

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-2-218-226

ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ АКТИВАЦИЯ ФАКТОРА ВИЛЛЕБРАНДА: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТРОМБОУБРАЗОВАНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ, ФУНКЦИОНИРУЮЩИХ В КРОВОТОКЕ

Д.Н. Шилкин^{1, 2}, Р.Р. Салохединова¹, А.С. Бучнев², В.А. Еленкин²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Цель работы: оценить влияние гемодинамической нагрузки на функциональную активность фактора фон Виллебранда (ФВ) в условиях *in vitro* и определить возможности использования этих данных для прогнозирования тромбообразования при испытаниях медицинских изделий, функционирующих в кровотоке. **Материалы и методы.** Использовалась свежая обогащенная тромбоцитами плазма (PRP) человека. В замкнутой системе с перистальтическим насосом моделировались стеноз-подобные условия (диаметр канала 0,7 мм), обеспечивавшие скорости сдвига $\gamma = 1000, 3000$ и 5000 с^{-1} . Контроль проводился в канале диаметром 3 мм. Активность фактора фон Виллебранда (vWF Act, %) определялась после одного и двух циклов циркуляции. **Результаты.** В контрольных условиях снижение активности ФВ было минимальным (до 69,2% после двух циклов). В стеноз-подобных каналах отмечалось достоверное уменьшение активности ФВ, выраженность которого зависела от скорости сдвига: при $\gamma = 1000 \text{ с}^{-1}$ – до 65,1%, при $\gamma = 3000 \text{ с}^{-1}$ – до 63,6%, при $\gamma = 5000 \text{ с}^{-1}$ – до 62,6%. Наибольшее падение наблюдалось уже после первого прохождения через сужение. Микроскопически при $\gamma = 5000 \text{ с}^{-1}$ выявлялись агрегаты тромбоцитов. **Заключение.** Установлено, что повышение скорости сдвига приводит к активации и деградации ФВ, преимущественно за счет утраты высокомолекулярных мультимеров. Эти данные подтверждают ключевую роль гидродинамических параметров в нарушении гемостаза при стенозах и использовании устройств механической поддержки кровообращения. Включение оценки активности ФВ и мультимерного профиля в протоколы испытаний сосудистых протезов и экстракорпоральных систем может повысить точность прогнозирования их гемосовместимости.

Ключевые слова: фактор фон Виллебранда, ADAMTS-13, shear stress, механическая поддержка кровообращения, протезы кровеносных сосудов, гемосовместимость.

Для корреспонденции: Шилкин Дмитрий Николаевич. Адрес: 121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135. Тел. (922) 892-28-98. E-mail: d@dnshilkin.ru

Corresponding author: Dmitry Shilkin. Address: 135, Rublevskoye Shosse, 121552, Moscow, Russian Federation. Phone: (922) 892-28-98. E-mail: d@dnshilkin.ru

HEMODYNAMIC ACTIVATION OF VON WILLEBRAND FACTOR: AN EXPERIMENTAL STUDY FOR PREDICTING THROMBUS FORMATION IN BLOOD-CONTACTING MEDICAL DEVICES

D.N. Shilkin^{1, 2}, R.R. Salokhedina¹, A.S. Buchnev², V.A. Elenkin²

¹ Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

² Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

Objective: to evaluate the effect of hemodynamic stress on the functional activity of von Willebrand factor (VWF) *in vitro* and to assess the potential of these data for predicting thrombus formation during testing of blood-contacting medical devices. **Materials and methods.** Fresh human platelet-rich plasma (PRP) was used in all experiments. Hemodynamic conditions mimicking vascular stenosis were simulated in a closed-loop system equipped with a peristaltic pump using a narrow channel (diameter 0.7 mm), generating shear rates (γ) of 1000, 3000, and 5000 s⁻¹. Control experiments were performed under low-shear conditions in a wider channel (diameter 3 mm). von Willebrand factor activity (vWF Act, %) was measured after one and two circulation cycles. **Results.** Under control conditions, the reduction in VWF activity was minimal, decreasing to 69.2% after two circulation cycles. In stenosis-like channels, a pronounced decrease in VWF activity was observed, with the magnitude depending on shear rate: 65.1% at $\gamma = 1000$ s⁻¹, 63.6% at $\gamma = 3000$ s⁻¹, and 62.6% at $\gamma = 5000$ s⁻¹. The most substantial decline occurred after the first passage through the stenotic segment. At the highest shear rate ($\gamma = 5000$ s⁻¹), microscopic analysis revealed the formation of platelet aggregates. **Conclusion.** The study demonstrates that increasing shear rate leads to enhanced activation and proteolytic degradation of VWF, primarily due to the loss of high-molecular-weight multimers. These findings highlight the critical role of hydrodynamic conditions in the development of hemostatic disturbances associated with vascular stenoses and mechanical circulatory support systems. Incorporating the assessment of VWF activity and multimer distribution into testing protocols for vascular prostheses and extracorporeal devices may improve prediction of their hemocompatibility.

Keywords: von Willebrand factor, ADAMTS-13, shear stress, mechanical circulatory support, vascular prostheses, hemocompatibility.

ВВЕДЕНИЕ

Устройства механической поддержки кровообращения (МПК) – экстракорпоральная мембранная оксигенация, левожелудочковые вспомогательные устройства (ЛЖВУ) непрерывного потока и перкутанные насосы – значительно улучшили выживаемость больных с терминальной сердечной недостаточностью [1–4]. Вместе с тем распространение этих технологий выявило устойчивый спектр гемосовместимых неблагоприятных событий, где доминируют желудочно-кишечные кровотечения и цереброваскулярные осложнения [5–7].

За последнее десятилетие стало очевидно, что центральным биомеханическим «узлом» этих осложнений является фактор фон Виллебранда (ФВ): именно он первым встречает сдвиговые и экстензионные нагрузки потока, изменяет конформацию, теряет высокомолекулярные мультимеры (БММ) под действием металлопротеиназы ADAMTS-13 и тем самым перестраивает хрупкое равновесие между кровоточивостью и тромбообразованием [8].

