

DOI: 10.15825/1995-1191-2018-2-100-111

ПОЛИМЕРНЫЕ ПРОТЕЗЫ КЛАПАНОВ СЕРДЦА: СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

*М.А. Резцова, Е.А. Овчаренко*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация

Идея создания полимерного клапана сердца, обладающего высокой прочностью и биосовместимостью, берет свое начало в 60-х годах. С тех пор исследовано множество полимерных соединений, однако так и не было найдено решение данной проблемы. В последние годы в связи с развитием технологий синтеза высокомолекулярных соединений появились новые полимеры, обладающие потенциалом для решения данной проблемы, о чем свидетельствует ряд публикаций, описывающих экспериментальные и клинические данные. Тем не менее поиск полимера для основы створчатого аппарата протеза клапана сердца не теряет своей актуальности ввиду изученных недостатков и отсутствия доказательной базы, подтверждающей долгосрочную безопасность таких изделий. В настоящем обзоре представлены первые результаты исследования полимерных протезов клапанов сердца на основе нанокompозитного полимера из полиэдрических олигомерных силсесквиоксанных наночастиц и поликарбонатномочевинного уретанового полимера POSS-PCU, поли(стирол-блок-изобутилен-блок-стирола) – SIBS, политетрафторэтилена PTFE и др., возможность получения новых сополимеров и композитов на базе полимеров олефинового ряда и полиэстеров, продемонстрирована идея создания материала с заданной трехмерной микроархитектурой, определяющей анизотропию и необходимые механические свойства.

Ключевые слова: полимерный протез клапана сердца, поли(стирол-блок-изобутилен-блок-стирол), полиэдральный олигомерный силсесквиоксан.

POLYMERIC HEART VALVE PROSTHESES: CONDITION AND PERSPECTIVES

*M.A. Rezvova, E.A. Ovcharenko*Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute
for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

The idea of creating a polymer heart valve, which has high strength and biocompatibility, occurs in the 60's. Since then, many polymer compounds have been investigated, but no solution has been found for this problem. In recent years, in connection with the development of technologies for the synthesis of high-molecular compounds, new polymers have appeared that can solve this problem, as evidenced by a number of publications describing experimental and clinical data. Nevertheless, the search for a polymer for the valve stem of the valvular valve body does not lose its relevance due to the deficiencies studied and the lack of evidence confirming the long-term safety of such products. This review presents the first results of a study of polymer heart valves prostheses based on a nanocomposite polymer from polyhedral oligomeric nanoparticles of silicosioxane and polycarbonate urethane polymer POSS-PCU, polystyrene block-isobutylene-block-styrene SIBS, PTFE polytetrafluoroethylene, copolymers and composites based on olefin polymers series and polyesters, the idea of creating a material with a given three-dimensional microarchitecture that determines the anisotropy and the necessary mechanical properties.

Key words: heart valve prosthesis, poly(styrene-*b*-isobutylene-*b*-styrene), polytetrafluoroethylene, POSS-PCU polymer.

Для корреспонденции: Резцова Мария Александровна. Адрес: 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6.
Тел. (913) 079-61-40. E-mail: rezvovamaria@mail.ru

For correspondence: Rezvova Maria Alexandrovna. Address: 6, Sosnoviy blvd, 650002, Kemerovo, Russian Federation.
Tel. (913) 079-61-40. E-mail: rezvovamaria@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в мире имплантируют порядка 300 000–400 000 протезов клапанов сердца [1], причем, основываясь на тенденции к увеличению числа дегенеративных клапанных пороков в связи с возрастанием средней продолжительности жизни и общего старения населения в развитых странах [2], следует ожидать прирост кардиохирургических операций. На сегодняшний день в клинической практике используют два основных вида протезов: механические и биологические [3, 4]. Первые изготовлены полностью из синтетических материалов и имеют ригидный клапанный аппарат, вторые – из комбинации синтетических материалов и химически обработанной ткани биологического происхождения.

Одним из основных недостатков механических клапанов сердца является необходимость перманентной антикоагулянтной терапии [5], направленной на снижение риска развития тромбоэмболических осложнений. Синтетическая природа материала, из которого изготавливаются такие протезы, оказывает влияние на свертывающую систему крови, вызывая тромбообразование [6]. Кроме того, поток крови через механические клапаны способен создавать высокие сдвиговые напряжения, которые могут повредить элементы крови и инициировать агрегацию тромбоцитов, приводящую к образованию тромбов, с критическими последствиями для пациента [7]. Помимо всего прочего, ригидная структура створчатого аппарата (в большинстве случаев пиролизитический углерод) не позволяет создавать малоинвазивные транскатетерные протезы [8] за счет необходимости «сжатия» всего протеза в систему доставки, что требует использования эластичного створчатого аппарата.

По сравнению с механическими клапанами биопротезы показывают лучшую гемодинамику ввиду их сходства с естественными эластичными створчатыми клапанами и не требуют пожизненной антикоагулянтной терапии, однако их долговечность ограничена процессами кальцификации и дегенерации [3]. Основными факторами развития дисфункции протезов являются ограниченный запас механической прочности консервированного биологического материала, иммунный ответ реципиента на чужеродную ткань, а также токсическое и кальций-инициирующее действие консерванта [9]. Как итог, у пациента развивается дисфункция протеза, приводящая к образованию повторного стеноза или недостаточности, и пациенту требуется повторная операция [10].

Несмотря на то что в течение нескольких десятилетий механические и биологические протезы клапанов сердца стабильно находят применение в клинической практике и продолжают непрерывно

совершенствоваться, до сих пор не найдено решение, подходящее для пациентов различных возрастных групп, позволяющее отказаться от антикоагулянтной терапии, избежать повторных операций. Тканевая инженерия, несмотря на существенное развитие за последние годы [11], на сегодняшний день также не может предложить универсального решения для конкретного пациента ввиду высокой стоимости и малой изученности безопасности клеточных технологий для человека.

Альтернативу существующим протезам могут представить полимерные клапаны сердца, сочетая в себе долговечность механических клапанов и высокую гемосовместимость биопротезов [12].

Выбор материала является решающим фактором при разработке протеза, поскольку его свойства определяют прочность и биосовместимость изделия. Такие материалы не должны провоцировать образование тромбов и тромбоэмболий, активировать фибринолиз, вызывать иммунную реакцию, повреждать белки и форменные элементы крови, нарушать электролитный состав крови, обладать токсическим, аллергенным или канцерогенным действием [13]. Определяющими факторами гемосовместимости материала являются химическое строение поверхности, микроструктура поверхности, молекулярная подвижность, склонность материала к биодеградации и кальцификации, макроструктура и топография поверхности.

Первые мировые клинические исследования клапанов лепесткового типа на основе полимерных материалов относятся к середине 1950-х годов [13], в СССР однолепестковый протез клапана сердца был впервые создан в 1958 году [14], трехлепестковый – в 1962-м, первая имплантация проведена в 1963-м году [15]. Ранние эксперименты не имели положительного результата по причине отсутствия условий для синтеза полимера с удовлетворительными характеристиками и несовершенств способов изготовления изделий. Лепестковые клапаны, работающие на двойной изгиб, в экспериментах *in vitro*, исключая биологический фактор и имитирующих количество циклов, в десятки раз превышающее число сердечных сокращений, разрушались за период, эквивалентный 1–6 годам работы сердца [16]. Ввиду полученных негативных результатов исследования, связанные с разработкой полимерных клапанов сердца, были остановлены. И возобновились лишь к настоящему времени, когда появилось значительное число полимерных материалов, имеющих потенциал применения в данной области (табл.). Поскольку изделия на их основе должны обладать целым комплексом необходимых свойств, поиск «идеального» полимера является сложной задачей, которая не теряет своей актуальности и сегодня.

