

# ИССЛЕДОВАНИЕ БИОМЕХАНИКИ СТВОРЧАТОГО АППАРАТА ПРОТЕЗА КЛАПАНА СЕРДЦА МЕТОДОМ ЧИСЛЕННОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

DOI: 10.17691/stm2022.14.2.01

УДК 616.126.42–77:004.891.3

Поступила 1.10.2021 г.



**К.Ю. Клышников**, научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов  
отдела экспериментальной медицины;

**П.С. Онищенко**, младший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов  
отдела экспериментальной медицины;

**Е.А. Овчаренко**, к.т.н., зав. лабораторией новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,  
Сосновый бульвар, 6, Кемерово, 650002

**Цель исследования** — с помощью метода численного моделирования, воспроизводящего качественные и количественные результаты стендовых испытаний, исследовать комплексную биомеханику протеза клапана аорты и проанализировать влияние подвижности каркаса на напряженно-деформированное состояние и геометрию створчатого аппарата клапана.

**Материалы и методы.** В качестве объекта исследования использован коммерческий биопротез клапана «ЮниЛайн» («НеоКор», Россия), трехмерная сетка которого была получена на основе компьютерной микротомографии, с последующим анализом его напряженно-деформированного состояния в цикле «систола–диастола» методом конечных элементов в среде Abaqus/CAE. Моделирование было валидировано на основе сравнения результатов численного моделирования со стендовыми на гидродинамическом стенде ViViro Labs (ViViro Labs Inc., Канада).

**Результаты.** Метод моделирования имитации подвижности комиссуральных стоек за счет включения в расчет эластичных коннекторов регулируемой жесткости позволил воспроизвести качественные эффекты работы створок клапана, наблюдаемые в стендовом эксперименте. Площадь отверстия биопротеза в систолическую фазу соответствовала значениям, полученным на стенде, на протяжении всего цикла «систола–диастола». Анализ напряженно-деформированного состояния продемонстрировал принципиальное различие в распределении полей напряжения по Мизесу в зависимости от постановки численного эксперимента: концентрацию высоких амплитуд в области комиссуральных стоек и в области центральной части свободного края. Тем не менее количественно максимальные значения напряжения достигали 0,850–0,907 МПа (в среднем — 0,141–0,156 МПа), что ниже предела прочности биологического материала.

**Заключение.** Выполненное исследование с учетом проведенной валидации позволяет заключить, что адекватные результаты моделирования биомеханики створчатого аппарата биопротеза клапана сердца на основе метода конечных элементов могут быть достигнуты за счет использования модели высокого разрешения с наложением эластичных коннекторов в зоне комиссуральных стоек. Учет подвижности стоек каркаса протеза клапана сердца является определяющим в отношении конечной геометрии створчатого аппарата и может выступать негативным фактором в случае высокоэластичного материала створчатого аппарата. Представленный метод моделирования может быть использован для оптимизации геометрии створчатого аппарата протезов клапанов сердца с позиции оценки распределения напряженно-деформированного состояния.

**Ключевые слова:** протез клапана аорты; метод конечных элементов; гидродинамическое исследование протеза клапана; створчатый аппарат клапана; моделирование биомеханики створчатого аппарата биопротеза; моделирование работы биопротезов.

**Как цитировать:** Klyshnikov K.Yu., Onischenko P.S., Ovcharenko E.A. Study of biomechanics of the heart valve leaflet apparatus using numerical simulation method. *Sovremennyye tehnologii v medicine* 2022; 14(2): 6, <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.2.01>

Для контактов: Клышников Кирилл Юрьевич, e-mail: klyshnikovk@gmail.com

English

## Study of Biomechanics of the Heart Valve Leaflet Apparatus Using Numerical Simulation Method

**K.Yu. Klyshnikov**, Researcher, Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine;  
**P.S. Onischenko**, Junior Researcher, Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine;  
**E.A. Ovcharenko**, PhD, Head of the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 6 Sosnovy Blvd, Kemerovo, 650002, Russia

**The aim of the study** was to study the complex biomechanics of the aortic valve prosthesis and to analyze the effect of frame mobility on the stress-strain state and geometry of the valve leaflet apparatus using a numerical simulation method, which reproduces the qualitative and quantitative results of its bench tests.

**Materials and Methods.** The object of the study was a commercial valve bioprosthesis UniLine (NeoCor, Russia), a three-dimensional mesh of which was obtained on the basis of computer microtomography with a subsequent analysis of its stress-strain state in the systole–diastole cycle by the finite element method in the Abaqus/CAE medium. The simulation was validated by comparing the results of numerical and bench simulation on the ViVitro Labs hydrodynamic system (ViVitro Labs Inc., Canada).

**Results.** The method proposed in this study to simulate the mobility of commissural struts by including elastic connectors of adjustable stiffness in the calculation made it possible to reproduce the qualitative effects of the valve leaflet work observed in the bench experiment. The bioprosthetic orifice area in the systolic phase corresponded to the values obtained in the hydrodynamic system throughout the entire systole–diastole cycle. The analysis of the stress-strain state has shown the fundamental difference in the distribution of the von Mises stress fields depending on the numerical experiment design: the concentration of high amplitudes in the area of commissural struts and the central part of the free edge. However, quantitatively, the stress values reached the maximum of 0.850–0.907 MPa (0.141–0.156 MPa on average), which is below the ultimate strength of the biological material.

**Conclusion.** The results of this study with the validation performed allowed us to conclude that adequate results of modeling the biomechanics of the heart valve leaflet bioprosthesis based on the finite element method can be achieved by using a high-resolution model with the imposition of elastic connectors in the area of commissural struts. Taking into account the mobility of the frame struts of the heart valve prosthesis is decisive in relation to the final geometry of the valve apparatus and can act as a negative factor in case of a highly elastic material of the valve apparatus. The simulation method presented can be used to optimize the leaflet apparatus geometry of heart valve prostheses from the standpoint of assessing the distribution of the stress-strain state.

**Key words:** aortic valve prosthesis; finite element method; hydrodynamic study of the prosthesis; leaflet valve apparatus; simulation of the prosthesis' leaflet apparatus biomechanics; simulation of the bioprosthesis' work.

