DOI: 10.15825/1995-1191-2020-4-83-88

ПРОБЛЕМА БИОСОВМЕСТИМОСТИ И ТРОМБОГЕННОСТИ УСТРОЙСТВ ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

М.О. Жульков, Д.А. Сирота, А.В. Фомичев, А.С. Гренадеров, А.М. Чернявский Центр хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

Пациенты, страдающие терминальной стадией хронической сердечной недостаточности, являются тяжелой категорией кардиологических больных. На протяжении многих десятилетий ведется активная разработка устройств вспомогательного кровообращения. Однако, несмотря на достигнутые значительные успехи в этой области, применение подобных устройств сопряжено с развитием целого ряда опасных осложнений, одним из которых является тромбоз. Проблема создания биосовместимых материалов по-прежнему остается неразрешенной. Анализ механизма и риска развития этого осложнения позволяет определить пути решения данной проблемы.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, трансплантация сердца, вспомогательное кровообращение, тромбоз, устройства механической поддержки кровообращения.

THE PROBLEM OF BIOCOMPATIBILITY AND THROMBOGENICITY IN MECHANICAL CIRCULATORY ASSIST DEVICES

M.O. Zhulkov, D.A. Sirota, A.V. Fomichev, A.S. Grenaderov, A.M. Chernyavsky Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation

Patients suffering from end-stage congestive heart failure are in the severe category of cardiac patients. For many decades, there has been active development of circulatory assist devices. However, despite significant progress made in this area, the use of such devices is associated with several dangerous complications, one of which is thrombosis. The problem of creating biocompatible materials still remains unresolved. Analyzing the mechanism and risk of this complication allows to determine the ways of solving this problem.

Keywords: heart failure, heart transplantation, circulatory support, thrombosis, mechanical circulatory support devices.

С момента первой операции трансплантации сердца, выполненной Кристианом Барнардом и его командой в больнице Groote Schuur, прошло больше 50 лет [1].

К сожалению, ахиллесовой пятой этого метода лечения была и остается острая нехватка донорских органов. Так, по причине, связанной с нехваткой донорских органов, число пересадок сердца, выполненных в Соединенном Королевстве (Великобритания) и многих западных странах резко упало за последние десятилетия. При этом количество пациентов в листе ожидания продолжает расти [2]. В Великобритании из приблизительно 750 000 пациентов, нуждающихся в трансплантации сердца, только 0,02% получают ее.

Вследствие этого несоответствия между возможностью и потребностью почти 10% пациентов в листе ожидания продолжают ежегодно погибать [3]. В Канаде, по данным отчета института медицинской информации, за последние 10 лет годовая смертность пациентов, ожидающих трансплантации сердца, составила 16% [4]. В Соединенных Штатах Америки при количестве пациентов, нуждающихся в пересадке сердца, 35 000–64 000 выполняется только 2200–2300 операций в год [5]. На территории Российской Федерации, по данным за 2018 год, в листе ожидания находилось 823 пациента, при этом за год было выполнено всего 282 операции трансплантации сердца [6].

Для корреспонденции: Жульков Максим Олегович. Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15. Тел. (906) 909-05-05. E-mail: maks.zhulkov.92@mail.ru

Corresponding author: Maxim Zhulkov. Address: 15, Rechkunovskaya str., 630055 Novosibirsk, Russian Federation.

Phone: (906) 909-05-05. E-mail: maks.zhulkov.92@mail.ru

Для решения данной проблемы за последние несколько десятилетий было разработано множество механических устройств, способных эффективно и безопасно оказывать вспомогательную поддержку кровообращения [7].

В подавляющем большинстве случаев существующие устройства фактически не заменяют сердце, а функционируют как желудочковые вспомогательные устройства (LVAD), обеспечивая должный минутный объем кровообращения. Пожалуй, главной целью использования LVAD сегодня является «мост к трансплантации». Применение аппаратов вспомогательной поддержки кровообращения у пациентов, имеющих крайне неблагоприятный прогноз продолжительности жизни, позволяет значительно улучшить качество жизни и увеличить дожитие до трансплантации сердца. По данным рандомизированного исследования REMATCH, опубликованного в 2001 году, годовая выживаемость пациентов, перенесших имплантацию первых поколений устройств поддержки кровообращения, составляла 52% против 25% в группе медикаментозной терапии, при этом через 24 месяца тенденция сохранялась – 23% против 8% соответственно. В настоящее время выживаемость после имплантации аппаратов 2-го и 3-го поколений сопоставима с группой трансплантации сердца и составляет 90% [8].

