

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 615.46/47:612.1-021.29

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-2-169-176>

Поступила в редакцию 18.03.2024

Received 18.03.2024

Л. Г. Лаппо, С. И. Сычик, В. А. Грынчак

Научно-практический центр гигиены, Минск, Республика Беларусь

ОПТИМАЛЬНЫЕ УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ ОБРАЗЦОВ КРОВИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ГЕМОСОВМЕСТИМОСТИ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ *IN VITRO*

Аннотация. Цель работы – оптимизация и стандартизация условий хранения цельной гепаринизированной крови человека до ее запуска в динамические *in vitro* тест-системы искусственного кровотока для оценки гемосовместимости медицинских изделий.

Для проведения исследования забор крови у доноров осуществлялся в объеме 150 мл с использованием иглы-бабочки с лuer-адаптером, катетера и шприца, заполненного гепарином (1,5 МЕ/мл). В дальнейшем гепаринизированную кровь переносили в пробирки и выдерживали в термостате при температурах 20, 25, 30 и 37 °C на протяжении 40, 50 и 60 мин, моделируя комнатную температуру и температуру тела человека. В качестве контрольного образца использовали цельную кровь, полученную сразу после ее забора у доноров, с добавлением гепарина. Для определения влияния времени и температуры хранения крови на ее активацию был изучен ряд гематологических и иммуноферментных показателей.

Хранение цельной крови при комнатной температуре инициировало активацию тромбоцитов и коагуляционных механизмов через 60 мин. Влияние повышенных температур 30 и 37 °C характеризовалось статистически значимым увеличением таких показателей, как бета-тромбоглобулин (в 2,2–2,3 раза), тромбоксан В2 (в 2,0–2,1 раза), протромбин F1+2 (в 1,6–1,8 раза) и тромбин-антитромбиновый комплекс III (в 1,8–2,0 раза), уже через 40 мин хранения.

Экспериментально установлено, что для оценки гемосовместимости медицинских изделий с оптимальными условиями хранения цельной гепаринизированной крови человека являются время хранения не более 50 мин и комнатная температура 20–25 °C. Полученные данные будут способствовать повышению надежности оценки совместимости медицинских изделий с кровью и, как следствие, снижению риска развития неблагоприятных последствий для пациентов.

Ключевые слова: гемосовместимость, условия хранения, медицинские изделия, маркеры коагуляции, активация тромбоцитов, *in vitro* тест-системы, кровь человека, оценка безопасности

Для цитирования: Лаппо, Л. Г. Оптимальные условия хранения образцов крови для оценки гемосовместимости медицинских изделий *in vitro* / Л. Г. Лаппо, С. И. Сычик, В. А. Грынчак // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 169–176. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-2-169-176>

Lidziya G. Lappo, Sergey I. Sychik, Vitali A. Hrynchak

Scientific and Practical Center of Hygiene, Minsk, Republic of Belarus

OPTIMAL CONDITIONS FOR STORING BLOOD SAMPLES FOR ASSESSING THE HEMOCOMPATIBILITY OF MEDICAL DEVICES *IN VITRO*

Abstract. The purpose of the work is to establish optimal storage conditions for heparinized human whole blood before launching it into dynamic *in vitro* test systems of artificial blood flow to assess the hemocompatibility of medical devices.

To conduct the study, blood was collected from donors in a volume of 150 ml using a butterfly needle with a luer-adaptor, a catheter and a syringe filled with heparin (1.5 IU/ml). Subsequently, heparinized blood was transferred into test tubes and kept in a thermostat at temperatures of 20, 25, 30 and 37 °C for 40, 50 and 60 minutes, simulating room temperature and human body temperature. As a control sample, solid blood obtained immediately after its fence in donors was used, with the addition of heparin. To study the effect of time and temperature of blood storage on its activation, a number of hematological and immunoenzyme parameters were studied.

Storing whole blood at room temperature initiated activation of platelets and coagulation mechanisms within 60 minutes. The effect of elevated temperatures of 30 and 37 °C was characterized by a statistically significant increase in the content of indicators such as beta-thromboglobulin (by 2.2–2.3 times), thromboxane B2 (by 2.0–2.1 times), prothrombin F1+2 (by 1.6–1.8 times) and thrombin-antithrombin complex III (by 1.8–2.0 times) after 40 minutes of storage.

It was experimentally established that to assess the hem-proposal of medical products with optimal storage conditions for solid heparinized blood of a person is a storage time of not more than 50 minutes and room temperature of 20–25 °C. The data

obtained will help improve the reliability of assessing the blood compatibility of medical devices and, as a result, reduce the risk of adverse consequences for patients.

