

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ RESEARCH METHODS

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Лаппо Л.Г., Грынчак В.А., Сычик С.И.

# Оценка совместимости с кровью *in vitro* полимерных и металлических медицинских изделий

Государственное учреждение «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», 220099, г. Минск, Республика Беларусь

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** В рамках разработки нового метода оценки гемсовместимости *in vitro* необходимо изучить совместимость с кровью различных медицинских изделий на тест-модели искусственного кровотока.

**Материал и методы.** Для изучения совместимости с кровью 13 полимерных и металлических изделий медицинского назначения был использован метод, в основе которого лежит тест-модель искусственного кровотока *in vitro*, имитирующая условия артериального кровотока человека. Изучались морфофункциональные показатели крови: уровни тромбоцитов, лейкоцитов, фрагмента протромбина F1+2, тромбин-антитромбинового комплекса III, бета-тромбоглобулина, тромбоксана B2 и белков расщепления комплемента C3 после инкубации с медицинскими изделиями, положительными и отрицательными контрольными образцами.

**Результаты.** Установлено, что степень изменений показателей, отражающих усиление процессов активации тромбоцитов и форменных элементов крови, системы комплемента и процессов коагуляции имеет зависимость от времени инкубации медицинских изделий с гепаринизированной кровью человека в тест-модели искусственного кровотока *in vitro*. После 20 мин инкубирования 13 медицинских изделий показатели крови статистически значимо не отличались от положительного контроля, однако при увеличении времени инкубации до 60 и 120 мин 6 из 13 изделий, как полимерных так и металлических, воздействовали на клеточные и гуморальные компоненты крови, что указывает на их менее выраженные гемсовместимые свойства.

**Ограничение исследования.** Исследование ограничено оценкой гемсовместимости полимерных и металлических медицинских изделий только с использованием динамической тест-модели искусственного кровотока *in vitro*.

**Заключение.** Все изученные полимерные и металлические изделия медицинского назначения после 20 мин инкубирования на тест-модели искусственного кровотока *in vitro* с использованием цельной гепаринизированной крови являлись совместимыми с кровью.

**Ключевые слова:** гемсовместимость; медицинские изделия; маркеры коагуляции; активация тромбоцитов; тест-модель *in vitro*; цельная кровь человека

**Соблюдение этических стандартов.** Получено положительное заключение комиссии по биоэтике НИИ ГТ ЭВМ РЦГЭиОЗ (протокол от 29.03.2022 № 2). Все участники дали информированное добровольное письменное согласие на участие в исследовании.

**Для цитирования:** Лаппо Л.Г., Грынчак В.А., Сычик С.И. Оценка совместимости с кровью *in vitro* полимерных и металлических медицинских изделий. Токсикологический вестник. 2025; 33(4): 280–287. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2025-33-4-280-287> <https://elibrary.ru/egigur>

**Для корреспонденции:** Лаппо Лидия Геннадьевна, e-mail: lida\_lappo@bk.ru

**Участие авторов:** Лаппо Л.Г. – сбор и обработка данных, написание текста, статистический анализ, редактирование; Грынчак В.А. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Сычик С.И. – обработка материала, редактирование. Все соавторы – ответственность за целостность всех частей статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках задания 04.08. «Разработать метод оценки гемосовместимости *in vitro* изделий медицинского назначения на основе тест-модели искусственного кровотока» ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг» на 2021–2025 годы подпрограмма «Безопасность среды обитания человека» (№ гос. регистрации 20220371 от 28.03.2022).

Поступила в редакцию: 12 февраля 2025 / Поступила после доработки: 25 февраля 2025 / Принята в печать: 14 июля 2025 / Опубликована: 29 августа 2025

Lidiya G. Lappo, Vitalij A. Gryncak, Sergey I. Sychik

## Assessment of *in vitro* blood compatibility of polymer and metal medical devices

Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, 220099, Minsk, Republic of Belarus

### ABSTRACT

**Introduction.** As part of the development of a new method for *in vitro* hemocompatibility testing, it is necessary to study the blood compatibility of various medical devices on an artificial blood flow test model.

**Material and methods.** To study the blood compatibility of 13 polymeric and metallic medical devices, a method based on an *in vitro* artificial blood flow test model simulating the conditions of human arterial blood flow was used. Morphofunctional blood parameters were studied: levels of platelets, leukocytes, prothrombin fragment F1+2, thrombin-antithrombin complex III, beta-thromboglobulin, thromboxane B2 and complement cleavage proteins C3 after incubation with medical devices, positive and negative control samples.