Фактор фон Виллебранда – это крупный мультимерный гликопротеин, кодируемый геном на коротком плече 12-й хромосомы (12p13.3) [9]. Он синтезируется в эндотелиальных клетках и мегакариоцитах,

а его ключевая функция заключается в обеспечении адгезии тромбоцитов к субэндотелию поврежденного сосуда и формировании первичного гемостатического сгустка. При этом мультимеры ФВ связываются как с коллагеном матрикса, так и с рецептором GPIIb на поверхности тромбоцитов.

Регулятором активности ФВ выступает ADAMTS-13, синтезируемая преимущественно звездчатыми клетками печени, а также в меньшей степени эндотелием и клетками нервной ткани. Этот фермент расщепляет мультимеры ФВ на более короткие формы с пониженной тромбогенной активностью. Таким образом, баланс ФВ/ADAMTS-13 играет ключевую роль в поддержании равновесия между активацией свертывания и фибринолизом [10, 11].

Экспериментальные работы показали, что диапазон скоростей сдвига (градиент тангенциальной скорости потока поперек слоя) в системе кровообращения может быть весьма широким и достигать 2000 с⁻¹ [12]. При этом физиологические значения γ колеблются: в венах – 15–200 с⁻¹, в артериях – 286–1142 с⁻¹, в артериолах – 450–2000 с⁻¹ [13, 14]. Исследования демонстрируют, что при умеренных значениях скорости сдвига (360–3000 с⁻¹) размер формирующихся агрегатов тромбоцитов возрастает и может превышать 200 мкм², однако при экстремально

высоких ($>6000 \text{ с}^{-1}$) он, напротив, уменьшается ниже 100 мкм^2 , что связывают с деградацией длинных мультимеров ФВ под действием ADAMTS-13 [15].

Биомеханика циркуляции определяет функциональное состояние ФВ: сдвиговые и экстензионные напряжения способны вызывать конформационные перестройки мультимеров, облегчая их адгезивную активность и делая молекулу уязвимой к протеолизу ADAMTS-13 [5, 16–18]. В клинике это проявляется парадоксальным сочетанием кровоточивости и тромботических событий у пациентов с выраженными стенозами, а также при использовании устройств механической поддержки кровообращения [16, 17, 19–21].

У пациентов с HeartMate (НМ) уже в ранний послеоперационный период (первые 40–60 дней) фиксируется падение функциональных индексов ФВ – соотношений ФВ : Активность/антиген (Act/Ag) и ФВ : коллаген-связывающая активность (CB/Ag) – с $\approx 0,94–0,95$ до $\approx 0,66–0,67$; критический порог $\leq 0,70$ достоверно предсказывает будущие желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) и геморрагические инсульты при последующей поддержке, тогда как риск ишемического инсульта парадоксально снижается на фоне дефицита ВММ-ФВ. Эти наблюдения подтверждены строгими моделями выживания и кривыми Каплана–Мейера и предлагают удобный ранний маркер стратификации риска у реципиентов НМ [8].

Клиническая значимость деградации ФВ при МПК подтверждается и более широкими когортами. Систематический обзор и метаанализ для ЛЖВУ показал, что приобретенный синдром фон Виллебранда – феномен длительной поддержки непрерывным потоком: потеря ВММ фиксируется в 80–100% случаев и тесно связана с ЖКК, включая кровотечения из ангиодисплазий. Это подчеркивает необходимость регулярного мониторинга мультимерной структуры и функциональных соотношений ФВ у пациентов с устройствами постоянного потока [22]. При длительной поддержке формируется дисбаланс оси ФВ–ADAMTS-13 (утрата ВММ на фоне нередко сниженной активности ADAMTS-13), что достоверно ассоциировано с ростом геморрагических исходов [5, 6].

Ключевой механизм подобных состояний – сдвиг и растяжение-индуцированная конформационная активация ФВ с последующим протеолизом домена A2. Недавние экспериментально-численные работы уточнили, что повреждающий потенциал определяется не только усредненной величиной напряжения сдвига, но и режимом течения, а также временем экспозиции. В ламинарном режиме значимое уменьшение ВММ не наблюдается даже при длительной экспозиции, тогда как при турбулентном потоке уже десятки миллисекунд приводят к существенной утрате ВММ-ФВ. Следовательно, история локальных пиков напряжений вдоль траектории молекулы важнее

одной усредненной метрики: безопасный в среднем поток может содержать «карманы» экстремально-го напряжения сдвига, определяющие повреждение ФВ [23].

Степень повреждения ФВ при одинаковых гидродинамических условиях индивидуально вариабельна. Показано, что у части пациентов ВММ разрушаются быстрее, и именно эта «хрупкость» ФВ ассоциируется с более высокой частотой кровотечений [24].

Синтетические протезы кровеносных сосудов и стент-трансплантаты также создают сложные поля скоростей и деформаций (локальные стенозы, разрывы пульсации, шероховатость поверхности), где экстензионные и сдвиговые пики способны инициировать конформационное раскрытие ФВ и его протеолиз [22, 27, 28]. Экспериментальные микрофлюидные и численные работы показывают: даже при «нормальном» среднем напряжении сдвига локальные пиковые нагрузки и турбулентные вкрапления могут задавать критическую «историю напряжений» для молекулы ФВ. Следовательно, расчет и контроль параметров потока (скорость сдвига, экстензионная деформация, время экспозиции, режим течения) в стендах испытаний сосудистых протезов и клапанных имплантатов – обязательное условие достоверного прогноза гемосовместимости и тромбогенности поверхности [22, 29].

Таким образом, совокупность данных указывает на то, что именно механические характеристики кровотока – скорость сдвига, турбулентность, экстензионное напряжение – выступают определяющими факторами активации и деградации ФВ. В результате нарушается равновесие с ADAMTS-13, что может способствовать развитию тромботических осложнений у пациентов с врожденными пороками сердца и при использовании искусственных систем циркуляции. Это делает дальнейшее изучение взаимодействия ФВ и ADAMTS-13 в условиях измененной гемодинамики не только актуальным, но и крайне перспективным направлением для поиска прогностических маркеров и оптимизации терапевтических стратегий.

