

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-1-178-190

СТРУКТУРНАЯ ЭВОЛЮЦИЯ МЕХАНИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ИСКУССТВЕННЫХ КЛАПАНОВ СЕРДЦА (ОБЗОР)

М.А. Лепилин¹, А.В. Богачев-Прокофьев¹, М.О. Жульков¹, Д.С. Хван¹, Д.А. Сирота^{1,3},
А.Г. Макаев¹, А.В. Протопопов¹, А.С. Гренадеров², Х.А. Агаева¹, А.М. Чернявский^{1,3}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

² ФГБУН «Институт сильноточной электроники Сибирского отделения Российской академии наук», Томск, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

Протезы клапанов сердца являются широко используемыми биомедицинскими устройствами. Потребность в этих протезах возрастает в связи с увеличением продолжительности жизни популяции в целом и как следствие частоты развития возрастных дегенеративных пороков клапанного аппарата. Однако несмотря на то что механические протезы были значительно модернизированы за последние десятилетия, их использование по-прежнему сопряжено с развитием целого ряда жизнеугрожающих осложнений, главным из которых является тромбоз. Решение данной проблемы является трудной задачей и требует сотрудничества в области биоинженерии и кардиоторакальной хирургии. Таким образом, проблема создания наиболее адаптированной модели искусственного клапана сердца оказывается на стыке наук – медицины, биологии, прикладной механики, математического моделирования и т. д. На сегодняшний день кажется очевидной полная «выработка» инженерных идей гемодинамической адаптации моделей ИКС. Однако исследования в области материаловедения, а также поиск методов поверхностной модификации остаются актуальной проблемой биоинжиниринга.

Ключевые слова: клапаны сердца, механические клапаны, приобретенные пороки сердца.

STRUCTURAL EVOLUTION OF MECHANICAL HEART VALVES (REVIEW)

M.A. Lepilin¹, A.V. Bogachev-Prokophiev¹, M.O. Zhulkov¹, D.S. Khvan¹, D.A. Sirota^{1,3},
A.G. Makaev¹, A.V. Protopopov¹, A.S. Grenadyorov², Kh.A. Agaeva¹, A.M. Chernyavskiy^{1,3}

¹ Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation

² Institute of High Current Electronics, Tomsk, Russian Federation

³ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Prosthetic heart valves are widely used biomedical devices. The need for these prostheses is increasing due to the increasing life expectancy of the general population and the consequent incidence of age-related degenerative valvular defects. However, even though mechanical prosthetic valves have been significantly modernized over the last decades, they are still associated with several life-threatening complications, the main one being thrombosis. Addressing this problem is challenging and requires collaboration between bioengineering and cardiothoracic surgery. Thus, the problem of creating the most adapted model of prosthetic heart valve (PHV) turns out to be at the confluence of sciences – medicine, biology, applied mechanics, mathematical modeling, etc. Today, it seems clear that the engineering ideas for hemodynamic adaptation of PHV models have been fully developed. However, research in the field of materials science, as well as a search for surface modification methods, remain a pressing bioengineering challenge.

Keywords: heart valves, mechanical valves, acquired heart diseases.

Для корреспонденции: Протопопов Андрей Владимирович. Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15. Тел. (914) 708-39-79. E-mail: andrew-uss@yandex.ru

Corresponding author: Andrey Protopopov. Address: 15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation. Phone: (914) 708-39-79. E-mail: andrew-uss@yandex.ru

Распространенность митрального и/или аортального пороков сердца превышает 10% среди пациентов старше 75 лет и с каждым годом продолжает увеличиваться [1–3]. Протезирование клапана сердца остается эффективным и часто единственно возможным способом коррекции порока, позволяющим устранить патологически измененные структуры, улучшить внутрисердечную гемодинамику и качество жизни пациента [4, 5]. С момента проведения первой операции протезирования аортального клапана в марте 1960 г. D.E. Harken в Boston City Hospital выполнены сотни тысяч подобных вмешательств [6, 7]. Однако несмотря на очевидный прогресс в разработке моделей искусственных клапанов сердца (ИКС) и усовершенствование хирургической техники их имплантации, послеоперационный период сопровождается высоким риском развития целого ряда осложнений [8–10]. По данным хирургических регистров, в мире ежегодно имплантируется от 250 до 280 тысяч клапанных протезов сердца: в приблизительном соотношении 50/50 механических и биологических [5, 11].

Несмотря на наличие множества современных антикоагулянтов и дезагрегантов, применение даже последних моделей ИКС сопряжено с развитием тромбоза у 0,7–6,4% пациентов [12]. По данным G.D. Dangas et al., тромбоэмболический синдром наблюдается в 0,1–5,7% случаев [13]. Исследования P. Ribart et al. показали, что примерно у 10% больных с имплантированным механическим ИКС случается один эпизод тромбэмболии в год [14]. При этом частота встречаемости нарушений функционирования ИКС находится в интервале от 0,4 до 6,0% в год от общего числа выполненных операций протезирования. По мнению многих авторов, этот показатель существенно занижен, так как рутинный скрининг, направленный на обнаружение дисфункции протеза клапана в послеоперационном периоде, в большинстве случаев не проводится, если отсутствует клиническая симптоматика, заставляющая заподозрить нарушения его работы [15–18]. Имплантация механических ИКС требует пожизненного приема антикоагулянтов, что также связано с риском развития осложнений. Пациенты, принимающие пероральные антикоагулянты для предотвращения тромбэмболии, подвержены кровоизлияниям, особенно желудочно-кишечным и внутричерепным. Осложнения в виде кровотечений наблюдаются примерно у 4% больных ежегодно, при этом 5–10% этих событий приводит к летальному исходу [16]. Помимо антикоагулянтов пациенты с высоким риском развития тромбэмболии принимают ингибиторы тромбоцитов, что ассоциируется с 55% увеличением риска возникновения кровотечений [17].

Разработка надежной конструкции и поиск инертных/гипотромбогенных материалов стали предме-

том многолетних научных и инженерных поисков. С момента появления первых моделей механических ИКС происходит их непрерывное совершенствование. Однако создание модели ИКС, в полной мере соответствующей по характеристикам нативным клапанам сердца человека, все еще остается мечтой конструкторов, кардиохирургов и пациентов.

Основная функция любого ИКС – обеспечение однонаправленного тока крови. При этом идеальный протез должен отвечать следующим требованиям: иметь надежную и достаточно простую конструкцию, обеспечивающую длительное непрерывное функционирование в течение десятков лет; обладать хорошими гемодинамическими характеристиками, т. е. обеспечивать ламинарный ток крови, максимально приближающийся по характеристикам к физиологическому, и не создавать избыточный градиент давления между разделяемыми им камерами сердца; являться биологически инертным и быть гемосовместимым/гипотромбогенным, легко имплантироваться, иметь хорошую радиографическую видимость, обладать низкими шумовыми характеристиками [18].

Изобретение шарового протеза, несомненно, дало огромный толчок в направлении хирургического лечения пороков клапанов сердца. С момента появления в 1960 г. модели ИКС Starr–Edwards по 1998 год было имплантировано более 175 000 таких клапанов в митральной, аортальной или трикуспидальной позициях [19]. Однако большой вес, высота (профиль) и инерционность запирающего элемента ограничивали использование шаровых моделей во многих случаях: у пациентов с выраженным митральным стенозом, у пациентов с небольшой полостью левого желудочка и т. д. (рис. 1).

Модель Starr–Edwards претерпела 8 модификаций между 1960 и 1965 гг., основанных на отзывах хирургов, анализе послеоперационных осложнений и исходов лечения. Последняя усовершенствован-



Рис. 1. Модель механического клапана сердца Starr–Edwards

Fig. 1. Starr–Edwards mechanical heart valve model

ная модель затем использовалась без изменений до 2004 г. [20]. Использование моделей протезов с шаровым запирательным механизмом часто было сопряжено с развитием турбулентного потока, эпизодов тромбоэмболизма, дефицита площади эффективного отверстия.

По данным J.F. Best et al., в течение первого года после имплантации модели Starr–Edwards летальность составляла 21%, в последующие 7 лет этот показатель снижался в среднем до 3% в год [21]. При этом 10-летняя свобода от тромбоза клапана, тромбоэмболизма и эндокардита протезированного клапана для модели Starr–Edwards составила 91, 91 и 97% соответственно [22–24].

