

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2025.2.114>

Гемосовместимость *in vitro* медицинских изделий, имеющих различную продолжительность и вид контакта с пациентом

Л.Г. Лаппо, В.А. Грынчак, С.И. Сычик

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

Вестник ВГМУ. – 2025. – Том 24, №2. – С. 114-123.

***In vitro* hemocompatibility of medical devices with different duration and type of contact with a patient**

L.G. Lappo, V.A. Hrynychak, S.I. Sychik

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

Vestnik VGMU. 2025;24(2):114-123.

Резюме.

Цель работы – изучение гемосовместимости *in vitro* медицинских изделий, имеющих различную продолжительность и вид контакта с пациентом с использованием тест-модели искусственного кровотока. Была использована *in vitro* тест-модель искусственного кровотока с цельной гепаринизированной кровью человека. После инкубации в тест-модели в течение 20, 60 и 120 минут определяли показатели крови: количество тромбоцитов и лейкоцитов, содержание фрагмента протромбина F1+2, тромбин-антитромбинового комплекса III, бета-тромбоглобулина, тромбоксана B2 и белка C3a системы комплемента.

Установлено, что все изученные медицинские изделия после инкубации в течение 20 минут обладали высокой гемосовместимостью. При увеличении времени инкубации до 120 минут совместимость с кровью образцов медицинских изделий снижалась. После 60 минут инкубации в тест-модели искусственного кровотока медицинских изделий: внутриматочная спираль (полиэтилен), хирургическая сетка (полипропилен) и игла (нержавеющая сталь) статистически значимо изменялись морфофункциональные показатели крови, которые претерпевали еще более выраженные негативные изменения при увеличении длительности инкубации до 120 минут. Для изделий, имеющих постоянный контакт с внутренней средой организма, установлена высокая совместимость с кровью, которая не зависела от времени инкубации в *in vitro* тест-модели искусственного кровотока.

Ключевые слова: гемосовместимость, медицинские изделия, маркеры коагуляции, активация тромбоцитов, тест-модель *in vitro*, цельная кровь человека.

Abstract.

The aim of the work was to study the *in vitro* hemocompatibility of medical devices with different duration and type of contact with a patient using a test model of the artificial blood flow. An *in vitro* test model of the artificial blood flow with the whole heparinized human blood was used. After incubation in the test model for 20, 60 and 120 minutes, the following blood parameters were determined: the number of platelets and leukocytes, the content of the prothrombin fragment F1+2, thrombin-antithrombin complex III, beta-thromboglobulin, thromboxane B2 and protein C3a of the complement system. All the studied medical devices after incubation for 20 minutes were found to have high hemocompatibility. With an increase in the incubation time to 120 minutes, the compatibility of medical device samples with blood decreased. After 60 minutes of incubation in a test model of the artificial blood flow of the medical devices including intrauterine device (polyethylene), surgical mesh (polypropylene) and needle (stainless steel) statistically significant changes in the morphofunctional parameters of blood were observed, which underwent even more pronounced negative changes after increasing the incubation time to 120 minutes. For devices having constant contact with the internal body environment, high compatibility with blood was established, which did not depend on the incubation time in the *in vitro* test model of the artificial blood flow.

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

Введение

Применяемые изделия медицинского назначения в практическом здравоохранении способствуют повышению качества оказания медицинской помощи пациентам. Для снижения риска развития неблагоприятных последствий у пациентов, изделия должны быть изучены на предмет совместимости 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 оценивает 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 трубки с односторонними клапанами, полностью заполняемые кровью без воздуха, отсутствуют механические приспособления, способные повреждать кровь, и движение крови внутри трубок осуществляется за счет внешнего кругового движения модели [13-15].

В рамках разработки метода оценки гемосовместимости *in vitro* медицинских изделий на основании тест-модели искусственного кровотока целесообразным является изучение совместимости с кровью применяемых в настоящее время изделий медицинского назначения, 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 работы – изучить гемосовместимость *in vitro* медицинских изделий, имеющих различную продолжительность и вид контакта с пациентом с использованием тест-модели искусственного кровотока.

Материал и методы

Для изучения гемосовместимости *in vitro* медицинских изделий было отобрано 15 добровольцев в возрасте от 21 до 35 лет, соотношение женщин и мужчин составило 3:2. Перед включением добровольцев в исследование предварительно были получены письменные информированные добровольные согласия на их участие в научном исследовании, предусматривающем забор крови. Все принявшие участие в исследовании добровольцы были здоровы и последние 14 дней перед забором крови не принимали никаких лекарственных средств. До начала испытаний у них был проведен забор капиллярной крови для определения значений референтных интервалов общего анализа крови с помощью анализатора гематологического автоматического Mythic 18, Orphee Geneva, Швейцария (Mythic 18).

Комиссия по биоэтике республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены» одобрила проведение данной научной работы (протокол от 29.03.2022 № 2).

Забор венозной крови для исследования у каждого добровольца осуществлялся в локтевом сгибе из центрального сосуда в объеме 270 мл с использованием стерильного устройства для забора крови – иглы-бабочки с луер-адаптером размером 21G x 3/4 (Nipro Corporation, Бельгия). Катетер соединялся со шприцем (ОАО «Медпласт», Республика Беларусь), который заранее был заполнен гепарином в дозе 1,5 МЕ/мл (гепарин-белмед, 5000 МЕ/мл, РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь). Избегая образования чрезмерного вакуума при оттягивании поршня шприца, осуществлялось медленное заполнение его венозной кровью.