Цель настоящей работы – в контролируемых условиях *in vitro* количественно оценить чувствительность активности ФВ ($vWF \text{ Act}$, %) к заданным диапазонам сдвигового напряжения, моделирующим стеноз-подобные геометрии, и соотносить полученную динамику с литературными данными о механической чувствительности ФВ и тромбоцитов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В эксперименте использовали свежую обогащенную тромбоцитами плазму (PRP), подготовленную из цельной крови одного донора на один опыт (центрифугирование 150 g ; отбор верхнего слоя). До начала циркуляции фиксировали исходные значения активности ФВ, % и активность ADAMTS-13. Выбор PRP

минимизировал оптические артефакты эритроцитов и исключал вклад гемолиза в активацию [7, 18]. Серия включала 10 опытов.

Образцы крови были получены от взрослых доноров/добровольцев (≥ 18 лет) службы крови НМИЦ ССХ им А.Н. Бакулева МЗ РФ по стандартной процедуре венепункции. Перед забором все участники подписывали информированное согласие на использование части материала в целях биомедицинских исследований без передачи персональных данных. Забор, обработка и утилизация биоматериала проводились в условиях биобезопасности уровня BSL-2 с соблюдением правил асептики и антисептики.

С использованием аддитивных технологий был разработан стенд для моделирования гемодинамических воздействий, представляющий собой замкнутый контур с перистальтическим насосом и водяной баней (37 °C). В качестве тестовой вставки применялась полипропиленовая трубка с локальным сужением (вне стеноза диаметр 3 мм, в стенотическом сегменте – 0,7 мм), имитирующая гемодинамические условия стенотических пороков сердца. Полипропилен был выбран благодаря своей инертности и биосовместимости. Экспериментальная модель была ориентирована на ламинарное течение в идеализированных цилиндрических каналах и аппроксимировала плазму ньютоновской жидкостью; пульсация, турбулентные переходы и сложная геометрия реальных контуров сосудистой системы не учитывались.

Пробирки с плазмой и участки магистралей, где это возможно, были погружены в термостат для исключения охлаждения плазмы во время опытов.

В ходе эксперимента формировали три целевые скорости сдвига в зоне сужения: $\gamma = 1000; 3000; 5000 \text{ c}^{-1}$. Контроль соответствовал тем же расходам в канале $D = 3 \text{ мм}$, при этом скорость сдвига составила $\approx 13 \text{ c}^{-1}$. Для каждого канала выполняли последовательный отбор проб плазмы для дальнейших микрокопирования и анализа: 0 – сразу после прохождения вставки (первичное воздействие), 1 – после одного полного цикла циркуляции, 2 – после двух циклов. Измеряемый показатель – активность ФВ, %.

Для количественного описания гидродинамических условий в установке ниже приведены базовые соотношения для установившегося ламинарного течения несжимаемой жидкости в цилиндрическом канале. Эти формулы связывают геометрию и режим потока (диаметр, скорость сдвига, средняя скорость, расход и число Рейнольдса) и позволяют сопоставлять гидродинамику с конформационными изменениями vWF. Скорость сдвига определяется по формуле:

$$\gamma = 8V/D \text{ или } V = \gamma \cdot D/8,$$

где γ – скорость сдвига (c^{-1}); D – диаметр канала (м); V – средняя скорость потока (м/с).

Расход определяется формулой:

$$Q = V \cdot A, A = \pi \cdot D^2/4,$$

где Q – расход ($\text{м}^3/\text{с}$); V – средняя скорость (м/с); A – площадь поперечного сечения (м^2); D – диаметр трубы (мм).

Число Рейнольдса определяется формулой:

$$Re = \rho \cdot V \cdot D/\mu,$$

где Re – число Рейнольдса (безразмерное); ρ – плотность жидкости ($\text{кг}/\text{м}^3$); V – средняя скорость потока (м/с); D – диаметр канала (м); μ – динамическая вязкость ($\text{Па} \cdot \text{с}$) [30–32].

Статистическая обработка данных выполнена параметрическими и непараметрическими методами; подготовка и визуализация данных – в Microsoft Excel 2016, анализ – в IBM SPSS Statistics 26 (IBM Corp.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе эксперимента изучалась динамика активности фактора фон Виллебранда в условиях моделируемого гемодинамического воздействия.

Диаметр канала без стенотического участка: $D = 3 \text{ мм} = 0,003 \text{ м}$. Скорость сдвига $\gamma \approx 12,7 \text{ c}^{-1}$. Напряжение сдвига $\tau \approx 0,015 \text{ Па} \approx 0,152 \text{ дин}/\text{см}^2$. Число Рейнольдса $Re \approx 12,2^\circ$ (плазма, ламинарный поток). Диаметр канала со стенотическим участком: $D = 0,7 \text{ мм} = 0,0007 \text{ м}$. Для различных скоростей сдвига в таблице определены значения параметров.

Эти величины попадают в диапазон, критичный для раскрытия доменов ФВ и усиления его адгезии [7, 17, 18].

Исходный уровень активности ФВ во всех пробах составил 72,4%.

В контрольных условиях (В0), при циркуляции плазмы через трубку диаметром 3 мм, имитирующую физиологический просвет сосуда без стеноза, снижение активности было минимальным: 71,4% после одного цикла и 69,2% после двух. Этот результат подтверждает, что в нормальных гидродинамических условиях активность ФВ остается стабильной и не подвергается значимой деградации.

Таблица

Значения параметров несжимаемой жидкости в цилиндрическом канале

Hemodynamic parameters of an incompressible fluid in a cylindrical channel

Скорость сдвига γ (c^{-1})	Средняя скорость V (м/с)	Расход Q (мл/ч)	Re для крови	Re для плазмы
5000	0,4375	605	271	262
3000	0,2625	364	163	157
1000	0,0875	121	54	52

При моделировании сужения просвета до 0,7 мм наблюдалась иная картина.

