



КУЗБАССКИЙ



ЦЕНТР

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ

# РАЗРАБОТКА НОВЫХ ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ ДЛЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ В НИИ КЛССЗ

Овчаренко Евгений Андреевич

к.т.н., заведующий лабораторией новых биоматериалов

Антонова Лариса Валерьевна

д.м.н., заведующая лабораторией клеточных технологий

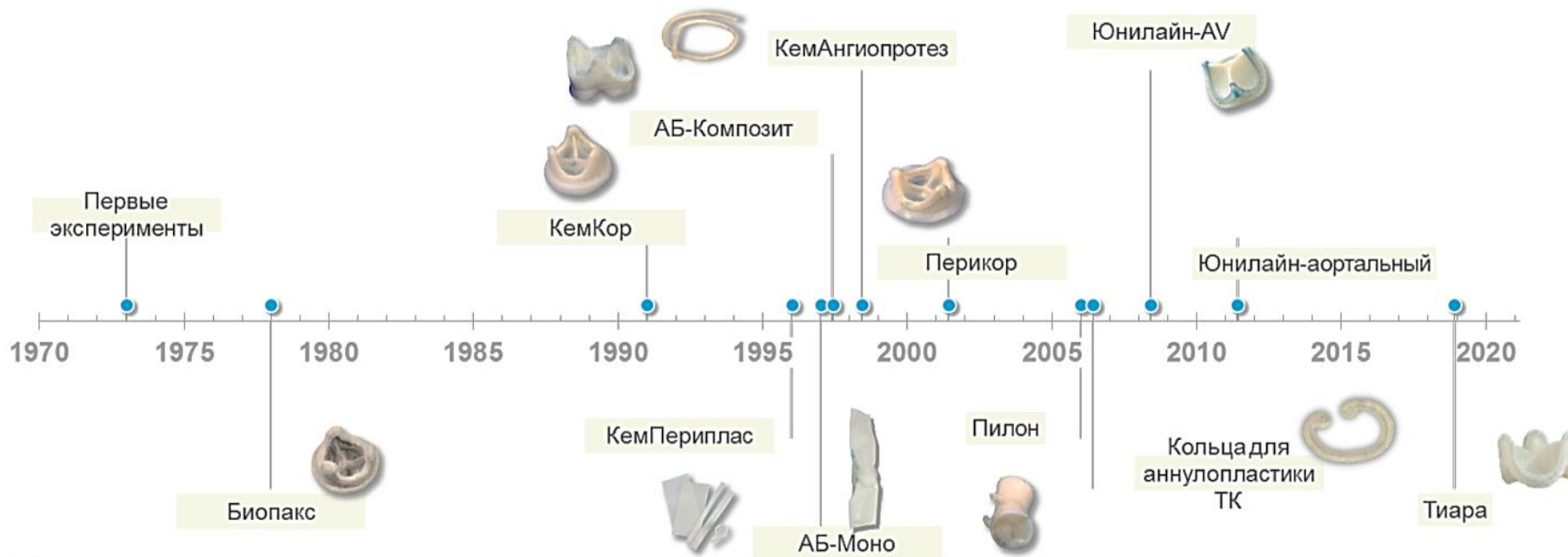
# ОПЫТ РАЗРАБОТОК

10 лет – НИИ КПССЗ

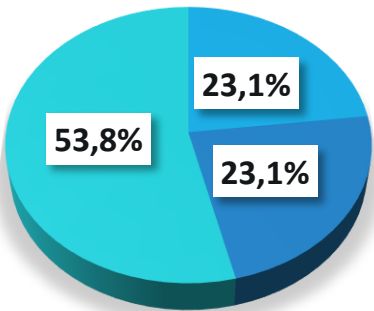
30 лет – Кузбасскому Кардиологическому Центру

40 лет – с момента первой имплантации биопротеза собственной разработки

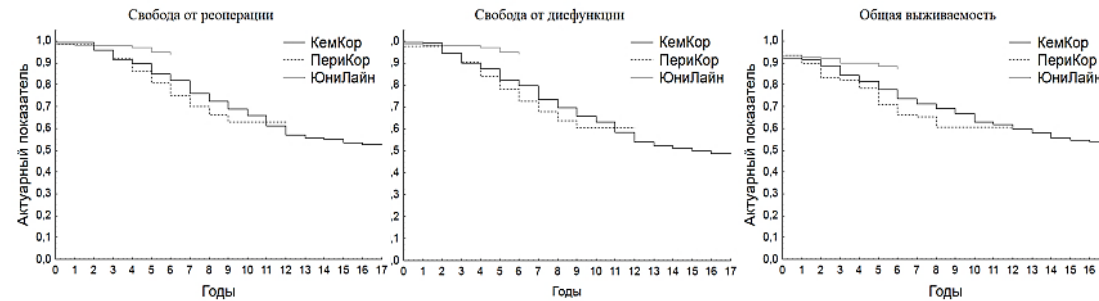
50 лет – опыт Руководителя



# Разработка на основе научного подхода – концепция замкнутого цикла



- Кальцификация
- Кальцификация-паннус
- Паннус-спайки-ПТН без кальция

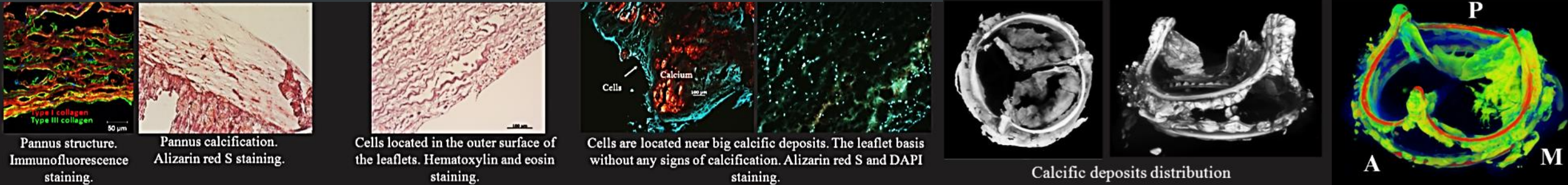


Пассивные физические и химические процессы



Активные клеточно-опосредованные процессы

- Schoen F.J., Levy R.J. Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention. Ann. Thorac. Surg. 2005; 79(3):1072-1080. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.06.033.
- Manji R.A., Lee W., Cooper D.K.C. Xenograft bioprosthetic heart valves: past, present and future. Int. J. Surg. 2015; 23(Pt B):280-284. doi:10.1016/j.ijsu.2015.07.009.