Отобранную гепаринизированную венозную кровь переносили в поливинилхлоридные (ПВХ) трубки, оснащенные односторонним клапаном (HaemoScan BV, Гронинген, Нидерланды), длиной 45 см и внутренним диаметром 5

мм. Каждая трубка заполнялась около 9 мл крови без образования пузырьков воздуха. Заполнение ПВХ трубок цельной кровью осуществлялось при комнатной температуре 21,2-22,0°C. Время от момента забора крови у волонтеров до начала инкубации составило 40 минут. Перекрытие просвета трубки для циркулирующей внутри нее крови составляло не более 50%.

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). Все медицинские изделия прошли процедуру государственной регистрации и могут использоваться в практическом здравоохранении. Каждая опытная группа состояла из 10 ПВХ трубок. Соотношение площади поверхности медицинских изделий и стекла к объему гепаринизированной крови в каждой трубке составляло около 0,6 см²/мл.

В качестве положительного контроля (K⁺) использовали шлифованное наждачной бумагой стекло размером 5x0,5 (5 см²), которое помещали в ПВХ трубку, заполненную гепаринизированной кровью. В качестве отрицательного контроля (K⁻) применялись ПВХ трубки, полностью заполненные кровью без изделий.

В дальнейшем, ПВХ трубки, полностью заполненные гепаринизированной кровью, помещались на платформу Haemobile (HaemoScan BV, Гронинген, Нидерланды) и вращались с заданными параметрами: угловым ускорением 720 об/с, угловой скоростью против часовой стрелки 360 об/с, угловым ускорением/замедлением 3600 об/с² 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 минут, в условиях, приближенных к физиологическим, в которых осуществляется движение крови по сосудам у человека в норме [13-15].

В данном модельном эксперименте изучали содержание форменных элементов крови, количество тромбоцитов (PLT) и лейкоцитов (WBC) с помощью метода проточной цитометрии с использованием прибора Mythic 18.

В плазме крови определяли следующие приоритетные показатели, которые были установлены в предыдущих наших исследованиях: фрагмент протромбина F1+2 (F1+2), тромбин-антитромбиновый комплекс III (ТАТ III), бета-тромбоглобулин (β-TG), тромбосан В2 (ТхВ2), белок С3а системы комплемента (С3а) с использованием наборов для иммуноферментного анализа (ИФА) фирмы ELISA Kit Elabscience, США и ВЕКТОР-БЕСТ, Россия, на автоматическом фотометре для микропланшетов «EIX808», США. Коэффициент разбавления плазмы со стандартным разбавителем составлял 1:2 [13-15].

Об активации тромбоцитов судили по показателям содержания бета-тромбоглобулина и тромбосана В2, об активации системы коагуляции крови – по содержанию фрагмента протромбина F1+2 и тромбин-антитромбинового комплекса III.

Состояние системы комплемента оценивали по белку С3а, образующемуся при расщеплении компонента 3 комплемента. Для проведения иммуноферментного анализа цельную кровь предварительно центрифугировали на 10 000 оборотов в минуту на протяжении 15 минут (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 [P₂₅;P₇₅]. Статистически значимыми считали результаты при p<0,05.

Результаты

В опытных группах медицинских изделий №1-13 при инкубации их в течение 20 минут в *in vitro* тест-модели искусственного кровотока не установлено статистически значимых различий в содержании тромбоцитов, лейкоцитов, фрагмента протромбина F1+2, тромбин-антитромбинового комплекса III, бета-тромбоглобулина, тромбосана В2, белка С3а по сравнению с группой отрицательного контроля, что указывает на их высокую гемосовместимость.

При инкубации образца медицинского изделия № 2 в течение 60 минут установлены следующие статистически значимые изменения в крови: снижение количества лейкоцитов на 6,3% ($p>0,001$), увеличение содержания в плазме тромбин-антитромбинового комплекса III ($p>0,001$) и белка С3а ($p>0,001$) – на 7,7% по сравнению с группой отрицательного контроля.

Инкубация образцов медицинских изделий № 7, 9 и 13 в течение 60 минут сопровождалась увеличением значений содержания тромбин-антитромбинового комплекса III на 10,6% ($p>0,001$), 9,4% ($p>0,001$) и 11,8% ($p>0,001$), соответственно и тромбосана В2 на 26,1% ($p<0,001$), 13,0% ($p<0,001$) и 6,2% ($p>0,001$), соответственно, по сравнению с группой отрицательного контроля. Медицинские изделия № 9 и 13 оказывали более выраженное воздействие на активацию тромбоцитов, о чем свидетельствует статистически значимые увеличения уровней бета-тромбоглобулина (маркер активации тромбоцитов) на 5,5% ($p>0,001$) и 11,1% ($p<0,001$) соответственно, а также снижение количества тромбоцитов в об-

разце № 9 на 6,6% ($p>0,001$, табл. 1).