Keywords: hemocompatibility, storage conditions, medical devices, coagulation markers, platelet activation, *in vitro* test-systems, human blood, safety assessment

For citation: Lappo L. G., Sychik S. I., Hrynychak V. A. Optimal conditions for storing blood samples for assessing the hemocompatibility of medical devices *in vitro*. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk* = *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2025, vol. 22, no. 2, pp. 169–176 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-2-169-176>

Введение. Для повышения качества оказания медицинской помощи пациентам широко внедряются новые материалы и изделия медицинского назначения, взаимодействующие с внутренней средой организма человека. Такие изделия должны быть изучены по показателям гемосовместимости, чтобы снизить риск развития неблагоприятных последствий для пациентов. Прямой контакт медицинского изделия с кровью приводит к активации тромбоцитов, лейкоцитов, систем свертывания и комплемента [1–5]. При сборе и хранении крови для изучения гемосовместимости медицинских изделий *in vitro* активируются эти же необратимые механизмы, что может привести к ложноотрицательным или ложноположительным результатам оценки [6–9].

Согласно литературным данным, для изучения гемосовместимости медицинских изделий *in vitro* условия антикоагуляции и моделирования должны быть максимально приближены к клиническому применению изделий. В связи с этим исследование должно быть проведено с гепаринизированной цельной кровью человека в динамических *in vitro* тест-системах [1, 6, 10–13]. Согласно результатам исследований ряда авторов, тесты по оценке гемосовместимости медицинских изделий следует начинать в течение 4 ч после забора крови, а предпочтительно – в первые 2 ч [2, 6, 14]. Другими исследователями показана стабильность биомаркеров цельной крови при хранении ее 4 ч при комнатной температуре и активация компонентов крови при увеличении температуры хранения [4, 15, 16]. Кроме того, установлено, что хранение цельной крови при комнатной температуре снижает связывание тромбоцитов с коллагеном через 4 ч и повышает активность тромбоцитов уже через 1 ч [11]. Во всех проведенных ранее исследованиях по изучению стабильности крови диапазон колебаний комнатной температуры или не уточняется, или он составляет от 19 до 26 °C [5, 11, 17–20].

Таким образом, на начальном этапе для оценки гемосовместимости медицинских изделий необходимо стандартизировать условия хранения цельной гепаринизированной крови с указанием более точных температурно-временных диапазонов до запуска ее в динамические *in vitro* тест-системы искусственного кровотока.

Цель работы – установить оптимальные условия хранения цельной гепаринизированной крови человека до запуска в динамические *in vitro* тест-системы искусственного кровотока для оценки гемосовместимости медицинских изделий.

Материалы и методы исследования. Для проведения экспериментального исследования было отобрано 5 доноров (возраст 21–32 года, соотношение женщин и мужчин 3 : 2). Предварительно было получено письменное согласие на забор крови у каждого донора. Проведение исследований было одобрено комиссией по биоэтике Республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены» от 29.03.2022 (протокол № 2). Все доноры были здоровы и не принимали никаких лекарственных средств последние 14 дней до забора крови. Перед началом эксперимента кровь из пальца доноров исследовали на соответствие нормальным показателям с помощью гематологического автоматического анализатора Mythic 18 (Orphee Geneva, Швейцария).

Забор крови для эксперимента осуществляли в локтевом сгибе из центрального сосуда в объеме 150 мл от каждого донора, используя стерильное устройство для забора крови, а именно иглу-бабочку с луер-адаптер размером 21G × 3/4 (Nipro Corporation, Бельгия), и катетер, который соединяли со шприцем (ОАО «Медпласт», Республика Беларусь), заранее заполненный раствором гепарина в концентрации 15 МЕ/мл (РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь). Оттягивая поршень, медленно заполняли кровью шприц, избегая образования чрезмерного вакуума. В дальнейшем гепаринизированную кровь переносили в пробирки (ООО «МиниМед», Россия)

и выдерживали в термостате электрическом суховоздушном ТС-1/80 (ОАО «Смоленское СКТБ СПУ», Россия) при температурах 20, 25, 30 и 37 °C на протяжении 40, 50 и 60 мин, моделируя комнатную температуру и температуру тела человека. В качестве контроля использовали цельную кровь, полученную сразу после забора у доноров, с гепарином. Полученную от 5 доноров кровь исследовали параллельно в двух экспериментальных группах по 10 пробирок с гепаринизированной кровью.