$\gamma = 1000 \text{ с}^{-1}$: 71,0% (1 цикл) → 65,1% (2 цикла);

$\gamma = 3000 \text{ с}^{-1}$: 64,9% (1 цикл) → 63,6% (2 цикла);

$\gamma = 5000 \text{ с}^{-1}$: 68,8% (1 цикл) → 62,6% (2 цикла).

Общая закономерность: основное падение активности ФВ происходит при первом прохождении через сужение; повторные циклы усиливают эффект. В серии из десяти опытов вариабельность результатов не влияла на качественные выводы.

Помимо определения активности ФВ были проанализированы образцы плазмы, отобранные в разные временные точки эксперимента; затем их окрасили и изучили методом световой микроскопии.

На серии микрофотографий нативная богатая тромбоцитами плазма (PRP) демонстрирует равномерно распределенные по полю зрения тромбоциты без признаков устойчивого агрегирования (рис. 1).

Плазма, циркулировавшая в экспериментальной системе без задания ускорения/сдвига, сохраняет сопоставимую морфологию – равномерно распределенные тромбоциты (рис. 2).

При воздействии градиентов сдвига 1000 и 3000 с^{-1} формирования отчетливых клеточных конгломератов не наблюдалось: распределение клеточных элементов в целом оставалось близким к нативному образцу (рис. 3 и 4).

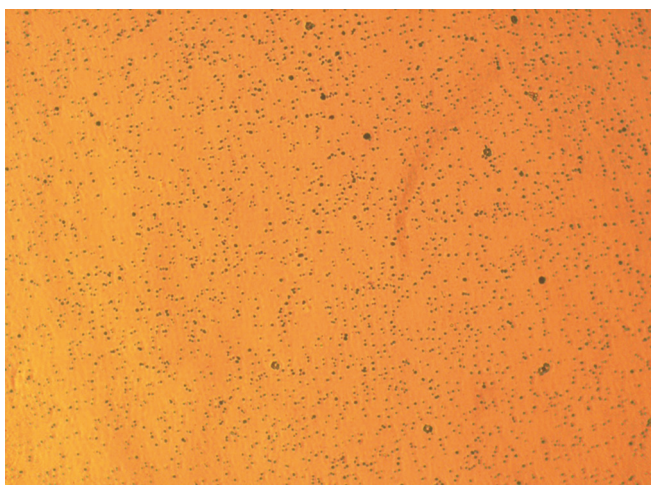


Рис 1. Нативная плазма до опыта

Fig. 1. Native plasma before the experiment

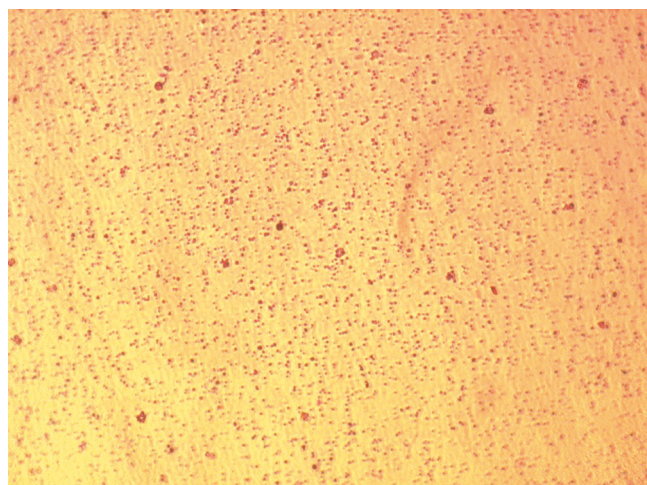


Рис 2. Плазма, которая циркулировала в опытной системе с физиологическим уровнем напряжения сдвига (менее 100 с^{-1}) в течение 2 циклов

Fig. 2. Plasma circulated in the experimental system at a physiological shear rate ($<100 \text{ с}^{-1}$) for two circulation cycles

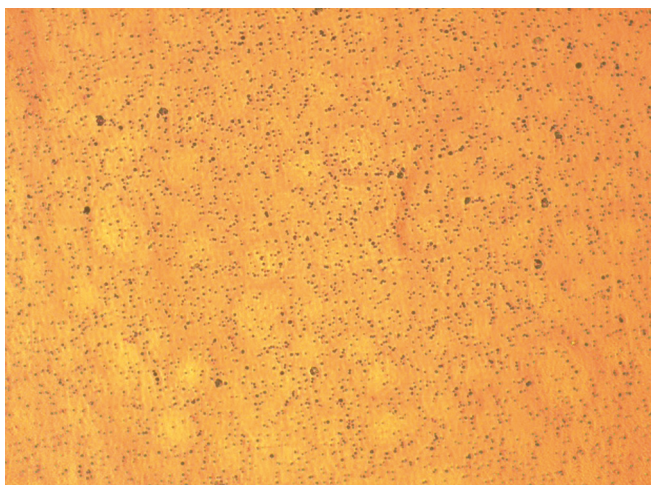


Рис 3. Плазма, подвергнутая напряжению сдвига 1000 с^{-1} в течение 2 циклов

Fig. 3. Plasma subjected to a shear rate of 1000 с^{-1} for two circulation cycles

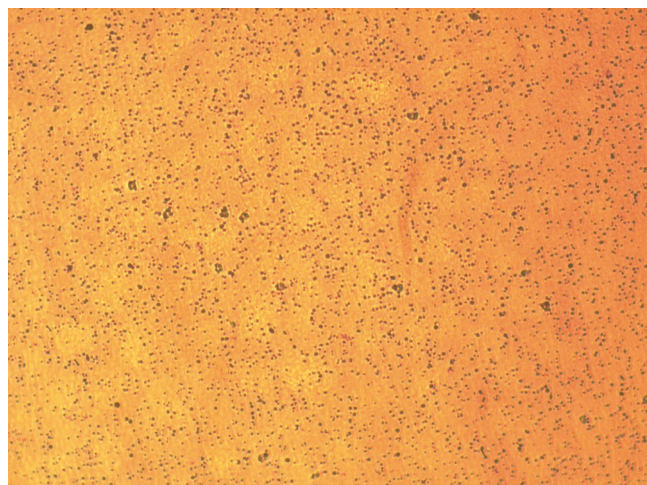


Рис 4. Плазма, подвергнутая напряжению сдвига 3000 с^{-1} в течение 2 циклов

Fig. 4. Plasma subjected to a shear rate of 3000 с^{-1} for two circulation cycles

