иммуновоспалительный эндотип РБС.

523 С этих позиций, имплантированный ксеногенный биопротез клапана  
524 сердца (например, в митральной позиции) остается в микроокружении с  
525 высокой аутовоспалительной активностью, в том числе за счет повышенного  
526 синтеза TNF-a и INF-g. С учетом выше сказанного о динамическом

527 проявлении антигенных эпитопов, с которыми могут взаимодействовать  
528 предсуществующие антитела, можно предположить каскад реакций как по  
529 активации классического пути комплемента, так и по вовлечению в процесс Т-  
530 цитотоксических лимфоцитов и натуральных киллерных лимфоцитов, а также  
531 макрофагов. Этот процесс будет пролонгированным во времени, но в конце  
532 концов приведет к дегенерации биологического протеза и провоспалительной  
533 кальцификации. В современной литературе, посвященной болезням сердца,  
534 все чаще и чаще озвучивается мысль о необходимости разработки  
535 иммунобиологической таргетной терапии направленной на ингибирование  
536 иммунного асептического воспаления. Одной из приоритетных молекул для  
537 этой терапии выступает IL-6, как ключевой цитокин с плеiotропным  
538 эффектом, направленным на регуляцию воспаления, коагуляции и  
539 кальцификации [55]. Высокий уровень данного цитокина также был  
540 ассоциирован с клинически значимой формой РБС [64]. Кроме того,  
541 таргетными молекулами могут выступить TNF-а и IL-1b, о которых таже  
542 достаточно часто сообщается с позиции новых методов лечения заболеваний  
543 сердца и мультифокального атеросклероза [55, 58].

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

#### 551 4 Заключение

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

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

560 Воспалительные эндотипы индивидуумов, определяются генетически  
561 детерминированным повышенным синтезом тех или иных цитокинов. В  
562 частности, для ревматической болезни сердца, как основы формирования  
563 патологии нативного митрального клапана сердца, характерно повышение  
564 TNF-а, INF-g и IL-6. Все эти цитокины могут быть целями для биологической  
565 терапии, направленной на ограничение конституционального  
566 воспалительного эндотипа.

**ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ\_МЕТАДААННЫЕ**

**Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку**

**Шабалдин Андрей Владимирович**, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории пороков сердца;

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»;

адрес: 650002, г.Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6;

телефон: 8(903)907-51-97;

e-mail: weit2007@yandex.ru

**Shabalдин Andrey Vladimирivich**, MD, PhD, associate Professor, leading researcher, laboratory of heart defects;

Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases;

address: 650002, Kemerovo, Academician Barbarash boulevard, 6;

telephone: 8(903)907-51-97;

e-mail: weit2007@yandex.ru

**Блок 2. Информация об авторах**

**Блинова Анна Владимировна** - клинический ординатор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»;

**Blinova A.V.** - clinical resident Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases;

**Евтушенко Алексей Валерьевич** - д.м.н., заведующий лабораторией пороков сердца, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»;

**Evtushenko A.V.** - Dr. of Medical Sciences, Head of the laboratory heart diseases, Department of heart and vascular surgery, Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.

**Блок 3. Метаданные статьи**

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА НА КСЕНОГЕННЫЕ ТКАНИ  
КЛАПАНОВ И ЗАПЛАТ СЕРДЦА (обзор литературы)

FEATURES OF THE IMMUNE RESPONSE TO XENOGENIC TISSUES OF  
VALVES AND PATCHES OF THE HEART (literature review)

**Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:**

ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА КСЕНОГЕННЫЕ ТКАНИ  
IMMUNE RESPONSE TO XENOGENEIC TISSUES

**Ключевые слова:** Иммунный ответ реакция; бычий и свиной перикард; ксеногенная ткань; сердечные клапаны; эндотипы воспаления, клинические фенотипы, биомаркеры, TAVI, альфа-Гал, активация комплемента, биопротезы клапанов сердца, ревматическая болезнь сердца.

**Keywords:** Immune response; bovine and porcine pericardium; xenogeneic tissue; heart valves; inflammatory endotypes, clinical phenotypes, biomarkers, TAVI, alpha-gal, complement activation, bioprosthetic heart valves, rheumatic heart disease.