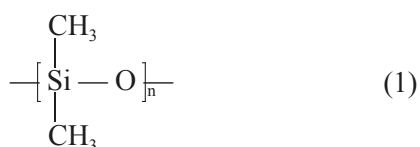
Таблица

Материалы, исследованные при разработке полимерных клапанов сердца
Materials studied in the development of polymeric valvular valves

Материал	Преимущества	Недостатки	Комментарии	Источник
Силикон	Хорошая гибкость и биосовместимость	Недолговечность, деформации и утолщение створок; разрывы; тромбообразование	Зафиксированы структурные нарушения и нарушения гемодинамических показателей и стабильности клапанов во время клинического эксперимента	[17, 18]
PTFE	Хорошие гемодинамические показатели	Низкая резистентность к тромбоэмболии и кальцификации; уплотнение створок	Было обнаружено, что PTFE непригоден для развития полимерных клапанов из-за серьезных осложнений	[19–27]
PU – Polyester urethane	Хорошая вязкоупругость	Восприимчивость к гидролизу	Биодеградация и кальцификация – основные проблемы нескольких исследований <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>	[28] [29]
– PEU	Хорошая устойчивость к гидролизу	Низкая устойчивость к окислению		[30]
– PCU	Хорошая устойчивость к гидролизу и окислению	Склонность к кальцификации		[28, 31]
PVA	Хорошие механические свойства	Не подходит для литья под давлением	Механические свойства удовлетворительны, но необходима дополнительная оценка других характеристик	[32, 33]
SIBS	Устойчивость к окислению и гидролизу, биостабильность	Тромбообразование	Обладая устойчивостью к окислению и гидролизу, биостабильностью и минимальным тромбообразованием, представляет собой потенциальный материал	[34–36]
SIBSx	Высокая устойчивость к гидролизу и окислению, тромборезистентность	К настоящему времени не обнаружено	Необходимы дополнительные исследования для подтверждения преимуществ данной структурной модификации	[37–39]
PDMS–PHMO PU	Хорошая биостойкость и механические свойства Хорошая устойчивость к окислению и кальцификации	Сложности при изготовлении	Необходимы дополнительные исследования для подтверждения преимуществ данной структурной модификации	[40, 41]
POSS–PCU нанокон- позит	Отличная стойкость к окислению, гидролизу и кальцификации; отличная биосовместимость; антитромбогенность	К настоящему времени не обнаружено	В настоящее время ведется разработка клапанов сердца на основе POSS-PCU ввиду их потенциально улучшенной биосовместимости и биостабильности	[42–44]

ПОЛИСИЛОКСАНЫ

Материалы на основе полисилоксанов (1) благодаря своим уникальным свойствам давно нашли практическое применение в медицинских изделиях, в частности при создании имплантатов различного назначения: контактных линз, мембран и трубок для диализа, покрытий поверхностей, контактирующих с кровью.

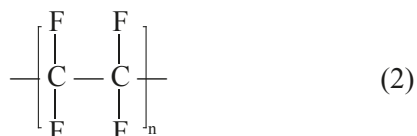


Очищенные от низкомолекулярных примесей силиконовые резины обладают достаточно высокой тромборезистентностью [12]. В 1960-х годах силикон за его эластичность и высокую биосовместимость был выбран в качестве материала для первых экспериментальных полимерных клапанов. Однако в клинических исследованиях полисилоксановых протезов было обнаружено тромбообразование и утолщение створок клапана. Силикон *in vivo* подвергался структурным разрушениям, что значительно ограничивало сроки функционирования изделий [17]. Другие работы также показали недостаточную прочность силиконовых и полиэфирных каучуков в экспери-

ментах *in vivo* [18]. В ходе проведения исследований стало очевидным, что биостабильность критически зависит от партии полимера, а также от точного дизайна изделия и состояния поверхности. Интерес к дальнейшим исследованиям полимерных клапанов на основе полисилоксанов исчез по причине неудач их клинического применения. Поэтому современных работ, посвященных данной тематике, практически нет.

ПОЛИТЕТРАФТОРЭТИЛЕН (PTFE)

Политетрафторэтилен (PTFE) (2), широко известный под торговым названием Teflon, является высококристаллическим фторсодержащим гомоцепным полимером. Его инертность и низкая поверхностная энергия определяются прочностью связей C-C и C-F, и в свою очередь, объясняют хорошую биосовместимость и возможность применения полимера в медицине.



Благодаря своим свойствам политетрафторэтилен с успехом применяется при изготовлении имплантатов для сердечно-сосудистой и общей хирургии, стоматологии, офтальмологии. Тефлон считается наиболее пригодным материалом для производства искусственных кровеносных сосудов и кардиостимуляторов. Сосудистые графты из политетрафторэтилена, модифицированные различными способами с целью повышения тромборезистентности материала, в настоящее время продаются под торговым названием Gore-Tex, в России изготавливаются компанией «Экофлон».

Эластичные трехстворчатые тефлоновые тканые протезы клапана сердца в разных вариациях состава и формы были имплантированы 23 пациентам. Клапаны имели тенденцию становиться жесткими по причине кальцификации полимерного материала, в результате чего отмечалась регургитация. Однако тотальной кальцификации ткани не наблюдалось, имелись лишь точечные кальциевые отложения [19]. Опыт советских ученых показал быструю кальцификацию створок из тканого PTFE, и как результат – ранние дисфункции протезов, на основании чего в 1964 году имплантация лепестковых протезов была прекращена [45].

Результаты имплантирования клапанов на основе расширенного политетрафторэтилена (ePTFE – тефлона, изготовленного специальным способом) овцам показали умеренную скорость кальцификации [17]. На основании полученных результатов авторы заключают, что кальциевые отложения связаны с комиссуральной областью и природой самого полимера.

Несмотря на указанные недостатки, створки из ePTFE марки Gore-Tex и компании «МедИнж» до

сих пор используются для протезирования легочного клапана [21–24, 46]. Исследователи утверждают, что имплантация легочного двустворчатого клапана из PTFE является безопасной и эффективной и демонстрирует приемлемые характеристики у 245 пациентов суммарно в разных работах в течение промежуточного периода [21, 25, 26]. Транскапильная имплантация протеза аортального клапана на основе пористого ePTFE компании «МедИнж» (рис. 1) была проведена 26 пациентам, непосредственные и средние-отдаленные результаты клинических испытаний следует считать успешными [27].

Были изучены ближайшие результаты имплантации ePTFE-клапанов 13 пациентам в аортальную позицию, у половины пациентов отмечена умеренная аортальная недостаточность, реоперации не требовались [47]. Однако необходимы долгосрочные наблюдения для оценки отдаленных последствий такой имплантации.

Полимерные транскатетерные клапаны на основе ePTFE, модифицированного сополимером 2-метакрилоксиэтилфосфорилхолина и бутилметакрилата, были имплантированы 8 овцам в легочную позицию. Результаты эксперимента показали хорошую раннюю функцию протеза и отсутствие кальцификации и тромбообразования при макроскопическом изучении [48]. С целью улучшения характеристик и расширения спектра применения медицинских изделий из PTFE поверхность полимера модифицируют различными способами: покрывают сополимерами на основе акриловой кислоты, 4-винилпиридина, 1-винилимидазола [49, 50], коллагеном [50], гепарином [51], фибронектином и фосфорилхолином [52] и др. Модифицирование позволяет повысить биосовместимость политетрафторэтилена, снизить риск тромбообразования и кальцификации, за счет создания гидрофильной, функциональной поверхности увеличить клеточную адгезию.