По данным других исследований, почти 70% пациентов, получающих поддержку LVAD, переживают период ожидания донорского органа, а в случае имплантации последних генераций устройств эта цифра достигает 79% [9, 10].

Поскольку основной проблемой, заставившей разрабатывать устройства вспомогательного кровообращения, была нехватка донорских органов, прогнозируемый срок функционирования был достаточно коротким. Однако последующее развитие технологий и производства биосовместимых материалов привело к существенному повышению безопасности моделей устройств. С течением времени появилась отдельная группа пациентов, у которых на фоне ранее имплантированного LVAD наблюдалась регрессия клинических признаков недостаточности кровообращения, и как следствие - отсутствие показаний к трансплантации сердца. Этот факт способствовал рассмотрению устройств механической поддержки кровообращения как средства «терапии назначения». Кроме того, появление новых моделей LVAD позволило добиться длительной поддержки кровообращения, следствием этого стало появление пациентов, у которых наблюдалось полное восстановление насосной функции сердца с возможностью последующей эксплантации устройства. По данным некоторых исследователей, данная стратегия «мост к выздоровлению» была успешно реализована у 5–10% взрослых пациентов [11, 12].

Ключевыми проблемами, не позволяющими LVAD стать полной альтернативой процедуре трансплантации сердца, являются разработка биосовместимых материалов и надежного механизма работы перекачивающего блока.

Идея протезирования насосной функции сердца естественно направляла инженеров по пути имитации пульсирующего кровотока, синхронизированного с собственным ритмом сердца. Так, в 1975 г. была создана первая генерация системы HeartMate (Thratec Corporation).

Принципиально этот насос представлял собой эластичную камеру, изменяющую объем за счет специальной установки, использующей силу нагнетающегося газа, жидкости или электромеханический способ. На входе и выходе из этой камеры устанавливались клапаны, обеспечивающие однонаправленность тока крови. Подобно живому сердцу в фазу наполнения кровь поступала в эластическую камеру насоса, после чего, в фазу изгнания, выбрасывалась в артериальную систему пациента. Первые устройства были достаточно громоздкими, требовали синхронизации с собственным ритмом сердца и были сложны в эксплуатации. Однако, несмотря на то что пульсирующий характер движения крови является физиологичным, в последующие годы в клинической практике применения LVAD у взрослых пациентов наибольшее распространение, получили устройства непульсирующего типа (более 94%) [13].

Ротационные насосы для крови имеют ряд важных преимуществ, одно из них – не требуют большого объема камеры для создания рабочего выброса, сравнимого с нативным желудочком сердца. В последующих поколениях насосов поток генерировался за счет вращения крыльчатки (импеллера) либо в виде осевого (прямого) или центробежного (от центра к тангенциальному краю) потока. Роторные насосы потребляют значительно меньше энергии, имеют меньше движущихся частей, не имеют клапанов и циклических приводов. В конструкциях второго поколения основными местами износа являются подшипники, в частности, известно, что расчетный срок службы устройств, реализуемых подшипниковую систему опоры ротора, составляет 1-2 года, при 9000-15 000 об/мин, и несмотря на многочисленные попытки адаптации работы этой части насоса в специфических условиях большинство проблем (тромбоз, поломка, исчерпание прочностного ресурса) так и не были решены [14].

В третьей генерации устройств механический износ был снижен за счет магнитного подвешивания ротора. Этот инновационный дизайн значительно повысил общую надежность и долговечность. Более низкие общие массы и объемы имплантируемых устройств делают системы третьего поколения применимыми к пациентам, с малой площадью поверхности

тела (маленькие женщины и дети). Без клапанов, источника компрессии насосного мешка и подшипников – роторные насосы третьего поколения значительно тише своих предшественников.

Несмотря на то что роторные насосы свободны от некоторых недостатков LVAD пульсирующего типа, они ставят ряд уникальных вопросов биосовместимости. Высокие частоты оборотов ротора (~5000—10 000 об/мин), требуемые для генерации расхода ~5 литров в минуту, подвергают элементы крови высоким пиковым напряжениям сдвига. И хотя эти напряжения имеют очень короткую продолжительность, это может приводить к гемолизу и активации тромбоцитов. Именно поэтому с этих позиций выгодно отличаются центробежные насосы дискового типа, позволяющие развивать расчетную производительность при минимальных (менее 3000 об/мин) оборотах ротора, минимизируя риск гемолиза крови [15, 16].