### Введение

В современной медицинской науке активно применяются численные методы моделирования работы биопротезов клапанов сердца на этапе их проектирования и оптимизации как высоко зарекомендовавшие себя инструменты глубокого инженерного анализа [1–4]. Основной мотивацией *in silico* исследований является увеличение сроков службы протезов [5, 6] в условиях длительной нагрузки в организме реципиента и повышение гемодинамической эффективности протезов [1, 2, 7]. В литературе показана прямая взаимосвязь развития патологической минерализации и усталостного разрушения створчатого аппарата от значений амплитуд напряжений и деформации в его материале [8–11]. Поэтому оптимизация распределения данных характеристик способна увеличить усталостную прочность и повысить сроки развития дисфункции, которые сегодня составляют 10–15 лет [12–14]. Кроме того, моделирование *in silico* позволяет выявить потенциал для

улучшения гемодинамических характеристик протезов (повышения площади открытия, снижения транс-протезного градиента, уменьшения объема регургитации) за счет возможности рассчитывать работу разнообразных геометрий створчатого аппарата до этапа натурального прототипирования [1, 7]. Результаты оптимизации и понимание взаимосвязи в системе «дизайн–эффект» являются основой для появления новых, более эффективных моделей биопротезов [15] и, в конечном счете, для улучшения результатов процедуры вмешательства на клапанах сердца с позиции клинических показателей.

Численное моделирование требует непрямого упрощения постановки задачи: некоторых допущений поведения материала; редукации граничных условий и геометрии, валидность применения которых должна быть обоснована качественно и количественно в сравнении с натурным *in vitro* или *in vivo* экспериментом [16, 17]. Ряд статей по численному моделированию, направленных на поиск оптимальной геометрии створчатого аппарата протезов клапанов сердца,

воспроизводят базовый функционал его работы [1, 2, 7, 18, 19], однако не позволяют обеспечить детальное качественное повторение сложных эффектов и показывают качественное расхождение результатов с экспериментом. К таким сложным моментам можно отнести биомеханику работы компонентов биопротеза клапана по демпфированию гидродинамического удара в фазу диастолы [20]. Такое поведение характерно для протезов с полужестким опорным каркасом, который в момент записания протеза способен обратимо

(эластически) деформироваться в области комиссуральных стоек и снижать растягивающую нагрузку на створку (рис. 1). Однако большинство современных *in silico* численных расчетов не подразумевают такую возможность, полностью ограничивая перемещения створчатого аппарата по краю пришивания.

Описанные постановки экспериментов [1, 21–23] (рис. 1, в) искажают картину поведения створчатого аппарата и, следовательно, полученные таким образом количественные результаты анализа напряженно-

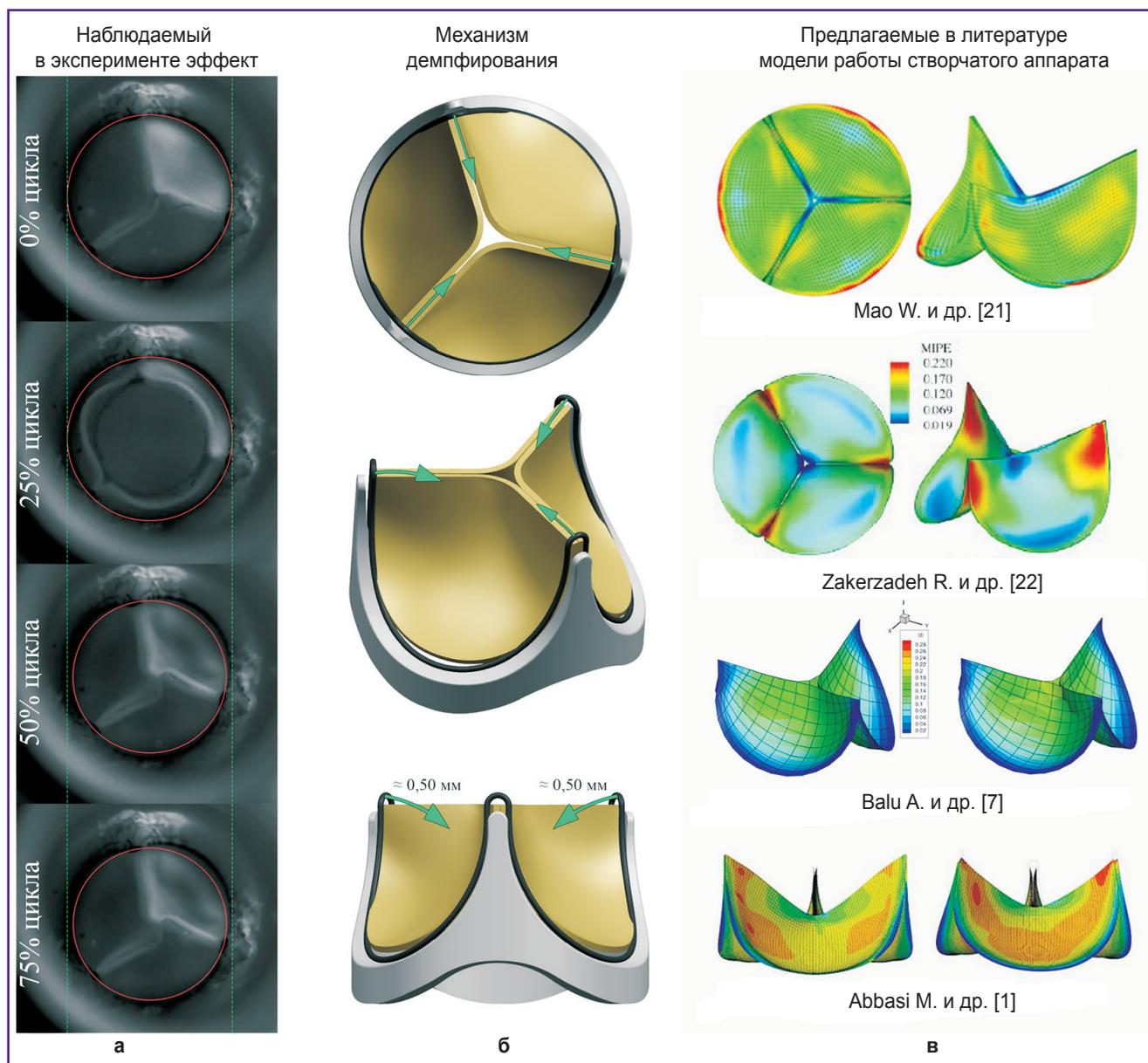


Рис. 1. Гемодинамический эффект, возникающий для биопротезов клапанов в случае полужесткого опорного каркаса:

а — наблюдаемое изменение положения стоек и работы створчатого аппарата опорного каркаса во время цикла «систола–диастола» для демпфирования гидродинамического удара: круг, построенный через три вершины каркаса, изменяет свой диаметр; б — визуализация механизма демпфирования, реализуемого подвижностью стоек полужесткого опорного каркаса протеза клапана; демонстрация направления движения стоек каркаса; в — типовые примеры моделирования работы створчатого аппарата, описанные в литературе

деформированного состояния могут быть некорректными. В связи с этим **целью исследования** явилась модификация существующих подходов к численному моделированию работы створчатого аппарата биопротеза клапана сердца для воспроизведения особенностей биомеханики его работы с валидацией расчета в эксперименте *in vitro*.