**Results.** It has been established that the degree of changes in the parameters reflecting the enhancement of platelet activation processes and blood forming elements, complement system and coagulation processes has a dependence on the time of incubation of medical devices with heparinized human blood in the test model of artificial blood flow *in vitro*. After 20 minutes of incubation of 13 medical devices, blood parameters did not statistically significantly differ from the positive control, but when the incubation time was increased to 60 and 120 minutes, 6 out of 13 devices, both polymeric and metallic, affected cellular and humoral components of blood, indicating their less pronounced hemocompatibility properties.

**Limitation.** The study is limited to evaluating the hemocompatibility of polymeric and metallic medical devices only using a dynamic *in vitro* artificial blood flow test model.

**Conclusion.** All studied polymeric and metallic medical devices were blood compatible after 20 minutes of incubation on an *in vitro* artificial blood flow test model using whole heparinized blood.

**Keywords:** hemocompatibility; medical devices; coagulation markers; platelet activation; *in vitro* test-model; human whole blood

**Compliance with ethical standards.** A positive opinion was received from the Bioethics Commission of the Research Institute of GT Computer Science of the Russian Center for Ethics and Health Care (Protocol No. 2 dated 03/29/2022). All participants gave informed voluntary written consent to participate in the study.

**For citation:** Lappo L.G., Gryncak V.A., Sychik S.I. Assessment of compatibility with blood *in vitro* of polymeric and metallic medical devices. *Toxicologicheskiy vestnik / Toxicological Review*. 2025; 33(4): 280–287. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2025-33-4-280-287> <https://elibrary.ru/egigur>

**For correspondence:** Lidiya G. Lappo, e-mail: lida\_lappo@bk.ru

**Authors' contributions:** Lappo L.G. – data collection and processing, text writing, statistical analysis, editing; Gryncak V.A. – research concept and design, editing; Sychik S.I. – material processing, editing. All co-authors – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest

**Funding.** The study was carried out within the framework of the task 04.08. “To develop a method for evaluating the *in vitro* hemocompatibility of medical devices based on the test model of artificial blood flow” of the State Scientific and Technological Program “Scientific and Technical Support of Quality and Availability of Medical Services” for 2021–2025 of the subprogram “Safety of Human Environment” (State registration number 20220371 dated 03/28/2022).

Received: February 12, 2025 / Revised: February 25, 2025 / Accepted: July 14, 2025 / Published: August 29, 2025

## Введение

Разработка и внедрение в практическое здравоохранение новых материалов и изделий медицинского назначения способствуют повышению качества оказания медицинской помощи пациентам. Для снижения риска развития неблагоприятных последствий для пациентов, новые изделия должны быть изучены на совместимость с кровью и являться не менее гемосовместимыми, чем медицинские изделия, которые уже используются в клинической практике в настоящее время. Контакт медицинского изделия с кровью инициирует процессы активации тромбоцитов, лейкоцитов, системы свертывания крови и системы комплемента [1–7].

В настоящее время для оценки совместимости с кровью *in vitro* медицинских изделий используется гемолитический тест, основанный на изменении степени гемолиза 10% эритроцитарной взвеси после добавления к ней экстракта из изделий. Проведение указанного теста является недостаточным, так как он не позволяет оценить воздействие самого медицинского изделия на систему свертывания крови, коагуляцию, систему комплемента, содержание тромбоцитов и форменных элементов крови, а также не учитывает пульсирующее действие кровеносных сосудов\* [8].

Согласно литературным данным для изучения гемосовместимости *in vitro* изделий медицинского назначения условия моделирования должны быть максимально приближены к клиническому применению изделий. В связи с этим исследования должны проводиться с использованием цельной гепаринизированной крови человека в динамических *in vitro*-тест-моделях [9–12].

Одной из перспективных *in vitro* тест-моделей для оценки гемосовместимости является модель искусственного кровотока Haemobile, в которой используются трубы с односторонними клапанами, полностью заполняемые кровью без воздуха, отсутствуют механические приспособления, способные повреждать кровь, и движение крови внутри трубок осуществляется по принципу кругового движения [13, 14].

В рамках разработки метода оценки гемосовместимости *in vitro* медицинских изделий на основании динамической тест-модели искусственного кровотока является целесообразным изучение совместимости с кровью применяемых в настоящее время изделий медицинского на-

значения, имеющих различную продолжительность контакта с телом человека, изготовленных из разных материалов, отличающихся формой и характером поверхности, что указывает на актуальность проведения данных экспериментальных исследований.