Помимо гемолиза одной из главных проблем, ограничивающих длительное использование любых моделей LVAD, являются тромбоэмболические осложнения. Трудность анализа тромбоэмболических осложнений определяется различиями в понимании критериев оценки. Тромбоэмболические осложнения варьируются от фокальных тканевых некрозов, определяемых только при гистологических исследованиях, до непроходящей неврологической симптоматики (инсульт). В данных, опубликованных в 2009 г. INTERMACS, было описано 199 неврологических, 14 артериальных и 33 венозных тромботических осложнений у 483 пациентов с LVAD в течение двухлетнего периода. В этом отчете неврологические события были ведущей причиной смерти (11%), что дополнительно подчеркивает трудность решения проблемы биосовместимости и ее настоящую актуальность [17].

Одним из способов борьбы с основными осложнениями являлось уменьшение площади внутренней поверхности насоса для снижения контактирующей с кровью поверхности. Так, площадь поверхности последних генераций насосов была значительно уменьшена (для HeartMate I площадь контактирующих с кровью поверхностей варьировалась от 400 до 500 cm²), но несмотря на это, проблема тромбоэмболизма осталась нерешенной. Другим способом решения этой проблемы стало ускорение процесса эндотелизации внутренней поверхности насоса, так, например, несмотря на большую площадь контактирующей с кровью поверхности в HeartMate XVE модели была успешно использована текстурированная поверхность. Контактирующие с кровью и тканями поверхности титановых канюль были покрыты спеченными титановыми микросферами диаметром 50-75 мкм (рис.), а на входе и выходе в насос были установлены ксеноперикардиальные клапаны 25 мм

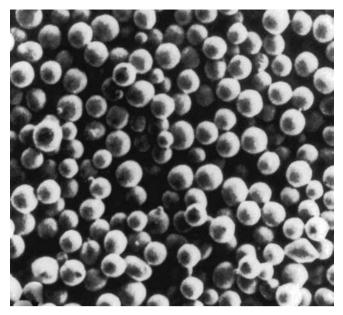




Рис. Текстурированная поверхность HeartMate XVE Fig. Textured surface of the HeartMate XVE

(Medtronic). При этом диаметр фибрилл полностью текстурированной полиуретановой поверхности гибкой диафрагмы составлял приблизительно 18 мкм.

Несмотря на то что идея использования текстурированной поверхности поначалу казалась рискованной, данная концепция оказалась оригинальным решением проблемы биосовместимости. Быстро образующиеся и плотно фиксированные на внутренней поверхности сгустки гетерогенного состава, содержащие тромбоциты, моноциты, макрофаги, лимфоциты и мультипотентные циркулирующие клетки, создавали оптимальные условия для скорейшего (около 7 суток) формирования псевдоинтимы, значительно снижающей риск тромбоэмболизма [18].

В данном случае, формирование неоинтимы, повидимому, происходило за счет естественного заноса плюрипотентных клеток потоком крови. При этом было показано, что толщина формирующейся неоинтимы не увеличивается более 150 мкм в течение года после имплантации [19].

Образующаяся псевдоинтима не обладает антитромботическими свойствами. Однако Spanier et al. предположили, что такая поверхность может работать путем создания устойчивой протромботической и потенциально провоспалительной среды, которая вызывает продолжающуюся коагуляцию через путь тканевого фактора. Расширенная фибринолитическая реакция организма, многократно описанная в литературе, служит естественной аутоантикоагуляцией для предотвращения развития тромбоэмболического синдрома. Помимо этого, впечатляющие клинические результаты первой генерации насоса могут объясняться тем, что образующиеся тромбы имеют гораздо меньшую вероятность миграции из-за более сильной адгезии с внеклеточным матриксом, присутствующим на поверхности.

К сожалению, эта концепция естественной модификации поверхности не может быть реализована в насосах с непрерывным потоком меньшего объема, и, вероятно, меньшие площади контактирующих с кровью поверхностей этих насосов могли бы компенсировать любой потенциальный повышенный риск.