## Материалы и методы

**Объект исследования.** В качестве объекта исследования в настоящей работе использован биопротез клапана аорты «ЮниЛайн» («НеоКор», Россия) типоразмером 23 мм. Для данного биопротеза характерно возникновение демпфирующего эффекта работы створчатого аппарата за счет подвижного полужесткого опорного каркаса. Трехмерная модель клинического образца биопротеза была реконструирована методом компьютерной микротомографии на экспериментальной установке Томского политехнического университета «Орел-МТ»: получение 880 срезов формата DICOM с разрешением 2,54 мкм в 256 градациях серого. Затем с использованием средств анализа медицинских графических данных была получена пространственная трехмерная модель, состоящая из треугольных фасетов, формирующих единое полигональное тело формата STL. Данная модель была импортирована в среду автоматизированного проектирования NX (Siemens, Германия) и реконструирована в твердотельную модель створчатого аппарата на основе криволинейной поверхности. Затем поверхности придавали толщину 0,5 мм — среднее значение для коммерческого ксеноперикарда крупного рогатого скота, используемого при производстве данного биопротеза.

**Численное моделирование — анализ сходимости.** Полученные таким образом твердотельные модели створок импортировали в среду инженерного анализа «Abaqus/CAE» (Abaqus Inc., США) и осуществляли численное моделирование их биомеханики методом конечных элементов. Для этого каждая створка была интерполирована сеткой конечных элементов. Определение размера конечного элемента осуществляли в предварительном эксперименте сходимости, в рамках которого на упрощенной трехстворчатой модели работы створчатого аппарата оценивали напряжение по Мизесу и максимальную деформацию в материале в открытом состоянии створки. Референсной моделью служила наиболее подробная конечно-элементная сетка с длиной ребра элемента 0,1 мм и суммарным количеством элементов 371 775. Размер ребра изменяли в последовательности 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5 мм, моделируя одинаковые условия работы протеза. Критерием отбора оптимального размера элемента явилось 5% отклонение по данным параметрам от наиболее точной конечно-элементной сетки с длиной ребра 0,1 мм.

Итогом подбора стала следующая характеристика модели: тип элемента — шестигранный элемент пер-

вого порядка C3D8; средняя длина грани — 0,4 мм; общее количество элементов на трехстворчатую модель — 7224; общее количество узлов — 11 376.

**Численное моделирование — биомеханика створки.** Основным эксперимент *in silico* моделирования работы створчатого аппарата проводили, используя решатель Abaqus/Explicit, включающий явную интеграцию по времени — для максимально физиологичного воспроизведения работы створок. В ходе моделирования рассчитывали работу створок в течение двух циклов «систола–диастола», каждый длительностью 0,857 с, что соответствует частоте сердечных сокращений 70 в минуту. Предполагается, что первый цикл служит для стабилизации расчета, второй — для непосредственного получения количественных результатов.

Модель материала для створчатого аппарата выбирали по результатам физико-механического тестирования в условиях одноосного растяжения ксеноперикардиальных лоскутов крупного рогатого скота ( $n=5$ ) на установке Zwick Z50 (Zwick/Roell, Германия). Полученные кривые «напряжение–деформация» импортировали в виде данных для построения полиномиальной модели второго порядка — *reduced polynomial*. Контактные взаимодействия створок друг с другом описывали попарно на основе модели трения Колумба: в касательном направлении — по методу штрафов (*penalty*) с коэффициентом трения 0,2; в нормальном — с линейным коэффициентом жесткости 0,2. Моделью нагрузки, имитирующей воздействие на створчатый аппарат, выступило давление, прикладываемое отдельно к желудочковой и к аортальной поверхностям створчатого аппарата. При этом амплитуда давления воспроизводила результаты натурального испытания данного биопротеза «ЮниЛайн», полученные в испытании на гидродинамическом стенде (см. раздел «Валидация»). Всего моделировали два случая работы створчатого аппарата:

а) с подвижными комиссуральными стойками — для имитации подвижности стоек опорного каркаса, демпфирующих гидродинамический удар, использовали эластичные коннекторы, которыми соединяли референсные зафиксированные точки и отдельные узлы створчатого аппарата в области комиссур (рис. 2). Данные коннекторы обеспечивают контролируемую подвижность створчатого аппарата в радиальном направлении по оси  $r$  и по оси  $z$  (для цилиндрической системы координат) за счет своего типа — *Radial-thrust*;

б) с неподвижными комиссуральными стойками — в качестве варианта сравнения использовали более «традиционную» постановку эксперимента: по аналогии с описанными в литературе — без возможности перемещений комиссуральных стоек [1, 21, 22].

Сравнение двух случаев моделирования проводили по показателям напряженно-деформированного состояния — амплитуде напряжения по Мизесу и логарифмической деформации, а также по особенностям их локализации в участках створки.

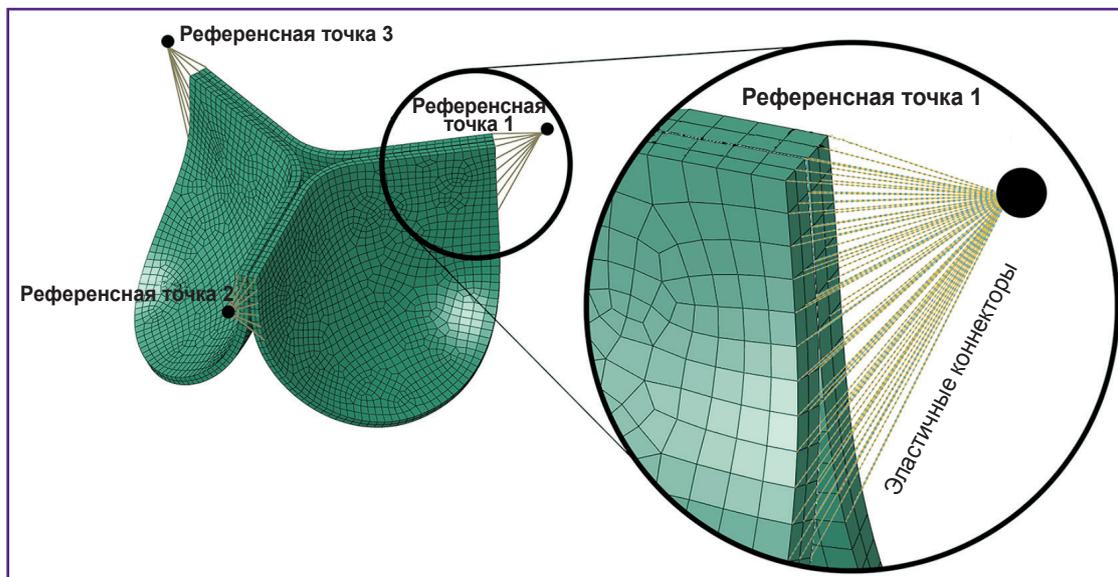


Рис. 2. Особенность постановки численного эксперимента, обеспечивающая подвижность комиссуральной стойки биопротеза для демпфирования гидродинамического удара, — включение в расчет эластичных коннекторов