Цель исследования — оценить совместимость с кровью *in vitro* полимерных и металлических медицинских изделий с использованием тест-модели искусственного кровотока и цельной гепаринизированной крови человека.

## Материал и методы

Для изучения гемосовместимости изделий были отобраны 15 добровольцев: 9 женщин и 6 мужчин в возрасте от 21 до 35 лет. Перед включением добровольцев в исследование предварительно были получены письменные информированные добровольные согласия на их участие в научном исследовании, предусматривающим забор крови. Все, принявшие участие в исследовании добровольцы, были здоровы и последние 14 дней перед забором крови не принимали никаких лекарственных средств. За 30 мин до начала испытаний у них был проведён забор капиллярной крови для определения референтных значений параметров крови с помощью анализатора гематологического автоматического Mythic 18, Orphee Geneva, Швейцария (Mythic 18).

Забор венозной крови для исследования у каждого добровольца осуществляли в зоне локтевого сгиба из центрального сосуда в объёме 270 мл с использованием стерильного устройства для забора крови — иглы-бабочки с луэр-адаптером размером 21G x 3/4 (Nipro Corporation, Бельгия). Катетер соединялся со шприцем (ОАО «Медпласт», Республика Беларусь), который заранее был заполнен гепарином в концентрации 1,5 МЕ/мл (гепарин-белмед, 5000 МЕ/мл, РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь). Избегая образования чрезмерного вакуума при оттягивании поршня шприца, осуществляли медленное заполнение его венозной кровью. Отобранныю гепаринизированную венозную кровь переносили в поливинилхлоридные трубы (ПВХ-трубы), оснащённые односторонним клапаном (HaemoScan BV, Гронинген, Нидерланды), длиной 45 см и внутренним диаметром 5 мм. Каждую трубку заполняли 9 мл крови без образования пузырьков воздуха. Заполнение ПВХ-трубок цельной кровью осуществляли при комнатной температуре 21,2–22,0 °C. Время от момента забора крови у волонтёров до начала инкубации составило 40 мин. Перекрытие просвета трубы для циркулирующей внутри неё крови составляло не более 50%.

\* Методы гигиенической оценки медицинских изделий: инструкция по применению: утв. Гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь 23.04.2019, № 020-1118 / разраб.: И.И. Ильинская, С.Ю. Петрова, Т.Н. Гомолко, О.А. Борис, М.В. Анисович, В.А. Грынчак. Минск: [б. и.]. 2019.

В качестве положительного контроля ( $K^+$ ) использовали шлифованное наждачной бумагой стекло размером  $5 \times 0,5$  см, которое помещали в ПВХ-трубку, заполненную гепаринизированной кровью. В качестве отрицательного контроля ( $K^-$ ) применяли ПВХ-трубы, полностью заполненные кровью без изделий. В группы опытных ПВХ-трубок, заполненных гепаринизированной кровью, помещали следующие медицинские изделия: № 1 – сосудистый протез (полиэстер), № 2 – шовный материал (полиэстер), № 3 – эндопротез коленного сустава (кобальт-хромовый сплав), № 4 – эндопротез коленного сустава (сверх высокомолекулярный полиэтилен), № 5 – коронарный стент (кобальт-хромовый сплав), № 6 – вентрикулярный катетер (полиэтилен), № 7 – внутриматочная спираль (полиэтилен), № 8 – интраокулярная линза (акрил), № 9 – хирургическая сетка (полипропилен), № 10 – клапан сердца (титановый сплав), № 11 – фиксатор-корректор позвоночника (титановый сплав), № 12 – офтальмологические ножи (нержавеющая сталь) и № 13 – игла (нержавеющая сталь). Каждая группа состояла из 10 ПВХ-трубок. Соотношение площади поверхности медицинских изделий и стекла к объёму гепаринизированной крови в каждой трубке составляло  $0,6 \text{ см}^2/\text{мл}$ .

В дальнейшем, ПВХ-трубы, полностью заполненные гепаринизированной кровью, помещали на платформу динамической модели Haemobile (HaemoScan BV, Гронинген, Нидерланды) и врашивали с заданными параметрами: угловым ускорением 720 об./с, угловой скоростью против часовой стрелки 360 об./с, угловым ускорением/замедлением 3600 об./с<sup>2</sup> без задержек между вращениями в термостате электрическом суховоздушном ТС-1/80 (ОАО «Смоленское СКТБ СПУ», Россия) при температуре 37 °C на протяжении 20, 60 и 120 мин, в условиях, приближенных к физиологическим, в которых осуществляется движение артериальной крови по сосудам у человека.