Описанные результаты были прежде всего связаны с несовершенством конструкции самого протеза. Однако фактически значительное снижение частоты тромбоэмболических осложнений после имплантации данной модели ИКС с течением времени определялось эволюцией протоколов антикоагулянтной терапии. К 1997 г. свобода от данного вида осложнений составила от 74 до 87% через 10 лет после имплантации [25, 26]. Тем не менее в ноябре 2015 года Альберт Старр задокументировал случаи самого длительного функционирования шаровой модели Starr–Edwards после первичной имплантации – 51,7 и 44,4 года в аортальной и митральной позиции соответственно [20].

Следующими принципиально новыми моделями ИКС стали поворотно-дисковые клапаны, запирательный элемент в которых был представлен диском, вращающимся вокруг эксцентричной оси, тем самым открывая и закрывая проточное отверстие (рис. 2).

Гемодинамические характеристики данной модели были значительно лучше шаровых. Габариты клапана позволяли безопасно имплантировать его в случае малого размера фиброзного кольца и избегать развития синдрома малого сердечного выброса у па-

циентов с «маленьким» левым желудочком. Первая имплантация наиболее успешной модели дискового протеза – клапана Björk–Shiley – была выполнена в Швеции в 1969 г. [27]. Конструктивно данный клапан представлял собой свободно перемещающийся диск-окклюдер, заключенный в обработанную тефлоном стеллитовую клетку. Угол открытия клапана составлял $60 \pm 2^\circ$ [28], тем не менее этого угла было вполне достаточно, чтобы предотвращать избыточный уровень гемолиза. Так, в исследовании R.H. Falk et al. [29] уровень лактатдегидрогеназы в сыворотке крови был повышен у всех пациентов с имплантированным в аортальную позицию клапаном Starr–Edwards, в то время как повышение этого параметра после имплантации модели Björk–Shiley наблюдалось только у трети пациентов. Особенное значение при этом имел размер протеза. Так, шаровые клапаны меньшего размера, особенно в аортальной позиции, вызывали более значительный гемолиз, чем более крупные протезы. Однако степень гемолиза в случае применения модели Björk–Shiley столь мала, что размер протеза не оказывал практически никакого влияния. По данным V.O. Björk, в группе из 1657 пациентов с заменой аортального клапана моделями клапанов Björk–Shiley 15-летняя actuarная выживаемость составила 54%, а тромбоэмболические осложнения наблюдались в отдаленном периоде в 5,4% случаев [30].

В исследовании J.M. Gunn et al., проведенном в Turku University Hospital (Финляндия), участвовало 279 пациентов. Средняя actuarная выживаемость после имплантации модели Björk–Shiley в аортальную позицию составила 19,8 года, средний период наблюдения – 19,2 года (максимум 34 года). Свобода от повторной операции – 91,3% к 30 годам. При этом было зафиксировано три случая перелома выпускной стойки, два из которых со смертельным исходом [31–34].

В 1977 г. был разработан механический протез III поколения – компания St. Jude Medical Inc. (США) выпустила двустворчатый карбоновый протез (рис. 3) [35].

Корпус и створки клапана St. Jude Medical были изготовлены из пиролитического углерода, обладающего исключительной прочностью и низкой тромбогенностью. Угол открытия створок составлял 85° , что обеспечивало минимальный уровень турбулентности потока. Низкий профиль данной модели клапана и механизм вращения запирательных элементов позволяли удобно позиционировать протез и минимизировать контакт с подклапанными структурами. При этом более 84% площади клапана составляло его отверстие, благодаря чему средний транспротезный градиент давления не превышал 10 мм рт. ст. (в аортальной позиции), что стало наименьшим показателем среди всех существующих на тот момент моде-



Рис. 2. Модель механического клапана сердца Björk–Shiley

Fig. 2. Björk–Shiley mechanical heart valve model

лей ИКС. Однако шарнирные узлы у данной модели размещались по центру протеза, что создавало три потока крови через клапан (рис. 4) [14, 36, 37].

В результате анализа 25-летнего опыта использования клапана St. Jude Medical операционная смертность составила 4 и 9% в случае имплантации в аортальную и митральную позицию соответственно. Выживаемость пациентов спустя 10 лет после протезирования – 57 ± 3 и $60 \pm 2\%$ соответственно [39]. По данным S. Johnson et al. [40], поздняя актуарная выживаемость пациентов, перенесших замену аортального клапана протезом St. Jude, составила 62 ± 2 , 32 ± 2 и $14 \pm 3\%$ через 10, 20 и 30 лет соответственно. Тридцатилетняя свобода от повторной операции, тромбоэмболии, тромбоза клапана, кровотечения и



Рис. 3. Модель механического клапана сердца St. Jude Medical

Fig. 3. St. Jude Medical mechanical heart valve model

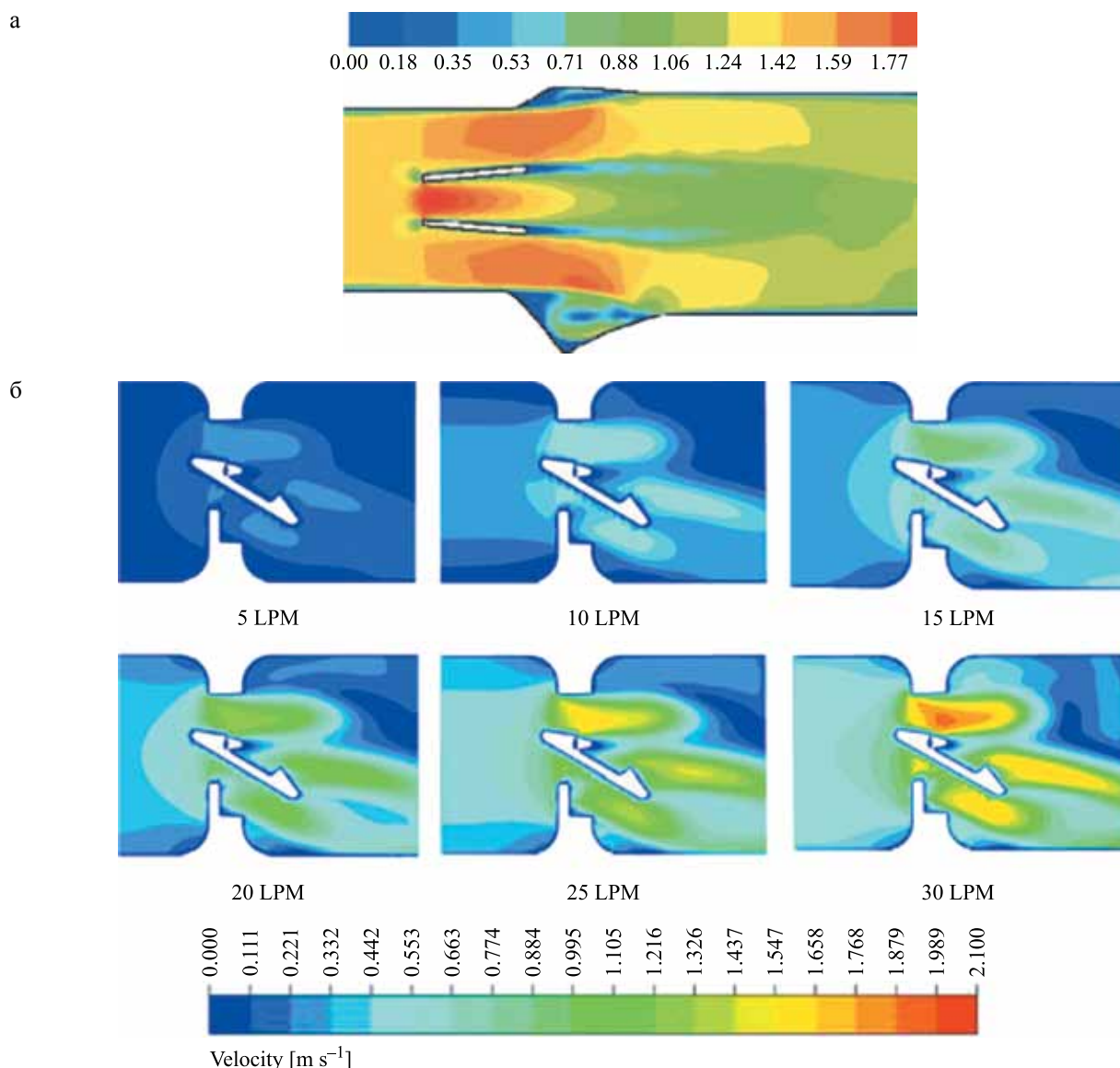


Рис. 4. Численное моделирование, показывающее распределение скорости потока через модель двустворчатого клапана (а) и дискового протеза Björk–Shiley (б) при сердечном выбросе 5 л/мин [14, 38]