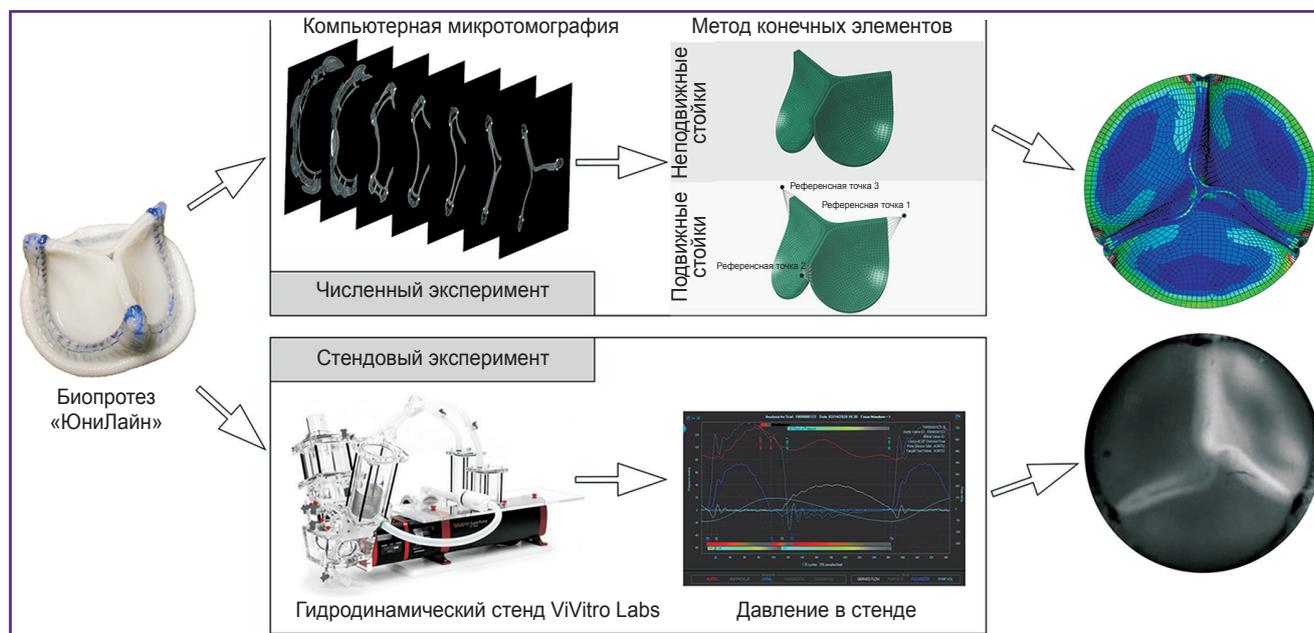


Рис. 3. Общая концепция исследования биомеханики створчатого аппарата: проведение численного моделирования работы биопротеза клапана аорты и стендовых испытаний в гидродинамической установке с последующим сравнением качественно-количественных результатов

**Валидация.** Ключевым этапом, определяющим состоятельность предложенного подхода моделирования, является этап валидации — качественно-количественного сравнения показателей биомеханики протеза с результатами стендовых испытаний (рис. 3). Для валидации расчета экземпляр биопротеза «ЮниЛайн», подвергнутый оцифровке, исследо-

вали на установке гидродинамического тестирования ViVibro Labs (ViVibro Labs Inc., Канада) в условиях имитации нормального режима функционирования клапана аорты. Ударный объем составил 5 л/мин, частота «сокращений» — 70 в минуту, давление в аорте — 120/80 мм рт. ст. Работу биопротеза снимали на видеокамеру ускоренной записи Fastvideo-250 (Fastvideo,

Россия) с частотой 250 кадров/с. В качестве критериев сравнения результатов численного моделирования и стендового эксперимента выступили:

а) количественно — площадь открытия створчатого аппарата, определяемая как площадь проходного отверстия на каждом кадре замедленной видеосъемки в стенде и на каждом кадре при моделировании; наличие статистических различий оценивали попарным сравнением независимых выборок с использованием критерия Манна–Уитни; достоверными считали различия с уровнем значимости  $p < 0,05$ ;

б) качественно — поведение створчатого аппарата и возникающие эффекты на ключевых кадрах движения створок: начало открытия, максимум открытия, записание створчатого аппарата, максимальное закрытие створок.

### Результаты исследования

В ходе численного моделирования установлено, что включение в расчет эластичных коннекторов, обеспечивающих подвижность комиссуральных стоек створчатого аппарата, значительно изменяет поведение модели и количественные результаты. Такая *in silico* постановка успешно воспроизводит закрытие и открытие створок, соответствующие стендовой валидации. Напротив, в случае запрета перемещений комиссуральных стоек биомеханика в численной модели кардинально отличается от результатов гидродинамического испытания. Данный результат нагляд-

но продемонстрирован графически (рис. 4), особенно для фазы закрытого створчатого аппарата. Полностью открытое состояние работы створок в целом качественно не различалось.

Анализ площади открытия, осуществленный по-кадрово для двух случаев моделирования, продемонстрировал незначительное расхождение с результатами валидации (рис. 5). Статистически значимых различий площадей открытия не обнаружено.