В данном эксперименте определяли содержание форменных элементов крови: количество тромбоцитов (PLT) и лейкоцитов (WBC) с помощью метода проточной цитометрии с использованием анализатора Mythic 18.

В плазме крови определяли приоритетные показатели, которые были обоснованы в исследованиях ранее [12, 13]: фрагмент протромбина F1+2 (F1+2), тромбин-антитромбиновый комплекс III (ТАТ III), бета-тромбоглобулин ( $\beta$ -TG), тромбоксан B2 (TxB2), белок C3a системы комплемента (C3a) с использованием наборов для имму-

ноферментного анализа производства ELISA Kit Elabscience, США на автоматическом фотометре для микропланшетов ElX808 (США). Соотношение плазмы со стандартным разбавителем составляло 1:2.

Об активации тромбоцитов судили по показателям содержания бета-тромбоглобулина и тромбоксана B2, об активации системы коагуляции крови – по содержанию фрагмента протромбина F1+2 и тромбин-антитромбинового комплекса III.

Состояние системы комплемента оценивали по белку C3a, образующегося при расщеплении компонента 3 комплемента. Для проведения иммуноферментного анализа цельную кровь предварительно центрифугировали при 10 000 об./мин на протяжении 15 мин (центрифуга медицинская лабораторная «Armed», 80-2S, Россия).

Статистический анализ полученных результатов проводили по непараметрическому U-критерию Манна–Уитни с использованием компьютерных программ MS Excel и Statistica 13. Результаты анализа представляли в виде медианы ( $Me$ ) в интерквартильном диапазоне [ $P_{25}$ ;  $P_{75}$ ]. Статистически значимыми считали результаты при  $p < 0,05$ .

## Результаты

При инкубации в течение 20 мин цельной гепаринизированной крови в группе положительного контроля по сравнению с группой отрицательного контроля выявлены статистически значимые изменения изучаемых морфофункциональных показателей: снижение количества тромбоцитов на 7,0% ( $p=0,002$ ) и лейкоцитов на 7,1% ( $p<0,001$ ); увеличение содержания бета-тромбоглобулина и тромбоксана B2 на 22,2% ( $p<0,001$ ) и 9,9% ( $p<0,001$ ) соответственно; повышение содержания в плазме крови фрагмента протромбина F1+2 на 13,5% ( $p<0,001$ ) и тромбин-антитромбинового комплекса III на 19,6% ( $p<0,001$ ). Отмечали активацию системы комплемента, о чем можно судить по увеличению уровня белка C3a на 24,5% ( $p<0,001$ ).

В опытных группах медицинских изделий № 1–13 при инкубации их в течение 20 мин в *in vitro* тест-модели искусственного кровотока не установлено статистически значимых различий по всем изучаемым морфофункциональным показателям крови по сравнению с группой  $K^-$ , что указывает на их высокую гемосовместимость.

При увеличении продолжительности инкубации до 60 мин в группах  $K^+$  установлены более выраженные статистически значимые различия

**Морфофункциональные показатели цельной гепаринизированной крови после инкубации в тест-модели *in vitro* в группах положительных и отрицательных контролей, Me [P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>]**  
**Morphological and functional indicators of whole heparinized blood after incubation in the *in vitro* test model in positive and negative control groups, Me [P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>]**

Показатель Indicator	Группы сравнения / Comparison groups					
	Отрицательный контроль, мин Negative control, min			Положительный контроль, мин Positive control, min		
	20	60	120	20	60	120
PLT, 10 <sup>9</sup>	218,5 [212,0; 224,0]	202,5 [196,0; 208,0]	193,5 [187,0; 199,0]	203,0 [200,0; 209,0]*	186,0 [183,0; 192,0]**	177,0 [174,0; 183,0]***
WBS, 10 <sup>9</sup>	5,60 [5,50; 5,80]	5,55 [5,30; 5,80]	5,30 [5,10; 5,60]	5,20 [5,10; 5,30]*	5,10 [5,00; 5,20]**	4,90 [4,80; 5,00]***
F1+2, нг/мл (ng/mL)	1198 [1180; 1223]	1510 [1491; 1534]	2868 [2833; 2915]	1360 [1315; 1400]*	1861 [1816; 1901]**	3535 [3450; 3612]***
TAT III, нг/мл (ng/mL)	1412 [1258; 1519]	2823 [2516; 3038]	5646 [5032; 6076]	1690 [1621; 1802]*	3211 [3080; 3424]**	6254 [5998; 6539]***
β-TG, нг/мл (ng/mL)	1,80 [1,70; 1,90]	2,70 [2,55; 2,85]	4,05 [3,83; 4,28]	2,20 [2,00; 2,30]*	3,08 [2,80; 3,10]**	4,47 [4,20; 4,50]***
TxB2, нг/мл (ng/mL)	13,55 [12,90; 13,70]	216,8 [206,4; 219,2]	303,5 [289,0; 306,9]	14,90 [13,90; 15,40]*	283,1 [264,1; 292,6]**	353,9 [330,1; 365,8]***
C3a, нг/мл (ng/mL)	18,7 [18,3; 20,2]	24,2 [23,8; 26,3]	36,4 [35,7; 39,4]	23,3 [20,7; 23,6]*	27,3 [24,8; 27,6]**	42,5 [38,7; 43,1]***