Наибольший опыт применения среди всех имплантированных LVAD у HeartMate II, который был имплантирован более чем 10 000 пациентов в 300 различных клиниках мира. У пациентов до 70 лет без кардиогенного шока, диабета и почечной недостаточности поддержка кровообращения HeartMate II показала 1- и 2-летнюю выживаемость 80% и 70% соответственно, что сопоставимо с результатами трансплантации сердца, а результаты исследования PREVENT показали 4,8% риск тромбоза этого устройства в первые 6 месяцев после имплантации. А по данным Kreuziger et al., тромбоз HeartMate II встречается у 10% пациентов после имплантации [20–22].

Основной причиной тромбоза в этих случаях считается выделяющееся тепло в области приточной части подшипникового узла. Именно в этом месте чаще всего обнаруживались тромботические массы, по-видимому, это было связано с выделяющимся теплом во время вращения ротора, денатурацией белка и отложением фибрина. При гистологическом анализе тромбов, обнаруженных вокруг входного подшипника в HeartMate II, было обнаружено большое содержание фибрина, что подтверждает коагуляцинную теорию тромбоза. Терапия варфарином, уменьшая концентрацию II, VII, IX и X факторов свертывания, помогала снизить вероятность тромбоза [23, 24].

Однако искусственные поверхности могут напрямую активировать белки внутреннего пути – факторы

XI и XII, на которые варфарин не оказывает никакого влияния, тогда как для активности внутреннего пути существенное значение имеет характер генерируемого LVAD потока. Было доказано абсолютное снижение на 40–50% XI и XII факторов свертываемости после имплантации LVAD пульсирующего типа [25].

Последняя генерация HeartMate III (Abbott, Chicago, IL) с полностью магнитным подвесом ротора имеет программное обеспечение, позволяющее генерировать пульсирующий характер потока. Первое крупное исследование, проведенное в 10 центрах (Европа, Казахстан, Канада, Австралия) продемонстрировало отличные результаты: отсутствие гемолиза, тромбоза или отказа в работе в течение 12 месяцев, при этом не было зафиксировано ни одного случая инсульта [26, 27]. По данным Krabatsch et al., выживаемость составила 92% через 6 месяцев и 81% через 12 месяцев [28].

Однако, по данным опубликованного в 2018 году исследования Konstantin et al., сравнивающего три различных LVAD — HeartMate II, HeartMate III и HeartWare, общая 30-дневная выживаемость составила 70,4%, годовая — 51,9% и 5-летняя — 38% без существенной разницы в частоте осложнений между этими тремя моделями LVAD, и несмотря на значительные преимущества последних генераций насоса, вероятность смерти по причине тромбоза насоса и последующего эмболического инсульта составила 24% в течение 3 месяцев после имплантации [29, 30].

Поскольку риск тромбобразования главным образом определяет гемодинамический профиль потока в полостях насоса, имеющиеся теоретические доказательства и ранее выполненные экспериментальные исследования создают очевидные предпосылки для рассмотрения дисковых насосов (насосов вязкого трения) на основе турбины Тесла в качестве устройств вспомогательного кровообращения [31].

В таких устройствах центробежная сила создает равномерный гидравлический профиль скоростей и обеспечивает перекачку жидкой среды без пульсаций и вибраций с формированием пограничного слоя. Пограничный слой не только передает кинетическую энергию жидкости, находящейся между дисками, но и работает в качестве молекулярного буфера между поверхностью диска и кровью. Вокруг поверхностей вращающихся дисков образуется безэлементный слой плазмы крови, минимизирующий контакт клеток крови с поверхностью дисков [32, 33].