Медицинские изделия № 7 и 9 после 60 минут инкубации по сравнению с группой отрицательного контроля инициировали увеличение содержания в плазме крови белка С3а на 8,2% ($p>0,001$) и 9,0% ($p>0,001$) соответственно, фрагмента протромбина F1+2 на 12,5% ($p<0,001$) и 13,9% ($p<0,001$) соответственно. При инкубации медицинского изделия № 7 статистически значимо снижалось количество лейкоцитов в крови на 6,3% ($p>0,001$).

Изученные показатели в опытных группах медицинских изделий № 1, 3-6, 8 и 10-12 после инкубации в течение 60 минут в *in vitro* тест-модели искусственного кровотока статистически значимо не отличались от показателей группы отрицательного контроля.

При увеличении продолжительности инкубации до 120 минут в группах положительного контроля сохранялись статистически значимые различия по всем изученным морфофункциональным показателям крови по сравнению с группой отрицательного контроля (табл. 2).

Таблица 1 – Морфофункциональные показатели цельной гепаринизированной крови после 60 минут инкубации в тест-модели *in vitro* с медицинскими изделиями № 1-6, Ме [$P_{25}; P_{75}$]

Показатель, единицы измерения	Группы сравнения							
	К ⁻	К ⁺	Медицинские изделия					
			№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6
PLT, 10 ⁹	202,5 [196,0; 208,0]	186,0 [183,0; 192,0]**	199,0 [193,0; 204,0]	197,0 [190,0; 203,0]	201,5 [200,0; 204,0]	201,5 [196,0; 203,0]	200,5 [194,0; 202,0]	199,0 [196,0; 201,0]
WBC, 10 ³	5,55 [5,30; 5,80]	5,10 [5,00; 5,20]*	5,45 [5,30; 5,70]	5,20 [5,10; 5,20]*	5,35 [5,20; 5,70]	5,30 [5,20; 5,70]	5,45 [5,20; 5,60]	5,40 [5,20; 5,70]
F1+2, нг/мл	1510 [1491; 1534]	1861 [1816; 1901]**	1519 [1508; 1525]	1527 [1428; 1599]	1521 [1514; 1571]	1517 [1491; 1595]	1539 [1490; 1580]	1519 [1504; 1554]
TAT III, нг/мл	2823 [2516; 3038]	3211 [3080; 3424]**	2871 [2756; 3102]	3041 [2998; 3208]*	2841 [2598; 3048]	2855 [2578; 3154]	2933 [2640; 3021]	3093 [2602; 3210]
β-TG, нг/мл	2,70 [2,55; 2,85]	3,08 [2,80; 3,10]**	2,70 [2,70; 2,85]	3,00 [2,55; 3,15]	2,70 [2,55; 2,85]	2,85 [2,70; 2,85]	2,70 [2,70; 2,85]	2,85 [2,55; 3,15]
TxB2, нг/мл	216,8 [206,4; 219,2]	283,1 [264,1; 292,6]**	221,6 [214,4; 225,6]	220,8 [206,4; 241,6]	220,0 [205,4; 224,0]	219,9 [206,2; 233,2]	221,7 [203,6; 224,9]	223,3 [203,1; 235,7]
С3а, нг/мл	24,2 [23,8; 26,3]	27,3 [24,8; 27,6]*	24,9 [24,3; 25,6]	26,2 [24,6; 27,2]*	24,4 [23,5; 26,5]	25,9 [23,8; 26,7]	24,9 [23,9; 25,7]	25,9 [23,9; 27,6]

Примечания: * – статистически значимые различия с группой отрицательного контроля (К-) при $p<0,05$; ** – статистически значимые различия с группой отрицательного контроля (К-) при $p<0,001$.

Таблица 2 – Морфофункциональные показатели цельной гепаринизированной крови после 60 минут инкубации в тест-модели *in vitro* с медицинскими изделиями № 7-13, Ме [P₂₅;P₇₅]

Показатель, единицы измерения	Группы сравнения								
	К-	К ⁺	Медицинские изделия						
			№ 7	№ 8	№ 9	№ 10	№ 11	№ 12	№ 13
PLT, 10 ⁹	202,5 [196,0; 208,0]	186,0 [183,0; 192,0]**	193,5 [192,0; 204,0]	200,0 [194,0; 204,0]	189,0 [184,0; 190,0]*	201,5 [193,0; 204,0]	201,5 [192,0; 204,0]	200,0 [193,0; 203,0]	197,5 [189,0; 210,0]
WBC, 10 ³	5,55 [5,30; 5,80]	5,10 [5,00; 5,20]*	5,20 [5,00; 5,30]*	5,45 [5,10; 5,70]	5,25 [5,20; 5,50]	5,50 [5,30; 5,60]	5,50 [5,20; 5,60]	5,40 [5,20; 5,50]	5,40 [5,20; 5,70]
F1+2, нг/мл	1510 [1491; 1534]	1861 [1816; 1901]**	1700 [1677; 1705]**	1527 [1519; 1577]	1721 [1718; 1822]**	1521 [1508; 1525]	1522 [1511; 1571]	1525 [1499; 1600]	1564 [1510; 1650]
TAT III, нг/мл	2823 [2516; 3038]	3211 [3080; 3424]**	3123 [2987; 3240]*	3016 [2708; 3156]	3091 [2899; 3240]*	2920 [2696; 3040]	2860 [2696; 2974]	2989 [2820; 3204]	3157 [2912; 3246]*
β-TG, нг/мл	2,70 [2,55; 2,85]	3,08 [2,80; 3,10]**	2,83 [2,70; 3,15]	2,70 [2,55; 2,85]	2,85 [2,80; 3,15]*	2,75 [2,55; 2,85]	2,75 [2,70; 2,85]	2,85 [2,55; 3,15]	3,00 [2,85; 3,00]**
TxB2, нг/мл	216,8 [206,4; 219,2]	283,1 [264,1; 292,6]**	273,6 [264,5; 287,1]**	219,7 [202,3; 228,2]	245,0 [236,5; 268,7]**	228,8 [211,2; 235,2]	219,2 [206,4; 232,0]	223,2 [209,6; 246,4]	230,4 [223,5; 252,8]*
C3a, нг/мл	24,2 [23,8; 26,3]	27,3 [24,8; 27,6]*	26,2 [25,2; 26,8]*	24,6 [24,4; 25,0]	26,4 [25,5; 26,9]*	25,7 [23,9; 26,5]	24,4 [23,5; 26,7]	25,5 [24,1; 26,1]	24,5 [23,5; 26,1]