**Примечание.** Статистически значимые различия (при  $p < 0,05$ ) с группой «Отрицательный контроль»: \* – после 20 мин инкубации; \*\* – после 60 мин инкубации; \*\*\* – после 120 мин инкубации.

**Note.** Statistically significant differences (at  $p < 0,05$ ) with group K<sup>-</sup>: \* – after 20 min of incubation; \*\* – after 60 min of incubation; \*\*\* – after 120 min of incubation.

показателей морфофункционального состояния крови по сравнению с группами К<sup>-</sup>. Изучаемые показатели после инкубации в течение 60 мин также превосходили аналогичные, полученные после 20-минутной инкубации. Статистически значимо снижалось содержание тромбоцитов и лейкоцитов, соответственно на 8,0% ( $p < 0,001$ ) и 8,1% ( $p = 0,04$ ), возрастали количественные показатели бета-тромбоглобулина (на 14,0%;  $p < 0,001$ ), тромбоксана B2 (на 30,5%;  $p < 0,001$ ), фрагмента протромбина F1+2 (на 23,2%;  $p < 0,001$ ), тромбин-антитромбинового комплекса III (на 13,7%;  $p < 0,001$ ), белка C3a (на 12,8%;  $p = 0,014$ ).

При инкубации образца медицинского изделия № 2 (шовный материал) в течение 60 мин выявлялись следующие статистически значимые изменения в крови: снижалось количество лейкоцитов на 6,3% ( $p = 0,007$ ), увеличивалось содержание в плазме тромбин-антитромбинового комплекса III ( $p = 0,010$ ) и белка C3a на 7,7% ( $p = 0,048$ ) по сравнению с группой К<sup>-</sup>.

Инкубация образцов медицинских изделий № 7 (внутриматочная спираль), № 9 (хирургическая сетка) и № 13 (игла) в течение 60 мин сопровождалась увеличением значений содержания тромбин-антитромбинового комплекса III со-

ответственно на 10,6% ( $p = 0,010$ ), 9,4% ( $p = 0,019$ ) и 11,8% ( $p = 0,033$ ) и тромбоксана B2 на 26,1% ( $p < 0,001$ ), 13,0% ( $p < 0,001$ ) и 6,2% ( $p = 0,003$ ) соответственно по сравнению с группой К<sup>-</sup>. Медицинские изделия № 9 (внутриматочная спираль) и № 13 (игла) оказывали более выраженное воздействие на активацию тромбоцитов, о чем свидетельствует статистически значимое увеличение уровней бета-тромбоглобулина (маркер активации тромбоцитов) на 5,5% ( $p = 0,002$ ) и 11,1% ( $p < 0,001$ ) соответственно, а также снижение количества тромбоцитов в образце № 9 на 6,6% ( $p = 0,002$ ).

Медицинские изделия № 7 (внутриматочная спираль) и № 9 (хирургическая сетка) на фоне 60-минутной инкубации по сравнению с группой отрицательного контроля вызывали увеличение содержания в плазме крови белка C3a на 8,2% ( $p = 0,012$ ) и 9,0% ( $p = 0,005$ ) соответственно, фрагмента протромбина F1+2 на 12,5% ( $p < 0,001$ ) и 13,9% ( $p < 0,001$ ) соответственно. При инкубации медицинского изделия № 7 (внутриматочная спираль) статистически значимо снижалось количество лейкоцитов в крови на 6,3% ( $p = 0,015$ ).

Изучаемые показатели в опытных группах медицинских изделий № 1 (сосудистый протез),

№ 3 и 4 (эндопротезы коленного сустава), № 5 (коронарный стент), № 6 (вентрикулярный катетер), № 8 (интраокулярная линза), № 10 (клапан сердца), № 11 (фиксатор-корректор позвоночника), № 12 (офтальмологические ножи) на фоне инкубации в течение 60 мин в тест-модели *in vitro* искусственного кровотока статистически значимо не отличались от соответствующих показателей группы K<sup>-</sup>.