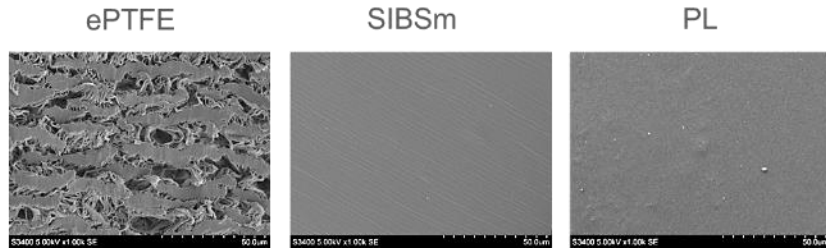


- Development of calcific aortic valve disease: Do we know enough for new clinical trials? Kostyunin, A.E. Yuzhalin, A.E. Ovcharenko, E.A. Kutikhin, A.G. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2019, 132, с. 189-209
- Анализ причин дисфункций биопротезов клапанов сердца на примере дисфункции биопротеза "ЮниЛайн" Глушкова Т.В., Овчаренко Е.А., Резвова М.А., Клышников К.Ю., Батранин А.В., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019. Т. 21. № 2. С. 75-83.
- Инфекционный эндокардит как причина развития дисфункции клапанов сердца Роголевич В.В., Глушкова Т.В., Понасенко А.В., Овчаренко Е.А. Кардиология. 2019. Т. 59. № 3. С. 68-77.
- Современное понимание механизмов структурной дегенерации биопротезов клапанов сердца Костюнин А.Е., Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю. Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23. № 11. С. 145-152.
- Клинический случай дисфункции биопротеза клапана сердца в трикуспидальной позиции у пациента дошкольного возраста: оценка вклада паннуса и кальцификации Глушкова Т.В., Овчаренко Е.А., Батранин А.В., Клышников К.Ю., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018. Т. 20. № 3. С. 45-53.
- Особенности кальцификации элементов сердечно-сосудистой системы и их заменителей: состав, структура и локализация кальцификатов Глушкова Т.В., Овчаренко Е.А., Севостьянова В.В., Клышников К.Ю. Кардиология. 2018. Т. 58. № 5. С. 72-81.
- Анализ причин дисфункций биопротезов клапанов сердца на примере дисфункции биопротеза "юнилайн" Глушкова Т.В., Овчаренко Е.А., Резвова М.А., Клышников К.Ю., Батранин А.В., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019. Т. 21. № 2. С. 75-83.
- Оценка дисфункции биопротезов клапанов сердца методом микрокомпьютерной томографии Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Глушкова Т.В., Батранин А.В., Резвова М.А., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С. Современные технологии в медицине. 2017. Т. 9. № 3. С. 15-22.

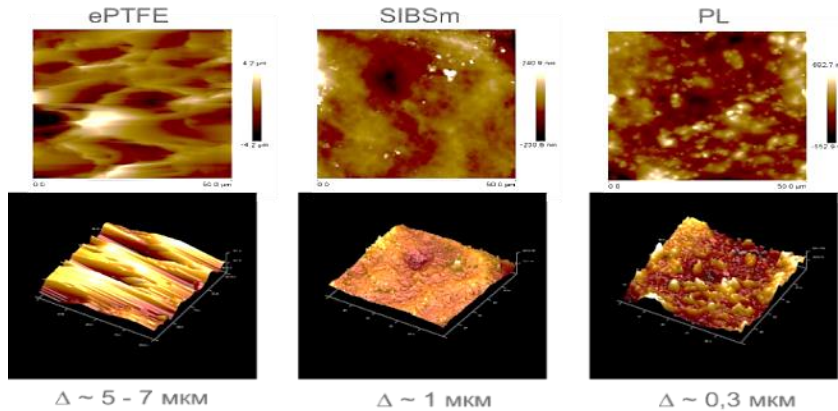
# ПКС на основе полимерного створчатого аппарата

СЭМ

x1000

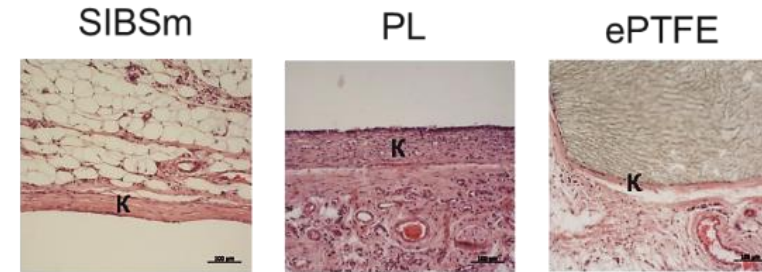


АСМ



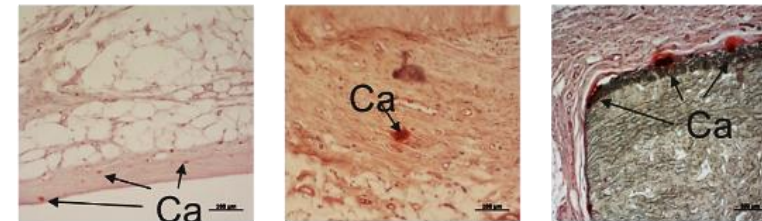
ОЦЕНКА РЕЗИСТЕНТНОСТИ  
К КАЛЬЦИФИКАЦИИ IN VIVO

длительность эксперимента: 2 месяца  
- гематоксилин и эозин



K – фиброзная капсула

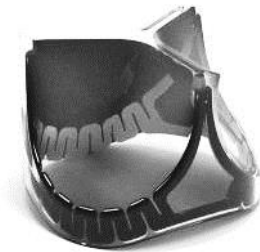
- ализариновый красный С



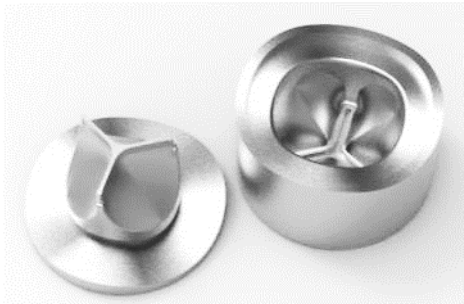
- Перспективы применения триблок-сополимера изобутилена и стирола (sibs) в качестве материала створчатого аппарата клапана сердца лепесткового типа: оценка физико-химических и механических свойств Резвова М.А., Овчаренко Е.А., Никишев П.А., Костюк С.В., Глушкова Т.В., Требушат Д.В., Черноусова В.С., Шевелев Г.Ю., Клышников К.Ю., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С. Журнал прикладной химии. 2019. Т. 92. № 1. С. 13-23.
- Полимерные протезы клапанов сердца: состояние и перспективы Резвова М.А., Овчаренко Е.А. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018. Т. 20. № 2. С. 100-111.
- Обоснование возможности применения ертфе в качестве материала для створчатого аппарата протеза клапана сердца Клышников К.Ю., Овчаренко Е.А., Резвова М.А., Глушкова Т.В., Барбараш Л.С. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018. Т. 7. № 2. С. 79-88.