Количественные характеристики напряженно-деформированного состояния также различались незначительно. Так, для случая подвижных комиссуральных стоек амплитуда напряжения в биологическом материале сравнима с вариантом полностью неподвижных стоек. В первом случае максимум напряжения

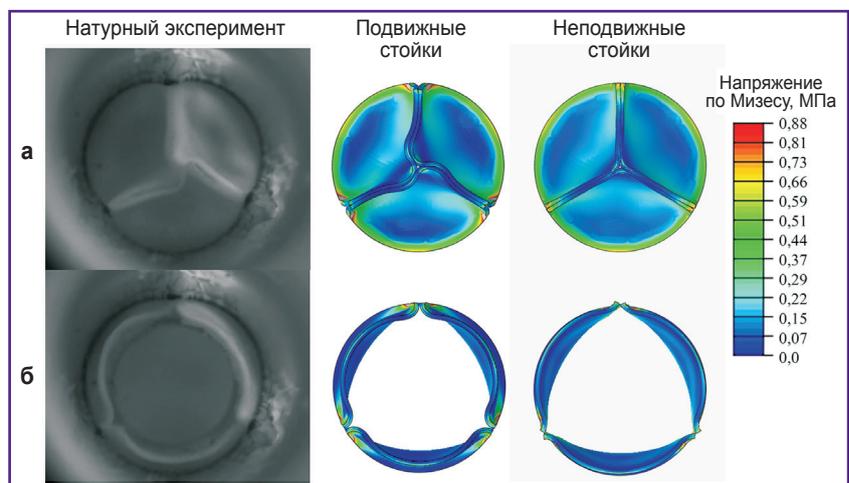


Рис. 4. Качественное сравнение двух вариантов моделирования работы створчатого аппарата и стендовых испытаний в двух положениях: а — пик закрытого состояния; б — пик открытого состояния

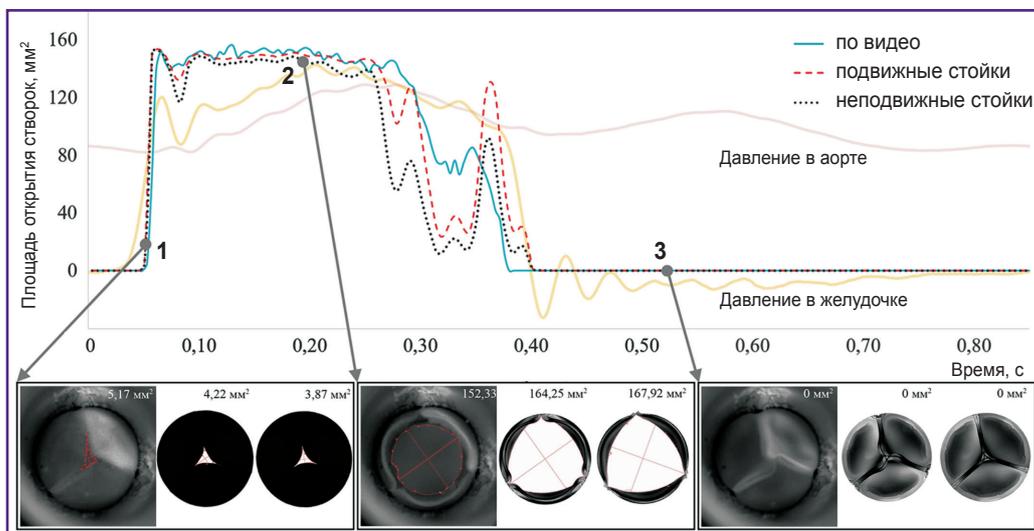


Рис. 5. Количественный анализ изменения площади отверстия створчатого аппарата в процессе стендовых испытаний при валидации и вариантах моделирования

Представлены визуализации для разных стадий «сердечного» цикла: начало открытия створок (1), пик открытия (2), полностью закрытое состояние (3)

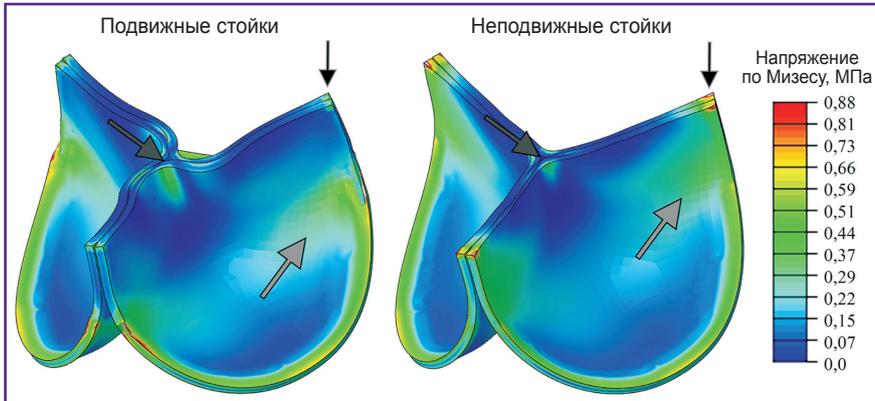


Рис. 6. Эпюры распределения напряжения по Мизесу для двух исследованных случаев поведения створчатого аппарата протеза клапана

Стрелками попарно акцентировано внимание на области створки, различающиеся по распределению полей напряжения по Мизесу

составил 0,850 МПа, во втором — 0,907 МПа. Среднее напряжение по Мизесу составило  $0,141 \pm 0,094$  и  $0,156 \pm 0,075$  МПа соответственно. Показатель логарифмической деформации у вариантов моделирования также не различался, для случая подвижных стоек составив 0,27 м/м, для неподвижных — 0,24 м/м. Среднее значение составило  $0,078 \pm 0,0001$  м/м и  $0,082 \pm 0,0003$  м/м соответственно.

Качественные характеристики — эпюры распределения данных показателей — имели различия, прежде всего обусловленные эффектом демпфирования и складчатости центральной области свободного края створки. В случае использования эластичных коннекторов наблюдали более равномерное распределение напряжения по объему створок, в то время как для неподвижных стоек основные поля напряжения концентрировались в области комиссур (рис. 6). Таким образом, в результате расчетов неподвижных стоек наблюдали области, испытывающие значительные нагрузки — прежде всего растяжения. С другой стороны, возникающий эффект закручивания створок в закрытом состоянии для случая подвижных комиссур формировал перегибы в центральной части свободного края, что приводило к росту напряжения в данной области до 0,52 МПа. В альтернативном случае данный перегиб не формировался, а напряжение достигало 0,35–0,40 МПа.