Fig. 4. Numerical modelling showing the distribution of flow velocity through a bicuspid valve model (a) and Bjork-Shiley disc prosthesis (б) at a cardiac output of 5 L/min [14, 38]

эндокардита – 92 ± 2 , 79 ± 3 , 96 ± 1 , 56 ± 5 и $92 \pm 2\%$ соответственно. В исследовании A.J. Rodrigues et al. [41] сообщается, что летальность, связанная с клапаном, при использовании протеза St. Jude в группе протезирования аортального клапана составила 11,3%, из них на долю кровотечений и тромбоэмболий приходилось 78%. В группе протезирования митрального клапана 14% смертей были связаны с клапаном, из них 89% приходились на кровотечение и тромбоэмболии.

Однако модель клапана St. Jude Medical также подвергалась многочисленным модификациям, что привело к появлению ИКС On-X – двустворчатого механического протеза клапана сердца, главной особенностью конструкции которого являлось наличие выступов в месте смыкания створок. В открытом положении каждая створка отклонялась, формируя угол 90° относительно плоскости опорного кольца. Данное свойство во многом определяло ламинарный характер потока через клапан.

Наилучшие результаты имплантации клапана On-X среди всех известных моделей механических ИКС позволили исследовать возможность оптимизации безопасного значения МНО с целью снижения риска развития осложнений, ассоциированных с проведением антикоагулянтной терапии [42]. В исследовании PROACT была изучена безопасность использования разных схем антикоагулянтной и антиагрегантной терапии после протезирования аортального клапана ИКС On-X у пациентов низкого и высокого риска. Было показано, что двойная антиагрегантная терапия у пациентов с низким риском приводит к достоверно большей частоте развития неврологических осложнений. Это потребовало до-

срочного прекращения исследования в данной группе [42, 43]. В группе высокого риска (сниженная фракция выброса левого желудочка, увеличение объема левого предсердия, наличие фибрилляции предсердий) сниженное МНО оказалось безопасным: через 5 лет не было получено разницы в выживаемости и больших кардиальных событиях [43].

Результаты исследования выживаемости после замены аортального клапана различными моделями механических клапанов сердца представлены в таблице.

Двустворчатая конструкция протеза аортального клапана используется в моделях ATS Medical Prosthesis, Sulzer CarboMedics, Sorin, МедИнж и др. С момента разработки двустворчатого аортального клапана в мире было выполнено более 2,1 млн имплантаций [36, 40]. Однако разработка протезов с максимально возможным эффективным отверстием для обеспечения гемодинамики, приближенной к нативному клапану, остается приоритетным направлением в создании ИКС. На территории нашей страны усовершенствованной моделью ИКС является отечественный полнопроточный двустворчатый клапан «МедИнж-СТ» (рис. 5) [5, 54].

Главным преимуществом клапана «МедИнж-СТ» является его конструкция: створки фиксированы на шарнирных креплениях, находящихся на противоположных сторонах кольца, что способствует устранению застойных зон вокруг креплений и снижает вероятность развития тромбоэмболических осложнений. Отличительной особенностью является запирающий элемент, выполненный в виде двух цилиндрических сегментов, охватывающих поток крови через клапан с внешней стороны и обеспечи-

Таблица

Актuariальная выживаемость после замены аортального клапана различными моделями механических клапанов сердца

Actuarial survival after aortic valve replacement with different mechanical heart valve models

Литература	Модель клапана	Средний возраст, лет, $M \pm SD$	Выживаемость, %				
			1 год	5 лет	10 лет	15 лет	25 лет
Khan et al., 2001 [44]	St. Jude Medical	$64,5 \pm 12,9$	91–95	71–87	39–73	17–61	н/д
Emery et al., 2005 [39]	St. Jude Medical	64 ± 13	н/д	н/д	н/д	н/д	<25
Toole et al., 2010 [45]	St. Jude Medical	56 ± 14	н/д	81	59	41	17
Tatsuishi W., 2015 [46]	St. Jude Medical	$58,3 \pm 11,7$	н/д	96,2	92,7	88,8	н/д
Tossios et al., 2007 [47]	On-X	62,7	н/д	н/д	67,9	н/д	н/д
Carrier et al., 2006 [48]	CarboMedics	57 ± 12	н/д	83	70	62	н/д
Butchart et al., 2001 [49]	Medtronic-Hall	60 ± 11	н/д	н/д	64	45	н/д
Svennevig et al., 2007 [50]	Medtronic-Hall	$54,3 \pm 13,6$	н/д	78,6	61,9	46,7	24,9
Ahn et al., 2007 [51]	Björk–Shiley Monostrut	34,5	96,8	н/д	91,1	86,5	н/д
Dietrich et al., 1989 [52]	Björk–Shiley Monostrut	60,5	н/д	98	н/д	н/д	н/д
Kallewaard et al., 2000 [36, 53]	Björk–Shiley convexo-concave	$53,5 \pm 13,9$	92,1	83,7	68,7	55,0	н/д

вающих централизацию потока крови, минимальную травматизацию форменных элементов, увеличение эффективной площади отверстия клапана и уменьшение транспротезного градиента давления [5, 54].

Анализ полей распределения скоростей методом конечных элементов с использованием программы COMSOL Multiphysics (Стокгольм, Швеция) позволил наглядно оценить степень адаптации моделей ИКС и возможность поддержания ламинарности потока крови (рис. 4, 6). В отличие от моделей предшественников (St. Jude Medical, Björk–Shiley) полнопроточный клапан «МедИнж-СТ» демонстрирует отличные гемодинамические характеристики и ламинарность профиля потока.



Рис. 5. Модель механического клапана сердца «МедИнж-СТ»

Fig. 5. «MedEng-ST» mechanical heart valve model

Гемодинамические факторы тромбоза включают в себя особенности локальной гемодинамики ИКС, а также индивидуальные параметры гемодинамики пациента [56]. Ламинарность потока крови и омываемость всех компонентов ИКС – одни из главных условий эффективности и безопасности модели ИКС. Снижение напряжения сдвига приводит к стазу и повышению свертываемости крови [57], как и сниженный сердечный выброс является предиктором клапанного тромбоза в послеоперационном периоде [58, 59]. Из-за этого клапанный тромбоз наблюдается почти в 20 раз чаще при замене трикуспидального клапана, чем митрального. Точно так же тромбоз ИКС в митральной позиции встречается в 2–3 раза чаще, чем тромбоз аортального протеза [60].