Несмотря на обнадеживающие результаты первых испытаний новой модели дискового насоса, показавших минимальный уровень клеточной травмы крови, во многом благодаря модификации поверхности а-C: $H:SiO_x$ пленкой, риск тромбоза и частота развития других осложнений остаются до конца не изученными [34, 35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день ни одна из существующих моделей LVAD не способна обеспечить полное отсутствие тромбоэмболических осложнений и гемолиза. Проведенный анализ литературных данных и последние эксперименты по адаптации имплантируемых материалов определяют по-прежнему высокую степень актуальности данной проблемы.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 1. *Barnard CN*. Human cardiac transplant: An interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *South African Medical Journal*. 1967; 41 (48): 1271–1274.
- Blood N.H.S. Transplant. Organ Donation and Transplantation activity figures for the UK as at 12 April 2013. 2014.
- 3. *Messer S, Ardehali A, Tsui S*. Normothermic donor heart perfusion: current clinical experience and the future. *Transplant International*. 2015; 28 (6): 634–642.
- Canadian Institute for Health Information. Canadian Organ Replacement Register Annual Report: Treatment of End-Stage Organ Failure in Canada, 2004 to 2013. Ottawa, ON: Canadian Institute for Health Information; (2015).
- 5. National Center for Health Statistics (US et al. Health, United States, 2018. 2019.
- 6. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2018 году. XI сообщение регистра Российского трансплантологического общества. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019; 21 (3): 7–32. Gauthier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2018. XI message of the register of the Russian transplant society. Bulletin of transplantology and artificial organs. 2019; 21 (3): 7–32.
- 7. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett Jr JC, Rodeheffer RJ. Clinical perspective. Circulation. 2007; 115 (12): 1563–1570.
- 8. Englert JAR, Davis JA, Krim SR. Mechanical circulatory support for the failing heart: Continuous-flow left ventricular assist devices. Ochsner Journal. 2016; 16 (3): 263–269.
- 9. Mehta PA, Dubrey SW, McIntyre HF, Walker DM, Hardman SM, Sutton GC, Cowie MR. Improving survival in the 6 months after diagnosis of heart failure in the past decade: population-based data from the UK. Heart. 2009; 95 (22): 1851–1856.
- Rogers JG, Pagani FD, Tatooles AJ, Bhat G, Slaughter MS, Birks EJ, Gregoric ID. Intrapericardial left ventricular assist device for advanced heart failure. New England Journal of Medicine. 2017; 376 (5): 451–460.

- 11. Massad MG, McCarthy PM, Smedira NG, Cook DJ, Ratliff NB, Goormastic M, Stewart RW. Does successful bridging with the implantable left ventricular assist device affect cardiac transplantation outcome? The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 1996; 112 (5): 1275–1283.
- 12. Simon MA, Kormos RL, Murali S, Nair P, Heffernan M, Gorcsan J, McNamara DM. Myocardial recovery using ventricular assist devices: prevalence, clinical characteristics, and outcomes. Circulation. 2005; 112 (9_supplement): I-32–I-36.
- 13. *Kirklin JK et al*. The fourth INTERMACS annual report: 4,000 implants and counting. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2012; 31 (2): 117–126.
- 14. Парашин ВБ, Иткин ГП, Щукин СИ. Биомеханика кровообращения. М.: Изд-во МГТУ, 2005. Parashin VB, Itkin GP, Shchukin SI. Biomechanics of blood circulation. M.: Publishing house of MSTU, 2005.
- 15. Жульков МО, Головин АМ, Головина ЕО, Гренадеров АС, Фомичев АВ, Альсов СА, Чернявский АМ. Исследование гемолитических свойств насоса дискового типа. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2020; 24 (1): 87–93. Zhulkov MO, Golovin AM, Golovina EO, Grenaderov AS, Fomichev AV, Alsov SA, Chernyavsky AM. Investigation of the hemolytic properties of a disk-type pump. Blood circulation pathology and cardiac surgery. 2020. T. 24. No. 1. S. 87–93.
- Medvedev AE, Fomin VM, Chernyavskiy AM, Prikhodko YM, Zhulkov MO, Golovin AM. Implanted system of mechanical support of the disk-based heart pump viscous friction. AIP Conference Proceedings. AIP Publishing LLC, 2018; 2027 (1): 030149.
- 17. Holman WL, Pae WE, Teutenberg JJ, Acker MA, Naftel DC, Sun BC, Kirklin JK. INTERMACS: interval analysis of registry data. Journal of the American College of Surgeons. 2009; 208 (5): 755–761.
- 18. Rafii S, Oz MC, Seldomridge JA, Ferris B, Asch AS, Nachman RL, Levin HR. Characterization of hematopoietic cells arising on the textured surface of left ventricular assist devices. The Annals of thoracic surgery. 1995; 60 (6): 1627–1632.
- Menconi MJ, Pockwinse S, Owen TA, Dasse KA, Stein GS, Lian JB. Properties of blood-contacting surfaces of clinically implanted cardiac assist devices: Gene expression, matrix composition, and ultrastructural characterization of cellular linings. Journal of cellular biochemistry. 1995; 57 (3): 557–573.
- 20. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson L, Miller M, Young JB. Long-term mechanical circulatory support (destination therapy): on track to compete with heart transplantation? The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2012; 144 (3): 584–603.
- 21. Maltais S, Kilic A, Nathan S, Keebler M, Emani S, Ransom J, Entwistle III JW. PREVENtion of HeartMate II pump thrombosis through clinical management: the PREVENT multi-center study. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2017; 36 (1): 1–12.
- 22. Kreuziger LB, Slaughter MS, Sundareswaran K, Mast AE. Clinical relevance of histopathologic analysis of HeartMate II thrombi. ASAIO journal (American So-