При увеличении продолжительности инкубации до 120 мин в группах K<sup>+</sup> сохранялись статистически значимые различия по всем изученным морфофункциональным показателям крови по сравнению с группой K<sup>-</sup> (см. таблицу).

Инкубация образца медицинского изделия № 2 (шовный материал) в течение 120 мин вызывала более выраженные нарушения морфофункциональных показателей крови по сравнению с инкубацией данного образца в течение 60 мин. Статистически значимо снижалось количество тромбоцитов и лейкоцитов на 7,0% ( $p=0,002$ ) и 7,1% ( $p<0,001$ ) соответственно возрастали количественные значения фрагмента протромбина F1+2 и тромбин-антитромбинового комплекса III соответственно на 17,0% ( $p<0,001$ ) и 7,8% ( $p=0,015$ ), повышалось содержание бета-тромбоглобулина, тромбоксана B2 и белка C3a на 3,4% ( $p=0,045$ ), 12,1% ( $p<0,001$ ) и 10,7% ( $p=0,014$ ), соответственно.

Увеличение времени инкубации до 120 мин образца медицинского изделия № 6 (вентрикулярный катетер) сопровождалось снижением количества тромбоцитов на 6,9% ( $p=0,002$ ), увеличением содержания в плазме крови бета-тромбоглобулина и тромбоксана B2 на 9,1% ( $p=0,023$ ) и 8,7% ( $p<0,001$ ) соответственно. Отмечали активацию процессов коагуляции крови: повышение содержания фрагмента протромбина F1+2 на 8,5% ( $p<0,001$ ), тромбин-антитромбинового комплекса III на 8,9% ( $p=0,047$ ) и белка C3a на 10,4% ( $p<0,001$ ).

Инкубация образцов медицинских изделий № 7 (внутриматочная спираль), № 9 (хирургическая сетка) и № 13 (игла) с гепаринизированной кровью в течение 120 мин сопровождалась выраженной активацией крови: статистически значимо снижалось количество тромбоцитов и лейкоцитов соответственно на 4,6-7,2% ( $p<0,031$ ) и 5,6% ( $p<0,008$ ); отмечалась активация тромбоцитов: увеличивалось содержание бета-тромбоглобулина и тромбоксана B2 соответственно на 7,1-8,1% ( $p<0,014$ ) и 6,2-13,5% ( $p<0,003$ ); активировались процессы коагуляции крови: возрастали количественные значения фрагмента протромбина F1+2, тромбин-антитромбино-

вого комплекса III и белка C3a соответственно на 8,4-14,0% ( $p<0,013$ ), 6,3-9,1% ( $p<0,028$ ) и 9,8-11,8% ( $p<0,004$ ) по сравнению с показателями группы K<sup>-</sup>. Выявлены сдвиги морфофункциональных показателей при инкубации в течение 120 мин образца медицинского изделия № 12 (офтальмологические ножи) с цельной гепаринизированной кровью, ранее не отмеченные на фоне 20- и 60-минутной инкубации. Установлена инициация процессов коагуляции крови, активация тромбоцитов и системы комплемента: статистически значимо снижалось количество лейкоцитов (на 3,7%,  $p=0,023$ ), в плазме крови повышалось содержание тромбин-антитромбинового комплекса III (на 7,5%,  $p=0,021$ ), тромбоксана B2 (на 8,9%,  $p<0,001$ ) и белка C3a (на 10,4%,  $p<0,001$ ) по сравнению с группой K<sup>-</sup>.

Инкубация образцов медицинских изделий № 1 (сосудистый протез), № 3 и 4 (эндопротезы коленного сустава), № 5 (коронарный стент), № 8 (интраокулярная линза), № 10 (клапан сердца) и № 11 (фиксатор-корректор позвоночника) в течение 60 и 120 мин с цельной гепаринизированной кровью в тест-модели искусственного кровотока по сравнению с K<sup>-</sup> не вызывала изменений изучаемых морфофункциональных показателей в условиях эксперимента.

## Обсуждение

Применение разработанного метода оценки гемосовместимости медицинских изделий, в основе которого лежит использование тест-модели искусственного кровотока *in vitro*, позволяет более эффективно определять гемосовместимость изделий медицинского назначения, чем используемый в настоящее время гемолитический тест. Условия эксперимента позволяют обеспечить контакт изучаемых изделий медицинского назначения с цельной гепаринизированной кровью человека, что невозможно достичь при использовании гемолитического теста.