Рис. 1. Полимерный клапан на основе ePTFE компании «МедИнж» для транскапильной имплантации [24]

Fig. 1. Polymer valve based on ePTFE from the company «MedInzh» for transcatheter implantation [24]



Рис. 2. Конструкция трехстворчатого клапана на основе ePTFE для транскатетерной доставки [3]

Fig. 2. Three-leaf valve design based on ePTFE for transcatheter delivery [3]

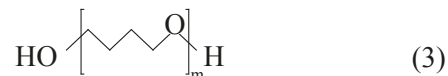
Из-за высокой вязкости расплава PTFE требует отличных технологий обработки, чем те, которые используются для большинства термопластов. Часто используются методы, более подходящие для металлов, в частности компрессионное формование, холодное прессование. В медицинских устройствах, например, в сосудистых трансплантатах, обычно используется микропористый ePTFE (рис. 2). Клапаны из ePTFE изготавливают путем соединения нескольких слоев анизотропно.

ПОЛИУРЕТАНЫ

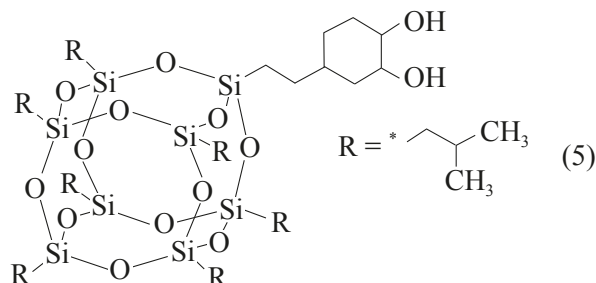
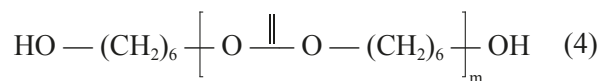
Полиуретановые полимеры широко используются в качестве деталей эндопротезов сердца и эндопротезов клапанов сердца благодаря их высокой гемосовместимости. Впервые полимерный клапан на основе полиуретана был успешно имплантирован человеку в 1959 году [53]. С химической точки зрения полиуретаны – это гетероцепные полимеры, макромолекула которых содержит незамещенную и/или замещенную уретановую группу —N(R)—C(O)O— , где R – H, алкилы, арил или ацил. В макромолекулах полиуретанов также могут содержаться простые и сложноэфирные функциональные группы, мочевиная, амидная группы и некоторые другие функциональные группы, определяющие комплекс свойств этих полимеров. Сегментированный характер таких материалов позволяет изменять химию полимеров для достижения как эластичности, так и механической прочности изделий. Сердечные клапаны на основе полиуретанов способны обеспечивать более 800 миллионов циклов в испытаниях *in vitro*, что эквивалентно 20 годам естественного функционирования [54]. Вместе с тем большое число исследований свидетельствует о проблемах, возникающих при использовании полиуретановых материалов, связанных с кальцификацией и тромбозом [55–57].

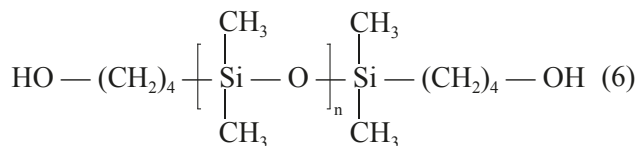
Оценка кальцификации *in vitro* и *in vivo* обнаружила влияние низкомолекулярных компонентов, содержащихся в полиуретановых полимерах, так как после экстракции метанолом и хлороформом

остаточных низкомолекулярных соединений – потенциальных центров минерализации – материал показал меньшую степень кальцификации. Кроме того, в долгосрочной перспективе полиуретаны, в частности полиэфир-уретаны (PEU) и полиэфир-уретановые мочевины (PEUU) (III), оказались неустойчивы, поскольку содержат в своей структуре связи, восприимчивые к гидролитической и окислительной деградации [57], влиянию ионов металлов, ферментов [29] и механического напряжения. Таким образом, успешность модели клапана в тестах *in vitro* еще не гарантирует отсутствия деградации в экспериментах *in vivo* [58].



В течение последних лет в химии полиуретанов медицинского применения произошли значительные изменения, в результате чего удалось достичь улучшений в отношении устойчивости полимеров к гидролитическим процессам, которые становятся причинами ранних дисфункций клапанов на основе полиуретана с мягкими полиэфирными сегментами. К современным полиуретановым полимерам относятся поликарбонатные уретаны (PCU) [59], поликарбонатные уретановые мочевины (PCUU) (4), материалы на основе поликарбоната, которые содержат полиэдрические олигомерные наночастицы силесквеоксана (POSS-PCUU) (5) и полисилоксановые мягкие сегменты (PSUs) (6).





Полимерные клапаны на основе PCU были исследованы при использовании в различных позициях в экспериментах на животных. Наблюдали умеренную кальцификацию и утолщение створок по сравнению с клапанами из биологического материала, где степень кальцификации была критичным фактором [60]. Высокая тромбогенность полимеров объясняется шероховатостью поверхности материала [28].

Высокую биостабильность продемонстрировали полимерные клапаны на основе полисилоксановых полиуретанов (PSUs) [40]. Полидиметилсилоксан (PDMS), который обеспечивает хорошую термическую и окислительную стабильность, был включен в основную цепь PU в присутствии полигексаметиленоксида (PHMO). Также было проведено модифицирование поверхности полиуретанового полимера графт-полимеризацией PDMS. *In vitro* тесты показали снижение риска кальцификации материала и повышение биостабильности [41]. Необходимо проведение *in vivo* экспериментов для подтверждения перспективности такого способа модифицирования, поскольку в ранних клинических исследованиях полисилоксановые полимеры не показали позитивного результата.

НАНОКОМПОЗИТНЫЙ ПОЛИМЕР НА ОСНОВЕ ПОЛИЭДРИЧЕСКИХ ОЛИГОМЕРНЫХ СИЛСЕСКВИОКСАНОВЫХ НАНОЧАСТИЦ И ПОЛИКАРБОНАТНОМОЧЕВИННОГО УРЕТАНОВОГО ПОЛИМЕРА (POSS-PCUU)

Успехи в развитии новых методов синтеза и структурного модифицирования полимеров, а также появление новых технологий, таких как нанотехнологии, способствовали разработке биоматериалов с уникальными свойствами. Группой исследователей был разработан инновационный нанокompозитный полимер на основе полиэдрических олигомерных силсесквioxановых (POSS) наночастиц и поликарбонатномочевинного уретанового полимера [42]. Этот новый нанокompозит показал отличную биостабильность [43], антитромбогенность, [43] высокие физико-механические характеристики и эластичность профилей, а также устойчивость к кальцификации [44]. Более того, исследование показало самоэндотелиализацию материала *in situ*. Эти свойства делают новый нанокompозит перспективным для создания полимерных клапанов.

Клапаны POSS-PCUU (рис. 3) изготавливаются методом погружения форм в раствор полимера и дальнейшим высушиванием, хотя были сделаны попытки использовать и электрораспыление.