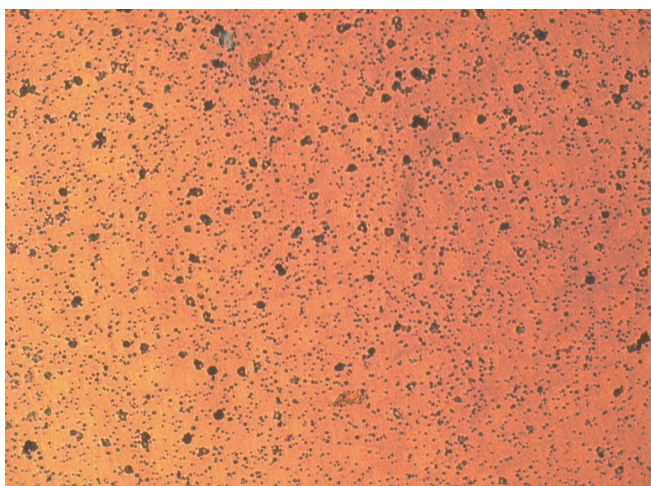


Рис 5. Плазма, подвергнутая напряжению сдвига 5000 c^{-1} в течение 1 цикла

Fig. 5. Plasma subjected to a shear rate of 5000 s^{-1} for one circulation cycle

В отличие от этого при экспозиции к сдвигу 5000 c^{-1} – как после одного, так и после двух циклов – визуализируются выраженные конгломераты в большом количестве, морфологически соответствующие агрегатам тромбоцитов (рис. 5 и 6).

Эти наблюдения согласуются с гипотезой о том, что при высоких градиентах сдвига происходит активация ФВ и реализация его адгезивной функции, способствующая GPIIb-опосредованной адгезии и последующей агрегации тромбоцитов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты демонстрируют, что функциональная активность ФВ зависимо снижается по мере роста скорости сдвига в плазме, причем «быстрый» компонент убыли возникает уже на первом проходе через стенотический участок.

На уровне молекулярной механики это согласуется с избирательной потерей наиболее адгезивно активных, крупных по размеру мультимеров ФВ и повышенной уязвимостью раскрытых доменов к протеолиту ADAMTS-13 [6–8]. Наши данные количественно подтверждают «механическую фильтрацию» мультимеров стеноз-подобными геометриями.

Полученные данные позволяют рассматривать гемодинамическое воздействие не только как экспериментальный фактор, но и как универсальный механизм, имеющий непосредственное отношение к клинической практике. Высокие значения скорости сдвига и экстензионного напряжения, возникающие в зонах стенозов или в искусственных каналах медицинских устройств, приводят к активации и последующей деградации фактора фон Виллебранда. Этот процесс лежит в основе нарушений гемостаза, объединяющих кровоточивость и тромбообразование у пациентов с клапанными пороками и при приме-

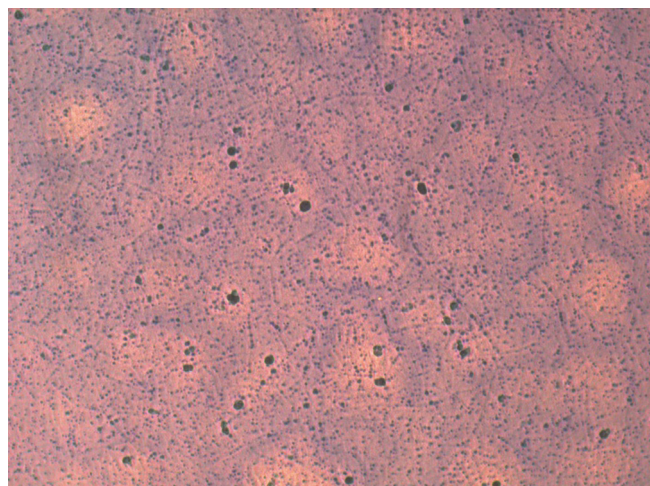


Рис 6. Плазма, подвергнутая напряжению сдвига 5000 c^{-1} в течение 2 циклов

Fig. 6. Plasma subjected to a shear rate of 5000 s^{-1} for two circulation cycles

нения систем механической поддержки кровообращения.

На начальном этапе избыточная активация ФВ приводит к тромбоэмболическим осложнениям у пациента, однако со временем, по мере деградации данного белка, развивается склонность к кровотечениям.

Адекватная оценка гидродинамических свойств устройств позволяет глубже понять механизмы адгезии и агрегации тромбоцитов на их поверхности. Это открывает возможность для оптимизации конструкции и повышения биосовместимости медицинских изделий, работающих в условиях прямого контакта с кровью (протезы кровеносных сосудов, кардиохирургические заплатки, протезы клапанов сердца, стенты, устройства механической поддержки кровообращения и др.).

Обеспечение гемосовместимости и тромборезистентности остается одной из фундаментальных задач при разработке медицинских изделий, контактирующих с кровью. Несмотря на широкое применение системной антикоагулянтной терапии, риск тромбообразования на поверхности искусственных материалов сохраняется, что указывает на ограниченность фармакологической профилактики и необходимость инженерных решений на уровне интерфейса «материал–кровь».

В настоящее время отсутствует универсальный физико-химический параметр, позволяющий однозначно прогнозировать гемосовместимость материала. Это обусловлено высокой сложностью и нелинейной динамикой системы гемостаза, включающей взаимосвязанные процессы коагуляции, активации тромбоцитов и реологических изменений. Взаимодействие крови с чужеродной поверхностью представляет собой многоуровневый процесс, включающий адсорбцию белков, конформационные из-

менения биомолекул и активацию клеточных элементов, что затрудняет его полное моделирование и предсказание.