# ПКС на основе полимерного створчатого аппарата

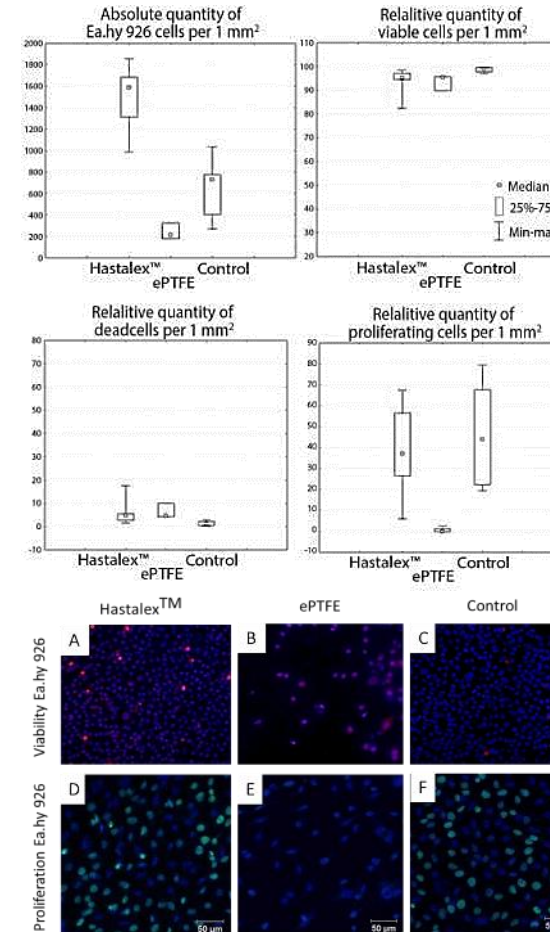
## Концепты



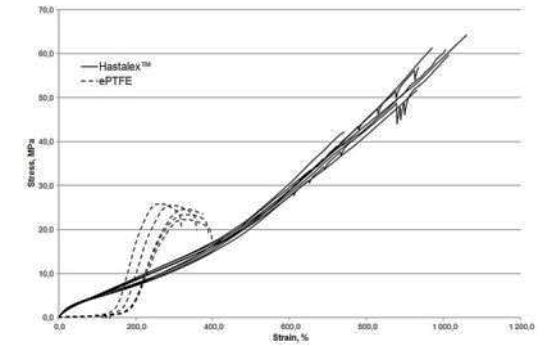
## Прототипы



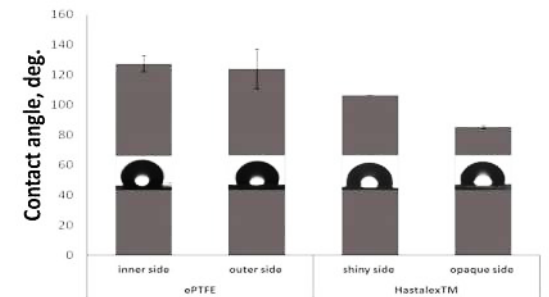
## Биосовместимость in vitro



## Мех. свойства



## Гидрофильность



# Система бесшовного репротезирования клапанов сердца по методу «valve-in-valve»



## Актуальность:

2 329 операций с использованием биопротезов в РФ<sup>1</sup>.

Из них 439<sup>1</sup> – репротезирование.

Средний срок развития дисфункции – 7,8 лет<sup>2</sup>.

Летальность при репротезировании до 8,26%<sup>1</sup>.

Недоступность альтернатив: 3 000 ViV-TAVR в мире за 5 лет<sup>3</sup>.

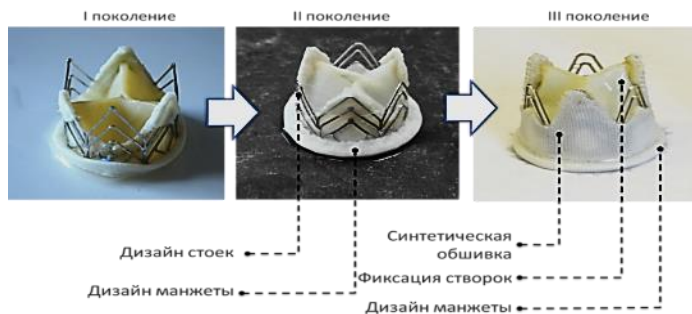
<sup>1</sup> Л.А. Бокерия, Сердечно-сосудистая хирургия-2017

<sup>2</sup> данные «Global Valve-in-valve register».

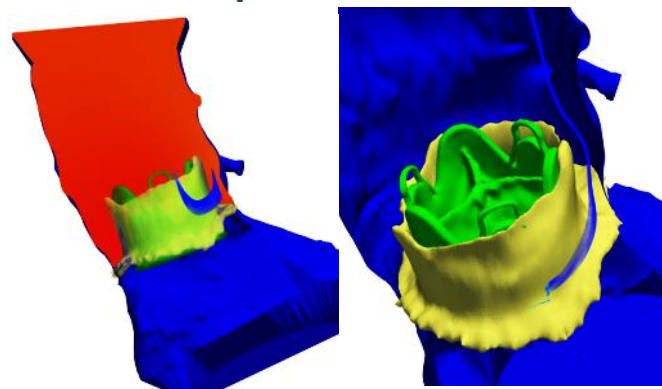
<sup>3</sup> в период 2011-2016, по данным Tuzcu E.M., Transcatheter Aortic Valve Replacement of Failed Surgically Implanted Bioprostheses (2018)