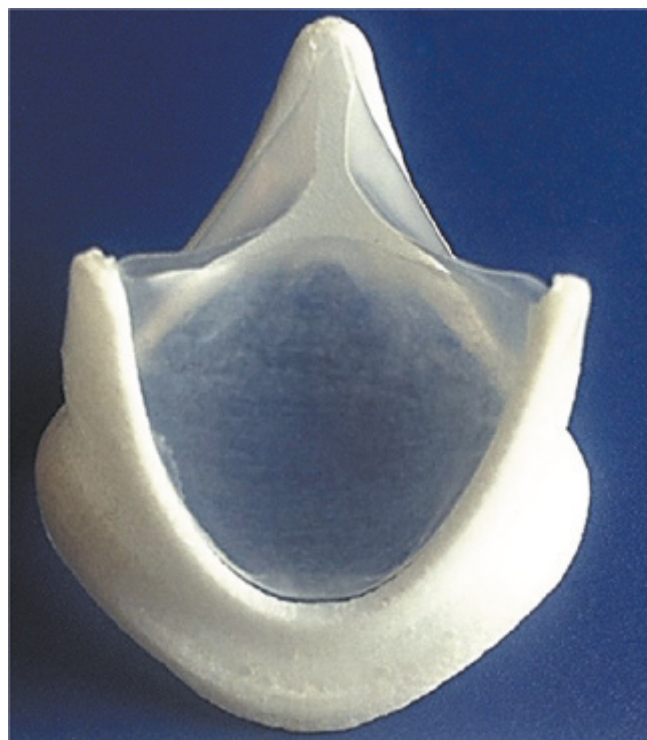


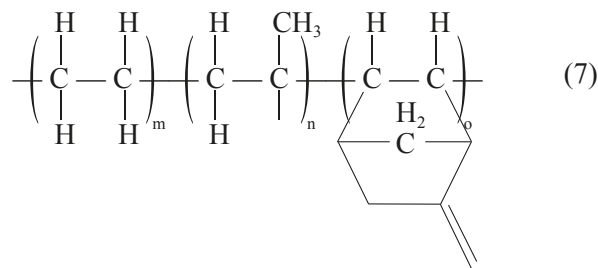
Рис. 3. Прототип трехстворчатого сердечного клапана на основе POSS-PCUU [12]

Fig. 3. Three-leaf valve design based on ePTFE for transcatheter delivery [12]

ПОЛИВИНИЛОВЫЙ СПИРТ (PVA)

Исследователи относят поливиниловый спирт (PVA) к перспективным материалам для изготовления протезов клапанов сердца за его хорошие механические свойства, однако биостабильность полимера и устойчивость к кальцификации в экспериментах *in vitro* и *in vivo* до сих пор не изучены [32, 33, 61, 62]. Критичным фактором может оказаться склонность полимера к биодegradации. Для снижения риска данного процесса необходимо введение дополнительных сшивающих агентов в структуру или особые условия синтеза, что в конечном итоге может привести к снижению биосовместимости изделий на его основе.

Также следует упомянуть работу Baaijens [63] относительно олефинового материала, сшитого этилен-пропилен-диеномономерного (EPR) каучука (7). Клапаны были изготовлены из нескольких слоев эластомера, армированного волокнами, и показали хорошие механические свойства.



ПОЛИ(СТИРОЛ-БЛОК-ИЗОБУТИЛЕН-БЛОК-СТИРОЛ) (SIBS)

Еще одним новым потенциальным материалом для создания полимерного клапана является поли(стирол-*b*-изобутилен-*b*-стирол) (см. формулу 8), известный как SIBS, производимый компанией Innovia. Поли(стирол-блок-изобутилен-блок-стирол) (SIBS) обладает высокой устойчивостью к окислению, гидролизу и ферментативной атаке и имеет механические свойства, промежуточные между силиконами и полиуретанами [35, 36].

SIBS использовался при изготовлении протезов с или без армирования волокнами. Пропитанные SIBS сетки Дакрона толщиной 240 мкм не показали значительного различия в тромбогенности по сравнению с биологическими протезами сердечных клапанов [64]. SIBS также показал удовлетворительную подходящую механическую прочность в тестах *in vitro*, с более чем 350 миллионами циклов. Однако ранние по-

пытки хирургических имплантаций клапанов сердца оказались неудачными ввиду изменений в структуре материала изделия, которые сопровождались тромбообразованием и кальцификацией [65]. В результате возникла необходимость модификации полимера с целью улучшения физико-механических характеристик для использования SIBS в качестве материала для кардиоваскулярного протезирования. Innovia разработала кроссинговую версию xSIBS (см. формулу 9; рис. 4), предназначенную для того, чтобы избежать необходимости армирования волокон и улучшить прочностные свойства самого полимера [40]. Кроме того, исследователи отмечают улучшение гемодинамики и снижение тромбогенности материалов на основе xSIBS [38, 39].

С целью улучшения гемосовместимости SIBS полимер был покрыт различными фосфолипидами. Некоторые из предложенных форм обработки оказались перспективными для дальнейшего приме-

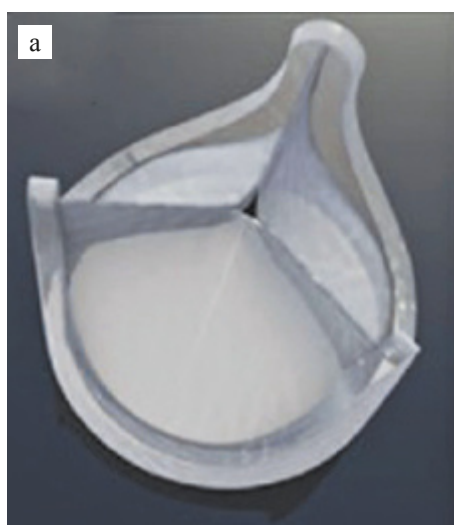
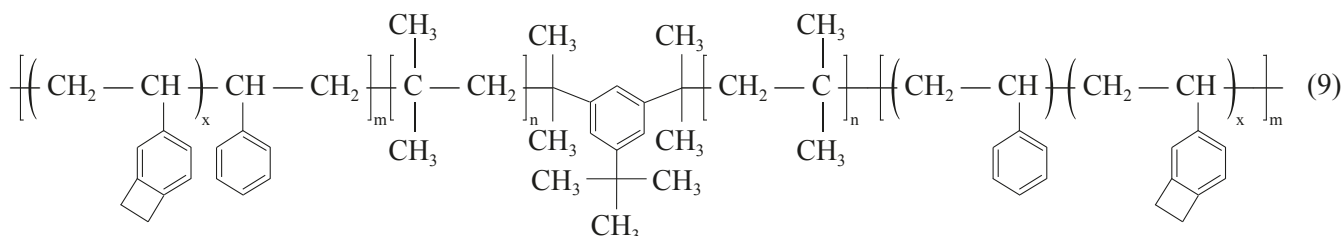
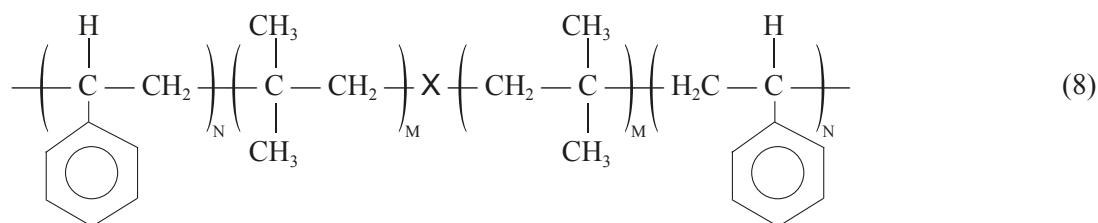


Рис. 4. а – модель клапана на основе SIBS; б – оптимизированная модель клапана на основе xSIBS [34]

Fig. 4. а – valve model based on SIBS; б – optimized valve model based on xSIBS [34]

нения [66]. Для повышения тромбозостойкости материала на основе SIBS осуществляли его гепаринизацию [67, 68].

Первые клапаны на основе SIBS изготавливались путем пропитки ткани Дакрона полимером, растворенным в толуоле, с последующей сушкой на воздухе. Хирургически имплантируемые клапаны с использованием этого материала были изготовлены путем заполнения форм из алюминиевого сплава. Для формирования изделий на основе SIBS были также использованы и другие методы, включая компрессионное формование, литье под давлением и термоформование [37].

ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛИМЕРНЫХ ПРОТЕЗОВ

Помимо продемонстрированных выше преимуществ полимерных протезов, заключающихся в возможности сочетания положительных свойств механических и биологических клапанов, данная технология открывает возможность создания створчатого аппарата клапана (скаффолда) с включением в состав полимерной конструкции различных слоев и частиц материалов с заданными химическими и механическими свойствами. Наиболее простой пример такой конструкции – включение в центральный слой армирующей сетки на основе особо прочных материалов, другим вариантом является использование армирующих волокон, контроль расположения которых позволит создавать материал с заданными анизотропными свойствами. Более перспективной

является идея создания материала с заданным 3D-паттерном на макроуровне, что позволит управлять анизотропией материала в различных слоях и участках створчатого аппарата за счет контроля толщины нити полимера, ее кривизны и направления. Подобный подход делает возможной глубокую оптимизацию энергетической эффективности клапана (гидродинамических показателей), а также распределения механического напряжения, лежащих в основе его долговечности. Фактически речь идет о перспективах использования технологии 3D-печати полимеров, дальнейшая экстраполяция которой на микроразмерный уровень способна в корне изменить концепцию использования материалов в медицинских задачах в целом, и в кардиохирургических медицинских устройствах в частности. В литературе данное направление имеет название «решетчатые материалы» (lattice materials) [69–73]. Основной принцип заключается в создании 3D-паттерна на базе трехмерной модели ячейки с заданными механическими свойствами в направлении предполагаемой деформации (рис. 5). Исходно идея зародилась в аэрокосмической промышленности, в попытке создать легкие высокопрочные материалы на основе керамики и металлов, и позже была с успехом частично реализована в задачах ортопедии и нейрохирургии – в имплантатах, замещающих костную ткань. Тем не менее данный подход может быть использован и для полимеров с использованием микростереолитографии или селективного лазерного спекания и микроинъекции.

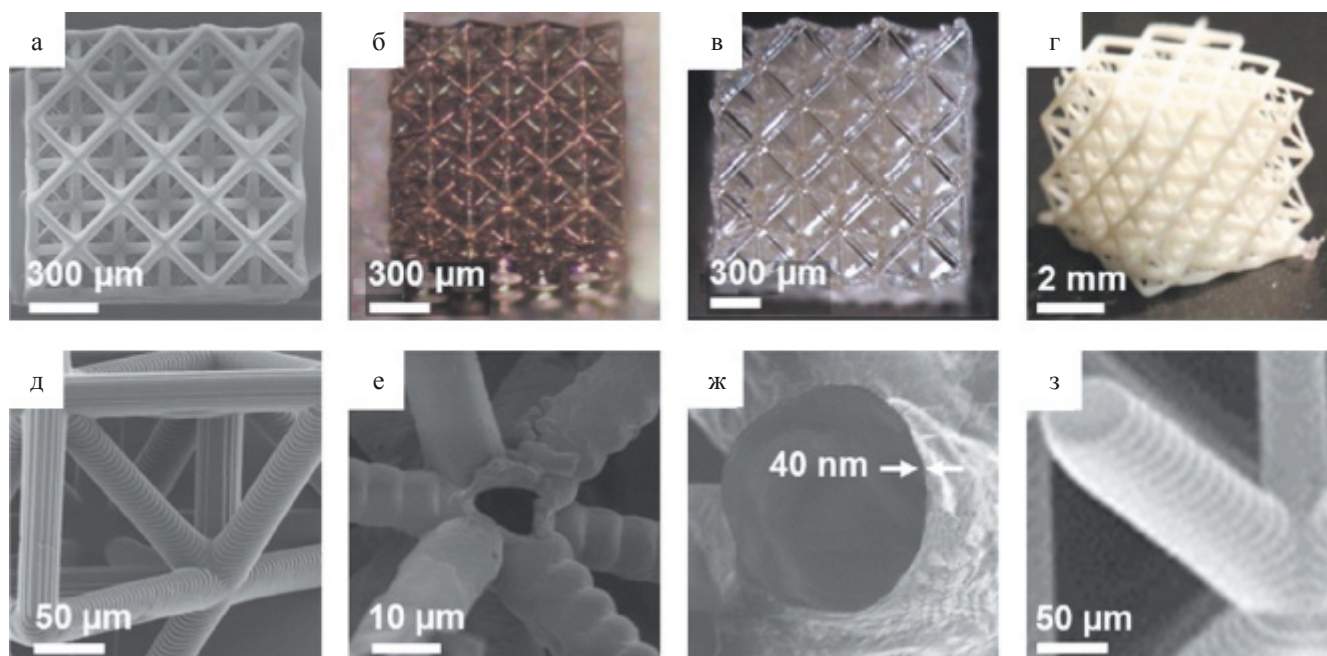


Рис. 5. «Решетчатые материалы»: а – 1,6-гександиолдиакрилат (HDDA); б – трубчатый металл Ni-P; в – трубчатая алюминиевая керамика; г – твердая алюминиевая керамика; д–з – соответствующие снимки с увеличением

Fig. 5. «Lattice materials»: а – 1,6-hexanediol diacrylate (HDDA); б – tubular metal of Ni-P; в – tubular aluminum ceramics; г – solid aluminum ceramics; д–з – corresponding images with magnification

Логично полагать, что в условиях неоднородности и отсутствия исходной идентичности биологического материала будущее протезов клапанов сердца тесно связано с развитием технологий формирования скафолдов. Помимо всего прочего, использование полимерного створчатого аппарата из недеградируемого полимера в качестве подложки не исключает покрытия на основе биорезорбируемого полимера с лекарственным содержанием, что может оказаться полезным на ранних послеоперационных этапах ввиду воспаления, развивающегося на фоне масштабного вмешательства.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НОВЫХ ПОЛИМЕРОВ/МОДИФИКАЦИЙ

Наиболее перспективными полимерными материалами для использования при создании клапанов сердца являются полимеры, представляющие собой сополимеры и композиты, объединяя преимущества нескольких классов химических веществ. Комбинация структурных фрагментов различного типа («мягких» и «жестких» участков) позволяет получать соединения, обладающие комплексом уникальных свойств: необходимой биостабильностью, гемосовместимостью, улучшенными физико-механическими характеристиками по сравнению с гомополимерами. Методы сополимеризации, графт-полимеризации, широко используемые сегодня для модифицирования материалов различного применения, являются одним из самых актуальных направлений развития современной науки о полимерах. Среди известных в настоящее время веществ для создания полимерного клапана сердца особый интерес представляют: нанокомпозитный полимер на основе полиэдрических олигомерных силсесквиоксановых наночастиц и поликарбонатномочевинного уретанового полимера (POSS-PCUU) и триблоксополимер на основе стирола и изобутилена SIBS. Кроме того, перспективно направление, связанное с сополимеризацией поликарбонатуретанов с другими биологически инертными полимерами. Возможно также включение жестких биостабильных участков, таких как полиметилметакрилат, в структуру эластомеров для придания последним потенциальной циклостойкости и устойчивости к процессам биодеградации. Модифицирование поверхностей известных полимерных материалов различными биополимерами также представляет интерес как способ повышения их гемосовместимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Идея использования синтетических эластичных полимерных материалов в основе створчатого аппарата клапанов обладает потенциалом для решения фундаментальных проблем биосовместимости и долговечности протезов клапанов сердца. В то же время помимо объединения преимуществ существующих