Характеристика потока через протез клапана сердца считается важнейшим фактором, определяющим безопасность и долговечность модели ИКС. Однако не менее важным условием, определяющим риск развития тромбоэмболических осложнений, являются поверхностные свойства материалов, из которых выполнены компоненты ИКС [61, 62]. На сегодняшний день основным материалом, служащим для изготовления запирательных элементов ИКС, является пироуглерод. Широкое клиническое использование пиролитических углеродных компонентов для замены сердечного клапана началось в

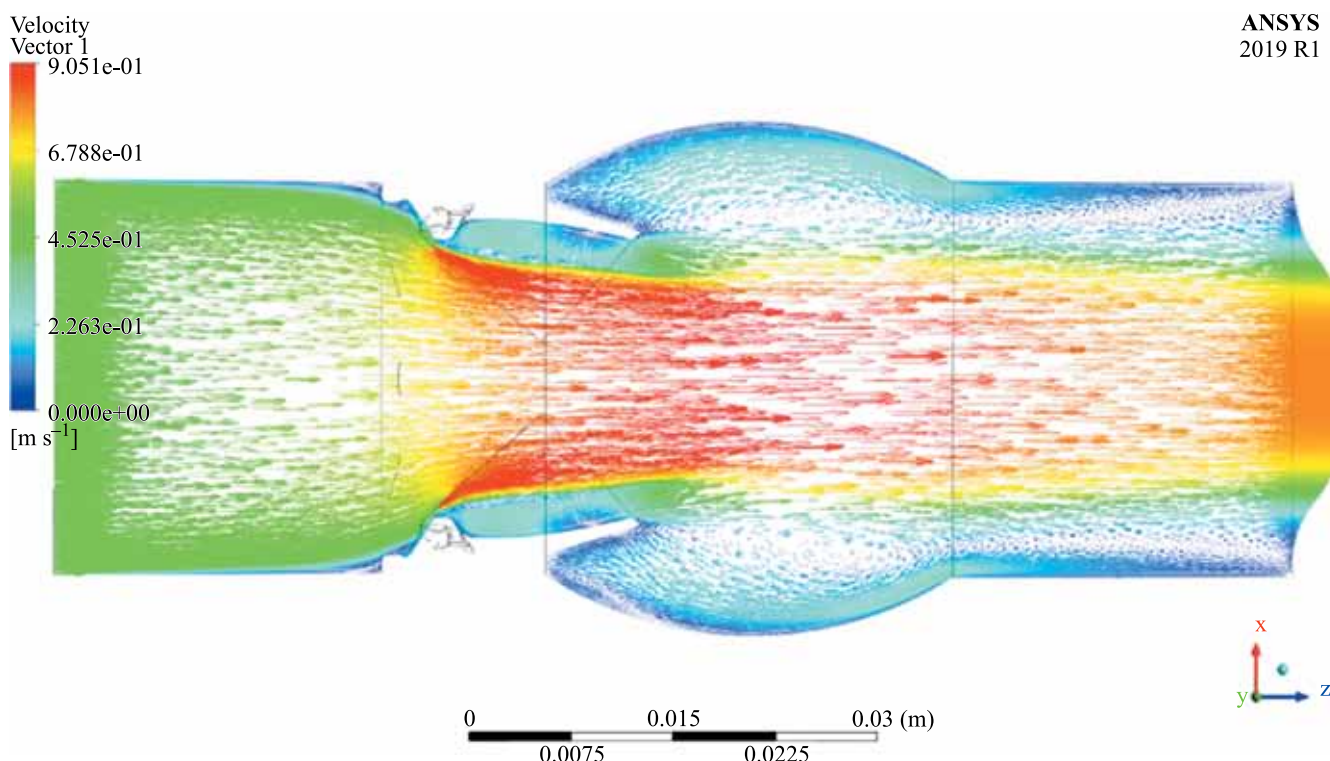


Рис. 6. Численное моделирование, показывающее распределение скорости потока через модель «МедИнж-СТ» при сердечном выбросе 5 л/мин [55]

Fig. 6. Numerical modelling showing the distribution of flow velocity through the «MedEng-ST» model at a cardiac output of 5 L/min [55]

октябре 1968 г., когда доктор Майкл ДеБейки имплантировал аортальный клапан с полым окклюдером из углеродного шарика Pyrolite [63]. После первого опыта использования пироуглеродного компонента ИКС было имплантировано несколько миллионов протезов механических клапанов, выполненных из этого материала. Использование пиролитического углерода при изготовлении механических протезов клапанов сердца было объявлено «исключительным событием», поскольку превосходная долговечность, стабильность и биосовместимость пироуглерода позволяли эксплуатировать протезы в течение всей жизни пациентов [64]. Несмотря на современное пиролитическое углеродное покрытие протезов, пациенты с имплантированными механическими клапанами сердца нуждаются в пожизненной антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К для предотвращения тромбоэмболических осложнений [65].

В отличие от здорового эндотелия, который активно противостоит тромбообразованию, искусственные поверхности способствуют свертыванию через сложную серию взаимосвязанных процессов, включающих адсорбцию белка, адгезию тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов, генерацию тромбина и активацию комплемента. Быстрая адсорбция белков плазмы на искусственных поверхностях считается исходным событием в формировании тромба, поскольку белковый слой модулирует последующие реакции каскада свертываемости [66]. В свою очередь, динамика этого процесса связана с химическими и физическими свойствами контактирующей с кровью поверхности. Адсорбированные белки могут образовывать монослойную поверхность толщиной 2–10 нм, при этом их концентрация на поверхности может быть в 1000 раз выше, чем в плазме [16, 67]. Особенно активно этот процесс происходит на отрицательно заряженных поверхностях [3] и, по-видимому, не зависит от потока [68]. При этом гидрофильность является ключевым фактором, определяющим адсорбцию белка [67, 69]. Каскад активации во многом инициируется фибриногеном. Фибриноген является одним из первых компонентов плазмы, адсорбирующихся на искусственных поверхностях. Другие адгезивные белки, в том числе фактор Виллебранда, также совместно с фибриногеном опосредуют адгезию тромбоцитов. Адсорбированный фибриноген вскоре заменяется компонентами контактной системы, включая фактор XII, высокомолекулярный кининоген, прекалликреин и фактор XI [70]. Активация XII фактора выступает не только триггером генерации тромбина через внутренний путь коагуляции, но также вызывает активацию системы комплемента, усиливающей генерацию тромбина [71–73]. Адгезированные к искусственной поверхности ИКС тромбоциты активируются и высвобождают тромбоксан A₂, АДФ и другие агонисты системы

гемостаза. Лейкоциты, особенно нейтрофилы, также стимулируют адсорбцию фибриногена через CD11b/CD18 [74, 75]. В отличие от рецептор-опосредованной адгезии тромбоцитов и лейкоцитов в белковый монослой адгезия эритроцитов происходит пассивно [76]. Перекрестные механизмы между системой комплемента и коагуляции приводят к образованию тромбоцитарно-фибриновой сети на поверхности протезов [66].

В ходе ряда исследований стало известно, что активация тромбоцитов на границе кровь–материал зависит от высокого отношения адсорбции альбумин/фибриноген (A/F) (>1,00), то есть чем выше отношение A/F, тем ниже количество адгезированных тромбоцитов [77]. Несмотря на то что пиролитический углерод адсорбирует альбумин, концентрация фибриногена на его поверхности значительно больше и сравнима с концентрацией при контакте с силиконовым каучуком [77]. Однако в развитии последующих тромбогенных реакций помимо адсорбции белка важное значение имеет энергия взаимодействия, и как следствие, возможность конформационных изменений белкового слоя. E. Nyilas et al. в ходе изучения взаимодействия плазмы крови с инородными поверхностями путем измерения теплоты адсорбции микрокалориметрическим методом установили, что данный параметр для фибриногена был значительно меньше на пироуглеродных поверхностях, чем на известной тромбогенной контрольной (стеклянной) поверхности вплоть до завершения формирования первого монослойного покрытия [78]. Кроме того, измеренная теплота адсорбции гамма-глобулина на пиролитическом углероде примерно в 15 раз меньше, чем на стекле. В результате авторы сделали вывод, что низкая теплота адсорбции на инородной поверхности подразумевает малые силы взаимодействия без конформационных изменений белков, которые могут активировать свертывающий каскад. Таким образом, формирующийся после первого контакта с кровью защитный белковый слой обеспечивает непрерывный обмен белковых молекул в неизменном состоянии, маскируя поверхность пироуглерода как неинородную [79]. Примерно через 3 месяца после имплантации фибриновое покрытие заменяется неоинтимой, состоящей из гладких мышечных клеток, эластиновых волокон и эндотелиальных клеток. Со временем неоинтимальный слой созревает и становится более фиброзным [80].