# Система бесшовного репротезирования клапанов сердца по методу «valve-in-valve»

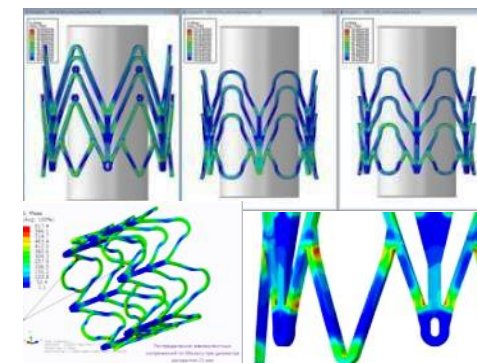
## Три поколения дизайна биопротеза



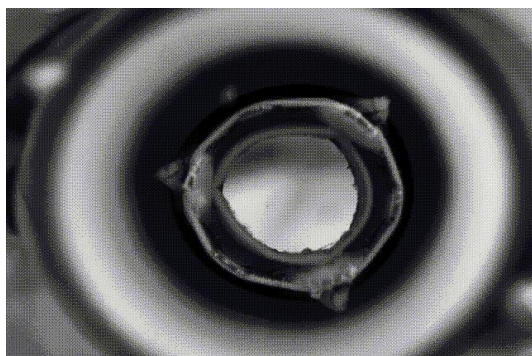
## Patient-specific IBM



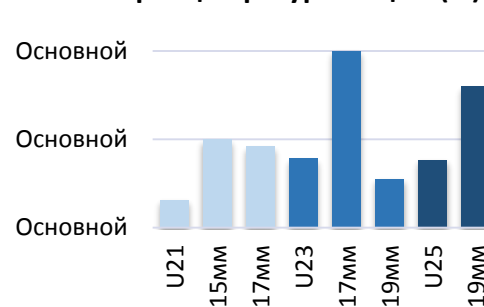
## FEA



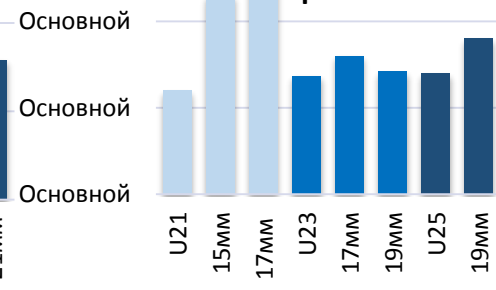
## Оценка гидродинамической функции



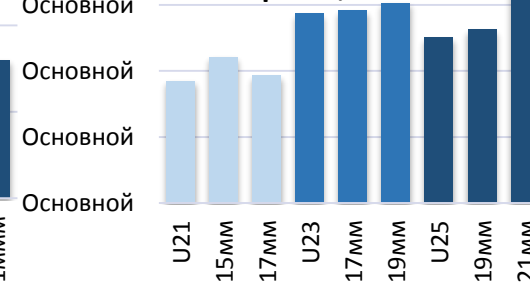
Основной Фракция регургитации (%)



Основной Транспротезный градиент, мм рт.ст.



Основной Эффективная площадь отверстия, см<sup>2</sup>

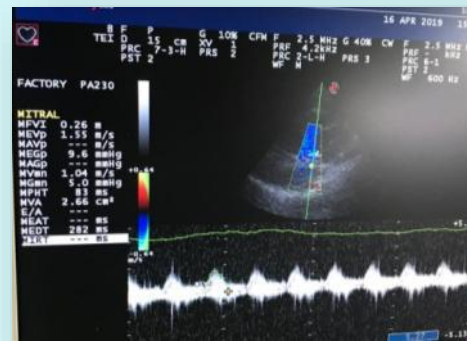


- УСТАЛОСТНАЯ ПРОЧНОСТЬ НОВОГО БИОПРОТЕЗА КЛАПАНА СЕРДЦА Клышников К.Ю., Овчаренко Е.А., Нуштаев Д.В., Барбараш Л.С. Современные технологии в медицине. 2017. Т. 9. № 2. С. 46-52.
- Репротезирование клапанов сердца по методике "протез-в-протез" Клышников К.Ю., Овчаренко Е.А., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С. Российский кардиологический журнал. 2016. Т. 21. № 11. С. 73-80.
- Гидродинамические испытания нового протеза клапана сердца Клышников К.Ю., Овчаренко Е.А., Щеглова Н.А. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019. Т. 8. № S1. С. 23.
- Исследование гидродинамической функции малоинвазивного биопротеза клапана аорты Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Саврасов Г.В., Глушкова Т.В., Барбараш Л.С. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2016. Т. 5. № 2. С. 39-45.
- Экспериментальное обоснование конструкции протеза клапана сердца для имплантации по типу "протез-в-протез" Клышников К.Ю., Овчаренко Е.А., Стасев А.Н., Глушкова Т.В., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017. Т. 19. № 2. С. 69-77.
- In vitro исследование биологического протеза клапана для бесшовной фиксации Клышников К.Ю., Овчаренко Е.А., Стасев А.Н., Щеглова Н.А., Одаренко Ю.Н., Халивопуло И.К., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017. Т. 19. № 4. С. 61-69.
- Протез клапана сердца для малоинвазивной бесшовной имплантации Барбараш Л.С., Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Щеглова Н.В., Кудрявцева Ю.А. патент на полезную модель RUS 187483 12.07.2018
- Устройство для имплантации биологических расширяемых протезов клапанов сердца Барбараш Л.С., Клышников К.Ю., Овчаренко Е.А., Стасев А.Н. патент на полезную модель RUS 169559 11.05.2016
- Биопротез аортального клапана для бесшовной имплантации Журавлёва И.Ю., Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Богачёв-Прокофьев А.В., Тимченко Т.П., Астапов Д.А., Демидов Д.П. патент на полезную модель RUS 173037 21.10.2016

# Система бесшовного репротезирования клапанов сердца по методу «valve-in-valve»

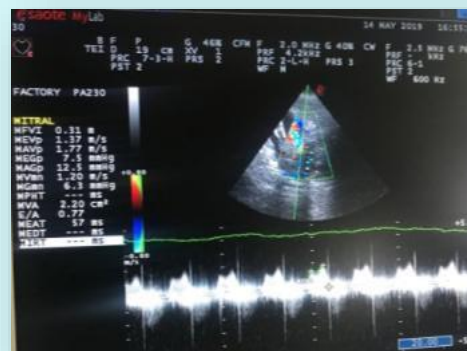


## ДО имплантации



$S = 2,66 \text{ cm}^2$   
 $\Delta P \text{ макс} = 9,6$   
 $\Delta P \text{ ср} = 5,0$   
 $v \text{ ср} = 1,04$