механических и биологических протезов данная технология способна в корне изменить подходы к проектированию и производству медицинских изделий за счет создания ткани с заданной структурой и свойствами. Кроме того, недеградируемая полимерная основа с модифицированной поверхностью не исключает использования в тканевой инженерии. Несмотря на все потенциальные преимущества, все же стоит отметить, что за прошедшие 50 лет эта проблема так и не была успешно решена в клинической практике, однако развитие высокомолекулярной химии и появление полимеров нового поколения открывает перспективы для дальнейших клинических исследований полимерных клапанов сердца. По мнению авторов настоящей статьи, в поиске материала для протезов клапанов сердца акцент стоит сделать на синтез сополимерных соединений и поиск эффективных комбинаций полимерных фрагментов известных соединений различного типа, таких как полиуретаны, полимеры олефинового ряда и полиэстеры.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Chambers J. Prosthetic heart valves. *Int. J. Clin. Pract.* 2014; 68 (10): 1227–1230. doi: 10.1111/ijcp.12309. PMID: 24423099.
2. Lee S, Levy RJ, Christian AJ, Hazen SL, Frick NE, Lai EK et al. Calcification and oxidative modifications are associated with progressive bioprosthetic heart valve dysfunction. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease.* 2017; 6 (5): e005648. doi: 10.1161/JAHA.117.005648.
3. Manji RA, Ekser B, Menkis AH, Cooper DKC. Bioprosthetic heart valves of the future. *Xenotransplantation.* 2014; 21 (1): 1–10. Doi:10.1111/xen.12080. PMCID: PMC4890621.
4. Singhal P, Adriana L, Butany J. Bioprosthetic Heart Valves: Impact of Implantation on Biomaterials. *ISRN Biomaterials.* 2013; Article ID 728791: 14. Doi: 10.5402/2013/728791.
5. Jaffer IH, Whitlock RP. A mechanical heart valve is the best choice. *Heart. Asia.* 2016; 8 (1): 62–64. Doi: 10.1136/heartasia-2015-010660. PMCID: PMC4898622.
6. Gürsoy MO, Kalçık M, Yesin M, Karakoyun S, Bayam E, Gündüz S et al. A global perspective on mechanical prosthetic heart valve thrombosis: Diagnostic and therapeutic challenges. *Anatolian Journal of Cardiology.* 2016; 16 (12): 980–989. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2016.7486. PMCID: PMC5324921.
7. Yee HK, Lakshmi D, Ajit Y, Hwa L. Recent Advances in Polymeric Heart Valves Research. *International Journal of Biomaterials Research and Engineering.* 2011; 1: 1–17. doi: 10.4018/ijbre.2011010101.
8. Овчаренко ЕА. Влияние конструктивных особенностей на клинические результаты имплантации транс-

- катетерных биопротезов клапана аорты. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2014; 173 (5): 86–90. *Ovcharenko EA*. Vlijanie konstruktivnyh osobennostej na klinicheskie rezul'taty implantacii transkateternyh bioprotezov klapana aorty. *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova*. 2014; 173 (5): 86–90.
9. Lee S, Levy RJ, Christian AJ et al. Calcification and Oxidative Modifications Are Associated With Progressive Bioprosthetic Heart Valve Dysfunction. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*. 2017; 6 (5): e005648. doi: 10.1161/JAHA.117.005648.
 10. Niclauss L, von Segesser LK, Ferrari E. Aortic biological valve prosthesis in patients younger than 65 years of age: transition to a flexible age limit? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2013; 16 (4): 501–507. doi: 10.1093/icvts/ivs514.
 11. Cheung DY, Duan B, Butcher JT. Current progress in tissue engineering of heart valves: multiscale problems, multiscale solutions. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2015; 15 (8): 1155–1172. doi: 10.1517/14712598.2015.1051527. PubMed PMID: 26027436.
 12. Ghanbari H, Viatge H, Kidane AG, Burriesci G, Tavakoli M, Seifalian AM. Polymeric heart valves: new materials, emerging hopes. *Trends in Biotechnology*. 2009; 27 (6): 359–367. PMID: 19406497. doi: 10.1016/j.tibtech.2009.03.002.
 13. Bezuidenhout D, Williams DF, Zilla P. Polymeric heart valves for surgical implantation, catheter-based technologies and heart assist devices. *Biomaterials*. 2015; 36: 6–25. PMID: 25443788. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.09.013.
 14. Левашов НВ. Протез митрального клапана с односторонней фиксацией: Авт. св. № 122249, заявл. 29.12.1958, опубл. 1959 // Бюл. изобр. 1959; 17. Levashov NV. Protez mitral'nogo klapana s odnostoronnej fiksaciej: Avt. sv. № 122249, zajavl. 29.12.1958, opubl. 1959 // Bjul. izobr. 1959; 17.
 15. Колесников СА, Цукерман ГИ, Голиков ГТ и др. Полное протезирование митрального клапана. *Грудн. хирургия*. 1964; 4: 16–19. Kolesnikov SA, Cukerman GI, Golikov GT i dr. Polnoe protezirovanie mitral'nogo klapana. *Grudn. hirurgija*. 1964; 4: 16–19.
 16. Цукерман ВИ (ред.) Протезирование клапанов сердца. *Научный обзор*. М., 1971. Cukerman VI (red.) Protezirovanie klapanov serdca. *Nauchnyj obzor*. М., 1971.
 17. Roe BB, Kelly JPB, Myers JL, Moore DW. Tricuspid leaflet aortic valve prosthesis. *Circulation*. 1960; 33: 1124–1130. PMID: 5933586.
 18. Chetta GE, Lloyd JR. The design, fabrication and evaluation prosthetic heart valve. *J. Biomech. Eng.* 1980; 102: 34–41. PMID: 7382451.
 19. Braunwald NS, Morrow AG. A late evaluation of flexible teflon prostheses utilized for total aortic valve replacement. Postoperative clinical, hemodynamic, and pathological assessments. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1965; 49: 485–496. PMID: 14265964.
 20. Nistal F, García-Martínez V, Arbe E, Fernández D, Artiñano E, Mazorra F et al. In vivo experimental assessment of polytetrafluoroethylene trileaflet heart valve prosthesis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1990 Jun; 99 (6): 1074–1081. PMID: 2359324.
 21. Ando M, Takahashi Y. Ten-year experience with handmade trileaflet polytetrafluoroethylene valved conduit used for pulmonary reconstruction. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009; 137: 124–131. PMID: 19154914. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2008.08.060.
 22. Yamagishi M, Kurosawa H, Nomura K, Kitamura N. Fan-shaped expanded polytetrafluoroethylene valve in the pulmonary position. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. 2002; 43: 779–786. PMID: 12483166.
 23. Yamagishi M, Kurosawa H. Outflow reconstruction of tetralogy of Fallot using a Gore-Tex valve. *Ann. Thorac. Surg.* 1993; 56: 1414–1417. PMID: 8267454.
 24. Miyazaki T, Yamagishi M, Maeda Y, Yamamoto Y, Taniguchi S, Sasaki Y et al. Expanded polytetrafluoroethylene conduits and patches with bulging sinuses and fan-shaped valves in right ventricular outflow tract reconstruction: Multicenter study in Japan. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011; 142: 1122–1129. PMID: 21908008. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.08.018.
 25. Lee C, Lee CH, Kwak JG. Polytetrafluoroethylene bicuspid pulmonary valve replacement: A 5-year experience in 119 patients with congenital heart disease. *Ann. Thorac. Surg.* 2016; 102 (1): 163–169. PMID: 27083247. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.01.056.
 26. Quintessenza JA, Jacobs JP, Chai PJ, Morell VO, Lindberg H. Polytetrafluoroethylene bicuspid pulmonary valve implantation: experience with 126 patients. *World. J. Pediatr. Congenit. Heart. Surg.* 2010; 1 (1): 20–27. PMID: 23804719. DOI: 10.1177/2150135110361509.
 27. Базылев ВВ, Воеводин АБ, Раджабов ДА, Россейкин ЕВ. Первый опыт транспикальной имплантации протеза аортального клапана «МедИнж». *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. 2016; 17 (6): 141. Bazylev VV, Voevodin AB, Radzhabov DA, Rossejkin EV. Pervyj opyt transapikal'noj implantacii proteza aortal'nogo klapana «MedInzh». *Bjulleten' NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN. Serdechno-sosudistye zabolevaniya*. 2016; 17 (6): 141.
 28. Daebritz SH, Fausten B, Hermanns B, Franke A, Schroeder J, Groetzner J et al. New flexible polymeric heart valve prostheses for the mitral and aortic positions. *Heart. Surg. Forum*. 2004; 7 (5): 525–532. PMID: 15799940. doi: 10.1532/HSF98.20041083.
 29. Christenson EM, Anderson JM, Hiltner AJ. Oxidative mechanisms of poly(carbonate urethane) and poly(ether urethane) biodegradation: in vivo and in vitro correlations. *Biomed Mater Res A*. 2004; 70 (2): 245–255. PMID: 15227669. doi: 10.1002/jbm.a.30067.
 30. Christenson EM, Dadsetan M, Wiggins M, Anderson JM, Hiltner A. Poly(carbonate urethane) and poly(ether urethane) biodegradation: in vivo studies. *J. Biomed. Mater. Res. A*. 2004; 69: 407–416. PMID: 15127387. doi: 10.1002/jbm.a.30002.
 31. Tang YW, Labow RS, Santerre JP. Enzyme-induced biodegradation of polycarbonate-polyurethanes: dependence on hard-segment chemistry. *J. Biomed. Mater. Res*. 2001; 57: 597–611. PMID: 11400129.