Примечания: * – статистически значимые различия с группой отрицательного контроля (К-) при $p < 0,05$; ** – статистически значимые различия с группой отрицательного контроля (К-) при $p < 0,001$.

Инкубация медицинского изделия № 2 в течение 120 минут вызывала более выраженные нарушения морфофункциональных показателей крови по сравнению с инкубацией указанного образца в течение 60 минут. Статистически значимо снижалось количество тромбоцитов и лейкоцитов на 7,0% ($p > 0,001$) и 7,1% ($p < 0,001$) соответственно, возрастали количественные значения фрагмента протромбина F1+2 и тромбин-анти-тромбинового комплекса III на 17,0% ($p < 0,001$) и 7,8% ($p > 0,001$) соответственно, повышалось содержание бета-тромбоглобулина, тромбосана B2 и белка C3a на 3,4% ($p > 0,001$), 12,1% ($p < 0,001$) и 10,7% ($p > 0,001$) соответственно.

Увеличение времени инкубации до 120 минут медицинского изделия № 6 сопровождалось снижением количества тромбоцитов на 6,9% ($p > 0,001$), увеличением содержания в плазме крови бета-тромбоглобулина и тромбосана B2 на 9,1% ($p > 0,001$) и 8,7% ($p < 0,001$) соответственно. Отмечалась активация процессов коагуляции крови: повышалось содержание фрагмента протромбина F1+2 на 8,5% ($p < 0,001$), тромбин-анти-

тромбинового комплекса III на 8,9% ($p > 0,001$) и белка C3a на 10,4% ($p < 0,001$).

Инкубация образцов медицинских изделий № 7, 9 и 13 с гепаринизированной кровью в течение 120 минут инициировало выраженную активацию крови: статистически значимо снижалось количество тромбоцитов и лейкоцитов на 4,6-7,2% ($p < 0,031$) и 5,6% ($p < 0,008$) соответственно, увеличивалось содержание бета-тромбоглобулина и тромбосана B2 на 7,1-8,1% ($p < 0,014$) и 6,2-13,5% ($p < 0,003$) соответственно; активировались процессы коагуляции крови: возрастали количественные значения фрагмента протромбина F1+2, тромбин-анти-тромбинового комплекса III и белка C3a на 8,4-14,0% ($p < 0,013$), 6,3-9,1% ($p < 0,028$) и 9,8-11,8% ($p < 0,004$) соответственно, по сравнению с показателями группы отрицательного контроля (табл. 3).

Выявлены сдвиги морфофункциональных показателей крови при инкубации в течение 120 минут медицинского изделия № 12, ранее не отмеченные после 20 и 60 минут инкубации. Так установлена инициация процессов коагуляции крови, активация тромбоцитов и системы ком-

Таблица 3 – Морфофункциональные показатели цельной гепаринизированной крови после 120 минут инкубации в тест-модели *in vitro* с медицинскими изделиями № 1-6, Ме [P₂₅; P₇₅]