Химические и физические поверхностные свойства материалов, такие как гидрофобность, гидрофильность и поверхностная энергетика, определяют биологические реакции на границе раздела сред [81]. Помимо этого, существенную роль в определении биоинертности играет топография поверхности биоматериала – именно этот параметр во многом влияет на поведение клеток (клеточную адгезию,

пролиферацию, дифференцировку и апоптоз). Однако несмотря на то что этот факт давно известен, механизмы, лежащие в основе данного процесса, по-прежнему остаются неизученными. Известно, что клетки могут ощущать и реагировать на нанорельеф материала с помощью так называемого «контактного наведения» [82, 83]. Супергидрофобные поверхности могут обеспечить альтернативный подход для минимизации тромботического риска, связанного с взаимодействием крови и материала [84, 85]. Эти поверхности являются изготовленными путем комбинирования материалов с низкой поверхностной энергией (обычно $<15 \text{ мН} \cdot \text{м}^{-1}$) и текстурой [86]. Известно, что данные материалы могут достигать таких высоких углов смачивания, как 120° . Микроскопические воздушные карманы, существующие в текстурированных поверхностях, приводят к композитной границе раздела жидкость–воздух–твердое тело и, таким образом, минимизируют границу раздела сред твердое–жидкое [86]. Помимо минимизации контакта с кровью материальные реакции поверхности, основанные на состоянии Cassie-Baxter, могут изменять локальную гемодинамику за счет проскальзывания жидкости, потенциально снижая риск гемолиза и активации тромбоцитов, вызванных повышенным сдвиговым напряжением [87].

Поиск новых синтетических материалов, наиболее близко имитирующих свойства нативного эндотелия, привел к появлению целого ряда технологий поверхностной гипотромбогенной модификации имплантатов. Операции механической обработки и шлифовки деталей ИКС не исключают появления трещин или дефектов поверхности, что впоследствии может оказывать влияние на срок службы изделия. Точное управление технологическим процессом поверхностной модификации обеспечило возможность нанесения слоя покрытия толщиной, необходимой для устранения поверхностных дефектов, вызванных механической шлифовкой – главным способом обработки пиролитического углерода [88, 89].

Модификация поверхности ИКС различными по составу покрытиями может использоваться для улучшения селективных свойств (тромборезистентность, противовоспалительный эффект) без изменения их объемных свойств [90]. За последнее десятилетие алмазоподобное углеродное покрытие (diamond-like coating, DLC) активно исследовалось на предмет возможного использования с целью повышения биосовместимости синтетических материалов, в том числе и ИКС [91–93]. В 1993 году Dion et al. сообщили о выраженных гипотромбогенных свойствах DLC-покрытий в ходе изучения гемосовместимости DLC-обработанных клапанных протезов сердца, выполненных из титанового сплава T16A14B (SFERO-FII, St. Just Malmont, France) [94].

С начала 2000-х гг. показано, что DLC-пленки биоинертны, устойчивы к механической нагрузке и коррозии, не цитотоксичны в отношении моноцитов/макрофагов, фибробластов, остеобластов [95]. Благодаря оптимальному соотношению sp^3 -, sp^2 -гибридизированных атомов углерода они обладают достаточно хорошей гемосовместимостью [96]. В последние 5 лет в связи с определенной неудовлетворенностью результатами биомедицинского тестирования DLC-покрытий накапливаются публикации по их физико-химической модификации (в частности, кремнием и его оксидами), улучшающей потребительские свойства а-С:H:SiO_x-поверхности на медицинских материалах и изделиях [95]. В течение последних нескольких лет были получены внушительные результаты исследования цитотоксичности а-С:H:SiO_x-покрытий по отношению к лейкоцитам крови, адгезии тромбоцитов, секреции провоспалительных цитокинов/хемокинов, а также механические, антикоррозионные и трибологические свойства, однако изучение безопасности и эффективности подобной поверхностной модификации остается предметом дискуссии [91, 92, 97–99].

Исследование проведено в рамках гранта Министерства науки и высшего образования РФ № 075-15-2022-823.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Jung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol*. 2011; 8 (3): 162–172. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.202>.
2. Aluru JS, Barsouk A, Saginala K, Rawla P, Barsouk A. Valvular Heart Disease Epidemiology. *Med Sci (Basel)*. 2022; 10 (2): 32. doi: 10.3390/medsci10020032.
3. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129 (23): e521–643. <https://doi.org/10.161/CIR.0000000000000029>.
4. Иванов ВА, Евсеев ЕП, Айдамиров ЯА, Попов СО, Иванова ЛН, Никитюк ТГ. Эволюция протезирования митрального клапана. *Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова*. 2018; 7: 23–26. Ivanov VA, Evseev EP, Aydamirov YaA, Popov SO, Ivanova LN, Nikityuk TG. Evolution of mitral valve replacement. *Hirurgija. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. 2018. [In Russ]. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2018723>.
5. Перекопская ВС, Морова НА, Цеханович ВН. Структурно-геометрические и функциональные параметры сердца у больных после митрального протези-

- рования новыми полнопроточными клапанами в отдаленном периоде. *CardioСоматика*. 2022; 13 (1): 4–10. *Perekopskaya VS, Morova NA, Tsekhanovich VN*. The structural-geometric and functional parameters of the heart in patients after mitral prosthetics with new full-flow valves in the long-term period. *Cardiosomatics*. 2022; 13 (1): 4–10. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.17816/22217185.2022.1.201469>.
6. *Starr A, Edwards ML, Mccord C, Griswold HE*. Aortic replacement: clinical experience with a semirigid ball-valve prosthesis. *Circulation*. 1963; 27 (4): 779–783. PubMed [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Starr+A.+et+al.+Aortic+replacement%3A+clinical+experience+with+a+semirigid+ball-valve+prosthesis+%2F%2FCirculation.+1963.+T.+27.+N.4.+C.+779-783>. (accessed: 05.11.2022).
 7. *Harken DE, Taylor WJ, Lefemine AA, Lunzer S, Low HB, Cohen ML, Jacobey JA*. Aortic valve replacement with a gaged ball valve. *Am J Cardiol*. 1962; 9 (2): 292–299. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(62\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0002-9149(62)90047-4).
 8. *Floersch J, Evans MC, Midha PA*. Ineffective Orifice Area: Practical Limitations of Accurate EOA Assessment for Low-Gradient Heart Valve Prostheses. *Cardiovasc Eng Technol*. 2021; 12 (6): 598–605. <https://doi.org/10.1007/s13239-021-00548-5>.
 9. *Ivanovic B, Trifunovic D, Matic S, Petrovic J, Sacic D, Tadic M*. Prosthetic valve endocarditis – A trouble or a challenge? *J Cardiol*. 2019; 73 (2): 126–133. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2018.08.007>.
 10. *Aagaard J*. The Carbomedics aortic heart valve prosthesis: a review. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2004; 45 (6): 531–534.
 11. *Kiyose AT, Suzumura EA, Laranjeira L, Buehler AM, Santo JAE, Berwanger O et al*. Comparison of Biological and Mechanical Prostheses for Heart Valve Surgery: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 112 (3): 292–301. <https://doi.org/10.5935/abc.20180272>.
 12. *Bluestein D, Einav S, Slepian MJ*. Device thrombogenicity emulation: A novel methodology for optimizing the thromboresistance of cardiovascular devices. *J Biomech*. 2013; 46 (2): 338–344. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2012.11.033>.
 13. *Dangas GD, Weitz JJ, Giustino G, Makkar R, Mehran R*. Prosthetic Heart Valve Thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68 (24): 2670–2689. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.958>.
 14. *Pibarot P, Dumesnil JG*. Prosthetic heart valves: Selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation*. 2009; 119 (7): 1034–1048. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.778886>.
 15. *Salamon J, Munoz-Mendoza J, Liebelt JJ, Taub CC*. Mechanical valve obstruction: Review of diagnostic and treatment strategies. *World J Cardiol*. 2015; 7 (12): 875. doi: 10.4330/wjc.v7.i12.875.
 16. *Шатов ДВ, Захарьян ЕА*. Тромбоз протезов клапанов сердца: эпидемиология, этиология и патогенез. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2017; 7 (2): 155–159. *Shatov DV, Zakharyan EA*. Thrombosis of prosthetic heart valve: epidemiology, etiology and pathogenesis. 2017; 7 (2): 155–159. Cyberleninka [Internet]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/tromboz-protezo-klapanov-serdtsa-epidemiologiya-etologiya-i-patogenez/viewer> (accessed: 20.10.2023).
 17. *Turpie A, Gent M, Laupacis A, Latour Y, Gunstensen J, Basile F et al*. A Comparison of Aspirin with Placebo in Patients Treated with Warfarin after Heart-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 1993; 329 (8): 524–529. <https://doi.org/10.1056/nejm199308193290802>.
 18. *Roy RK, Lee KR*. Biomedical applications of diamond-like carbon coatings: A review. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2007; 83 (1): 72–84. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30768>.
 19. The development of the Starr–Edwards heart valve – PubMed [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9885105/> (accessed: 21.12.2022).
 20. *Starr A, Grunkemeier GL*. Durability of the Starr–Edwards Heart Valve: Early Decisions Led to Successful Results. *Tex Heart Inst J*. 2016; 43 (1): 1–3. <https://doi.org/10.14503/thij-15-5640>.
 21. *Best JF, Hassanein KM, Pugh DM, Dunn M*. Starr–Edwards aortic prosthesis: a 20-year retrospective study. *Am Heart J*. 1986; 111 (1): 136–142. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(86\)90565-x](https://doi.org/10.1016/0002-8703(86)90565-x).
 22. *Akins CW*. Results with mechanical cardiac valvular prostheses. *Ann Thorac Surg*. 1995; 60 (6): 1836–1844. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(95\)00766-0](https://doi.org/10.1016/0003-4975(95)00766-0).
 23. *Isom OW, Glassman SE, Teiko P, Boyd AD, Cunningham JN, Reed GE*. Long-term results in 1375 patients undergoing valve replacement with the Starr–Edwards cloth-covered steel ball prosthesis. *Ann Surg*. 1977; 186 (3): 310–323. <https://doi.org/10.1097/00000658-197709000-00009>.
 24. *Shiono M, Sezai A, Hata M, Iida M, Negishi N, Sezai Y*. Valve dysfunction of the cloth-covered Starr–Edwards ball valve. *Circ J*. 2005; 69 (7): 844–849. <https://doi.org/10.1253/circj.69.844>.
 25. *Miller DC, Oyer PE, Mitchell RS, Stinson EB, Jamieson SW, Baldwin JC, Shumway NE*. Performance characteristics of the Starr–Edwards Model 1260 aortic valve prosthesis beyond ten years. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1984 Aug; 88 (2): 193–207. PubMed [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6748713/> (accessed: 21.12.2022).
 26. *Orszulak TA, Schaff HV, Puga FJ, Danielson GK, Mul-lany CJ, Anderson BJ, Ilstrup DM*. Event status of the Starr–Edwards aortic valve to 20 years: A benchmark for comparison. *Ann Thorac Surg*. 1997; 63 (3): 620–626. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(97\)00060-x](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(97)00060-x).
 27. *Wieting DW*. The Björk–Shiley Delrin tilting disc heart valve: historical perspective, design and need for scientific analyses after 25 years. *J Heart Valve Dis*. 1996; 5 Suppl 2: S157–S168.
 28. *Cortina JM, Martinell J, Artiz V, Fraile J, Rábago G*. Comparative clinical results with Omniscience (STM1), Medtronic-Hall, and Björk–Shiley convexo-