32. Jiang H, Campbell G, Boughner D, Wand WK, Quantz M. Design and manufacture of a polyvinyl alcohol (PVA) cryogel tri-leaflet heart valve prosthesis. *Medical Engineering & Physics*. 2004; 26: 269–277. PMID: 15121052. doi: 10.1016/j.medengphy.2003.10.007.
33. Mohammadi H, Boughner D, Millon LE, Wan WK. Design and simulation of a poly(vinyl alcohol)–bacterial cellulose nanocomposite mechanical aortic heart valve prosthesis. *Proc. IMechE Part H: J. Engineering in Medicine*. 2009; 223: 697–711. PMID: 19743636. doi: 10.1243/09544119JEIM493.
34. Gallocher SL, Aguirre AF, Kasyanov V, Pinchuk L, Schoephoerster RT. A novel polymer for potential use in a trileaflet heart valve. *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.* 2006; 79 (2): 325–334. PMID: 16649171. doi: 10.1002/jbm.b.30546.
35. Pinchuk L, Wilson GJ, Barry JJ, Schoephoerster RT, Patel JM, Kennedy JP. Medical applications of poly(styrene-block-isobutylene-block-styrene) («SIBS»). *Biomaterials*. 2008; 29 (4): 448–460. PMID: 17980425. doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.09.041.
36. Fray ME, Prowans P, Puskas JE, Altsta V. Biocompatibility and Fatigue Properties of Polystyrene-Polyisobutylene-Polystyrene, an Emerging Thermoplastic Elastomeric Biomaterial. *Biomacromolecules*. 2006; 7: 844–850. PMID: 16529422. doi: 10.1021/bm050971c.
37. Claiborne TE, Xenos M, Sheriff J, Chiu WC, Soares J, Alemu Y et al. Toward optimization of a novel trileaflet polymeric prosthetic heart valve via device thrombogenicity emulation. *ASAIO J.* 2013; 59 (3): 275–283. PMID: 23644615. PMCID: PMC3648888. doi: 10.1097/MAT.0b013e31828e4d80.
38. Sheriff J, Claiborne TE, Tran PL, Kothadia R, George S, Kato YP et al. Physical Characterization and Platelet Interactions under Shear Flows of a Novel Thermoset Polyisobutylene-based Co-polymer. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2015; 7 (39): 22058–22066. PMID: 26398588. PMCID: PMC4608843. doi: 10.1021/acsami.5b07254.
39. Claiborne TE, Sheriff J, Kuetting M, Steinseifer U, Slepian MJ, Bluestein DJ. In vitro evaluation of a novel hemodynamically optimized trileaflet polymeric prosthetic heart valve. *Biomech. Eng.* 2013; 135 (2): 021021. PMID: 23445066. PMCID: PMC5413125. doi: 10.1115/1.4023235.
40. Simmons A, Hyvarinen J, Odella RA, Martinc DJ, Gunatillake PA, Noble KR et al. Long-term in vivo biostability of poly(dimethylsiloxane)/ poly(hexamethylene oxide) mixed macrodiol-based polyurethane elastomers. *Biomaterials*. 2004; 25: 4887–4900. PMID: 15109849. doi: 10.1016/j.biomaterials.2004.01.004.
41. Dabagh M, Abdekhodaie MJ, Khorasani MT. Effects of Polydimethylsiloxane grafting on the calcification, physical properties, and biocompatibility of polyurethane in a heart valve. *Journal of Applied Polymer Science*. 2005; 98: 758–766. doi: 10.1002/app.22132.
42. Kannan RY, Salacinski HJ, Butler PE, Seifalian AM. Polyhedral oligomeric silsesquioxane nanocomposites: the next generation material for biomedical applications. *Acc. Chem. Res.* 2005; 38: 879–884. PMID: 16285710. doi: 10.1021/ar050055b.
43. Kidane AG, Burriesci G, Edirisinghe M, Ghanbari H, Bonhoeffer P et al. A novel nanocomposite polymer for development of synthetic heart valve leaflets. *Acta Biomaterialia* 2009; 5: 2409–2417. PMID: 19497802. doi: 10.1016/j.actbio.2009.02.025.
44. Ghanbari H, Kidane AG, Burriesci G, Ramesh B, Darbyshir A, Seifalian AM. The anti-calcification potential of a silsesquioxane nanocomposite polymer under *in vitro* conditions: Potential material for synthetic leaflet heart valve. *Acta Biomaterialia*. 2010; 6: 4249–4260. PMID: 20601232. doi: 10.1016/j.actbio.2010.06.015.
45. Цукерман ГИ. Развитие хирургии приобретенных пороков сердца в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева. *Грудн. хирургия*. 1999; 6: 20–29. Cukerman GI. Razvitie hirurgii priobretionnyh porokov serdca v Nauchnom centre serdechno-sosudistoj hirurgii im. A.N. Bakuleva. *Grudn. hirurgija*. 1999; 6: 20–29.
46. Евдокимов СВ, Филиппов АН, Гончаров ЭВ. Эволюция протеза клапана сердца «Мединж». *Протезы клапанов сердца «Мединж» в хирургии клапанных пороков сердца*. 2004; 134–143. Evdokimov SV, Filippov AN, Goncharov JeV. Jevoljucija proteza klapan serdca «Medinzh». *Protezy klapanov serdca «Medinzh» v hirurgii klapannyh porokov serdca*. 2004; 134–143.
47. Nosal M, Poruban R, Valentik P, Sagat M, Nagi AS, Kantorova A. Initial experience with polytetrafluoroethylene leaflet extensions for aortic valve repair. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2012; 41: 1255–1258. PMID: 22241004. doi: 10.1093/ejcts/ezr214.
48. Zhang B, Chen X, Xu T, Zhang Z, Li X, Han L et al. Transcatheter pulmonary valve replacement by hybrid approach using a novel polymeric prosthetic heart valve: proof of concept in sheep. *PLoS ONE*. 2014; 9 (6): e100065. doi: 10.1371/journal.pone.0100065.
49. Turmanova S, Minchev M, Vassilev K, Danev G. Surface grafting polymerization of vinyl monomers on poly(tetrafluoroethylene) films by plasma treatment. *Journal of Polymer Research*. 2008; 15 (4): 309–318. doi: 10.1007/s10965-007-9172-0.
50. Gupta B, Plummera C, Bisson I, Frey P, Hilborn J. Plasma-induced graft polymerization of acrylic acid onto poly(ethylene terephthalate) films: characterization and human smoothmuscle cell growth on grafted films. *Biomaterials*. 2002; 23: 863–871. doi: 10.1016/S0142-9612(01)00195-8.
51. Hoshia RA, Litha RV, Jena MC, Allenb JB, Lapidosa KA, Ameera G. The blood and vascular cell compatibility of heparin-modified ePTFE vascular grafts. *Biomaterials*. 2013; 34 (1): 30–41. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.09.046. PMID: 23069711. PMCID: PMC4065598.
52. Montañó-Machado V, Chevallier P, Mantovani D, Pauthe E. On the potential for fibronectin/phosphorylcholine coatings on PTFE substrates to jointly modulate endothelial cell adhesion and hemocompatibility properties. *Biomater*. 2015; 5: e979679. PMID: 25785369. PMCID: PMC4581125. doi: 10.4161/21592535.2014.979679.
53. Braunwald NS, Cooper T, Morrow AG. Complete replacement of the mitral valve. Successful clinical appli-