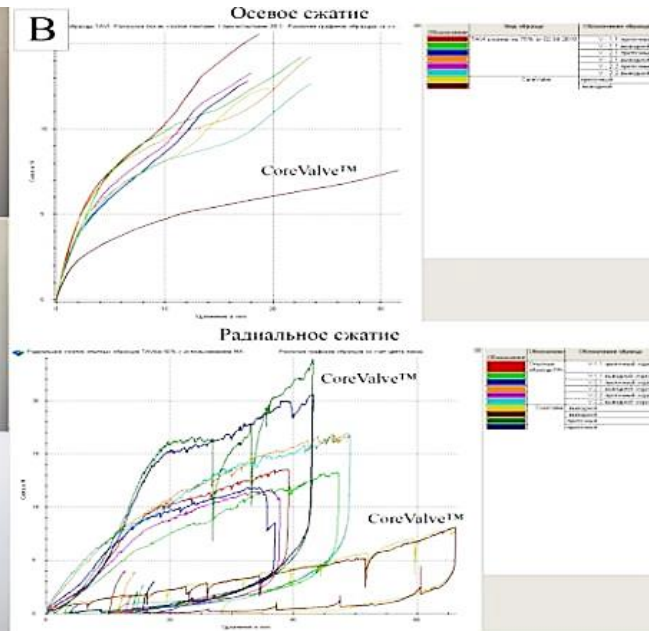
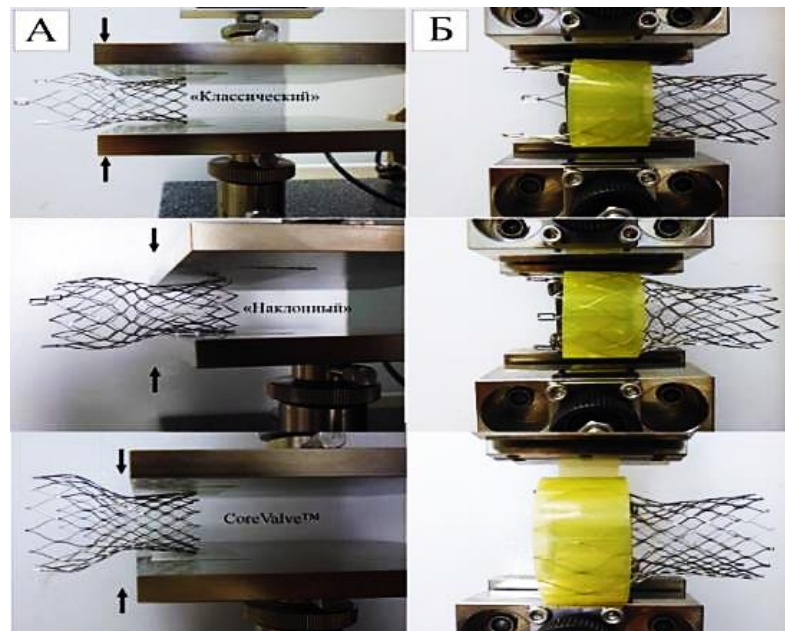
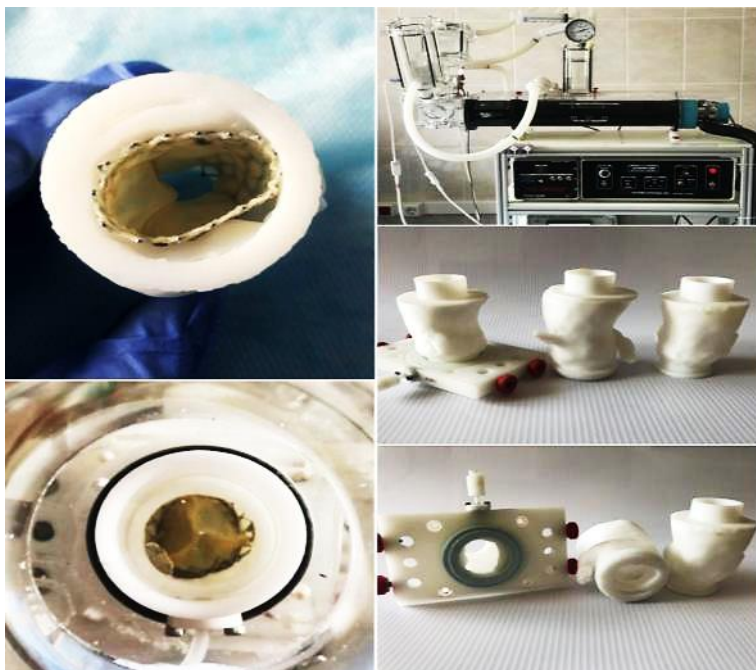
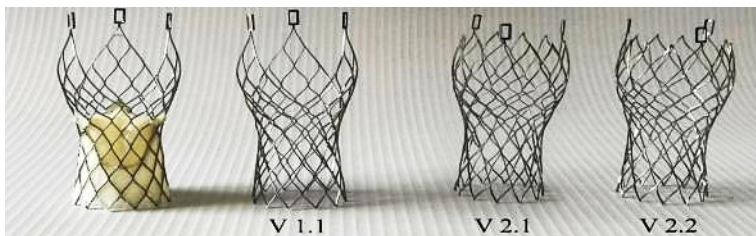
## ПОСЛЕ имплантации



$S = 2,20 \text{ cm}^2$   
 $\Delta P \text{ макс} = 12,5$   
 $\Delta P \text{ ср} = 6,3$   
 $v \text{ ср} = 1,20$



# Перспективный проект: роботизированная система TAVR

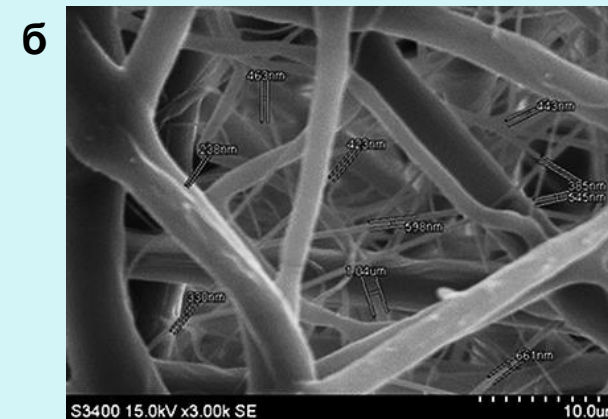
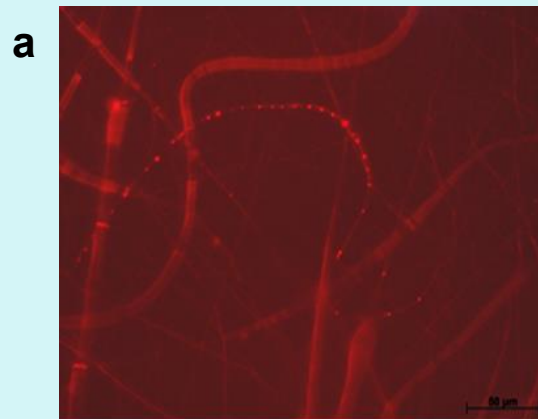


- Эволюция транскатетерной имплантации аортального клапана Кочергин Н.А., Шилов А.А., Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Ганюков В.И. Ангиология и сосудистая хирургия. 2019. Т. 25. № 2. С. 80-84.
- Моделирование процедуры транскатетерной имплантации клапана аорты Клышников К.Ю., Ганюков В.И., Батрашин А.В., Нуштаев Д.В., Овчаренко Е.А. Математическая биология и биоинформатика. 2019. Т. 14. № 1. С. 204-219.
- Системы визуального и роботизированного ассистирования транскатетерной имплантации протезов клапанов сердца Овчаренко Е.А., Саврасов Г.В., Клышников К.Ю. Медицинская техника. 2017. № 1 (301). С. 1-5.
- Modeling of transcatheter aortic valve replacement: Patient specific vs general approaches based on finite element analysis Oвcharenko, E.A. Klyshnikov, K.U. Yuzhalin, A.E. Ganyukov, V.I. Kudryavtseva, Y.A. Computers in Biology and Medicinem 2016, 69, с. 29-36
- Прогнозирование результатов имплантации транскатетерного протеза клапана аорты на основе метода конечных элементов и данных микрокомпьютерной томографии Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Саврасов Г.В., Батрашин А.В., Ганюков В.И., Коков А.Н., Нуштаев Д.В., Долгов В.Ю., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С. Современные технологии в медицине. 2016. Т. 8. № 1. С. 82-92.
- Comparison of xenopericardial patches of different origin and type of fixation implemented for TAVI Oвcharenko E.A., Klyshnikov K.U., Glushkova T.V., Vasukov G.U., Kudryavtseva Y.A., Barbarash L.S., Yuzhalin A.E., Savrasov G.V., Nushtaev D.V. International Journal of Biomedical Engineering and Technology. 2017. Т. 25. № 1. С. 44-59.
- Computer-aided design of the human aortic root Oвcharenko E.A., Klyshnikov K.U., Vlad A.R., Sizova I.N., Kokov A.N., Zhuravleva I.U., Nushtaev D.V., Yuzhalin A.E. Computers in Biology and Medicine. 2015. Т. 54. С. 109-115.
- Моделирование имплантации биопротеза методом конечных элементов Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Глушкова Т.В., Барбараш Л.С. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2016. Т. 5. № 1. С. 6-11.
- Выбор дизайна каркаса транскатетерного протеза клапана аорты на основе метода конечных элементов Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Саврасов Г.В., Нуштаев Д.В., Кудрявцева Ю.А. Компьютерные исследования и моделирование. 2015. Т. 7. № 4. С. 909-922.
- Выбор ксеноперикардального лоскута для створчатого аппарата транскатетерных биопротезов клапанов сердца Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Глушкова Т.В., Нуштаев Д.В., Кудрявцева Ю.А., Саврасов Г.В. Медицинская техника. 2015. № 5 (293). С. 1-4.
- Транскатетерная система имплантации биопротеза аортального клапана Клышников К. Ю., Овчаренко Е.А., Журавлева И.Ю., Барбараш Л.С., патент на полезную модель RUS 129 387 09.11.2012
- Устройство для имплантации биологических расширяемых протезов клапанов сердца Барбараш Л.С., Клышников К.Ю., Овчаренко Е.А., Стасев А.Н. патент на полезную модель RUS 169559 11.05.2016