- concave (70 degrees) prostheses in mitral valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986; 91 (2): 174–183. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(19\)36076-3](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(19)36076-3).
29. Falk RH, Mackinnon J, Wainscoat J, Melikian V, Bignell AH. Intravascular haemolysis after valve replacement: comparative study between Starr–Edwards (ball valve) and Björk–Shiley (disc valve) prosthesis. *Thorax.* 1979; 34 (6): 746–748. <https://doi.org/10.1136/thx.34.6.746>.
 30. Björk VO. Development of an artificial heart valve. *Ann Thorac Surg.* 1990; 50 (1): 151–154. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(90\)90114-1](https://doi.org/10.1016/0003-4975(90)90114-1).
 31. Gunn JM, Malmberg M, Vähäsilta T, Lahti AI, Kutila KT. Thirty-year results after implantation of the Björk–Shiley Convexo-Concave Heart valve prosthesis. *Ann Thorac Surg.* 2014; 97 (2): 552–556. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.09.032>.
 32. Oxenham H, Bloomfield P, Wheatley DJ, Lee RJ, Cunningham J, Prescott RJ, Miller HC. Twenty year comparison of a Björk–Shiley mechanical heart valve with porcine bioprostheses. *Heart.* 2003; 89 (7): 715–721. <https://doi.org/10.1136/heart.89.7.715>.
 33. Lindblom D, Rodriguez L, Björk VO. Mechanical failure of the Björk–Shiley valve. Updated follow-up and considerations on prophylactic rereplacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989 Jan; 97 (1): 95–97. PubMed [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2911201/> (accessed: 21.12.2022).
 34. Omar RZ, Morton LS, Halliday DA, Danns EM, Beirne MT, Blot WJ, Taylor KM. Outlet strut fracture of Björk–Shiley convexo concave heart valves: the UK cohort study. *Heart.* 2001; 86 (1): 57–62. <https://doi.org/10.1136/heart.86.1.57>.
 35. Gott VL, Alejo DE, Cameron DE. Mechanical Heart Valves: 50 Years of Evolution. *Ann Thorac Surg.* 2003; 76 (6): S2230–S2239. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2003.09.002>.
 36. Pavlov AV, Chernov II, Urtaev RA, Kondratiev DA, Ruban DV, Baysugurov ST, Tarasov DG. Our experience of aortic valve replacement. *Clin Experiment Surg. Petrovsky J.* 2014; (4): 26–30. [In Russ, English abstract]. [Electronic resource]. URL: <https://scardio.ru/ratings/uploads/2198.pdf?553299954> (accessed: 20.10.2023).
 37. Walther T, Falk V, Tigges R, Krüger M, Langebartels G, Diegeler A et al. Comparison of On-X and SJM HP bileaflet aortic valves. *J Heart Valve Dis.* 2000 May; 9 (3): 403–407. PubMed [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10888098/> (accessed: 05.11.2022).
 38. Nygaard H, Paulsen PK, Hasenkam JM, Kromann-Hansen O, Pedersen EM, Røvsing PE. Quantitation of the turbulent stress distribution downstream of normal, diseased and artificial aortic valves in humans. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1992; 6 (11): 609–617. [https://doi.org/10.1016/1010-7940\(92\)90135-k](https://doi.org/10.1016/1010-7940(92)90135-k).
 39. Emery RW, Krogh CC, Arom KV, Emery AM, Benyo-Albrecht K, Joyce LD, Nicoloff DM. The St. Jude Medical cardiac valve prosthesis: a 25-year experience with single valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2005; 79 (3): 776–782. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.08.047>.
 40. Волкова НА. Надежность и характеристики искусственных механических клапанов сердца. *Труды Международного симпозиума «Надежность и качество»*. 2011; 2: 304–308. Volkova NA. Nadezhnost' i harakteristiki iskusstvennyh mehanicheskikh klapanov serdca. *Trudy Mezhdunarodnogo simpoziuma «Nadezhnost' i kachestvo»*. 2011; 2: 304–308. [In Russ]. Cyberleninka [Electronic resource]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nadezhnost-i-harakteristiki-iskusstvennyh-mehanicheskikh-klapanov-serdtsa/viewer> (accessed: 20.10.2023).
 41. Rodrigues AJ, Evora PR, Bassetto S, Alves L Jr, Scorzonni Filho A, Vicente WV. Isolated mitral and aortic valve replacement with the St. Jude Medical valve: a midterm follow-up. *Arq Bras Cardiol.* 2009; 93 (3): 290–298. doi: 10.1590/s0066-782x2009000900014.
 42. Jawitz OK, Wang TY, Lopes RD, Chavez A, Boyer B, Kim H et al. Rationale and design of PROACT Xa: A randomized, multicenter, open-label, clinical trial to evaluate the efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with a mechanical On-X Aortic Heart Valve. *Am Heart J.* 2020; 227: 91–99. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.06.014>.
 43. Huang DT, Yealy DM, Angus DC; ProACT Investigators. Longer-Term Outcomes of the ProACT Trial. *N Engl J Med.* 2020 Jan 30; 382 (5): 485–486. PubMed [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31995699/> (accessed: 15.11.2022).
 44. Khan SS, Trento A, DeRobertis M, Kass RM, Sandhu M, Czer LS et al. Twenty-year comparison of tissue and mechanical valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 122 (2): 257–269. <https://doi.org/10.1067/mtc.2001.115238>.
 45. Toole JM, Stroud MR, Kratz JM, Crumbley AJ 3rd, Bradley SM, Crawford FA Jr, Ikonmidis JS. Twenty-five year experience with the St. Jude medical mechanical valve prosthesis. *Ann Thorac Surg.* 2010; 89 (5): 1402–1409. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.01.045>.
 46. Tatsuishi W, Nakano K. Long-term outcomes after St. Jude Medical mechanical valve implantation. *Circ J.* 2015; 79 (11): 2320–2321. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-15-1018>.
 47. Tossios P, Reber D, Oustria M, Holland-Letz T, Germing A, Buchwald D, Laczkovics A. Single-center experience with the On-X prosthetic heart valve between 1996 and 2005. *J Heart Valve Dis.* 2007 Sep; 16 (5): 551–557. PubMed [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17944128/> (accessed: 21.12.2022).
 48. Carrier M, Pellerin M, Basmadjian A, Bouchard D, Perrault LP, Cartier R et al. Fifteen years of clinical and echocardiographic follow up with the carbomedics heart valve. *J Heart Valve Dis.* 2006 Jan; 15 (1): 67–72; discussion 72. PubMed [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16480014/> (accessed: 21.12.2022).