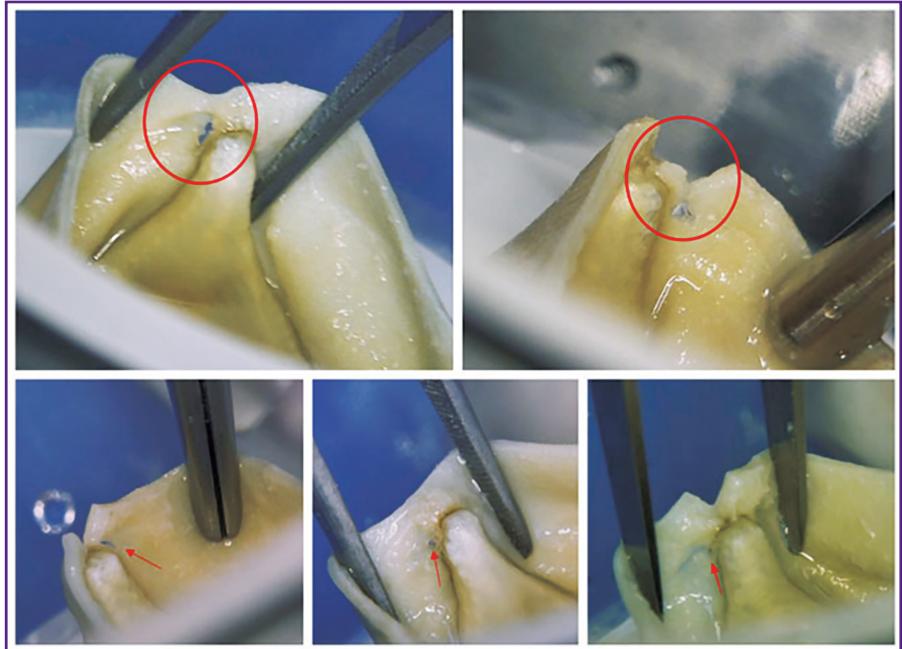
## Обсуждение

Результаты численного моделирования в значительной мере зависимы от настроек его проведения и степени детализации воспроизводимого поведения объекта [23]. Касательно компьютерного анализа работы сложных многокомпонентных систем — в данном случае биологических протезов клапана сердца — такая особенность может становиться причиной серьезных искажений результатов, на основании которых принимают выводы о безопасности и эффективности медицинского изделия. Именно поэтому вопрос валидации численного эксперимента для подобных устройств стоит остро. К сожалению, не всегда исследователи уделяют должное внимание сравне-

нию предлагаемых численных расчетов биомеханики биопротезов с натурными стендовыми испытаниями, что приводит к парадоксальной ситуации. С одной стороны, в литературе описано достаточное количество высокоуровневых подходов к *in silico* исследованию створчатого аппарата биопротезов клапанов сердца, многие из которых моделируют и сложные многодисциплинарные взаимодействия (мультифизика). Наиболее детальные из таких исследований воспроизводят процессы «жидкость–твердое тело» с комплексным описанием материалов [24, 25], детальным подбором граничных условий и имитацией поведения сложной жидкости — крови [5, 26], однако в большинстве своем не приводят сравнений с результатами стендовых испытаний или сознательно не воспроизводят при моделировании важные эффекты, наблюдаемые в эксперименте *in vitro* [27, 28]. При этом в таких работах делаются выводы о взаимосвязи геометрии створок и гидродинамики [2, 29], формы створки и размера зоны кооптации [7], т.е. свойств, напрямую ассоциированных с рисками и эффективностью применения биопротезов. Насколько безопасно опираться на подобные выводы, полученные без должной валидации, при проектировании медицинского изделия высшей категории риска (биопротеза клапана сердца), остается серьезным вопросом.

Данная проблема значительно обостряется при возникновении в эксперименте *in vitro* нетиповых особенностей работы биопротезов, характерных, например, для нашего объекта исследования: опорный каркас демпфирует гидродинамический удар за счет подвижности своих стоек. Такая концепция демпфирования обоснована [17] и представляет собой попытку решения проблемы отрыва створки биопротеза от комиссуральной стойки в результате воздействия на нее длительных нагрузок для случая жесткого неподвижного каркаса (рис. 7) [30]. Однако практически все представленные в литературе модели, несмотря на глубокую проработку других аспектов — нелинейных материалов, комплексных нагрузок, физики жидкости, не имеют возможностей и инструментов для имитации такого специфического поведения.

Рис. 7. Визуализация разрывов створок в областях комиссуральных стоек на примере биопротезов Trifecta (Abbott, США), для которых в пяти из девяти случаев наблюдали подобный эффект после 500 млн циклов в рамках испытаний циклостойкости [30]



Стоит отметить, что в литературе все же описаны два *in silico* исследования, которые учитывают демпфирующий эффект и именно в разрезе моделирования долговечности створчатого аппарата [6, 31]. В данных работах имитируют различные варианты отклонения комиссуральных стоек в биопротезе Carpentier-Edwards PERIMOUNT (США), однако не проводят валидацию такого поведения. Тем не менее примечательно, что авторы обеих статей приходят к схожему выводу, наблюдаемому и в нашем исследовании: подвижность стоек протеза устраняет усталостное повреждение створки в области комиссур, но увеличивает повреждение свободного края. По-видимому, именно с этой позиции — уменьшения амплитуд напряжения в области свободного края — необходимо проводить дальнейшую оптимизацию исследованного нами протеза «ЮниЛайн». Несмотря на успешную историю применения данного изделия в клинике [32–34], его створчатый аппарат имеет потенциал для улучшения, а предложенная постановка *in silico* эксперимента может стать ценным инструментом для оценки эффективности таких улучшений путем численного анализа.

### Заключение

Представлен подход к моделированию работы створчатого аппарата протеза клапана сердца с учетом подвижности комиссуральных стоек и демпфирования гидродинамического удара. Реализация подхода осуществлена путем введения в модель дополнительных эластичных коннекторов регулируемой жесткости, которые обеспечивают ограниченное контролируемое перемещение комиссур створок. Показано, что использование данного подхода значительно уточняет распределение полей напряжения и деформации в материале

створчатого аппарата, а также воспроизводит качественно-количественные результаты валидации в стендовых условиях имитации работы протеза клапана, т.е. имеет натурное обоснование.

Результаты моделирования биомеханики протеза «ЮниЛайн» продемонстрировали, что подвижность стоек каркаса протеза клапана сердца является определяющим аспектом при оценке эффективности геометрии створчатого аппарата и может выступать негативным фактором в случае высокоэластичного материала створок.

Представленный метод моделирования может быть использован для оптимизации геометрии створчатого аппарата протезов клапанов сердца, выполненных на основе как ксеногенных консервированных биоматериалов, так и синтетических полимерных, с позиции оценки распределения напряженно-деформированного состояния.

**Финансирование.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №21-75-10128, <https://rscf.ru/project/21-75-10128/>.