Для оценки влияния времени и температуры хранения крови на активацию форменных элементов методом проточной цитометрии с использованием Mythic 18 был изучен ряд показателей, таких как количество тромбоцитов (PLT), лейкоцитов (WBC), эритроцитов (RBC), гемоглобина (HGB) и средний объем тромбоцитов (MPV). С помощью ИФА-наборов ELISA Kit Elabscience (США) и автоматического фотометра для микропланшетов Elx808 (США) в плазме крови (коэффициент разбавления плазмы со стандартным разбавителем составил 1 : 2) оценивали коагуляцию крови, определяя содержание фрагмента протромбина F1+2 (F1+2) и тромбин-анти-тромбинового комплекса III (TAT III). Активацию тромбоцитов изучали по содержанию бета-тромбоглобулина (β -TG) и тромбосана B2 (TxB2), влияние условий хранения на систему комплемента – по таким показателям, как фактор активации В (Bb) и белки расщепления компонентов C3 (C3a) и C5 (C5a). Для проведения иммуноферментного анализа цельную кровь предварительно центрифугировали при 3 000 оборотов в минуту на протяжении 10 мин (центрифуга медицинская лабораторная Armed 80-2S, Россия).

Полученные в экспериментах данные подвергали статистической обработке непараметрического анализа (*U*-критерий Манна–Уитни) с использованием компьютерных программ STATISTICA 13.0, MS Excel и представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [P_{25} ; P_{75}].

Результаты и их обсуждение. При изучении стабильности цельной гепаринизированной крови при комнатной температуре статистически значимых различий через 40 и 50 мин хранения не установлено. Все изученные гематологические и иммуноферментные показатели оставались на уровне значений контрольной группы. Однако через 60 мин хранения при 20 и 25 °C выявлена активация тромбоцитов. Так, концентрация бета-тромбоглобулина повысилась в 1,2 раза ($p < 0,007$) при 20 °C и в 1,5 раза ($p < 0,001$) при увеличении температуры хранения до 25 °C. Содержание тромбосана B2 также статистически значимо увеличилось (в 1,3 раза ($p < 0,001$) и 1,5 раза ($p < 0,001$) при температурах хранения 20 и 25 °C соответственно) на фоне отсутствия изменения содержания тромбоцитов в крови и их среднего объема. Со стороны активации коагуляционных процессов выявлено увеличение концентрации в плазме гепаринизированной крови фрагмента протромбина F1+2 в 1,3 раза ($p < 0,001$) и тромбин-анти-тромбинового комплекса III в 1,3 раза ($p < 0,01$) при температуре хранения 25 °C при сравнении с показателями, полученными сразу после забора крови. Через 60 мин хранения при 20 °C уровни фрагмента протромбина F1+2 и тромбин-анти-тромбинового комплекса III статистически значимо не изменялись (табл. 1).

Количество лейкоцитов, эритроцитов и гемоглобина на протяжении всего эксперимента при хранении при комнатной температуре не отличалось от контрольных значений. Также не выявлено изменения содержания показателей активации системы комплемента цельной гепаринизированной крови (фактора активации В, белков расщепления компонентов C3 и C5) через 60 мин хранения при 20 и 25 °C.

При увеличении температуры хранения крови до 37 °C уже через 40 мин уровни бета-тромбоглобулина и тромбосана B2 увеличились в 2,3 и 2,1 раза при $p < 0,001$ и продолжили свой рост до 2,6 и 2,9 раза соответственно при дальнейшем хранении крови в течение 60 мин. Инициация образования тромбов проявлялась статистически значимым повышением содержания фрагмента протромбина F1+2 – в 1,8 раза ($p < 0,001$) через 40 мин, в 2,0 раза ($p < 0,001$) через 50 мин и в 2,2 раза ($p < 0,001$) через 60 мин хранения, а также увеличением в 2,0–2,5 раза ($p < 0,001$) тромбин-анти-тромбинового комплекса III по сравнению с контрольными значениями.

Снижение температуры хранения гепаринизированной крови до 30 °C характеризовалось менее выраженными изменениями функций тромбоцитов и коагуляции, чем в крови, хранящейся

Т а б л и ц а 1. Морфофункциональные показатели цельной гепаринизированной крови при комнатной температуре на протяжении 60 мин хранения, Me [P₂₅; P₇₅]
 T a b l e 1. Morphofunctional indicators of heparinized whole blood at room temperature during 60 minutes of storage, Me [P₂₅; P₇₅]