49. Butchart EG, Li HH, Payne N, Buchan K, Grunkemeier GL. Twenty years' experience with the Medtronic Hall valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 121 (6): 1090–1100. <https://doi.org/10.1067/mtc.2001.113754>.
50. Svennevig JL, Abdelnoor M, Nitter-Hauge S. Twenty-five-year experience with the Medtronic-Hall valve prosthesis in the aortic position: a follow-up cohort study of 816 consecutive patients. *Circulation.* 2007; 116 (16): 1795–1800. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.677773>.
51. Ahn H, Kim KH, Kim DJ, Jeong DS. Long-term experience with the Björk–Shiley Monostrut tilting disc valve. *J Korean Med Sci.* 2007; 22 (6): 1060–1064. <https://doi.org/10.3346/jkms.2007.22.6.1060>.
52. Deitrich MS, Nashef SAM, Bain WH. Heart valve replacement with the Björk–Shiley monostrut valve in patients over 60 years of age. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1989; 37 (3): 131–134. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1020304>.
53. Kallewaard M, Algra A, Defauw J, Grobbee D, van der Graaf Y. Long-term survival after valve replacement with Björk–Shiley CC valves. *Am J Cardiol.* 2000; 85 (5): 598–603. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(99\)00818-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)00818-8).
54. Абдульянов ИВ, Вагизов ИИ, Каипов АЭ. Клинические результаты протезирования клапанов сердца двустворчатым полнопроточным механическим протезом «МедИнж-СТ». *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2020; 26 (4): 141–148. Abdulyanov IV, Vagizov II, Kaipov AE. Clinical results of cardiac valve repair with bicuspid full-flow mechanical prosthesis «MedEng-ST». *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya.* 2020; 26 (4): 141–148. [In Russ]. <https://doi.org/10.33529/ANGIO2020419>.
55. Евдокимов СВ, Евдокимов АС, Муйземнек АЮ. Гемодинамика полнопроточного клапана сердца «МедИнж-СТ». *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.* 2020; 4: 119–132. Evdokimov SV, Evdokimov AS, Muzyemnek AYU. Hemodynamics of the «MeEng-ST» full-flow heart valve. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki.* 2020; 4: 119–132. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2020-4-11>.
56. Cáceres-Lóriga FM, Pérez-López H, Santos-Gracia J, Morlans-Hernandez K. Prosthetic heart valve thrombosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Int J Cardiol.* 2006; 110 (1): 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.06.051>.
57. Wolberg AS, Aleman MM, Leiderman K, Machlus KR. Procoagulant activity in hemostasis and thrombosis: Virchow's triad revisited. *Anesth Analg.* 2012; 114 (2): 275–285. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31823a088c>.
58. Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, Chakravarty T, Kofoed KF, De Backer O et al. Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves. *N Engl J Med.* 2015; 373 (21): 2015–2024. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509233>.
59. Freudenberger RS, Hellkamp AS, Halperin JL, Poole J, Anderson J, Johnson G et al. Risk of thromboembolism in heart failure: An analysis from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *Circulation.* 2007; 115 (20): 2637–2641. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.661397>.
60. Roudaut R, Serri K, Lafitte S. Thrombosis of prosthetic heart valves: Diagnosis and therapeutic considerations. *Heart.* 2007; 93 (1): 137–142. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.071183>.
61. Bluestein D, Niu L, Schoepfoerster RT, Dewanjee MK. Fluid mechanics of arterial stenosis: relationship to the development of mural thrombus. *Ann Biomed Eng.* 1997; 25 (2): 344–356.
62. Morshed KN, Bark D Jr, Forleo M, Dasi LP. Theory to predict shear stress on cells in turbulent blood flow. *PLoS One.* 2014; 9 (8): e105357. <https://doi.org/10.1007/bf02648048>.
63. Beiras-Fernandez A, Oberhoffer M, Kur F, Kaczmarek I, Vicol C, Reichart B. 34-year durability of a DeBakey Surgitool mechanical aortic valve prosthesis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2006; 5 (5): 637–639. <https://doi.org/10.1510/icvts.2006.135087>.
64. Sadeghi H. Dysfunctions of heart valve prostheses and their surgical treatment. *Schweiz Med Wochenschr.* 1987 Oct 24; 117 (43): 1665–1670. PubMed [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3321421/> (accessed: 06.11.2022).
65. Zaidi M, Premkumar G, Naqvi R, Khashkhusha A, Aslam Z, Ali A et al. Aortic valve surgery: management and outcomes in the paediatric population. *Eur J Pediatr.* 2021; 180 (10): 3129–3139. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04092-1>.
66. Schaff HV. Progress in Management of Mechanical Valve Thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2022; 79 (10): 990–992. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.008>.
67. Wilson CJ, Clegg RE, Leavesley DI, Pearcy MJ. Mediation of biomaterial-cell interactions by adsorbed proteins: A review. *Tissue Eng.* 2005; 11 (1–2): 1–18. <https://doi.org/10.1089/ten.2005.11.1>.
68. Ortega-Vinuesa JL, Tengvall P, Wälivaara B, Lundström I. Stagnant versus dynamic conditions: A comparative adsorption study of blood proteins. *Biomaterials.* 1998; 19 (1–3): 251–262. [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(97\)00206-8](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(97)00206-8).
69. Krishnan A, Liu YH, Cha P, Allara D, Vogler EA. Scaled interfacial activity of proteins at a hydrophobic solid/aqueous-buffer interface. *J Biomed Mater Res A.* 2005; 75 (2): 445–457. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.30444>.
70. Turbill P, Beugeling T, Poot AA. Proteins involved in the Vroman effect during exposure of human blood plasma to glass and polyethylene. *Biomaterials.* 1996 Jul; 17 (13): 1279–1287. PubMed [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8805975/> (accessed: 20.01.2021).
71. Gorbet MB, Sefton MV. Biomaterial-associated thrombosis: Roles of coagulation factors, complement, platelets and leukocytes. *Biomaterials.* 2004; 25 (26):