Обзоры.

Количество страниц текста – 13,

Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 0.

13.12.2024

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi
1	Барбараш Л.С., Рогулина Н.В., Рутковская Н.В., Овчаренко Е.А. Механизмы развития дисфункций биологических протезов клапанов сердца // Комплекс. пробл. серд.-сосуд. заболеваний. – 2018. – Т. 7, № 2. – С. 10–24.	<b>Barbarash L.S., Rogulina N.V., Rutkovskaya N.V., Ovcharenko E.A. Mechanisms underlying bioprosthetic heart valve dysfunctions. <i>Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 2018, Vol. 7, no. 2, pp. 10-24.</i></b>	DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-10-24
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.	<b>Glushkova T.V., Ovcharenko E.A., Rogulina N.V., Klyshnikov K.Yu., Kudryavtseva Yu.A., Barbarash L.S. Disfunksii epoksiobrabotannykh bioprotezov klapanov serdtsa. <i>Kardiologiya, 2019, Vol. 59, no. 10, pp. 49–59.</i></b>	DOI: 10.18087/cardio.2019.10.n32 7

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.	<b>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. <i>Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery, 2018, Vol. 22, no. 3, pp. 56-68.</i></b>	DOI: 10.21688/1681-3472-2018-3-56-68
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.	<b>Mukhamadiyarov R.A., Rutkovskaia N.V., Milto I.V., Sidopova O.D., Barbarash L.S. The cellular composition of explanted bioprosthetic heart valves in infective endocarditis. <i>Russian</i></b>	DOI: 10.17116/patol20198106116

		<i>Journal of Archive of Pathology, 2019, Vol. 81, no. 6, pp. 16-23.</i>	
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.	<b>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. Petrovsky Journal, 2023, Vol. 11, no. 4, pp. 145–154.</b>	DOI: 10.33029/2308-1198-2023-11-4-145-154
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.	<b>Petrov V.S., Smirnova E.A. The role of ADRB1 genes polymorphism in examined patients with chronic rheumatic heart disease. Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhranennii i Istor Med, 2019, Vol. 27, no. 6, pp. 962-966.</b>	DOI: 10.32687/0869-866X-2019-27-6-962-966

7	<p>Понасенко А.В., Головкин А.С., Шабалдин А.В, Цепоккина А.В. Особенности распределения частот интронных полиморфизмов IL1-raVNTR И IL-4VNTR при ревматических пороках митрального клапана сердца у европеоидов сибиря // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 151-158.</p>	<p><b>Ponassenko A.V., Golovkin A.S., Shabalidin A.V., Tsepokina A.V. Frequency distribution of intronic polymorphisms of il1-ravntr and il-4vntr in rheumatic mitral valve disease in caucasian population of Siberia. <i>Medical Immunology</i>, 2015, Vol. 17, no. 2, pp. 151-158.</b></p>	<p>DOI: 10.15789/1563-0625-2015-2-151-158</p>
8	<p>Синицкая А.В., Хуторная М.В., Синицкий 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. 5197.</p>	<p><b>Sinitskaya A.V., Khutornaya M.V., Sinitsky M.Yu., Khryachkova O.N., Asanov M.A., Ponassenko A.V. Polymorphism of inflammatory system genes in the pathogenesis of rheumatic heart disease. <i>Russian Journal of Cardiology</i>, 2022, Vol. 27, no. 10, pp. 5197.</b></p>	<p>DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5197</p>
9	<p><b>Aamodt J.M., Grainger D.W. Extracellular matrix-based biomaterial scaffolds and the host response. <i>Biomaterials</i>, 2016, Vol. 86, pp. 68-82.</b></p>	-	<p>DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.02.003</p>