Показатель, единицы измерения	Группы сравнения							
	K ⁻	K ⁺	Медицинские изделия					
			№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6
PLT, 10 ⁹	193,5 [187,0; 199,0]	177,0 [174,0; 183,0]**	190,0 [184,0; 195,0]	182,0 [175,0; 188,0]*	192,5 [191,0; 195,0]	192,5 [187,0; 194,0]	191,5 [185,0; 193,0]	180,0 [177,0; 182,0]*
WBC, 10 ³	5,30 [5,10; 5,60]	4,90 [4,80; 5,00]**	5,29 [5,10; 5,50]	5,00 [4,90; 5,00]*	5,20 [5,00; 5,50]	5,10 [5,00; 5,50]	5,24 [5,00; 5,40]	5,21 [5,00; 5,50]
F1+2, нг/мл	2868 [2833; 2915]	3535 [3450; 3612]**	2885 [2865; 2898]	3358 [3142; 3518]**	2889 [2877; 2985]	2881 [2833; 3031]	2924 [2831; 3002]	3114 [3083; 3186]**
TAT III, нг/мл	5646 [5032; 6076]	6254 [5998; 6539]*	5742 [5512; 6204]	6088 [5996; 6173]*	5682 [5196; 6096]	5710 [5156; 6308]	5866 [5280; 6042]	6152 [5687; 6280]*
β-TG, нг/мл	4,05 [3,83; 4,28]	4,47 [4,20; 4,50]*	4,19 [3,90; 4,30]	4,19 [3,95; 4,65]*	4,09 [3,95; 4,19]	4,19 [3,95; 4,42]	4,19 [4,19; 4,42]	4,42 [3,95; 4,50]*
TxB2, нг/мл	303,5 [289,0; 306,9]	353,9 [330,1; 365,8]**	310,2 [300,2; 315,8]	340,5 [315,8; 345,6]**	308,0 [287,6; 313,6]	307,9 [288,7; 326,5]	310,4 [285,0; 314,9]	330,0 [320,7; 354,1]**
C3a, нг/мл	36,4 [35,7; 39,4]	42,5 [38,7; 43,1]**	37,3 [36,5; 38,4]	40,3 [38,0; 40,8]*	36,6 [35,3; 39,8]	38,8 [35,7; 40,0]	37,3 [35,9; 38,6]	40,2 [39,5; 41,3]**

Примечания: * – статистически значимые различия с группой отрицательного контроля (K-) при p<0,05;
 ** – статистически значимые различия с группой отрицательного контроля (K-) при p<0,001.

плементы: статистически значимо снижалось количество лейкоцитов (на 3,7%, p<0,023), в плазме крови повышались уровни тромбин-антиромбинового комплекса III (на 7,5%, p>0,001), тромбосана B2 (на 8,9%, p<0,001) и белка C3a (на 10,4%, p<0,001) по сравнению с группой отрицательного контроля.

Инкубация образцов медицинских изделий № 1, 3-5 и 8-11 в течение 60 и 120 минут с цельной гепаринизированной кровью в тест-модели *in vitro* искусственного кровотока, по сравнению с группой отрицательного контроля, не вызывала изменений изученных морфофункциональных показателей крови.

Поле инкубации в течение 20 минут в группе положительного контроля по сравнению с группой отрицательного контроля выявлены статистически значимые изменения морфофункциональных показателей: снижение количества тромбоцитов на 7,0% (p=0,002) и лейкоцитов на 7,1% (p<0,001); увеличение содержания бета-тромбоглобулина и тромбосана B2 на 22,2% (p<0,001) и 9,9% (p<0,001) соответственно; по-

вышение содержания в плазме крови фрагмента протромбина F1+2 на 13,5% (p<0,001) и тромбин-антиромбинового комплекса III на 19,6% (p<0,001). Отмечалась активация системы комплемента, о чем можно судить по увеличению уровня белка C3a на 24,5% (p<0,001).

При увеличении продолжительности инкубации до 60 минут в группах положительного контроля установлены более выраженные статистически значимые различия показателей морфофункционального состояния крови по сравнению с группами отрицательного контроля. Изучаемые показатели после инкубации в течение 60 минут, также превосходили аналогичные, полученные после 20 минут инкубации. Статистически значимо снижалось содержание тромбоцитов и лейкоцитов на 8,0% (p<0,001) и 8,1% (p<0,05), соответственно, возрастали количественные значения бета-тромбоглобулина (на 14,0%, p<0,001), тромбосана B2 (на 30,5%, p<0,001), фрагмента протромбина F1+2 (на 23,2%, p<0,001), тромбин-антиромбинового комплекса III (на 13,7%, p<0,001) и белка C3a (на 12,8%, p<0,014, табл. 4).

Таблица 4 – Морфофункциональные показатели цельной гепаринизированной крови после 120 минут инкубации в тест-модели *in vitro* с медицинскими изделиями № 7-13, Ме [P₂₅;P₇₅]