Показатель	Группа сравнения							
	0 мин (контроль)	40 мин		50 мин		60 мин		
		20 °С	25 °С	20 °С	25 °С	20 °С	25 °С	
PLT, ×10 ³	216,5 [203,0; 227,0]	215,5 [199,0; 226,0]	209,5 [189,0; 226,0]	221,5 [209,0; 229,0]	214,0 [205,0; 226,0]	206,0 [189,0; 222,0]	202,0 [183,0; 211,0]	
MPV, фл	9,2 [9,1; 9,5]	9,2 [9,0; 9,5]	9,1 [9,0; 9,2]	9,2 [9,2; 9,5]	9,2 [8,9; 9,5]	9,3 [9,1; 9,4]	9,3 [9,0; 9,5]	
HGB, г/л	130,0 [129,0; 133,0]	134,0 [130,0; 144,0]	132,5 [130,0; 136,0]	134,0 [129,0; 140,0]	132,0 [129,0; 139,0]	138,5 [130,0; 140,0]	136,0 [129,0; 148,0]	
WBC, ×10 ³	6,0 [5,0; 6,3]	6,0 [5,6; 6,1]	5,8 [5,9; 6,1]	6,1 [5,0; 6,5]	6,0 [5,1; 6,2]	5,7 [5,0; 5,9]	5,8 [5,0; 6,2]	
RBC, ×10 ¹²	4,9 [4,8; 5,1]	5,0 [4,8; 5,1]	5,0 [4,8; 5,1]	5,0 [4,8; 5,0]	4,9 [4,7; 5,0]	4,9 [4,8; 5,0]	5,0 [4,8; 5,1]	
F1+2, нг/мл	987,5 [698,0; 112,0]	992,0 [887,0; 1246,0]	1089,5 [787,0; 1356,0]	1106,0 [787,0; 1245,0]	1153,5 [854,0; 1245,0]	1084,5 [955,0; 1210,0]	1280,5 [1113,0; 1645,0]*	
TAT III, нг/мл	1022,0 [453,0; 1236,0]	1114,0 [798,0; 1401,0]	1143,0 [987,0; 1447,0]	1108,5 [896,0; 1487,0]	1227,0 [798,0; 1460,0]	1112,5 [798,0; 1600,0]	1366,0 [1121,0; 1780,0]***	
β-TG, нг/мл	1,5 [1,2; 1,7]	1,6 [1,3; 1,8]	1,7 [1,4; 1,8]	1,7 [1,4; 1,8]	1,8 [1,5; 1,9]	1,8 [1,7; 2,0]**	2,2 [1,8; 2,5]*	
TxB2, нг/мл	10,3 [9,1; 11,2]	11,4 [9,3; 11,6]	11,9 [8,9; 12,6]	11,9 [9,1; 13,2]	12,4 [9,7; 12,9]	13,4 [13,2; 15,1]*	15,8 [13,6; 18,4]*	
C3a, нг/мл	15,5 [14,8; 17,6]	16,7 [14,9; 20,3]	16,7 [15,3; 18,7]	18,3 [17,6; 21,6]	17,6 [15,2; 19,5]	19,1 [17,1; 20,3]	18,4 [17,5; 19,8]	
C5a, нг/мл	548,0 [523,0; 737,0]	631,5 [523,0; 739,0]	701,0 [526,0; 744,0]	739,0 [703,0; 888,0]	702,5 [536,0; 737,0]	684,5 [506,0; 805,0]	786,5 [503,0; 849,0]	
Bb, нг/мл	14,4 [13,7; 15,6]	14,1 [13,0; 15,0]	14,9 [14,5; 15,6]	15,1 [14,0; 15,6]	14,8 [13,7; 15,7]	15,0 [14,5; 15,7]	14,3 [13,4; 15,0]	

П р и м е ч а н и е. Статистически значимые различия с контролем: * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,007$; *** – $p < 0,01$.

Т а б л и ц а 2. Морфофункциональные показатели целой гепаринизированной крови при 30 и 37 °С на протяжении 60 мин хранения, Me [P₂₅; P₇₅]
Т а б л и ц а 2. Morphofunctional indicators of heparinized whole blood at 30 and 37 °C during 60 minutes of storage, Me [P₂₅; P₇₅]