Одним из наиболее перспективных подходов к повышению тромборезистентности является направленная модификация поверхности изделий с использованием биологически активных молекул и полимерных систем. В ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России разработана технология, основанная на формировании функциональных покрытий с учетом физико-химических процессов, протекающих на границе раздела фаз «твердое тело–кровь», что позволяет управлять структурой и свойствами модифицирующего слоя на наноуровне.

Предложенный подход обеспечивает образование стабильных нанослоев интерполимерных комплексов, содержащих биологически активные компоненты, с высокой степенью фиксации на поверхности и минимальной десорбцией в кровотоке. Это приводит к значимому повышению гемосовместимости и снижению тромбогенного потенциала широкого спектра медицинских изделий, включая сосудистые протезы, стенты, катетеры, кава-фильтры, стент-графты и другие устройства, предназначенные для кратковременного и длительного контакта с кровью [33, 34].

Особого внимания заслуживают исследования, посвященные осложнениям экстракорпоральных методов лечения. В публикациях последних лет показано, что именно высокомолекулярные мультимеры ФВ играют ключевую роль в нарушении работы оксигенаторов ЭКМО и в формировании тромбов в системах искусственного левого желудочка. Фибриллы ФВ адгезируют на мембранах оксигенаторов и в каналах устройств, формируя очаги активации тромбоцитов и создавая угрозу тромбирования. Это подчеркивает, что контроль параметров потока и понимание механики деградации ФВ имеют не только фундаментальное, но и прикладное значение при оценке надежности и биосовместимости медицинских устройств, работающих в кровотоке [35].

Таким образом, наши данные, в сумме с результатами международных исследований, подтверждают, что гемодинамическая нагрузка является ключевым фактором активации и деградации ФВ [36, 37].

В совокупности это указывает на необходимость точного расчета и контроля параметров потока при разработке и испытаниях сосудистых протезов, клапанных имплантатов и экстракорпоральных устройств, для прогнозирования процессов тромбообразования и минимизации рисков агрегации тромбоцитов на их поверхности.

ВЫВОДЫ

В условиях проведенного эксперимента установлено, что активность фактора фон Виллебранда снижается пропорционально увеличению скорости сдвига, при этом максимальное повреждение белка наблюдается при значениях порядка 5000 c^{-1} , что

согласуется с клиническими данными о его высокой чувствительности к экстремальным гемодинамическим условиям, в частности при тяжелых стенозах аорты.