Показатель, единицы измерения	Группы сравнения								
	K ⁻	K ⁺	Медицинские изделия						
			№ 7	№ 8	№ 9	№ 10	№ 11	№ 12	№ 13
PLT, 10 ⁹	193,5 [187,0; 199,0]	177,0 [174,0; 183,0]**	184,0 [182,0; 185,0]*	191,0 [185,0; 195,0]	180,0 [175,0; 181,0]*	192,5 [184,0; 195,0]	192,5 [183,0; 195,0]	191,0 [184,0; 194,0]	179,5 [171,0; 188,0]*
WBC, 10 ³	5,30 [5,10; 5,60]	4,90 [4,80; 5,00]**	5,00 [4,80; 5,10]*	5,27 [4,90; 5,50]	5,07 [5,00; 5,20]	5,28 [5,10; 5,40]	5,25 [5,00; 5,40]	5,10 [5,00; 5,10]*	5,00 [4,90; 5,10]*
F1+2, нг/мл	2868 [2833; 2915]	3535 [3450; 3612]**	3229 [3186; 3240]**	2901 [2886; 2996]	3270 [3264; 3462]**	2890 [2865; 2898]	2891 [2871; 2985]	2897 [2848; 3040]	3111 [3005; 3284]*
TAT III, нг/мл	5646 [5032; 6076]	6254 [5998; 6539]*	6004 [5887; 6221]*	5761 [5172; 6028]	6083 [5962; 6225]*	5840 [5392; 6080]	5720 [5392; 5948]	6072 [5877; 6254]*	6162 [5889; 6224]*
β-TG, нг/мл	4,05 [3,83; 4,28]	4,47 [4,20; 4,50]*	4,38 [4,19; 4,70]*	4,19 [3,95; 4,19]	4,34 [4,20; 4,42]*	4,19 [3,95; 4,34]	4,19 [3,95; 4,42]	4,30 [3,80; 4,65]	4,34 [4,10; 4,50]*
TxB2, нг/мл	303,5 [289,0; 306,9]	353,9 [330,1; 365,8]**	344,6 [321,1; 365,8]**	307,5 [283,2; 319,4]	338,3 [326,9; 357,3]**	320,3 [295,7; 329,3]	306,9 [289,0; 324,8]	330,8 [320,3; 345,0]**	322,6 [312,9; 353,9]*
C3a, нг/мл	36,4 [35,7; 39,4]	42,5 [38,7; 43,1]**	40,6 [40,2; 41,3]**	36,9 [36,5; 37,5]	40,7 [40,2; 41,2]**	38,6 [35,8; 39,8]	36,7 [35,3; 40,0]	40,2 [39,9; 41,3]**	40,0 [38,8; 40,8]*

Примечания: * – статистически значимые различия с группой отрицательного контроля (K-) при p<0,05; ** – статистически значимые различия с группой отрицательного контроля (K-) при p<0,001.

Обсуждение

Все изученные образцы медицинских изделий после инкубации в течение 20 минут обладали высокой гемосовместимостью. При увеличении времени инкубации до 120 минут совместимость с кровью шовного материала, вентрикулярного катетера, внутриматочной спирали, хирургической сетки, офтальмологических ножей и иглы снижалась.

После 60 и 120 минут инкубации: шовный материал, внутриматочная спираль и хирургическая сетка инициировали активацию форменных элементов крови, тромбоцитов, системы комплемента и процессов коагуляции. При этом сдвиги изучаемых морфофункциональных показателей, отражающие эти процессы, были выражены в более значительной степени после 120 минут инкубации по сравнению с инкубацией на протяжении 60 минут.

Вентрикулярный катетер, офтальмологические ножи и игла оказывали прямое воздействие на показатели гемостаза только после 120 минут инкубации.

Показатели крови в опытных группах медицинских изделий, имеющих постоянный контакт с внутренней средой организма: № 1 – сосудистый протез, № 3 – эндопротез коленного сустава, № 4 – эндопротез коленного сустава, № 5 – коронарный стент, № 8 – интраокулярная линза, № 10 – клапан сердца и № 11 – фиксатор-корректор позвоночника после инкубации в течение 60 и 120 минут статистически значимо не отличались от значений показателей группы отрицательного контроля, что обуславливает их высокую гемосовместимость вне зависимости от времени инкубации в *in vitro* тест-модели искусственного кровотока.

Заключение

При инкубации в системе искусственного кровотока в течение 20 минут все изученные образцы: сосудистый протез, шовный материал, эндопротез коленного сустава, коронарный стент, вентрикулярный катетер, внутриматочная спираль, интраокулярная линза, хирургическая сетка, клапан сердца, фиксатор-корректор по-

звоночника, офтальмологические ножи и игла по всем изученным показателям не приводили к статистически значимым изменениям показателей крови, что указывает на их высокую гемосовместимость.

При инкубации в течение 60 минут образцы шовного материала, внутриматочной спирали и хирургической сетки инициировали активацию тромбоцитов, системы комплемента и процессов коагуляции, а при увеличении продолжительности инкубации до 120 минут приводили к еще более выраженному нарушению процессов гемостаза.

Вентрикулярный катетер, офтальмологические ножи и игла, имеют кратковременный контакт с внутренней средой пациентов, оказывали прямое воздействие на показатели свертывающей системы и форменные элементы крови только при инкубации в тест-модели на протяжении 120 минут.

Сосудистый протез, эндопротез коленного сустава, коронарный стент, интраокулярные линзы, клапан сердца и фиксатор-корректор позвоночника, являются изделиями медицинского назначения, имеющими постоянный контакт с внутренней средой пациентов, не влияли на показатели крови, что обуславливает их высокую гемосовместимость вне зависимости от времени инкубации в *in vitro* тест-модели искусственного кровотока.

Источники финансирования. 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).

The sources of funding. The study was carried out within the framework of the task 04.08. “Develop a method for assessing the *in vitro* hemocompatibility of medical devices based on a test model of artificial blood flow” of the State Scientific and Technical Program “Scientific and Technical Support for the Quality and Availability of Medical Services” for 2021-2025, subprogram “Safety of the Human Environment” (state registration number 20220371 dated March 28, 2022).