**Конфликт интересов** отсутствует.

### Литература/References

1. Abbasi M., Azadani A.N. A geometry optimization framework for transcatheter heart valve leaflet design. *J Mech Behav Biomed Mater* 2020; 102: 103491, <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2019.103491>.
2. Dabiri Y., Ronsky J., Ali I., Basha A., Bhanji A., Narine K. Effects of leaflet design on transvalvular gradients of bioprosthetic heart valves. *Cardiovasc Eng Technol* 2016; 7(4): 363–373, <https://doi.org/10.1007/s13239-016-0279-5>.
3. Li K., Sun W. Simulated transcatheter aortic valve deformation: a parametric study on the impact of leaflet

- geometry on valve peak stress. *Int J Numer Method Biomed Eng* 2017; 33(3): e02814, <https://doi.org/10.1002/cnm.2814>.
4. De Gaetano F., Bagnoli P., Zaffora A., Pandolfi A., Serrani M., Brubert J., Stasiak J., Moggridge G.D., Costantino M.L. A newly developed tri-leaflet polymeric heart valve prosthesis. *J Mech Med Biol* 2015; 15(02): 1540009, <https://doi.org/10.1142/s0219519415400096>.
5. Hsu M.C., Kamensky D., Xu F., Kiendl J., Wang C., Wu M.C.H., Mineroff J., Reali A., Bazilevs Y., Sacks M.S. Dynamic and fluid–structure interaction simulations of bioprosthetic heart valves using parametric design with T-splines and Fung-type material models. *Comput Mech* 2015; 55(6): 1211–1225, <https://doi.org/10.1007/s00466-015-1166-x>.
6. Martin C., Sun W. Comparison of transcatheter aortic valve and surgical bioprosthetic valve durability: a fatigue simulation study. *J Biomech* 2015; 48(12): 3026–3034, <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2015.07.031>.
7. Balu A., Nallagonda S., Xu F., Krishnamurthy A., Hsu M.C., Sarkar S. A deep learning framework for design and analysis of surgical bioprosthetic heart valves. *Sci Rep* 2019; 9(1): 18560, <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54707-9>.
8. Глушкова Т.В., Овчаренко Е.А., Батрашин А.В., Клышников К.Ю., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С. Клинический случай дисфункции биопротеза клапана сердца в трикуспидальной позиции у пациента дошкольного возраста: оценка вклада паннуса и кальцификации. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2018; 20(3): 45–53, <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-3-45-53>.
- Glushkova T.V., Ovcharenko E.A., Batranin A.V., Klyshnikov K.Yu., Kudryavtseva Yu.A., Barbarash L.S. A case report of bioprosthetic valve dysfunction after tricuspid valve replacement in a preschool patient: the contribution of pannus and calcification. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov* 2018; 20(3): 45–53, <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-3-45-53>.
9. 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; 59(10): 49–59, <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.10.n327>.
- Glushkova T.V., Ovcharenko E.A., Rogulina N.V., Klyshnikov K.Yu., Kudryavtseva Yu.A., Barbarash L.S. Dysfunction patterns of epoxy-treated tissue heart valves. *Kardiologiya* 2019; 59(10): 49–59, <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.10.n327>.
10. Мухамадияров Р.А., Рутковская Н.В., Мильто И.В., Васюков Г.Ю., Барбараш Л.С. Патогенетические параллели кальцификации нативных клапанов аорты и ксеногенных биопротезов клапанов сердца. *Гены и Клетки* 2016; 11(3): 72–79.
- Mukhamadiyarov R.A., Rutkovskaya N.V., Milto I.V., Vasyukov G.Yu., Barbarash L.S. Pathogenetic parallels between native and bioprosthetic aortic valve calcification. *Geny i Kletki* 2016; 11(3): 72–79.
11. Караськов А.М., Железнев С.И., Назаров В.М., Лавинюков С.О., Ларионов П.М., Богачев-Прокофьев А.В., Глотова Н.И., Матюгин М.П. Клинико-морфологические изменения при дисфункциях биологических протезов сердца. *Патология кровообращения и кардиохирургия* 2006; 2: 21–26.
- Karas'kov A.M., Zheleznev S.I., Nazarov V.M., Lavinyukov S.O., Larionov P.M., Bogachev-Prokof'ev A.V., Glotova N.I., Matyugin M.P. Clinical and morphological changes in dysfunctions of biological heart prostheses. *Patologiya krovoobraseniya i kardiohirurgiya* 2006; 2: 21–26.
12. Foroutan F., Guyatt G.H., O'Brien K., Bain E., Stein M., Bhagra S., Sit D., Kamran R., Chang Y., Devji T., Mir H., Manja V., Schofield T., Siemieniuk R.A., Agoritsas T., Bagur R., Otto C.M., Vandvik P.O. Prognosis after surgical replacement with a bioprosthetic aortic valve in patients with severe symptomatic aortic stenosis: systematic review of observational studies. *BMJ* 2016; 354: i5065, <https://doi.org/10.1136/bmj.i5065>.
13. Одаренко Ю.Н., Рутковская Н.В., Рогулина Н.В., Стасев А.Н., Кокорин С.Г., Каган Е.С., Барбараш Л.С. Анализ 23-летнего опыта использования ксеноаортальных эпоксиобработанных биопротезов в хирургии митральных пороков сердца. Исследование факторов реципиента с позиций влияния на развитие кальциевой дегенерации. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний* 2015; 4: 17–25.
- Odarenko Y.N., Rutkovskaya N.V., Rogulina N.V., Stasev A.N., Kokorin S.G., Kagan E.S., Barbarash L.S. Analysis of 23-year experience epoxy treated xenoaortic bioprosthesis in surgery mitral heart disease. Research factors of recipients by positions of influence on the development of calcium degeneration. *Kompleksnye problemy serdecno-sosudistykh zabolevanij* 2015; 4: 17–25.
14. Рогулина Н.В., Одаренко Ю.Н., Журавлева И.Ю., Барбараш Л.С. Отдаленные результаты применения механических и биологических протезов у пациентов различных возрастов. *Journal of Siberian Medical Sciences* 2014; 3: 47.
- Rogulina N.V., Odarenko Y.N., Zhuravleva I.Y., Barbarash L.S. Remote results of application of mechanical and biological prostheses at patients of various age. *Journal of Siberian Medical Sciences* 2014; 3: 47.
15. Журавлева И.Ю., Богачев-Прокофьев А.В., Тимченко Т.П., Требушат Д.В., Майоров А.П., Гончаренко А.М., Астапов Д.А., Нуштаев Д.В., Демидов Д.П. Модель биопротеза аортального клапана для бесшовной имплантации. *Медицинская техника* 2017; 3: 15–18.
- Zhuravleva I.Y., Bogachev-Prokofiev A.V., Timchenko T.P., Trebusat D.V., Mayorov A.P., Goncharenko A.M., Astapov D.A., Nushtaev D.V., Demidov D.P. A model aortic valve bioprosthesis for sutureless implantation. *Medicinskaa tehnik* 2017; 3: 15–18.
16. Abbasi M., Qiu D., Behnam Y., Dvir D., Clary C., Azadani A.N. High resolution three-dimensional strain mapping of bioprosthetic heart valves using digital image correlation. *J Biomech* 2018; 76: 27–34, <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2018.05.020>.
17. Abbasi M., Barakat M.S., Vahidkhan K., Azadani A.N. Characterization of three-dimensional anisotropic heart valve tissue mechanical properties using inverse finite element analysis. *J Mech Behav Biomed Mater* 2016; 62: 33–44, <https://doi.org/10.1016/j.jmbm.2016.04.031>.
18. Abbasi M., Barakat M., Dvir D., Azadani A. Detailed stress analysis of Edwards-SAPIEN and Medtronic CoreValve devices. Is leaflet stress comparable to surgical Carpentier-Edwards PERIMOUNT Magna bioprosthesis? *Struct Heart* 2019; 3(Suppl 1): 192, <https://doi.org/10.1080/24748706.2019.1591103>.
19. Liang L., Sun B. A proof of concept study of using machine-learning in artificial aortic valve design: from leaflet

design to stress analysis. *Bioengineering (Basel)* 2019; 6(4): 104, <https://doi.org/10.3390/bioengineering6040104>.