10	<b>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. <i>Pediatr Cardiol.</i>, 2016, Vol. 37, no. 1, pp. 99-105.</b>	-	DOI: 10.1007/s00246-015-1245-y
11	<b>Abul K.A., Andrew H.L., Shiv P. Cellular and Molecular Immunology. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015.</b>	-	ISBN: 978-0-323-22275-4
12	<b>Amon R., Reuven E.M., Leviatan Ben-Arye S., Padler-Karavani V. Glycans in immune recognition and response. <i>Carbohyd Res.</i>, 2014, Vol. 389, pp. 115-122.</b>	-	DOI: 10.1016/j.carres.2014.02.004
13	<b>Badylak S.F., Gilbert T.W. Immune response to biologic scaffold materials. <i>Semin Immunol.</i>, 2008, Vol. 20, no. 2, pp. 109-116.</b>	-	DOI: 10.1016/j.smim.2007.11.003

14	<b>Barbarash L., Kudryavtsev I., Rutkovskaya N., Golovkin A. T cell response in patients with implanted biological and mechanical prosthetic heart valves. <i>Mediators Inflamm.</i>, Vol. 2016, no. 2016, pp. 1937564.</b>	-	DOI: 10.1155/2016/1937564
15	<b>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. <i>Xenotransplantation</i>, 2014, Vol. 21, no. 6, pp. 510-22.</b>	-	DOI: 10.1111/xen.12123
16	<b>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 <math>\alpha</math>Gal epitopes and is reduced in healthy vegetarian subjects. <i>Xenotransplantation</i>, 2017, Vol. 24, no. 2.</b>	-	DOI: 10.1111/xen.12288

17	<b>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. <i>Scand J Immunol.</i>, 2021, Vol. 93, no. 4, pp. e13018.</b>	-	DOI: 10.1111/sji.13018
18	<b>Byrne G.W., Du Z., Stalboerger P., Kogelberg H., McGregor C.G. Cloning and expression of porcine <math>\beta</math>1,4 N-acetylgalactosaminyl transferase encoding a new xenoreactive antigen. <i>Xenotransplantation</i>, 2014, Vol. 21, no. 6, pp. 543-54.</b>	-	DOI: 10.1111/xen.12124
19	<b>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. <i>J Heart Valve Dis.</i>, 2012, Vol. 21, pp. 387-397.</b>	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22808845/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22808845/</a>
20	<b>Chung L., Maestas D.R., Housseau F., Elisseff J.H. Key players in the immune response to biomaterial</b>	-	DOI: 10.1016/j.addr.2017.07.006

	<b>scaffolds for regenerative medicine.</b> <i>Adv Drug Deliv Rev.</i> , 2017, Vol. 114, no. 184-192.		
21	<b>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.</b> <i>Int J Cardiol.</i> , 2019, Vol. 289, pp. 107-109.	-	DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.04.063
22	<b>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.</b> <i>J Heart Valve Dis.</i> , 2003, Vol. 12, no. 3, pp. 382-391.	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12803340/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12803340/</a>
23	<b>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.,</b>	-	DOI: 10.1007/s10753-013-9606-2

	<b>Guilherme L. CXCL9/Mig mediates T cells recruitment to valvular tissue lesions of chronic rheumatic heart disease patients. <i>Inflammation</i>, 2013, Vol. 36, no. 4, pp. 800-11.</b>		
24	<b>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. <i>J Thorac Cardiovasc Surg.</i>, 2003, Vol. 125, no. 2, pp. 306-314.</b>	-	DOI: 10.1067/mtc.2003.76
25	<b>Galili U. The <math>\alpha</math>-Gal epitope (Gal<math>\alpha</math>1-3Gal<math>\beta</math>1-4GlcNAc-R) in xenotransplantation. <i>Biochimie.</i>, 2001, Vol. 83, no. 7, pp. 557-563.</b>	-	DOI: 10.1016/s0300-9084(01)01294-9
26	<b>Gates K.V., Dalglish A.J., Griffiths L.G. Antigenicity of bovine pericardium determined by a novel immunoproteomic approach. <i>Sci Rep.</i>, 2017, Vol. 7, no. 1, pp. 2446.</b>	-	DOI: 10.1038/s41598-017-02719-8