Проведена оценка гемосовместимости изделий медицинского назначения, имеющих различную продолжительность контакта с телом человека, изготовленных из разных материалов, отличающихся формой и характером поверхности. Установлено, что все изученные 13 медицинских изделий при инкубации их в течение 20 мин обладали высокой гемосовместимостью. При увеличении инкубации до 60 и 120 мин гемосовместимость 6 из 13 изучаемых образцов снижалась.

На фоне 60- и 120-минутной инкубации образцов № 2 – шовный материал (полиэстер), № 7 – внутриматочная спираль (полиэтилен), № 9 – хирургическая сетка (полипропилен) от-

мечалась значительная активация форменных элементов крови, тромбоцитов, системы комплемента, инициация процессов коагуляции. При этом сдвиги изучаемых морфофункциональных показателей, отражающие эти процессы, были выражены в более значительной степени при 120-минутной инкубации по сравнению с инкубацией их в течение 60 мин.

При изучении гемосовместимости образцов № 6 – вентрикулярный катетер (полиэтилен), № 12 – офтальмологические ножи (нержавеющая сталь), № 13 – игла (нержавеющая сталь) в условиях эксперимента установлены значительные морфофункциональные изменения в крови и плазме, характеризующиеся активацией тромбоцитов, системы комплемента и процессов коагуляции, только на фоне 120-минутной инкубации.

Морфофункциональные показатели крови изучаемых образцов медицинских изделий, имеющих постоянный контакт с внутренней средой организма: № 1 – сосудистый протез (полиэстер), № 3 – эндопротез коленного сустава (кобальт-хромовый сплав), № 4 – эндопротез коленного сустава (сверхвысокомолекулярный полиэтилен), № 5 – коронарный стент (кобальт-хромовый сплав), № 8 – интраокулярная линза (акрил), № 10 – клапан сердца (титановый сплав) и № 11 – фиксатор-корректор позвоночника (титановый сплав) при инкубации их в течение 20, 60 и 120 мин статистически значимо не отлича-

лись от соответствующих показателей группы К<sup>-</sup>, что отражает их высокую гемосовместимость независимо от времени инкубации.

Степень изменений морфофункциональных показателей, отражающих усиление процессов активации тромбоцитов и форменных элементов крови, системы комплемента и процессов коагуляции зависит от времени их инкубации с гепаринизированной кровью человека в тест-модели искусственного кровотока *in vitro*.

**Ограничение исследования.** Исследование ограничено оценкой гемосовместимости полимерных и металлических медицинских изделий только с использованием динамической тест-модели искусственного кровотока *in vitro*.

## Заключение

Все изученные полимерные и металлические изделия медицинского назначения после 20 мин инкубирования на тест-модели искусственного кровотока *in vitro* с использованием цельной гепаринизированной крови оказались совместимыми с кровью.

Полученные результаты могут быть использованы для обоснования оптимальных условий моделирования при определении гемосовместимости, с учётом имеющихся технических характеристик медицинских изделий, в частности времени их контакта с телом человека и материалов, из которых они изготовлены.

## ЛИТЕРАТУРА

(пп. 1–8, 12–15 см. в References)

4. Свастынов В.И., Перова Н.В., Арзуманянц Е.В. [и др.] Оценка биологической безопасности медицинских изделий (аналитический обзор). *Перспективные материалы*. 2024; 4: 17–30.
12. Лаппо Л.Г., Сычик С.И., Грынчак В.А. Разработка динамической *in vitro* тест-модели искусственного кровотока для оценки гемосовместимости медицинских изделий

/ В кн. *Здоровье и окружающая среда: сб. науч. трудов*. Редкол.: С. И. Сычик (гл. ред.) [и др.]. Гомель: Редакция газеты «Гомельская правда», 2024; вып. 34: 237–45.

13. Лаппо Л.Г., Сычик С.И., Грынчак В.А. Использование цельной консервированной крови для оценки гемосовместимости медицинских изделий *in vitro*. В кн. *Здоровье и окружающая среда: сб. науч. трудов*. Редкол.: С. И. Сычик (гл. ред.) [и др.]. Гомель: Редакция газеты «Гомельская правда», 2024. 34: 246–53.