Показатель	Группа сравнения								
	0 мин (контроль)	40 мин			50 мин			60 мин	
		30 °С	37 °С	37 °С	30 °С	37 °С	37 °С	30 °С	37 °С
PLT, ×10 ³	216,5 [203,0; 227,0]	220,0 [206,0; 230,0]	224,5 [199,0; 230,0]	224,5 [199,0; 230,0]	207,0 [188,0; 228,0]	218,5 [203,0; 221,0]	218,5 [203,0; 221,0]	226,0 [196,0; 231,0]	212,5 [205,0; 223,0]
MPV, фл	9,2 [9,1; 9,5]	9,2 [9,0; 9,5]	9,3 [8,9; 9,7]	9,3 [8,9; 9,7]	9,3 [9,0; 9,5]	9,5 [9,0; 9,6]	9,5 [9,0; 9,6]	9,1 [9,0; 9,3]	9,2 [9,0; 9,5]
HGB, г/л	130,0 [129,0; 133,0]	128,5 [128,0; 136,0]	135,0 [132,0; 136,0]	135,0 [132,0; 136,0]	131,0 [130,0; 139,0]	132,0 [130,0; 140,0]	132,0 [130,0; 140,0]	141,0 [132,0; 147,0]	131,0 [128,0; 147,0]
WBC, ×10 ³	6,0 [5,0; 6,3]	5,6 [5,0; 6,2]	5,9 [5,6; 6,2]	5,9 [5,6; 6,2]	6,0 [5,1; 6,2]	6,4 [6,1; 6,5]	6,4 [6,1; 6,5]	6,0 [5,8; 6,2]	5,7 [4,8; 6,2]
RBC, ×10 ¹²	4,9 [4,8; 5,1]	4,9 [4,8; 5,0]	5,0 [4,7; 5,1]	5,0 [4,7; 5,1]	5,0 [4,8; 5,0]	5,1 [5,0; 5,2]	5,1 [5,0; 5,2]	4,9 [4,8; 5,0]	5,0 [4,8; 5,1]
F1+2, нг/мл	987,5 [698,0; 112,0]	1625,5 [1201,0; 1879,0]*	1798,0 [1689,0; 2430,0]*	1798,0 [1689,0; 2430,0]*	1883,5 [1781,0; 2501,0]*	1987,0 [1874,0; 2630,0]*	1987,0 [1874,0; 2630,0]*	2038,5 [1978,0; 2645,0]*	2128,0 [2046,0; 2730,0]*
TAT III, нг/мл	1022,0 [453,0; 236,0]	1846,0 [1544,0; 1998,0]*	2077,0 [1987,0; 2564,0]*	2077,0 [1987,0; 2564,0]*	2001,5 [1789,0; 2597,0]*	2455,5 [1987,0; 2987,0]*	2455,5 [1987,0; 2987,0]*	2457,5 [1879,0; 2798,0]*	2546,5 [2114,0; 3047,0]*
β-TG, нг/мл	1,5 [1,2; 1,7]	3,2 [2,7; 3,5]*	3,4 [2,8; 4,0]*	3,4 [2,8; 4,0]*	3,6 [3,2; 3,7]*	3,7 [3,2; 3,9]*	3,7 [3,2; 3,9]*	3,7 [3,2; 4,2]*	3,8 [3,5; 4,3]*
TxB2, нг/мл	10,3 [9,1; 11,2]	20,7 [19,2; 22,2]*	21,6 [19,3; 23,1]*	21,6 [19,3; 23,1]*	25,9 [25,6; 28,9]*	29,3 [25,6; 30,1]*	29,3 [25,6; 30,1]*	29,8 [27,6; 32,0]*	29,7 [27,1; 30,9]*
C3a, нг/мл	15,5 [14,8; 17,6]	15,4 [14,8; 19,9]	17,7 [17,5; 20,5]	17,7 [17,5; 20,5]	17,9 [15,8; 21,3]	19,0 [14,9; 20,3]	19,0 [14,9; 20,3]	16,7 [15,2; 20,8]	16,5 [15,4; 18,9]
C5a, нг/мл	548,0 [523,0; 737,0]	633,5 [523,0; 776,0]	740,0 [708,0; 749,0]	740,0 [708,0; 749,0]	713,0 [546,0; 900,0]	605,5 [500,0; 874,0]	605,5 [500,0; 874,0]	548,0 [523,0; 906,0]	557,5 [526,0; 901,0]
Bb, нг/мл	14,4 [13,7; 15,6]	15,2 [14,7; 15,7]	14,4 [13,7; 15,6]	14,4 [13,7; 15,6]	15,0 [14,5; 15,6]	14,2 [13,1; 14,8]	14,2 [13,1; 14,8]	15,2 [14,8; 15,6]	14,5 [13,7; 15,4]

П р и м е ч а н и е. * – статистически значимые различия с контролем при $p < 0,001$.

при 37 °С. Так, на протяжении 40–60 мин хранения концентрации бета-тромбоглобулина и тромбосана В2 увеличились в 2,2–2,6 и 2,0–2,9 раза соответственно при $p < 0,001$. Активация коагуляции проявлялась в виде статистически значимого повышения уровней протромбина F1+2 и тромбин-антитромбинового комплекса III – в 1,6–2,1 раза и 1,8–2,4 раза соответственно (табл. 2).