Литература

- ISO 10993-4:2017. Biological evaluation of medical devices – Part 4: Selection of tests for interactions with blood. Geneva, 2017. 69 p.
- Blok, S. L. J. The optimal incubation time for *in vitro* hemocompatibility testing: Assessment using polymer reference materials under pulsatile flow with physiological wall shear stress conditions / S. L. J. Blok, W. van Oeveren, G. E. Engels // Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials. 2019 Oct. Vol. 107, № 7. P. 2335–2342. DOI: 10.1002/jbm.b.34326
- Engels, G. E. *In vitro* blood flow model with physiological wall shear stress for hemocompatibility testing—An example of coronary stent testing / G. E. Engels, S. L. J. Blok, W. van Oeveren // Biointerphases. 2016. Vol. 11, № 3. Art. 031004.
- Оценка биологической безопасности медицинских изделий (аналитический обзор) / В. И. Севастьянов, Н. В. Перова, Е. В. Арзуманянц, Н. М. Перова // Перспективные материалы. 2024. № 4. С. 17–30.
- Product evaluation: blood compatibility studies / A. Bhatt, R. Ramakrishnan, R. Raju [et al.] // Biomedical product and materials evaluation / ed. P. V. Mohanan. Sawston, 2022. P. 435–459. DOI: 10.1016/B978-0-12-823966-7.00022-0
- Hemocompatibility testing of blood-contacting implants in a flow loop model mimicking human blood flow / A. Link, G. Cattaneo, E. Brynda [et al.] // Journal of visualized experiments. 2020. Vol. 157. DOI: 10.3791/60610
- Jaffer, I. H. The blood compatibility challenge. Part 1: blood-contacting medical devices: the scope of the problem / I. H. Jaffer, J. I. Weitz // Acta biomaterialia. 2019 Aug. Vol. 94. P. 2–10.
- Методы гигиенической оценки медицинских изделий : инструкция по применению № 020-1118 : утв. Гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь 23.04.2019 г. / разработ.: И. И. Илюкова, С. Ю. Петрова, Т. Н. Гомолко, О. А. Борис, М. В. Анисович, В. А. Грынчак. Минск, 2019. 56 с.
- Braune, S. Developing standard and test protocols for testing the hemocompatibility of biomaterials / S. Braune, A. Lendlein, F. Jung // Hemocompatibility of biomaterials for clinical applications: blood - biomaterials interaction / ed. C. Siedlecki. Duxford, United Kingdom : United Kingdom Woodhead Publishing, 2018. P. 51–76. DOI: 10.1016/B978-0-08-100497-5.0000
- Blood-contacting biomaterials: *in vitro* evaluation of the hemocompatibility / M. Weber, H. Steinle, S. Golombek [et al.] // Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. 2018 Jul. Vol. 6. P. 99. DOI: 10.3389/fbioe.2018.00099
- Mohan, C. C. *In vitro* hemocompatibility and vascular endothelial cell functionality on titania nanostructures under static and dynamic conditions for improved coronary stenting applications / C. C. Mohan, K. P. Chennazhi, D. Menon // Acta biomaterialia. 2013 Dec. Vol. 9, № 12. P. 9568–9577. DOI: 10.1016/j.actbio.2013.08.023
- Use of simple and complex *in vitro* models for multiparameter characterization of human blood-material/device interactions / K. Munch, M. F. Wolf, P. Gruffaz [et al.] // Journal of biomaterials science. Polymer edition. 2000. Vol. 11, № 11. P. 1147–1163. DOI: 10.1163/156856200744246
- Лаппо, Л. Г. Разработка динамической *in vitro* тест-модели искусственного кровотока для оценки гемосовместимости медицинских изделий / Л. Г. Лаппо, С. И. Сычик, В. А. Грынчак // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / редкол.: С. И. Сычик (гл. ред.) [и др.]. Гомель : Редакция газеты «Гомельская праўда», 2024. Вып. 34. С. 237–245.
- Лаппо, Л. Г. Использование цельной консервированной

крови для оценки гемосовместимости медицинских изделий in vitro / Л. Г. Лаппо, С. И. Сычик, В. А. Грынчак // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / редкол.: С. И. Сычик (гл. ред.) [и др.]. Гомель : Редакция газеты «Гомельская праўда», 2024. Вып. 34. С. 246–253.

15. Лаппо, Л. Г. Динамическая тест-модель для оценки гемо-

совместимости медицинских изделий / Л. Г. Лаппо, С. И. Сычик, В. А. Грынчак // Здоровье и окружающая среда : сб. материалов междунар. науч.-практ. конф., Минск, 5-6 дек. 2024 г. / редкол.: С. И. Сычик (гл. ред.) [и др.]. Гомель : Редакция газеты «Гомельская праўда», 2024. С. 248–252.

Поступила 06.02.2025 г.

Принята в печать 14.04.2025 г.