27	<b>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. <i>Lancet</i>, 2018, Vol. 392, no. 10159, pp. 1789-1858.</b>	-	DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7
28	<b>Griffiths L.G., Choe L.H., Reardon K.F., Dow S.W., Christopher Orton E. Immunoproteomic identification of bovine pericardium xenoantigens. <i>Biomaterials</i>, 2008, Vol. 29, no. 26, pp. 3514-3520.</b>	-	DOI: 10.1016/j.biomaterials.2008.05.006
29	<b>Huai G., Qi P., Yang H., Wang Y. Characteristics of <math>\alpha</math>-Gal epitope, anti-Gal antibody, <math>\alpha</math>1,3 galactosyltransferase and its clinical exploitation (Review). <i>Int J Mol Med.</i>, 2016, Vol. 37, no. 1, pp. 11-20.</b>	-	DOI: 10.3892/ijmm.2015.2397

30	<b>Human P., Zilla P. Characterization of the immune response to valve bioprostheses and its role in primary tissue failure. <i>Ann Thorac Surg.</i>, 2001, Vol. 71, no. 5 Suppl, pp. S385-388.</b>	-	DOI: 10.1016/s0003-4975(01)02492-4
31	<b>Human P., Zilla P. Inflammatory and immune processes: the neglected villain of bioprosthetic degeneration? <i>J Long Term Eff Med Implants.</i>, 2001, Vol. 11, pp. 199-220.</b>	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11921664/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11921664/</a>
32	<b>Iung B., Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. <i>Can J Cardiol.</i>, 2014, Vol. 30, no. 9, pp. 962-70.</b>	-	DOI: 10.1016/j.cjca.2014.03.022
33	<b>Jana S., Tefft B.J., Spoon D.B., Simari R.D. Corrigendum to "Scaffolds for tissue engineering of cardiac valves" [<i>Acta Biomater.</i> 10 (2014) 2877-2893]. <i>Acta Biomater.</i>, 2015, Vol. 27, pp. 305.</b>	-	DOI: 10.1016/j.actbio.2015.06.029
34	<b>Kim W.G., Sung K., Seo J.W. Time-related histopathologic analyses of immunologically untreated porcine</b>	-	DOI: 10.1111/j.1525-1594.2007.00349.x

	<b>valved conduits implanted in a porcine-to-goat model.</b> <i>Artif Organs.</i> , 2007, Vol. 31, no. 2, pp. 105-13.		
35	<b>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.</b> <i>Eur J Clin Invest.</i> , 2005, Vol. 35, no. 1, pp. 17-23.	-	DOI: 10.1111/j.1365-2362.2005.01441.x
36	<b>Kooner A.S., Yu H., Chen X.I. Synthesis of N-glycolylneuraminic acid (Neu5Gc) and its glycosides.</b> <i>Front Immunol.</i> , 2019, Vol. 10, pp. 2004.	-	DOI: 10.3389/fimmu.2019.02004
37	<b>Kosuga T. The effect of allogeneic or xenogeneic immune responses and preservation techniques on transplanted aortic valve grafts.</b> <i>Kurume Med J.</i> , 2000, Vol. 47, no. 1, pp. 13-23.	-	DOI: 10.2739/kurumemedj.47.13

38	<b>Lee W., Hara H., Cooper D.K.C., Manji R.A. Expression of NeuGc on pig heart valves. <i>Xenotransplantation.</i>, 2015, Vol. 22, no. 2, pp. 153-4.</b>	-	DOI: 10.1111/xen.12162
39	<b>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? <i>Xenotransplantation</i>, 2016, Vol. 23, no. 5, pp. 370-380.</b>	-	DOI: 10.1111/xen.12254
40	<b>Maggi L., Capone M., Mazzoni A., Liotta F., Cosmi L., Annunziato F. Plasticity and regulatory mechanisms of human ILC2 functions. <i>Immunol Lett.</i>, 2020, Vol. 227, pp. 109-116.</b>	-	DOI: 10.1016/j.imlet.2020.08.004
41	<b>Manji R.A., Lee W., Cooper D.K.C. Xenograft bioprosthetic heart valves:</b>	-	DOI: 10.1016/j.ijisu.2015.07.009