Показано, что даже умеренные напряжения сдвига в диапазоне $1000\text{--}3000 \text{ c}^{-1}$ вызывают достоверное снижение активности ФВ уже после одного цикла циркуляции, тогда как последующие циклы лишь усиливают данный эффект, при этом основное повреждение происходит при первичном прохождении крови через участок сужения. Полученные результаты подтверждают гипотезу о ключевой роли гемодинамической нагрузки в процессах активации и деградации ФВ, что имеет принципиальное значение для понимания патогенеза тромбообразования при стенотических пороках сердца, а также при использовании устройств механической поддержки кровообращения. В связи с этим показано, что точный расчет и контроль параметров потока, включая скорость и напряжение сдвига, а также число Рейнольдса, являются обязательными при испытаниях сосудистых протезов, клапанных имплантатов, насосов и оксигенаторов, при этом оценка активности ФВ, мультимерного профиля и тромбоцитарной адгезии должна входить в расширенную панель функциональных тестов. Кроме того, установлено, что детальный анализ гидродинамических характеристик медицинских устройств необходим для понимания механизмов тромбоцитарной агрегации на их поверхности, поскольку геометрия каналов (диаметры, степени сужения, радиусы поворотов), микро топография поверхности (включая параметры шероховатости и aspect ratio), режимы работы насосов и температурный контроль напрямую влияют на степень деградации ФВ, что требует их обязательной регламентации в технических заданиях и нормативных рекомендациях с целью повышения биосовместимости имплантатов и эффективности систем механической поддержки кровообращения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В контролируемом *in vitro* эксперименте активность ФВ зависимо снижалась при увеличении скорости сдвига в стеноз-подобной геометрии; основной «провал» фиксировался при первом прохождении через зону сужения. Результаты согласуются с механосенситивностью ФВ и тромбоцитов, описанной в микрофлюидных и моделирующих работах, и подчеркивают необходимость точного расчета и контроля гидродинамических параметров при разработке и валидации устройств, контактирующих с кровью. Такой подход улучшает прогноз тромбообразования и повышает биосовместимость изделий.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Грудинин НВ, Богданов ВК, Бучнев АС, Есипова ОЮ. Разработка экстракорпорального насоса для системы ЭКМО. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2024; 26 (4): 133–139. Grudinini NV, Bogdanov VK, Buchnev AS, Esipova OYu. Development of an extracorporeal pump for the ECMO system. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2024; 26 (4): 133–139. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2024-4-149-156>.
2. Кулешов АП, Иткин ГП, Байбиков АС. Разработка центробежного насоса канального типа. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018; 20 (3): 32–39. Kuleshov AP, Itkin GP, Baybikov AS. Development of a channel-type centrifugal pump. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2018; 20 (3): 32–39. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-3-32-39>.
3. Кулешов АП, Иткин ГП, Бучнев АС, Дробышев АА. Математическая оценка гемолиза канального центробежного насоса. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (3): 79–85. Kuleshov AP, Itkin GP, Buchnev AS, Drobyshev AA. Mathematical evaluation of hemolysis of a channel centrifugal pump. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2020; 22 (3): 79–85. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-3-79-85>.
4. Иткин ГП, Дмитриева ОЮ, Бучнев АС, Дробышев АА, Кулешов АП, Волкова ЕА и др. Результаты экспериментальных исследований детского осевого насоса «ДОН-3». *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018; 20 (2): 61–68. Itkin GP, Dmitrieva OYu, Buchnev AS, Drobyshev AA, Kuleshov AP, Volkova EA et al. Results of experimental studies of the pediatric axial pump «DON-3». *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2018; 20 (2): 61–68. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-2-61-68>.
5. Mei X, Lu B, Wu P, Zhang L. In vitro study of red blood cell and VWF damage in mechanical circulatory support devices based on blood-shearing platform. *Proc Inst Mech Eng H*. 2022 Jun; 236 (6): 860–866. doi: 10.1177/09544119221088420.
6. Naveed A, Naveed B, Khan MA, Asif T. Gastrointestinal bleeding in recipients of left ventricular assist devices – a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2023 Sep; 28 (5): 1163–1175. doi: 10.1007/s10741-023-10313-6.
7. Pham OL, Feher SE, Nguyen QT, Papavassiliou DV. Distribution and history of extensional stresses on vWF surrogate molecules in turbulent flow. *Sci Rep*. 2022 Jan 7; 12 (1): 171. doi: 10.1038/s41598-021-04034-9.
8. Jahangiri P, Veen KM, van Moort I, Bunge JH, Constantinescu A, Sjatskig J et al. Early Postoperative Changes in Von Willebrand Factor Activity Are Associated With Future Bleeding and Stroke in HeartMate 3 Patients. *ASAIO J*. 2025 Jan 1; 71 (1): 27–35. doi: 10.1097/MAT.0000000000002250.
9. Rauch A, Susen S, Zieger B. Acquired von Willebrand Syndrome in Patients With Ventricular Assist Device. *Front Med (Lausanne)*. 2019 Feb 5; 6: 7. doi: 10.3389/fmed.2019.00007.
10. Porter S, Clark IM, Kevorkian L, Edwards DR. The ADAMTS metalloproteinases. *Biochem J*. 2005 Feb 15; 386 (Pt 1): 15–27. doi: 10.1042/BJ20040424.
11. Waldow HC, Westhoff-Bleck M, Widera C, Templin C, von Depka M. Acquired von Willebrand syndrome in adult patients with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2014 Oct 20; 176 (3): 739–745. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.104.
12. Truskey GA, Yuan F, Katz DF. Transport Phenomena in Biological Systems. 2nd ed. Pearson/Prentice Hall; 2009. ISBN: 978-0131569881. 888 p.
13. Sakariassen KS, Orning L, Turitto VT. The impact of blood shear rate on arterial thrombus formation. *Future Sci OA*. 2015 Nov 1; 1 (4): FSO30. doi: 10.4155/fso.15.28.
14. Gogia S, Neelamegham S. Role of fluid shear stress in regulating VWF structure, function and related blood disorders. *Biorheology*. 2015; 52 (5–6): 319–335. doi: 10.3233/BIR-15061.
15. Chan CHH, Inoue M, Ki KK, Murashige T, Fraser JF, Simmonds MJ et al. Shear-dependent platelet aggregation size. *Artif Organs*. 2020 Dec; 44 (12): 1286–1295. doi: 10.1111/aor.13783.
16. Vincent F, Rauch A, Spillemaeker H, Vincentelli A, Paris C, Rosa M et al. Real-Time Monitoring of von Willebrand Factor in the Catheterization Laboratory: The Seatbelt of Mini-Invasive Transcatheter Aortic Valve Replacement? *JACC Cardiovasc Interv*. 2018 Sep 10; 11 (17): 1775–1778. doi: 10.1016/j.jcin.2018.05.047.
17. Bańka P, Wybraniec M, Bochenek T, Gruchlik B, Burchacka A, Swinarew A et al. Influence of Aortic Valve Stenosis and Wall Shear Stress on Platelets Function. *J Clin Med*. 2023 Sep 29; 12 (19): 6301. doi: 10.3390/jcm12196301.
18. Dong C, Kania S, Morabito M, Zhang XF, Im W, Oztekin A et al. A mechano-reactive coarse-grained model of the blood-clotting agent von Willebrand factor. *J Chem Phys*. 2019 Sep 28; 151 (12): 124905. doi: 10.1063/1.5117154.
19. Shiraishi Y, Tachizaki Y, Inoue Y, Hayakawa M, Yamada A, Kayashima M et al. Hemolysis and von Willebrand factor degradation in mechanical shuttle shear flow tester. *J Artif Organs*. 2021 Jun; 24 (2): 111–119. doi: 10.1007/s10047-020-01219-3.
20. Кулешов АП, Грудинин НВ, Бучнев АС, Еленкин ВА, Шилкин ДН, Богданов ВК. Оценка гемолиза крови при оптимизации крыльчатки центробежного насоса ROTAFLOW. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2025; 27 (3): 117–124. Kuleshov AP, Grudinini NV, Buchnev AS, Elenkin VA, Shilkin DN, Bogdanov VK. Evaluation of blood hemolysis during optimization of the ROTAFLOW centrifugal pump impeller. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2025; 27 (3): 117–124. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2025-3-117-124>.
21. Кулешов АП, Грудинин НВ, Бучнев АС. Оптимизация ротора центробежного насоса ROTAFLOW. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2025; 27 (3): 125–113. Kuleshov AP, Grudinini NV, Buchnev AS. Optimization of the ROTAFLOW centrifugal pump rotor. *Russian Journal of Transplantology and*