- 5681–5703. <https://doi.org/10.1016/b978-008045154-1.50025-3>.
72. Tsai WB, Grunkemeier JM, Horbett TA. Human plasma fibrinogen adsorption and platelet adhesion to polystyrene. *J Biomed Mater Res*. 1999; 44 (2): 130–139. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4636\(199902\)44:2<130::aid-jbm2>3.0.co;2-9](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4636(199902)44:2<130::aid-jbm2>3.0.co;2-9).
 73. Tsai WB, Grunkemeier JM, McFarland CD, Horbett TA. Platelet adhesion to polystyrene-based surfaces preadsorbed with plasmas selectively depleted in fibrinogen, fibronectin, vitronectin, or von Willebrand's factor. *J Biomed Mater Res*. 2002; 60 (3): 348–359. <https://doi.org/10.1002/jbm.10048>.
 74. Loike JD, Sodeik B, Cao L, Leucona S, Weitz JI, Detmers PA et al. CD11c/CD18 on neutrophils recognizes a domain at the N terminus of the A alpha chain of fibrinogen. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991; 88 (3): 1044–1048. doi: 10.1073/pnas.88.3.1044.
 75. Wright SD, Weitz JI, Huang AJ, Levin SM, Silverstein SC, Loike JD. Complement receptor type three (CD11b/CD18) of human polymorphonuclear leukocytes recognizes fibrinogen. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988; 85 (20): 7734–7738. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.20.7734>.
 76. Bowers VM, Fisher LR, Francis GW, Williams KL. A micromechanical technique for monitoring cell-substrate adhesiveness: Measurements of the strength of red blood cell adhesion to glass and polymer test surfaces. *J Biomed Mater Res*. 1989; 23 (12): 1453–1473. <https://doi.org/10.1002/jbm.820231208>.
 77. Bender M, Haferkorn K, Tajmiri-Gondai S, Uhl E, Stein M. Fibrinogen to Albumin Ratio as Early Serum Biomarker for Prediction of Intra-Hospital Mortality in Neurosurgical Intensive Care Unit Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *J Clin Med*. 2022; 11 (14): 4214. <https://doi.org/10.3390/jcm11144214>.
 78. Wannop J, Kowalchuk S, Esposito M, Stefanyshyn D. Influence of Artificial Turf Surface Stiffness on Athlete Performance. *Life (Basel)*. 2020; 10 (12): 340. <https://doi.org/10.3390/life10120340>.
 79. Huang G, Schaff HV, Sundt TM, Rahimtoola SH. Treatment of obstructive thrombosed prosthetic heart valve. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62 (19): 1731–1736. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.075>.
 80. Basmadjian D, Sefton MV, Baldwin SA. Coagulation on biomaterials in flowing blood: some theoretical considerations. *Biomaterials*. 1997; 18 (23): 1511–1522. [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(97\)80002-6](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(97)80002-6).
 81. De Mel A, Jell G, Stevens MM, Seifalian AM. Biofunctionalization of biomaterials for accelerated in situ endothelialization: A review. *Biomacromolecules*. 2008; 9 (11): 2969–2979. <https://doi.org/10.1021/bm800681k>.
 82. Meng J, Zhu G, Xu H. Effects of nanotopography for biomaterials on cell behaviors. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*. 2007 Jun; 24 (3): 685–689. PubMed [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17713289/> (accessed: 20.01.2021).
 83. Milner KR, Siedlecki CA. Fibroblast response is enhanced by poly(L-lactic acid) nanotopography edge density and proximity. *Int J Nanomedicine*. 2007; 2 (2): 201–211. PubMed [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17722548/> (accessed: 20.01.2021).
 84. Leslie DC, Waterhouse A, Berthet JB, Valentin TM, Watters AL, Jain A et al. A bioinspired omniphobic surface coating on medical devices prevents thrombosis and biofouling. *Nat Biotechnol*. 2014; 32 (11): 1134–1140. <https://doi.org/10.1038/nbt.3020>.
 85. Sun T, Tan H, Han D, Fu Q, Jiang L. No platelet can adhere – largely improved blood compatibility on nanostructured superhydrophobic surfaces. *Small*. 2005; 1 (10): 959–963. <https://doi.org/10.1002/smll.200500095>.
 86. Wang W, Vahabi H, Movafaghi S, Kota AK. Superomniphobic Surfaces with Improved Mechanical Durability: Synergy of Hierarchical Texture and Mechanical Interlocking. *Adv Mater Interfaces*. 2019; 6 (18): 1900538. <https://doi.org/10.1002/admi.201900538>.
 87. Lee C, Kim CJ. Maximizing the giant liquid slip on superhydrophobic microstructures by nanostructuring their sidewalls. *Langmuir*. 2009; 25 (21): 12812–12818. <https://doi.org/10.1021/la901824d>.
 88. Wu Y, Butchart EG, Borer JS, Yoganathan A, Grunkemeier GL. Clinical evaluation of new heart valve prostheses: update of objective performance criteria. *Ann Thorac Surg*. 2014; 98 (5): 1865–1874. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.05.006>.
 89. Chaudhary R, Garg J, Krishnamoorthy P, Shah N, Feldman BA, Martinez MW, Freudenberger R. On-X Valve: The Next Generation Aortic Valve. *Cardiol Rev*. 2017; 25 (2): 77–83. <https://doi.org/10.1097/crd.000000000000105>.
 90. Kondyurin A, Pecheva E, Pramatarova L. Calcium phosphate formation on plasma immersion ion implanted low density polyethylene and polytetrafluoroethylene surfaces. *J Mater Sci Mater Med*. 2008; 19 (3): 1145–1153. <https://doi.org/10.1007/s10856-007-3231-2>.
 91. 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 a-C:H:SiO_x coating deposition to reduce hemolysis in cardiac assist devices. *Surf Coatings Technol*. 2020; 381: 125113. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2019.125113>.
 92. Grenadyorov AS, Solovyev AA, Ivanova NM, Zhulkov MO, Chernyavskiy AM, Malashchenko VV, Khlusov IA. Enhancement of the adhesive strength of antithrombogenic and hemocompatible a-C:H:SiO_x films to polypropylene. *Surf Coatings Technol*. 2020; 399: 126132. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2020.126132>.
 93. Жульков МО, Гренадеров АС, Корнеев ДС, Агаева ХА, Чернявский АМ, Хлусов ИА. Исследование реакции тромбоцитов на а-С:Н:SiO_x покрытие, полученное методом плазмохимического осаждения с использованием импульсного биполярного смещения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (3):

- 15–21. Zhulkov MO, Grenadyorov AS, Korneev DS, Agaeva HA, Chernyavsky AM, Khilusov IA. The study of platelet reaction on a-C:H:SiO_x coatings obtained via plasma enhanced chemical vapor deposition with bipolar bias voltage. *Bull Sib Med*. 2020; 19 (3): 15–21. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-3-15-21>.
94. Dion I, Roques X, Baquey C, Baudet E, Basse Cathalinat B, More N. Hemocompatibility of diamond-like carbon coating. *Biomed Mater Eng*. 1993 Spring; 3 (1): 51–55. PubMed [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8490535/> (accessed: 15.11.2022).
95. Bociaga D, Sobczyk-Guzenda A, Komorowski P, Balcerzak J, Jastrzebski K, Przybyszewska K, Kaczmarek A. Surface characteristics and biological evaluation of Si-DLC coatings fabricated using magnetron sputtering method on Ti6Al7Nb substrate. *Nanomaterials (Basel)*. 2019; 9 (6): 812. <https://doi.org/10.3390/nano9060812>.
96. Khandwekar AP, Patil DP, Shouche Y, Doble M. Surface engineering of polycaprolactone by biomacromolecules and their blood compatibility. *J Biomater Appl*. 2011; 26 (2): 227–252. <https://doi.org/10.1177/0885328210367442>.
97. Grenadyorov AS, Solovyev AA, Oskomov KV, Semenov VA, Zhulkov MO, Sirota DA et al. Morphofunctional reaction of leukocytes and platelets in *in vitro* contact with a-C:H:SiO_x-coated Ti-6Al-4V substrate. *J Biomed Mater Res A*. 2023 Mar; 111 (3): 309–321. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.37470>.
98. Grenadyorov AS, Solovyev AA, Oskomov KV, Yakovlev EV, Zhulkov MO. AISI 316L stainless steel modification by surface alloy and a-C:H:SiO_x coating synthesis. *Vacuum*. 2022; 204: 111369. <https://doi.org/10.1016/j.vacuum.2022.111369>.
99. Grenadyorov AS, Zhulkov MO, Solovyev AA, Oskomov KV, Semenov VA, Chernyavskiy AM et al. Surface characterization and biological assessment of corrosion-resistant a-C:H:SiO_x PACVD coating for Ti-6Al-4V alloy. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2021; 123: 112002. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112002>.
- Статья поступила в редакцию 20.10.2023 г.
The article was submitted to the journal on 20.10.2023