## REFERENCES

1. ISO 10993-4:2017. *Biological evaluation of medical devices. Part 4: Selection of tests for interactions with blood*. Geneva: 2017.
2. Blok S.L.J., van Oeveren W., Engels G.E. The optimal incubation time for *in vitro* hemocompatibility testing: Assessment using polymer reference materials under pulsatile flow with physiological wall shear stress conditions. *Journal of Biomedical Materials Research*. 2019; 107(7): 2335.
3. Engels G.E., Blok S.L.J., van Oeveren W. *In vitro* blood flow model with physiological wall shear stress for hemocompatibility testing — An example of coronary stent testing. *Biointerfaces*, 2016; 11(3): 031004.
4. Sevastyanov V.I. Assessment of biological safety of medical devices (analytical review. *Perspektivnye materialy*. 2024; 4: 17–30. (in Russian)
5. Bhatt A. et al. Product evaluation: blood compatibility studies. In: *Biomedical product and materials evaluation*. Ed. P.V. Mohanan. Sawston, 2022; 435–59.
6. Link A. et al. Hemocompatibility testing of blood-contacting implants in a flow loop model mimicking human blood flow. *J. of Vis. Exp.* 2020; 5; 157. <https://doi.org/10.3791/60610> PMID: 32202530
7. Jaffer I.H., Jaffer I.H., Weitz J.I. The blood compatibility challenge. Part 1: blood-contacting medical devices: the scope of the problem. *Acta Biomaterialia*. 2019; 94: 2–10.
8. Braune S. Lendlein A., Jung F. *Developing standard and test protocols for testing the hemocompatibility of biomaterials*. *Hemocompatibility of biomaterials for clinical applications: blood – biomaterials interaction*. Ed.: C. Siedlecki. Duxford: United Kingdom Woodhead Publishing, 2018, 51–65.
9. Weber M., et al. Blood-contacting biomaterials: *in vitro* evaluation of the hemocompatibility. In: *Hemocompatibility of Biomaterials for Clinical Applications: Blood-Biomaterials Interactions* (51–76). Edition: 1<sup>st</sup>. Woodhead Publishing, 2018; 6: 99. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2018.00099>
10. Mohan C.C., Chennazhi K.P., Menon D. *In vitro* hemocompatibility and vascular endothelial cell functionality on titania nanostructures under static and dynamic conditions for improved coronary stenting applications. *Front Bioeng Biotechnol*. 2013; 9(12): 9568–7. <https://10.1016/j.actbio.2013.08.023>
11. Munch K. et al. Use of simple and complex *in vitro* models for multiparameter characterization of human blood-material/device interactions. *J. Biomater. Sci. Polym.* 2000; 11(1): 1147–63.
12. Lappo L.G., Sychik S.I., Grynnchak V.A. Use of whole conserved blood for *in vitro* evaluation of hemocompatibility of medical devices. V: Sychik S.I. red. *Health and the environment: collection of scientific papers [Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda: sb. nauch. tr.]* Gomel', RB: Redaktsiya gazety «Gomelskaya pravda»; 2024. 34: 246–53. (In Russian)
13. Lappo L.G., Sychik S., Grynnchak V.A. Development of a dynamic *in vitro* test model of artificial blood flow for assessing the hemocompatibility of medical devices: In book. *Health and the environment: collection of scientific papers [Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda: sb. nauch. tr.]*, Gomel', RB: Redaktsiya gazety «Gomelskaya pravda»; 2024, 34: 237–45. (In Russian)

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Лаппо Лидия Геннадьевна** – научный сотрудник лаборатории профилактической и экологической токсикологии Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии государственного учреждения «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», 220012, г. Минск. E-mail: lida\_lappo@bk.ru

**Гринчак Виталий Александрович** – кандидат мед. наук, заведующий лабораторией прикладной токсикологии и безопасности изделий медицинского назначения Научно-исследовательского института гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии государственного учреждения «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», 220012, г. Минск. E-mail: grinchakva@gmail.com

**Сычик Сергей Иванович** – кандидат мед. наук, доцент, директор «Научно-исследовательского института гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии» государственного учреждения «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», 220012, г. Минск. E-mail: rspch@rspch.by

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Lidiya G. Lappo** – Researcher at the Laboratory of Preventive and Ecological Toxicology, Scientific Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology, Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, 220012, Republic of Belarus. <https://orcid.org/0009-0009-0312-3982>  
E-mail: lida\_lappo@bk.ru

**Vitalij A. Gryncak** – Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Applied Toxicology and Safety of Medical Devices at the Scientific Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology, Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, 220012, Republic of Belarus. <https://orcid.org/0000-0002-4119-1793> E-mail: grinchakva@gmail.com

**Sergey I. Sychik** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Director of the Scientific Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology, Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, 220012, Republic of Belarus. <https://orcid.org/0000-0002-5493-9799>  
E-mail: rspch@rspch.by