- Artificial Organs*. 2025; 27 (3): 125–113. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2025-3-125-133>.
22. Wang Y, Nguyen KT, Ismail E, Donoghue L, Giridharan GA, Sethu P et al. Effect of pulsatility on shear-induced extensional behavior of Von Willebrand factor. *Artif Organs*. 2022 May; 46 (5): 887–898. doi: 10.1111/aor.14133.
 23. Jhun CS, Xu L, Siedlecki C, Bartoli CR, Yeager E, Lukic B et al. Kinetic and Dynamic Effects on Degradation of von Willebrand Factor. *ASAIO J*. 2023 May 1; 69 (5): 467–474. doi: 10.1097/MAT.0000000000001848.
 24. Hennessy-Strahs S, Kang J, Krause E, Dowling RD, Rame JE, Bartoli CR. Patient-specific severity of von Willebrand factor degradation identifies patients with a left ventricular assist device at high risk for bleeding. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2024 Jan; 167 (1): 196–204. doi: 10.1016/j.jtcvs.2022.03.018.
 25. Есипова ОЮ, Богданов ВК, Есипов АС, Кулешов АП, Бучнев АС, Волкова ЕА и др. Разработка нового малообъемного оксигенатора и создание гидродинамического стенда для *ex vivo* перфузии легких на мелких животных. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (3): 106–112. Esipova OYu, Bogdanov VK, Esipov AS, Kuleshov AP, Buchnev AS, Volkova EA et al. Development of a new low-volume oxygenator and creation of a hydrodynamic stand for *ex vivo* lung perfusion in small animals. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023; 25 (3): 106–112. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2024-3-176-182>.
 26. Есипова ОЮ, Бучнев АС, Дробышев АА, Кулешов АП, Грудинин НВ, Богданов ВК. Оценка производительности трансфера кислорода малогабаритного мембранного оксигенатора. *Медицинская техника*. 2023; 4 (340): 21–25. Esipova OYu, Buchnev AS, Drobyshev AA, Kuleshov AP, Grudinini NV, Bogdanov VK. Performance Evaluation of Oxygen Transfer of a Small-Sized Membrane Oxygenator. *Biomedical Engineering*. 2023; 4 (340): 21–25.
 27. Itkin GP, Bychnev AS, Kuleshov AP, Drobyshev AA. Hemodynamic evaluation of the new pulsatile-flow generation method *in vitro*. *Int J Artif Organs*. 2020 Mar; 43 (3): 157–164. doi: 10.1177/0391398819879939.
 28. Бучнев АС, Кулешов АП, Есипова ОЮ, Дробышев АА, Грудинин НВ. Гемодинамическая оценка устройства генерации пульсирующего потока в системах обхода левого желудочка сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (1): 106–112. Buchnev AS, Kuleshov AP, Esipova OYu, Drobyshev AA, Grudinini NV. Hemodynamic evaluation of a pulsating flow generation device in left ventricular assist systems. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023; 25 (1): 106–112. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-3-69-75>.
 29. Pham OL, Feher SE, Nguyen QT, Papavassiliou DV. Computations of the shear stresses distribution experienced by passive particles as they circulate in turbulent flow: A case study for vWF protein molecules. *PLoS One*. 2022; 17 (8): e0273312. doi: 10.1371/journal.pone.0273312.
 30. Хайрисламов КЗ. Течение Пуазейля для жидкости с переменной вязкостью. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия «Математика. Механика. Физика»*. 2013; 5 (2): 170–173. Khairislamov KZ. Tchenie Puazeilya dlya zhidkosti s peremennoi vyazkost'yu. *Vestnik Yuzhno-Uralskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya «Matematika. Mekhanika. Fizika»*. 2013; 5 (2): 170–173.
 31. Казаков ЛИ. Развитие течения Пуазейля в круглой трубе. – Деп. в ВИНТИ РАН 07.10.2019, № 80-B2019. 32 с. Kazakov LI. Razvitie techeniya Puazeilya v krugloi trube. 2019 Oct 7; (80-V2019); 32.
 32. Holmes AP, Ray CJ, Kumar P, Coney AM. A student practical to conceptualize the importance of Poiseuille's law and flow control in the cardiovascular system. *Adv Physiol Educ*. 2020 Sep 1; 44 (3): 436–443. doi: 10.1152/advan.00004.2019.
 33. Бокерия ЛА, Новикова СП. Протезы кровеносных сосудов и кардиохирургические заплаты с тромборезистентными, антимикробными свойствами и нулевой хирургической пористостью. *Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2008; 9 (4): 5–20. Bokeriya LA, Novikova SP. Protezy krovenosnykh sosudov i kardiohirurgicheskie zaplatty s tromboresistentnymi, antimikrobnymi svoystvami i nulevoi khirurgicheskoi poristost'yu. *Serdechno-sosudistye zabolevaniya. Byulleten' NTsSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN*. 2008; 9 (4): 5–20.
 34. Салохединова РР, Новикова СП, Орлова АА, Цыганков ЮМ, Сергеев АА, Афанасьева ЕА. Оценка тромборезистентности протезов кровеносных сосудов с модифицирующим гепариновым покрытием. *Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2023; 24 (4): 337–346. Salokhedinova RR, Novikova SP, Orlova AA, Tsygankov YuM, Sergeev AA, Afanas'eva EA. Otsenka tromboresistentnosti protezov krovenosnykh sosudov s modifitsiruyushchim geparinovym pokrytiem. *Serdechno-sosudistye zabolevaniya. Byulleten' NTsSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN*. 2023; 24 (4): 337–346. doi: 10.24022/1810-0694-2023-24-4-337-346.
 35. Steiger T, Foltan M, Philipp A, Mueller T, Gruber M, Bredthauer A et al. Accumulations of von Willebrand factor within ECMO oxygenators: Potential indicator of coagulation abnormalities in critically ill patients? *Artif Organs*. 2019 Nov; 43 (11): 1065–1076. doi: 10.1111/aor.13513.
 36. Liu L, Chen S, Hu D, Zhu Y, Wu C, Liu A et al. Von Willebrand factor in ECMO: a dynamic modulator of hemorrhage and thrombosis. *Shock*. 2025 Sep 1; 64 (3): 291–302. doi: 10.1097/SHK.0000000000002632.
 37. Van Den Helm S, Letunica N, Barton R, Weaver A, Yaw HP, Karlaftis V et al. Changes in von Willebrand Factor Multimers, Concentration, and Function During Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Pediatr Crit Care Med*. 2023 Apr 1; 24 (4): 268–276. doi: 10.1097/PCC.0000000000003152.

Статья поступила в редакцию 19.03.2026 г.
The article was submitted to the journal on 19.03.2026