Концентрации изученных форменных элементов и маркеров активации системы комплемента через 60 мин хранения при 30 и 37 °С не изменялись по сравнению с таковыми в контрольной группе. Полученные новые научные данные подтверждают и дополняют опубликованные ранее результаты стабильности цельной гепаринизированной крови человека.

Заключение. Таким образом, установлена прямая причинно-следственная связь активации цельной гепаринизированной крови человека в зависимости от температуры и времени хранения. Хранение крови при комнатной температуре инициировало активацию тромбоцитов и коагуляционных механизмов через 60 мин по сравнению с показателями, полученными сразу после забора крови. Влияние повышенных температур 30 и 37 °С характеризовалось статистически значимым увеличением содержания таких показателей, как бета-тромбоглобулин (в 2,2–2,3 раза), тромбосан В2 (в 2,0–2,1 раза), протромбин F1+2 (в 1,6–1,8 раза) и тромбин-антитромбиновый комплекс III (1,8–2,0 раза), уже через 40 мин хранения.

Экспериментально установлено, что для оценки гемосовместимости медицинских изделий оптимальными условиями хранения цельной гепаринизированной крови человека от момента ее забора у доноров до запуска в динамические *in vitro* тест-системы искусственного кровотока являются время не более 50 мин и комнатная температура 20–25 °С. Полученные данные будут способствовать повышению надежности оценки совместимости медицинских изделий с кровью и, как следствие, снижению риска развития неблагоприятных последствий для пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Исследования проведены в рамках ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг» на 2021–2025 годы (подпрограмма «Безопасность среды обитания человека», задание 04.08. «Разработать метод оценки гемосовместимости *in vitro* изделий медицинского назначения на основе тест-модели искусственного кровотока»).

Acknowledgements. The research was conducted within the framework 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”, task 04.08. “Develop a method for assessing the *in vitro* hemocompatibility of medical devices based on a test model of artificial blood flow”).

Список использованных источников

1. 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. – P. e60610. <https://doi.org/10.3791/60610-v>
2. Bhatt, A. Product evaluation: blood compatibility studies / A. Bhatt, N. Renjith // Biomedical Product and Materials Evaluation / ed. P. V. Mohanan. – Sawston, Cambridge, 2022. – P. 435–459.
3. Schmaier, A. H. The contact activation and kallikrein/kinin systems: pathophysiologic and physiologic activities / A. H. Schmaier // Thrombosis and Haemostasis. – 2016. – Vol. 14, N 1. – P. 28–39. <https://doi.org/10.1111/jth.13194>
4. Liu, Y. *In vitro* hemocompatibility evaluation of poly (4-hydroxybutyrate) scaffold / Y. Liu // Journal of Clinical and Experimental Medicine. – 2014. – Vol. 7, N 5. – P. 1233–1243.
5. Bai, M. Y. Preclinical studies of non-stick thin film metallic glass-coated syringe needles / M. Y. Bai, Y. C. Chang, J. P. Chu // Scientific Reports. – 2020. – Vol. 10, N 1. – Art. 20313. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77008-y>
6. 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. – Vol. 94. – P. 2–10. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.06.021>
7. 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, 2018. – P. 51–65.
8. Hrynchak, V. A. Peculiarities of toxic effects produced by diisononyl phthalate and regulation over it in polymer materials and medical products / V. A. Hrynchak, S. I. Sychik // Health Risk Analysis. – 2020. – N 1. – P. 118–125. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.1.13.eng>
9. Experimental models of animal chronic pathology in assessing health risks for sensitive population groups / E. V. Drozdova, S. I. Sychik, V. A. Hrynchak, S. N. Rjabceva // Health Risk Analysis. – 2022. – N 2. – P. 185–195. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2022.2.17.eng>