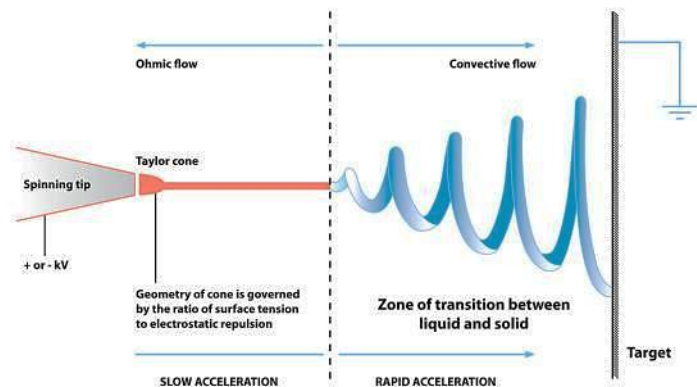
# Функционально активные биodeградируемые сосудистые протезы малого диаметра, дополнительно модифицированных антиагрегантами и антикоагулянтами



Распределение биоактивных молекул в полимерном волокне и структура поверхности сосудистых протезов PHBV/PCL с биоактивными молекулами (VEGF, bFGF и SDF-1a (GFmix)), инкорпорированными в состав протезов в процессе двухфазного электроспиннинга



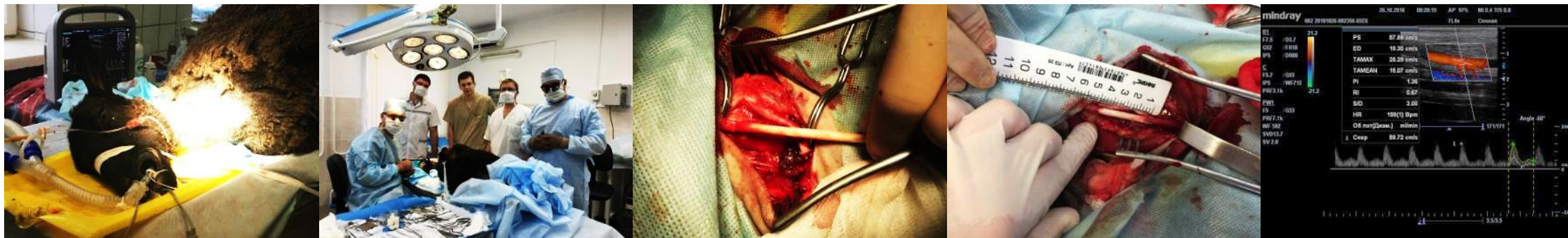
а – распределение флуоресцентно меченого BSA в составе волокна из PHBV/PCL, ув. x 400;  
б - СЭМ внутренней поверхности сосудистых протезов PHBV/PCL с инкорпорированным VEGF, ув. x 3000.



Режим двухфазного электроспиннинга, оптимальный для изготовления сосудистых графтов с ростовыми факторами и хемоаттрактантными молекулами:  
напряжение на игле - 23 kV, скорость подачи раствора полимера - 0,3 - 0,5 мл/ч,  
скорость вращения коллектора - 150 грт, расстояние от иглы до намоточного коллектора - 150 мм, размер иглы - 22 G

# Функционально активные биодеградируемые сосудистые протезы малого диаметра, дополнительно модифицированных антиагрегантами и антикоагулянтами

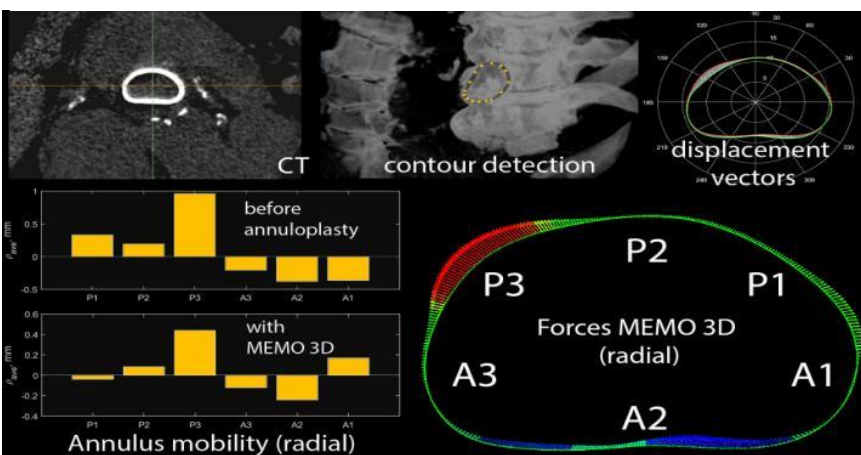
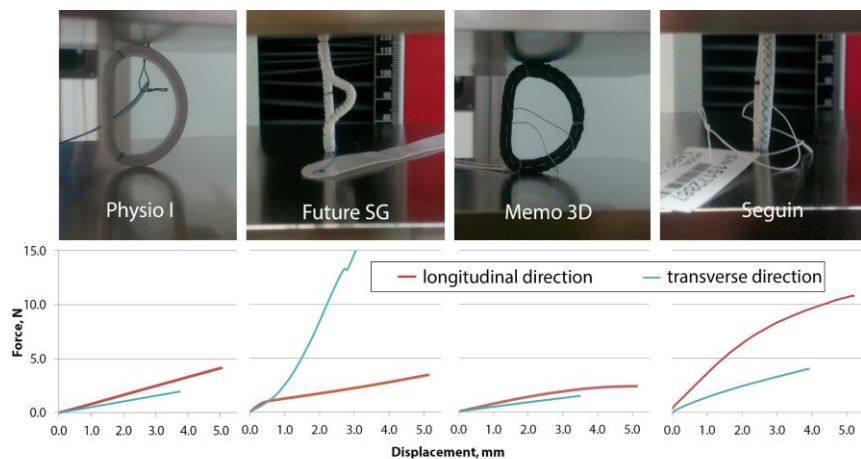
В октябре 2018 года начаты преклинические испытания биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра с послойно инкорпорированными ростовыми факторами и хемоаттрактантными молекулами и дополнительной модификацией поверхности антиагрегантами и антикоагулянтами. На сегодняшний день констатирована **12-месячная проходимость 63%** имплантированных протезов.