References

1. ISO 10993-4:2017. Biological evaluation of medical devices – Part 4: Selection of tests for interactions with blood. Geneva; 2017. 69 p.
2. Blok SLJ, van Oeveren W, Engels GE. The optimal incubation time for in vitro hemocompatibility testing: Assessment using polymer reference materials under pulsatile flow with physiological wall shear stress conditions. Journal Biomedical Materials Research Part B Applied Biomaterials. 2019 Oct;107(7):2335-2342. doi: 10.1002/jbm.b.34326
3. Engels GE, Blok SLJ, van Oeveren W. In vitro blood flow model with physiological wall shear stress for hemocompatibility testing-An example of coronary stent testing. Biointerphases. 2016 Sep;11(3):031004. doi: 10.1116/1.4958979
4. Sevastyanov VI, Perova NV, Arzumanyants EV, Perova NM. Biosafety assessment of medical devices (analytical review). Perspektivnye Materialy. 2024;(4):17-30. (In Russ.)
5. Bhatt A, Ramakrishnan R, Raju R, R. Geevarghese, P. Lekshmi. Product evaluation: blood compatibility studies. In: Mohanan PV, ed. Biomedical product and materials evaluation. Sawston; 2022. P. 435-459. doi: 10.1016/B978-0-12-823966-7.00022-0
6. Link A, Cattaneo G, Brynda E, T. Riedel, J. Kucerova, C. Schlensak, et al. Hemocompatibility testing of blood-contacting implants in a flow loop model mimicking human blood flow. Journal Visualized Experiments. 2020 Mar;157. doi: 10.3791/60610
7. Jaffer IH, Weitz JI. The blood compatibility challenge. Part 1: blood-contacting medical devices: the scope of the problem. Acta Biomaterialia. 2019 Aug;94:2-10. doi: 10.1016/j.actbio.2019.06.021
8. Il'yukova II, Petrova SYu, Gomolko TN, Boris OA, Anisovich MV, Grynchak VA, razrab. Methods of hygienic evaluation of medical devices: instruktsiya po primeneniyu № 020-1118: utv GI gos sanitarn vrachom Resp Belarus' 23.04.2019 g. Minsk, RB; 2019. 56 p. (In Russ.)
9. Braune S, Lendlein A, Jung F. Developing standard and test protocols for testing the hemocompatibility of biomaterials. Siedlecki C, ed. In: Hemocompatibility of biomaterials for clinical applications: blood - biomaterials interaction. Duxford, United Kingdom: United Kingdom Woodhead Publishing; 2018. P. 51-76. doi: 10.1016/B978-0-08-100497-5.0000
10. Weber M, Steinle H, Golombek S, Hann L, Schlensak C, Wendel HP, et al. Blood-contacting biomaterials: in vitro evaluation of the hemocompatibility. Frontiers Bioengineering Biotechnology. 2018 Jul;6:99. doi: 10.3389/fbioe.2018.00099
11. Mohan CC, Chennazhi KP, Menon D. In vitro hemocompatibility and vascular endothelial cell functionality on titania nanostructures under static and dynamic conditions for improved coronary stenting applications. Acta Biomaterialia. 2013 Dec;9(12):9568-9577. doi: 10.1016/j.actbio.2013.08.023
12. Munch K, Wolf MF, Gruffaz P, Ottenwaelter C, Bergan M, Schroeder P, et al. Use of simple and complex in vitro models for multiparameter characterization of human blood-material/device interactions. Journal Biomaterials Science Polymer Edition. 2000;11(11):1147-1163. doi: 10.1163/156856200744246
13. Lappo LG, Sychik SI, Grynchak VA. Development of a dynamic in vitro test model of artificial blood flow to assess hemocompatibility of medical devices. V: Sychik SI, red. Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda: sb nauch tr. Gomeľ, RB: Redaktsiya gazety «Gomeľ'skaya praŭda»; 2024. Vyp 34. P. 237-245. (In Russ.)
14. Lappo LG, Sychik SI, Grynchak VA. Use of whole conserved blood for in vitro evaluation of hemocompatibility of medical devices. V: Sychik SI, red. Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda: sb nauch tr. Gomeľ, RB: Redaktsiya gazety «Gomeľ'skaya praŭda»; 2024. Vyp 34. P. 246-253. (In Russ.)
15. Lappo LG, Sychik SI, Grynchak VA. A dynamic test model for evaluating the hemocompatibility of medical devices. V: Sychik SI, red. Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda: sb materialov mezhdunar nauch-prakt konf, Minsk, 5-6 dek 2024 g. Gomeľ, RB: Redaktsiya gazety «Gomeľ'skaya praŭda»; 2024. P. 248-252. (In Russ.)

Submitted 06.02.2025

Accepted 14.04.2025

Сведения об авторах:

Лаппо Лидия Геннадьевна – научный сотрудник лаборатории профилактической и экологической токсикологии Научно-исследовательского института гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии», ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», <https://orcid.org/0009-0009-0312-3982>, e-mail: lida_lappo@bk.ru;

В.А. Грынчак – к.м.н., зав. лабораторией прикладной токсикологии и безопасности изделий медицинского назначения Научно-исследовательского института гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии», ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», <https://orcid.org/0000-0002-4119-1793>;

СИ. Сычик – к.м.н., доцент, директор «Научно-исследовательского института гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии», ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», <https://orcid.org/0000-0002-5493-9799>.

Information about authors:

Lidziya G. Lappo – researcher, laboratory of preventive and environmental toxicology Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology, Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, <https://orcid.org/0009-0009-0312-3982>, e-mail: lida_lappo@bk.ru;

V.A. Hrynychak – Candidate of Medical Sciences, head of the laboratory of applied toxicology and safety of medical products, Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology, Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, <https://orcid.org/0000-0002-4119-1793>;

S.I. Sychik – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Director Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology, Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, <https://orcid.org/0000-0002-5493-9799>.