10. An *in vitro* hemodynamic loop model to investigate the hemocompatibility and host cell activation of vascular medical devices / M. Wacker, U. Betke, K. Borucki [et al.] // *Journal of Visualized Experiments*. – 2020. – Vol. 162. – P. e61570. <https://doi.org/10.3791/61570>
11. Blok, L. J. S. Oeveren *In vitro* hemocompatibility testing: the importance of fresh blood / L. J. S. Blok, Engels G. E., W. van Oeveren // *Biointerphases*. – 2016. – Vol. 11. – P. 029802. <https://doi.org/10.1116/1.4941850>
12. Sarode D. N., Roy S. *In vitro* models for thrombogenicity testing of blood-recirculating medical devices // *Expert Review of Medical Devices*. – 2019. – Vol. 16, N 7. – P. 603–616. <https://doi.org/10.1080/17434440.2019.1627199>
13. Gerwin, E. E. *In vitro* blood flow model with physiological wall shear stress for hemocompatibility testing – An example of coronary stent testing / E. E. Gerwin, L. J. B. Sjoerd, O. van Willem // *Biointerphases*. – 2016. – Vol. 11, N 3. – Art. 031004. <https://doi.org/10.1116/1.4958979>
14. Development and hemocompatibility testing of nitric oxide releasing polymers using a rabbit model of thrombogenicity / T. Major, H. Handa, G. Annich, R. Bartlett // *Journal of Biomaterials*. – 2014. – Vol. 29, N 4. – P. 479–501. <https://doi.org/10.1177/0885328214538866>
15. van Kruchten, R. Measurement of whole blood thrombus formation using parallel-plate flow chambers – a practical guide / R. van Kruchten, J. M. Cosmans, J. W. Heemskerk // *Platelets*. – 2012. – Vol. 23, N 3. – P. 229–242. <https://doi.org/10.3109/09537104.2011.630848>
16. Blood-contacting biomaterials: *In vitro* evaluation of the hemocompatibility / M. Weber, H. Steinle, S. Golombek [et al.] // *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. – 2018. – Vol. 16, N 6. – Art. 99. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2018.00099>
17. Contact system revisited: an interface between inflammation, coagulation, and innate immunity / A. T. Long, E. Kenne, R. Jung [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2016. – Vol. 14, N 3. – P. 427–437. <https://doi.org/10.1111/jth.13235>
18. Recent strategies for improving hemocompatibility and endothelialization of cardiovascular devices and inhibition of intimal hyperplasia / L.-A. Feng, J. Shi, J. Y. Guo, S.-F. Wang // *Journal of Materials Chemistry B*. – 2022. – Vol. 10, N 20. – P. 3781–3792. <https://doi.org/10.1039/d2tb00478j>
19. Accelerated hemocompatibility testing of rotary blood pumps / A. P. McNamee, T. A. Griffith, A. G. Smith [et al.] // *American Society for Artificial Internal Organs Journal*. – 2023. – Vol. 69, N 10. – P. 918–923. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001995>
20. Mechanism of catheter thrombosis: comparison of the antithrombotic activities of fondaparinux, enoxaparin, and heparin *in vitro* and *in vivo* / W. Y. Jonathan, A. R. Stafford, P. Liao [et al.] // *Blood*. – 2011. – Vol. 118, N 25. – P. 6667–6674. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-07-364141>

References

1. Link A., Cattaneo G., Brynda E., Riedel T., Kucerova J., Schlensak Ch., Wendel H. P., Krajewski S., Michel T. Hemocompatibility testing of blood-contacting implants in a flow loop model mimicking human blood flow. *Journal of Visualized Experiments*, 2020, vol. 157, p. e60610. <https://doi.org/10.3791/60610-v>
2. Bhatt A., Renjith N. Product evaluation: blood compatibility studies. *Biomedical Product and Materials Evaluation*. Sawston, Cambridge, 2022, pp. 435–459.
3. Schmaier A. H. The contact activation and kallikrein/kinin systems: pathophysiologic and physiologic activities. *Thrombosis and Haemostasis*, 2016, vol. 14, no. 1, pp. 28–39. <https://doi.org/10.1111/jth.13194>
4. Liu Y. *In vitro* hemocompatibility evaluation of poly (4-hydroxybutyrate) scaffold. *International. Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2014, vol. 7, no. 5, pp. 1233–1243.
5. Bai M. Y., Chang Y. C., Chu J. P. Preclinical studies of non-stick thin film metallic glass-coated syringe needles. *Scientific Reports*, 2020, vol. 10, no. 1, art. 20313. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77008-y>
6. Jaffer I. H., Weitz J. I. The blood compatibility challenge. Part 1: Blood-contacting medical devices: The scope of the problem. *Acta Biomaterialia*, 2019, vol. 94, pp. 2–10. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.06.021>
7. 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*. Duxford, UK, 2018, pp. 51–65.
8. Hrynchak V. A., Sychik S. I. Peculiarities of toxic effects produced by diisononyl phthalate and regulation over it in polymer materials and medical products. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 1, pp. 118–125. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.1.13.eng>
9. Drozdova E. V., Sychik S. I., Hrynchak V. A., Rjabceva S. N. Experimental models of animal chronic pathology in assessing health risks for sensitive population groups. *Health Risk Analysis*, 2022, no. 2, pp. 185–195. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2022.2.17.eng>
10. Wacker M., Betke U., Borucki K., Hülsmann J., Awad G., Varghese S., Scherner M., Hansen M., Wippermann J., Veluswamy P. An *in vitro* hemodynamic loop model to investigate the hemocompatibility and host cell activation of vascular medical devices. *Journal of Visualized Experiments*, 2020, vol. 162, p. e61570. <https://doi.org/10.3791/61570>
11. Blok L. J. S., Engels G. E., van Oeveren W. *In vitro* hemocompatibility testing: the importance of fresh blood. *Biointerphases*, 2016, vol. 11, p. 029802. <https://doi.org/10.1116/1.4941850>
12. Sarode D. N., Roy S. *In vitro* models for thrombogenicity testing of blood-recirculating medical devices. *Expert Review of Medical Devices*, 2019, vol. 16, no. 7, pp. 603–616. <https://doi.org/10.1080/17434440.2019.1627199>