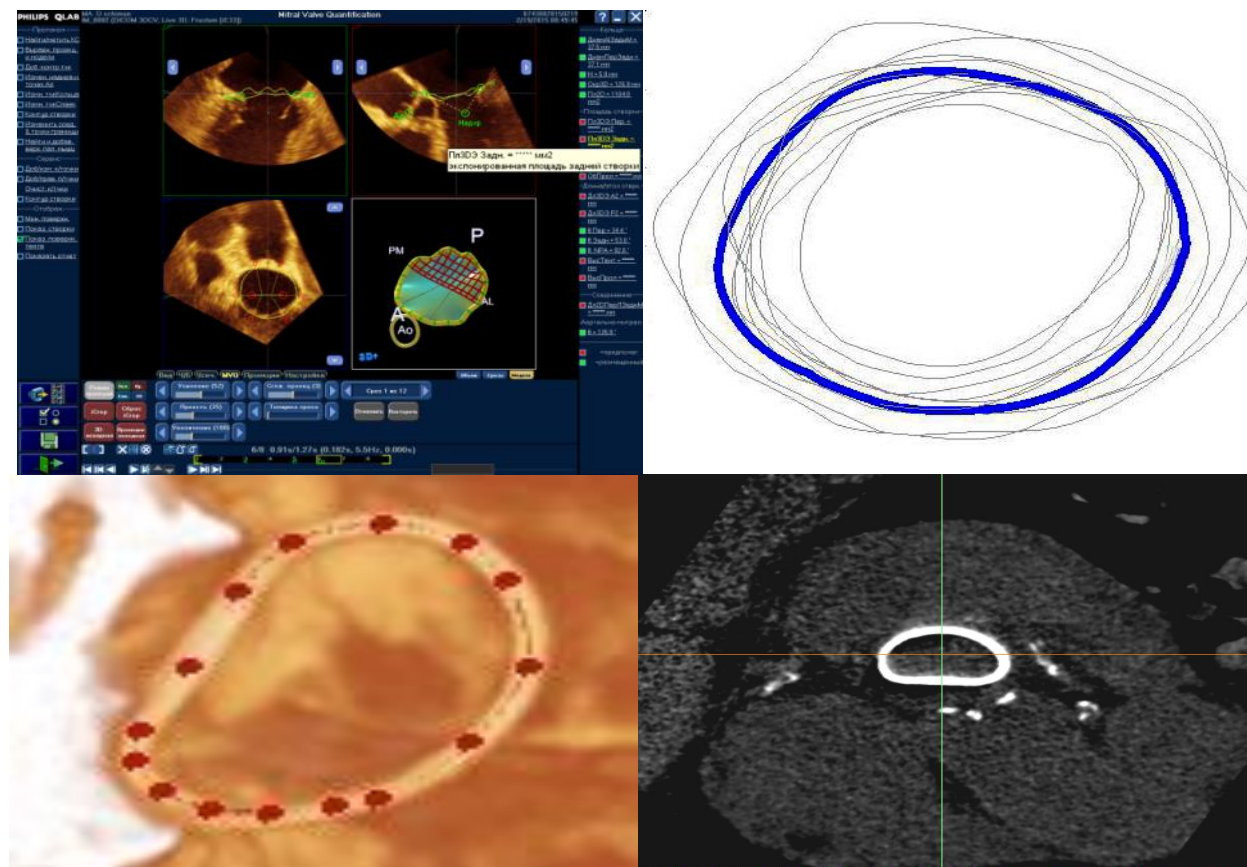
- Анализ изгибной жесткости сосудистых графтов с использованием методов численного моделирования Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Резвова М.А., Антонова Л.В., Глушкова Т.В., Винокуров С.Е., Севостьянова В.В., Кривкина Е.О., Батралин А.В., Захаров Ю.Н., Борисов В.Г., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С.
- Биофизика. 2019. Т. 64. № 3. С. 614-621.
- Оценка адгезии, пролиферации и жизнеспособности эндотелиальных клеток пупочной вены человека, культивируемых на поверхности биодеградируемых нетканых матриц, модифицированных RGD-пептидами Антонова Л.В., Сильников В.Н., Ханова М.Ю., Королева Л.С., Серпокрылова И.Ю., Великанова Е.А., Матвеева В.Г., Сенокосова Е.А., Миронов А.В., Кривкина Е.О., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019. Т. 21. № 1. С. 142-152.
- Impact of modification induced surface structure changes upon deformation behavior of polymer grafts under cyclic contact loading Panin, S.V. Antonova, L.V. Glushkova, T.V. Kornienko, L.A. Barbarash, L.S., AIP Conference Proceedings, 2018, 2051,020228
- Биомеханическое ремоделирование биодеградируемых сосудистых графтов малого диаметра in situ Глушкова Т.В., Севостьянова В.В., Антонова Л.В., Клышников К.Ю., Овчаренко Е.А., Сереева Е.А., Васюков Г.Ю., Сейфалиан А.М., Барбараш Л.С. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016. Т. 18. № 2. С. 99-109.
- Biocompatibility of small-diameter vascular grafts in different modes of RGD modification Antonova, L.V. Silnikov, V.N. Sevostyanova, V.V. Kudryavtseva, Y.A. Barbarash, L.S., 2019, Polymers, 11(1),174
- Оценка биосовместимости биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра в зависимости от способа модификации и структуры RGD Кривкина Е.О., Сильников В.Н., Севостьянова В.В., Великанова Е.А., Миронов А.В., Глушкова Т.В., Сенокосова Е.А., Актетьева Т.Н., Антонова Л.В. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019. Т. 8. № 51. С. 25.
- Endovascular interventions permit isolation of endothelial colony-forming cells from peripheral blood, Matveeva, V. Khanova, M. Sardin, E. Antonova, L. Barbarash, O., International Journal of Molecular Sciences 2018, 9(11),3453
- The use of magnetron sputtering for the deposition of thin titanium coatings on the surface of bioresorbable electrospun fibrous scaffolds for vascular tissue engineering: A pilot study, Bolbasov, E.N. Antonova, L.V. Stankevich, K.S. Tverdokhlebov, S.I. Barbarash, L.S., Applied Surface Science, 2017, 398, с. 63-72
- Биодеградируемый сосудистый протез с армирующим внешним каркасом Антонова Л.В., Кривкина Е.О., Резвова М.А., Севостьянова В.В., Миронов А.В., Глушкова Т.В., Клышников К.Ю., Овчаренко Е.А., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019. Т. 8. № 2. С. 87-97.
- Эндотелизация сосудистого графта из поликапролактона под действием локальной доставки сосудистого эндотелиального фактора роста Севостьянова В.В., Антонова Л.В., Великанова Е.А., Матвеева В.Г., Кривкина Е.О., Глушкова Т.В., Миронов А.В., Бураго А.Ю., Барбараш Л.С. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018. Т. 165. № 2. С. 229-234.
- Биологический артериальный протез малого диаметра с наружным усилением, Антонова Л.В., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С., патент на полезную модель RU 173457 28.06.2016