	<b>Past, present and future.</b> <i>Int J Surg.</i> , 2015, Vol. 23, no. B, pp. 280-284.		
42	<b>Matson S.M., Demoruelle M.K., Castro M.</b> Airway Disease in Rheumatoid Arthritis. <i>Ann Am Thorac Soc.</i> , 2022, Vol. 19, no. 3, pp. 343-352.	-	DOI: 10.1513/AnnalsATS.202107-876CME
43	<b>McMorrow I.M., Comrack C.A., Sachs D.H., DerSimonian H.</b> Heterogeneity of human anti-pig natural antibodies cross-reactive with the Gal(alpha1,3)Galactose epitope. <i>Transplantation</i> , 1997, Vol. 64, no. 3, pp. 501-10.	-	DOI: 10.1097/00007890-199708150-00021
44	<b>Nagasaka S., Taniguchi S., Nakayama Y., Sakaguchi H., Nishizaki K., Naito H., Morioka H.</b> In vivo study of the effects of cryopreservation on heart valve xenotransplantation. <i>Cardiovasc Pathol.</i> , 2005, Vol. 14, no. 2, pp. 70-9.	-	DOI: 10.1016/j.carpath.2005.01.004
45	<b>Nagasaka S., Taniguchi S., Nakayama Y., Ueda T., Sakaguchi H., Nishizaki</b>	-	DOI: 10.1016/s0041-1345(00)01723-1

	<b>K., Naito H. Possibility of xenotransplantation with a cryopreserved porcine heart valve in a canine model. <i>Transplant Proc.</i>, 2000, Vol. 32, no. 7, pp. 2417-9.</b>		
46	<b>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. <i>Xenotransplantation</i>, 2013, Vol. 20, no. 4, pp. 252-261.</b>	-	DOI: 10.1111/xen.12044
47	<b>Naso F., Gandaglia A., Iop L., Spina M., Gerosa G. Alpha-Gal detectors in xenotransplantation research: a word of caution. <i>Xenotransplantation</i>, 2012, Vol. 19, no. 4, pp. 215-20.</b>	-	DOI: 10.1111/j.1399-3089.2012.00714.x
48	<b>Niemann H., Petersen B. The production of multi-transgenic pigs: update and perspectives for</b>	-	DOI: 10.1007/s11248-016-9934-8

	<b>xenotransplantation.</b> <i>Transgenic Res.</i> , 2016, Vol. 25, no. 3, pp. 361-374.		
49	<b>O'Keefe K.L., Cohle S.D., McNamara J.E., Hooker R.L. Jr. Early catastrophic stentless valve failure secondary to possible immune reaction.</b> <i>Ann Thorac Surg.</i> , 2011, Vol. 91, no. 4, pp. 1269-1272.	-	DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.09.042
50	<b>Ozkan S., Akay T.H., Gultekin B., Sezgin A., Tokel K., Aslamaci S. Xenograft transplantation in congenital cardiac surgery at Baskent University: midterm results.</b> <i>Transplant Proc.</i> , 2007, Vol. 39, no. 4, pp. 1250-4.	-	DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.02.029
51	<b>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.</b> <i>J Korean Med Sci.</i> , 2009, Vol. 24, no. 6, pp. 1126-1131.	-	DOI: 10.3346/jkms.2009.24.6.1126

52	<b>Poomarimuthu M., Elango S., Solomon P.R., Soundarapandian S., Mariakuttikan J. Lack of Association between TNF-<math>\alpha</math>, IFN-<math>\gamma</math>, IL-10 Gene Polymorphisms and Rheumatic Heart Disease in South Indian Population.</b> <i>Fetal Pediatr Pathol.</i> , 2018, Vol. 37, no. 5, pp. 309-318.	-	DOI: 10.1080/15513815.2018.1494232
53	<b>Rehman S., Akhtar N., Saba N., Munir S., Ahmed W., Mohyuddin A., Khanum A. Study on the association of TNF-<math>\alpha</math>(-308), IL-6(-174), IL-10(-1082) and IL-1Ra(VNTR) gene polymorphisms with rheumatic heart disease in Pakistani patients.</b> <i>Cytokine</i> , 2013, Vol. 61, no. 2, pp. 527-31.	-	DOI: 10.1016/j.cyto.2012.10.020
54	<b>Reuven E.M., Leviatan Ben-Arye S., Marshanski T., Breimer M.E., Yu H., Fella-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</b>	-	DOI: 10.1111/xen.12260