20. Vesely I. The evolution of bioprosthetic heart valve design and its impact on durability. *Cardiovasc Pathol* 2003; 12(5): 277–286, [https://doi.org/10.1016/s1054-8807\(03\)00075-9](https://doi.org/10.1016/s1054-8807(03)00075-9).

21. Mao W., Li K., Sun W. Fluid–structure interaction study of transcatheter aortic valve dynamics using smoothed particle hydrodynamics. *Cardiovasc Eng Technol* 2016; 7(4): 374–388, <https://doi.org/10.1007/s13239-016-0285-7>.

22. Zakerzadeh R., Hsu M.C., Sacks M.S. Computational methods for the aortic heart valve and its replacements. *Expert Rev Med Devices* 2017; 14(11): 849–866, <https://doi.org/10.1080/17434440.2017.1389274>.

23. Zhuravleva I.Y., Nushtaev D.V., Timchenko T.V., Trebushat D.V., Mayorov A.P., Zheleznev S.I., Demidov D.P., Bogachev-Prokophiev A.V. The concept of a device for the redo transcatheter mitral valve implantation. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2017; 9(3): 7–14, <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.3.01>.

24. Zhang W., Rossini G., Kamensky D., Bui-Thanh T., Sacks M.S. Isogeometric finite element-based simulation of the aortic heart valve: integration of neural network structural material model and structural tensor fiber architecture representations. *Int J Numer Method Biomed Eng* 2021; 37(4): e3438, <https://doi.org/10.1002/cnm.3438>.

25. Smuts A.N., Blaine D.C., Scheffer C., Weich H., Doubell A.F., Dellimore K.H. Application of finite element analysis to the design of tissue leaflets for a percutaneous aortic valve. *J Mech Behav Biomed Mater* 2011; 4(1): 85–98, <https://doi.org/10.1016/j.jmbm.2010.09.009>.

26. Soares J.S., Feaver K.R., Zhang W., Kamensky D., Aggarwal A., Sacks M.S. Biomechanical behavior of bioprosthetic heart valve heterograft tissues: characterization, simulation, and performance. *Cardiovasc Eng Technol* 2016; 7(4): 309–351, <https://doi.org/10.1007/s13239-016-0276-8>.

27. Serrani M., Brubert J., Stasiak J., De Gaetano F., Zaffora A., Costantino M.L., Moggridge G.D. A computational tool for the microstructure optimization of a polymeric heart valve prosthesis. *J Biomech Eng* 2016; 138(6): 061001, <https://doi.org/10.1115/1.4033178>.

28. Abbasi M., Barakat M.S., Dvir D., Azadani A.N. A non-invasive material characterization framework for bioprosthetic heart valves. *Ann Biomed Eng* 2019; 47(1): 97–112, <https://doi.org/10.1007/s10439-018-02129-5>.

29. Lee J.H., Rygg A.D., Kolahdouz E.M., Rossi S.,

Retta S.M., Duraiswamy N., Scotten L.N., Craven B.A., Griffith B.E. Fluid–structure interaction models of bioprosthetic heart valve dynamics in an experimental pulse duplicator. *Ann Biomed Eng* 2020; 48(5): 1475–1490, <https://doi.org/10.1007/s10439-020-02466-4>.

30. Vriesendorp M.D., de Lind van Wijngaarden R.A.F., Rao V., Moront M.G., Patel H.J., Sarnowski E., Vatanpour S., Klautz R.J.M. An in vitro comparison of internally versus externally mounted leaflets in surgical aortic bioprostheses. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2020; 30(3): 417–423, <https://doi.org/10.1093/icvts/ivz277>.

31. Martin C., Sun W. Simulation of long-term fatigue damage in bioprosthetic heart valves: effects of leaflet and stent elastic properties. *Biomech Model Mechanobiol* 2014; 13(4): 759–770, <https://doi.org/10.1007/s10237-013-0532-x>.

32. Fedorov S.A., Chiginev V.A., Zhurko S.A., Gamzaev A.B., Medvedev A.P. Clinical and hemodynamic results of applying different biological prosthesis models for correction of calcific aortic valve disease. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8(4): 292–296.

33. Барбараш Л.С., Рогулина Н.В., Рутковская Н.В., Одаренко Ю.Н., Стасев А.Н., Левадин Ю.В., Кокорин С.Г. Пятилетний опыт применения биологического протеза Юнилайн при митральном пороке. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2015; 8(5): 49–54, <https://doi.org/10.17116/kardio20158549-54>.

Barbarash L.S., Rogulina N.V., Rutkovskaya N.V., Odarenko Yu.N., Stasev A.N., Levadin Yu.V., Kokorin S.G. 5-year experience of mitral valve replacement using Uniline bioprosthesis. *Kardiologia i serdecno-sosudistaya hirurgia* 2015; 8(5): 49–54, <https://doi.org/10.17116/kardio20158549-54>.

34. Караськов А.М., Железнев С.И., Рогулина Н.В., Сапегин А.В., Одаренко Ю.Н., Левадин Ю.В., Рутковская Н.В., Барбараш Л.С. Отечественный биологический протез нового поколения «Юнилайн» в хирургии митрального порока: первый опыт. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия* 2017; 59(2): 98–104, <https://doi.org/10.24022/0236-2791-2017-59-2-98-104>.

Karas'kov A.M., Zheleznev S.I., Rogulina N.V., Sapegin A.V., Odarenko Yu.N., Levadin Yu.V., Rutkovskaya N.V., Barbarash L.S. Next generation russian biological prosthesis “UniLin” for mitral valve replacement: first experience. *Grudnaa i serdecno-sosudistaya hirurgia* 2017; 59(2): 98–104, <https://doi.org/10.24022/0236-2791-2017-59-2-98-104>.