# Кольца для аннулопластики митрального клапана

## Анализ биомеханики ФК (FEA+MatLab)



## Исследование анатомии ФК при ИМП (QLab+MatLab)



Автоматизированный метод анализа геометрии и топологии фиброзного кольца митрального клапана Долгов В.Ю., Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Сизова И.Н., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С. Современные технологии в медицине. 2016. Т. 8. № 2. С. 22-30.

# Кольца для аннулопластики митрального клапана

Клиническое применение с 2019 г.

## Прототипы



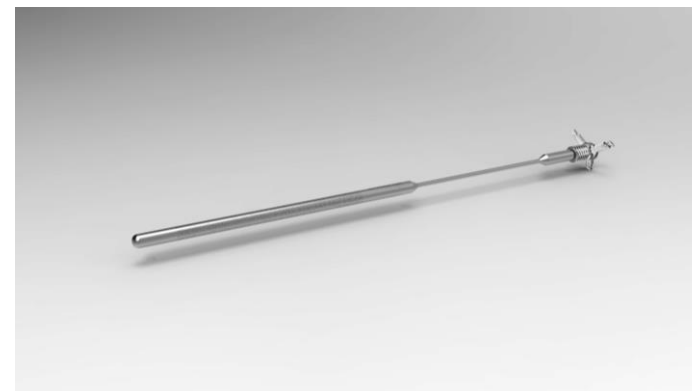
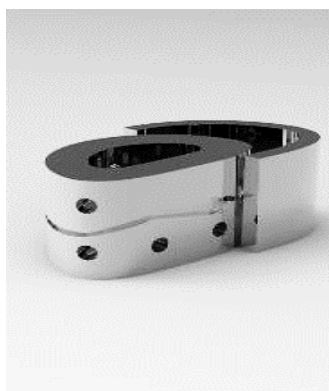
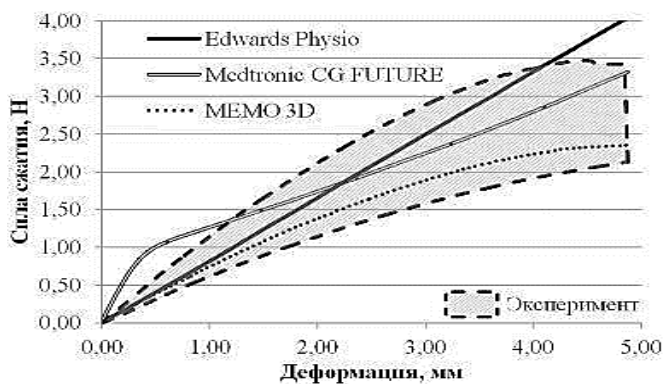
## Матрицы



## Сайзеры



## Держатели





Annales de Pathologie  
Volume 39, Issue 2, April 2019, Pages 119-129



Mise au point

Intelligence artificielle : quel avenir en anatomie pathologique ?

Neural network: A future in pathology?

Ryad Zemouri <sup>a, \*</sup>, Christine Devalland <sup>b</sup>, Séverine Valmary-Degano <sup>c</sup>, Noureddine Zerhouni <sup>d</sup>

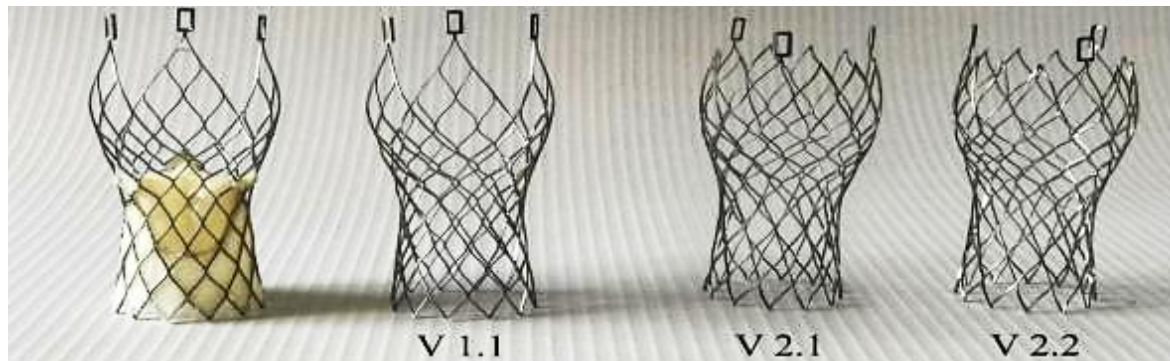
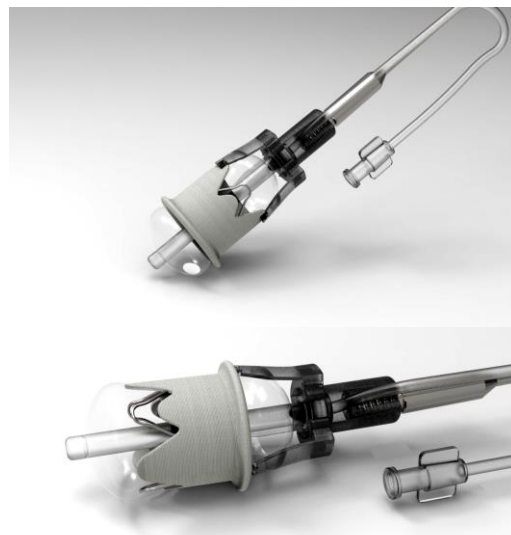
Show more

<https://doi.org/10.1016/j.annpat.2019.01.004>

Get rights and content

Résumé

Les techniques d'intelligence artificielle et en particulier les réseaux de neurones profonds (*Deep Learning*) sont en pleine émergence dans le domaine biomédical. Les réseaux de neurones s'inspirent du modèle biologique, ils



- Транскатетерная хирургия;
- Роботизированные системы;
- Системы ассистирования принятия решений и диагностики;
- Нейросетевые технологии.

**Спасибо за Ваше внимание!**