	<b>of immunogenic Neu5Gc in bioprosthetic heart valves.</b> <i>Xenotransplantation, 2016, Vol. 23, no. 5, pp. 381-392.</i>		
55	<b>Ridker P.M., Rane M. Interleukin-6 Signaling and Anti-Interleukin-6 Therapeutics in Cardiovascular Disease.</b> <i>Circ Res., 2021, Vol. 128, no. 11, pp. 1728-1746.</i>	-	DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319077
56	<b>Salama A., Evanno G., Harb J., Soulillou J.P. Potential deleterious role of anti-Neu5Gc antibodies in xenotransplantation.</b> <i>Xenotransplantation, 2015, Vol. 22, no. 2, pp. 85-94.</i>	-	DOI: 10.1111/xen.12142
57	<b>Salie M.T, Yang J., Ramírez 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</b>	-	DOI: 10.1186/s12014-022-09345-1

	<p><b>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. <i>Clin Proteomics</i>, 2022, Vol. 19, no. 1, pp. 7.</b></p>		
58	<p><b>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. <i>Can J Cardiol.</i>, 2021, Vol. 37, no. 5, pp. 776-785.</b></p>	-	<p>DOI: 10.1016/j.cjca.2020.10.006</p>
59	<p><b>Seifert M., Bayrak A., Stolk M., Soudi N., Schneider M., Stock U.A., Brockbank K.G. Xeno-immunogenicity</b></p>	-	<p>DOI: 10.1016/j.jss.2014.10.016</p>

	<b>of icefree cryopreserved porcine leaflets.</b> <i>J Surg Res.</i> , 2015, Vol. 193, no. 2, pp. 933-41.		
60	<b>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.</b> <i>Transplantation</i> , 2003, Vol. 75, no. 4, pp. 430-436.	-	DOI: 10.1097/01.TP.0000053615.9 8201.77
61	<b>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.</b> <i>J Geriatr Cardiol.</i> , 2019, Vol. 16, no. 1, pp. 33-41.	-	DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.01.007
62	<b>Sung K., Kim W.G., Seo J.W. Immunologically untreated fresh xenograft implantation in a pig-to-goat</b>	-	DOI: 10.1111/j.1525-1594.2008.00650.x

	<b>model.</b> <i>Artif Organs.</i> , 2008, Vol. 32, no. 10, pp. 810-5.		
63	<b>Tarn J.R., Lendrem D.W., Isaacs J.D.</b> <b>In search of pathobiological endotypes: a systems approach to early rheumatoid arthritis.</b> <i>Expert Rev Clin Immunol.</i> , 2020, Vol. 16, no. 6, pp. 621-630.	-	DOI: 10.1080/1744666X.2020.1771183
64	<b>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.</b> Cytokine gene functional polymorphisms and phenotypic expression as predictors of evolution from latent to clinical	-	DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155370

	<b>rheumatic heart disease.</b> <i>Cytokine</i> , 2021, Vol. 138, pp. 155370.		
65	<b>Vadori M., Cozzi E. The immunological barriers to xenotransplantation.</b> <i>Tissue Antigens</i> , 2015, Vol. 86, no. 4, pp. 239-53.	-	DOI: 10.1111/tan.12669
66	<b>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.</b> <i>JTCVS Open</i> , 2021, Vol. 6, pp. 85-96.	-	DOI: 10.1016/j.xjon.2021.02.012
67	<b>Wang L., Luqmani R., Udalova I.A. The role of neutrophils in rheumatic disease-associated vascular inflammation.</b> <i>Nat Rev Rheumatol.</i> , 2022, Vol. 18, no. 3, pp. 158-170.	-	DOI: 10.1038/s41584-021-00738-4
68	<b>Wood K.J., Goto R. Mechanisms of rejection: current perspectives.</b>	-	DOI: 10.1097/TP.0b013e31823cab 44

	<i>Transplantation.</i> , 2012, Vol. 93, no. 1, pp. 1-10.		
--	--	--	--