13. Gerwin E. E., Sjoerd L. J. B., van Willem O. *In vitro* blood flow model with physiological wall shear stress for hemocompatibility testing – An example of coronary stent testing. *Biointerphases*, 2016, vol. 11, no. 3, art. 031004. <https://doi.org/10.1116/1.4958979>
14. Major T., Handa H., Annich G., Bartlett R. Development and hemocompatibility testing of nitric oxide releasing polymers using a rabbit model of thrombogenicity. *Journal of Biomaterials*, 2014, vol. 29, no. 4, pp. 479–501. <https://doi.org/10.1177/0885328214538866>
15. van Kruchten R., Cosemans J. M., Heemskerk J. W. Measurement of whole blood thrombus formation using parallel-plate flow chambers – a practical guide. *Platelets*, 2012, vol. 23, no. 3, pp. 229–242. <https://doi.org/10.3109/09537104.2011.630848>
16. Weber M., Steinle H., Golombek S., Hann L., Schlensak C., Wendel H. P., Avci-Adali M. Blood-contacting biomaterials: *In vitro* evaluation of the hemocompatibility. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2018, vol. 16, no. 6, art. 99. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2018.00099>
17. Long A. T., Kenne E., Jung R., Fuchs T. A., Renné T. Contact system revisited: an interface between inflammation, coagulation, and innate immunity. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2016, vol. 14, no. 3, pp. 427–437. <https://doi.org/10.1111/jth.13235>
18. Feng L.-A., Shi J., Guo J. Y., Wang S.-F. Recent strategies for improving hemocompatibility and endothelialization of cardiovascular devices and inhibition of intimal hyperplasia. *Journal of Materials Chemistry B*, 2022, vol. 10, no. 20, pp. 3781–3792. <https://doi.org/10.1039/d2tb00478j>
19. McNamee A. P., Griffith T. A., Smith A. G., Kuck L., Simmonds M. J. Accelerated hemocompatibility testing of rotary blood pumps. *American Society for Artificial Internal Organs Journal*, 2023, vol. 69, no. 10, pp. 918–923. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001995>
20. Jonathan W. Y., Stafford A. R., Liao P., Fredenburgh J. C., Roberts R., Weitz J. I. Mechanism of catheter thrombosis: comparison of the antithrombotic activities of fondaparinux, enoxaparin, and heparin *in vitro* and *in vivo*. *Journal Blood*, 2011, vol. 118, no. 25, pp. 6667–6674. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-07-364141>

Информация об авторах

Лаппо Лидия Геннадьевна – науч. сотрудник. Научно-практический центр гигиены (ул. Академическая, 8, 220012, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0009-0009-0312-3982>. E-mail: lida_lappo@bk.ru

Сычик Сергей Иванович – канд. мед. наук, доцент, директор. Научно-практический центр гигиены (ул. Академическая, 8, 220012, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-5493-9799>. E-mail: rspch@rspch.by

Грынчак Виталий Александрович – канд. мед. наук, заведующий лабораторией. Научно-практический центр гигиены (ул. Академическая, 8, 220012, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-4119-1793>. E-mail: grinchakva@gmail.com

Information about the authors

Lidziya G. Lappo – Researcher. Scientific and Practical Center of Hygiene (8, Akademicheskaya Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0009-0009-0312-3982>. E-mail: lida_lappo@bk.ru

Sergey I. Sychik – Ph. D. (Med.), Associate Professor, Director. Scientific and Practical Center of Hygiene (8, Akademicheskaya Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-5493-9799>. E-mail: rspch@rspch.by

Vitali A. Hrynychak – Ph. D. (Med.), Head of the Laboratory. Scientific and Practical Center of Hygiene (8, Akademicheskaya Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-4119-1793>. E-mail: grinchakva@gmail.com