- ciety for Artificial Internal Organs: 1992). 2018; 64 (6): 754.
- 23. Maltais S, Kilic A, Nathan S, Keebler M, Emani S, Ransom J, Entwistle III JW. PREVENtion of HeartMate II pump thrombosis through clinical management: the PREVENT multi-center study. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2017; 36 (1): 1–12.
- 24. Hamaguchi S, Hirose T, Akeda Y, Matsumoto N, Irisawa T, Seki M, Tomono K. Identification of neutrophil extracellular traps in the blood of patients with systemic inflammatory response syndrome. *Journal of international medical research*. 2013; 41 (1): 162–168.
- 25. Büller HR, Bethune C, Bhanot S, Gailani D, Monia BP, Raskob GE, Weitz JI. Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis. New England Journal of Medicine. 2015; 372 (3): 232–240.
- Zimpfer D, Netuka I, Schmitto JD, Pya Y, Garbade J, Morshuis M, Sood P. Multicentre clinical trial experience with the HeartMate 3 left ventricular assist device: 30-day outcomes. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2016; 50 (3): 548–554.
- Netuka I, Sood P, Pya Y, Zimpfer D, Krabatsch T, Garbade J, Damme L. Fully magnetically levitated left ventricular assist system for treating advanced HF: a multicenter study. Journal of the American College of Cardiology. 2015; 66 (23): 2579–2589.
- 28. Krabatsch T, Netuka I, Schmitto JD, Zimpfer D, Garbade J, Rao V, Pya Y. Heartmate 3 fully magnetically levitated left ventricular assist device for the treatment of advanced heart failure 1 year results from the Ce mark trial. Journal of cardiothoracic surgery. 2017; 12 (1): 23.
- 29. Zhigalov K, Mashhour A, Szczechowicz M, Mkalaluh S, Karagezian S, Gogia I, Eichstaedt HC. Clinical Outcome and Comparison of three different left ventricular assist devices in a high-risk cohort. Artificial organs. 2018; 42 (11): 1035–1042.

- 30. Smedira NG, Blackstone EH, Ehrlinger J, Thuita L, Pierce CD, Moazami N, Starling RC. Current risks of HeartMate II pump thrombosis: non-parametric analysis of Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support data. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2015; 34 (12): 1527–1534.
- 31. *Medvedev AE, Fomin VM, Samsonov VI.* Mathematical modeling of the blood flow in blood vessels. Circulatory System and Arterial Hypertension: Experimental Investigation, Mathematical and Computer Simulation. 2012: 55–114.
- 32. Медведев AE. Двухфазная модель течения крови. *Российский журнал биомеханики*. 2013; 4. Medvedev AE. Two-phase model of blood flow. Russian journal of biomechanics. 2013; 4.
- 33. *Izraelev V et al.* A passively-suspended Tesla pump left ventricular assist device. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992).* 2009; 55 (6): 556
- 34. Grenadyorov AS, Solovyev AA, Oskomov KV, Onischenko SA, Chernyavskiy AM, Zhulkov MO, Kaichev VV. Modifying the surface of a titanium alloy with an electron beam and aC: H: SiOx coating deposition to reduce hemolysis in cardiac assist devices. Surface and Coatings Technology. 2020; 381: 125113.
- 35. Жульков МО, Головин АМ, Головина ЕО, Гренадеров АС, Фомичев АВ, Альсов СА, Чернявский АМ. Исследование гемолитических свойств насоса дискового типа. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2020; 24 (1): 87–93. Zhulkov MO, Golovin AM, Golovina EO, Grenaderov AS, Fomichev AV, Alsov SA, Chernyavsky AM. Investigation of the hemolytic properties of a disk-type pump. Blood circulation pathology and cardiac surgery. 2020; 24 (1): 87–93.

Статья поступила в редакцию 2.06.2020 г. The article was submitted to the journal on 2.06.2020