- cation of a flexible polyurethane prosthesis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1960; 40: 1–11. PMID: 13804040.
54. Wheatley DJ, Raco L, Bernacca GM, Sim I, Belcherra PR, Boyd JS. Polyurethane: material for the next generation of heart valve prostheses. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery.* 2000; 17: 440–448. PMID: 10773568.
 55. Bernacca GM, Mackay TG, Wilkinson R, Wheatley DJ. Polyurethane heart valves: fatigue failure, calcification and polyurethane structure. *J. Biomed. Mater. Res.* 1997; 34: 371–379. PMID: 9086407.
 56. Kütting M, Roggenkamp J, Urban U, Schmitz-Rode T, Steinseifer U. Polyurethane heart valves: past, present and future. *Expert. Rev. Med. Devices.* 2011; 8: 227–233. PMID: 21381912. doi: 10.1586/erd.10.79.
 57. Stokes K, McVenes R, Anderson JM. Polyurethane elastomer biostability. *J. Biomater.* 1995; 9 (4): 321–354. PMID: 9309503. doi: 10.1177/088532829500900402.
 58. Santerre JP, Woodhouse K, Laroche G, Labow RS. Understanding the biodegradation of polyurethanes: from classical implants to tissue engineering materials. *Biomaterials.* 2005; 26 (35): 7457–7470. PMID: 16024077 doi: 10.1016/j.biomaterials.2005.05.079.
 59. Sachweh JS, Daebritz SH. Novel «biomechanical» polymeric valve prostheses with special design for aortic and mitral position: a future option for pediatric patients? *ASAIO J.* 2006; 52 (5): 575–580. PMID: 16966862. doi: 10.1097/01.mat.0000237695.87457.2a.
 60. Daebritz SH, Fausten B, Hermanns B, Schroeder J, Groetzner J, Autschbach R et al. Introduction of a flexible polymeric heart valve prosthesis with special design for aortic position. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2004; 25: 946–952. PMID: 15144993. doi: 10.1016/j.ejcts.2004.02.040.
 61. Mohammadi H. Nanocomposite biomaterial mimicking aortic heart valve leaflet mechanical behaviour. *Proc. Inst. Mech. Eng. H.* 2011; 225: 718e22. PMID: 15144993. doi: 10.1016/j.ejcts.2004.02.040.
 62. Mohammadi H, Boughner D, Millon LE, Wan WK. Design and simulation of a poly(vinyl alcohol)-bacterial cellulose nanocomposite mechanical aortic heart valve prosthesis. *Proc. Inst. Mech. Eng. H.* 2009; 223: 697–711. PMID: 19743636. doi: 10.1243/09544119JEIM493.
 63. Cacciola G, Peters GW, Baaijens FP. A synthetic fiber-reinforced stentless heart valve. *J. Biomech.* 2000; 33: 653–658. PMID: 10807985.
 64. Claiborne TE, Slepian MJ, Hossainy S, Bluestein D. Polymeric trileaflet prosthetic heart valves: evolution and path to clinical reality. *Expert. Rev. Med. Devices.* 2012; 9 (6): 577–594. doi:10.1586/erd.12.51. PMID: 23249154. PMCID: PMC3570260.
 65. Wang Q, McGoron AJ, Bianco R, Kato Y, Pinchuk L, Schoepfoerster RT. In vivo assessment of a novel polymer (SIBS) trileaflet heart valve. *J. Heart. Valve Dis.* 2010; 19: 499–505. PMID: 20845899.
 66. Duraiswamy N, Choksi TD, Pinchuk L, Schoepfoerster RT. A phospholipid-modified polystyrene-polyisobutylene-polystyrene (SIBS) triblock polymer for enhanced emocompatibility and potential use in artificial heart valves. *J. Biomater. Appl.* 2009; 23 (4): 367–379. doi: 10.1177/0885328208093854.
 67. Brubert J, Krajewski S, Wende HP, Nair S, Stasiak J, Moggridge GD. Hemocompatibility of styrenic block copolymers for use in prosthetic heart valves. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2016; 27: 32. PMID: 26704549. PMCID: PMC4690832. doi: 10.1007/s10856-015-5628-7.
 68. Claiborne TE, Girdhar G, Gallocher-Lowe S, Sheriff J, Kato YP, Pinchuk L et al. Thrombogenic potential of Innovia polymer valves versus Carpentier-Edwards Perimount Magna aortic bioprosthetic valves. *ASAIO J.* 2011; 57 (1): 26–31 PMID: 20930618. doi: 10.1097/MAT.0b013e3181fcbd86.
 69. Zheng X, Lee H, Weisgraber TH, Shusteff M, DeOtte J, Duoss EB et al. Ultralight, ultrastiff mechanical metamaterials. *Science.* 2014; 344 (6190): 1373–1377. DOI: 10.1126/science.1252291. PubMed PMID: 24948733.
 70. Smith M, Cantwell WJ, Guan Z, Tsopanos S, Theobald MD, Nurick GN et al. The quasi-static and blast response of steel lattice structures. *Journal of Sandwich Structures and Materials.* 2011; 13 (4): 479–501. doi: 10.1177/1099636210388983.
 71. Hawreliak JA, Lind J, Maddox B, Barham M, Messner M, Barton N et al. Dynamic Behavior of Engineered Lattice Materials. *Sci Rep.* 2016; 6: 28094. DOI: 10.1038/srep28094. PubMed PMID: 27321697. PubMed Central PMCID: PMC4913358.
 72. Zheng X, Smith W, Jackson J, Moran B, Cui H, Chen D, Ye J et al. Multiscale metallic metamaterials. *Nat. Mater.* 2016; 15 (10): 1100–1106. doi: 10.1038/nmat4694. PubMed PMID: 27429209.
 73. Jang D, Meza LR, Greer F, Greer JR. Fabrication and deformation of three-dimensional hollow ceramic nanostructures. *Nat. Mater.* 2013; 12 (10): 893–898. doi: 10.1038/nmat3738. PubMed PMID: 23995324.

Статья поступила в редакцию 3.04.2018 г.
The article was submitted to the journal on 3.04.2018