

УДК 616.5-089-74

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕМОСОВМЕСТИМОСТИ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ РАЗРАБОТОК

М.Д. Боярский^{1*}, Ю.В. Тарасов¹, Ю.И. Филиппов¹, Н.П. Сачивкина², Я.М. Станишевский²

Резюме. Активное использование медицинских изделий, контактирующих с кровеносным руслом, создало потребность в четко сформулированных требованиях к тестированию таких изделий, созданию различных способов моделирования и оценки потенциальных осложнений. Одним из важнейших аспектов тестирования таких изделий является оценка их непосредственного влияния на кровь. Для получения объективных результатов исследования любое моделирование должно быть максимально приближено к ситуации клинического применения и воспроизводить характеристики кровотока. Помимо этого необходимо учитывать возможность применения антикоагулянтов и введения в модель дополнительных фармакологических препаратов, если они могут оказывать влияния на биохимические и физические характеристики крови, а их применение неразрывно связано с использованием изделия. Настоящая статья содержит результаты проведенных научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ по созданию прибора для имитации условий кровотока с целью доклинического тестирования экспериментальных образцов материалов и устройств, предназначенных для имплантации в тело человека для постоянного или длительного контакта с кровью.

Ключевые слова: доклинические исследования; кровь; имплантация; *ex vivo*; симуляция; биосовместимость.

PRECLINICAL HEMOCOMPATIBILITY STUDIES FOR IMPLANTABLE MEDICAL DEVICES: REVIEW AND EXPERIMENTAL RESEARCH RESULTS

M.D. Boyarskiy^{1*}, Y.V. Tarasov¹, Y.I. Philippov¹, N.P. Sachivkina², Ya.M. Stanishevskiy²

Abstract. Active use of medical devices in contact with the blood stream has created the need to articulate the testing requirements of such products [1], various methods of modelling and assessment of potential complications. One of the most important aspects of testing such products is to evaluate their direct impact on blood. To obtain objective results of the study any modeling should be as close as possible to the situation of clinical use and reproduce the characteristics of blood flow. And also take into account the possibility of the use of anticoagulants and introducing in the model additional pharmacological preparations if they can influence the biochemical and physical characteristics of blood and their use is inextricably linked to the use of the product. The present article contains the results of the conducted scientific-research and experimental-design works on creation of the device to simulate the conditions of the blood flow to the preclinical testing of experimental samples of materials and devices intended for implantation in the human body for permanent or prolonged contact with blood.

Keywords: preclinical study; *ex vivo*; blood; biocomparability; simulation; implantation.

1 – ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117036, Россия, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

2 – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

1 – Endocrinology research center, 11, St. Dmitry Ulyanov, Moscow, 117036, Russia

2 – Peoples Friendship University of Russia, 6, Miklukho-Maklay str., Moscow, 117198, Russia

* адресат для переписки:

E-mail: mia.letum@gmail.com

Тел.: +7 (968) 537 91 91

ВВЕДЕНИЕ

Контактирующие с кровью медицинские изделия можно разделить на 3 основные категории:

- 1) изделия, не контактирующие с организмом человека;
- 2) изделия, присоединяемые извне:
 - не имеющие контакта с кровеносным руслом;
 - имеющие контакт с кровеносным руслом;

- 3) имплантируемые изделия.

Активное использование медицинских изделий, контактирующих с кровеносным руслом, создало потребность в четко сформулированных требованиях к тестированию таких изделий [1]. Одним из важнейших аспектов тестирования таких изделий является оценка их непосредственного влияния на кровь. Для получения объективных результатов исследования любое моделирование должно быть максимально приближено к ситуации клинического применения и воспроизводить характеристики кровотока, а также учи-

тывать возможность применения антикоагулянтов и введение в модель дополнительных фармакологических препаратов, если они могут оказывать влияния на биохимические и физические характеристики крови, а их применение неразрывно связано с использованием изделия.

В случае изделий с изменяемой геометрией, таких как сосудистые протезы, стенты, шунты, катетеры, внутрисосудистые эндоскопы, это означает не только моделирование влияния его антикоагулянтного покрытия с учетом вводимых пациенту препаратов, но также моделирование самого кровотока и возможных внешних воздействий, так как изменение геометрии потока крови при взаимодействии с изделием может повлиять на гемосовместимость.

Для изделий, содержащих в своей структуре мембраны (аппараты искусственного кровообращения, экстракорпоральные мембранные оксигенаторы, оборудование для гемодиализа), помимо вышеперечисленных, важными являются характеристики самих мембран, их пор, а также отсутствие обратного тока фильтрата через мембраны.

С точки зрения биомедицинской этики желательнее избегать тестирования на животных, если его можно равноценно заменить моделированием *in vitro*. Кроме того, у животных и человека свёртываемость крови и реакции тромбоцитов существенно отличаются.

СПОСОБЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С КРОВЬЮ

Существуют несколько тестовых *in vitro* моделей, оптимальных и широко применяемых в контакте с кровью человека:

- 1) моделирование в пробирке;
- 2) модифицированная петля Чандлера (Chandler) [2];
- 3) модель Nemobile [3];
- 4) замкнутый контур с перистальтическим насосом.

Самым простым, стандартным и распространенным способом моделирования взаимодействия с кровью изделий медицинского назначения является **моделирование в пробирке**. Для этого объект исследования (образец – часть изделия медицинского назначения, имеющую непосредственный контакт с кровью) помещают в пробирку, после чего ее заполняют цельной кровью донора с введенным в ее состав антикоагулянтом. Пробирки размещают в штативе программируемого ротатора, после чего ротатор устанавливают в воздушном термостате.

Правильные настройки программируемого ротатора позволяют создавать пульсацию порядка 60 уд/мин и скорость потока порядка 50 мл/мин для пробирок объемом 10 мл с размещенным в них 0,83 мл крови. К сожалению, такая схема не позволяет полно-

ценно моделировать поведение потока крови в сосуде или трубке. А присутствие большого количества воздуха провоцирует активную агрегацию лейкоцитов с тромбоцитами и денатурацию белка.



Рисунок 1. Моделирование взаимодействия с кровью в пробирке – программируемый ротатор с установленными в него пробирками с кровью

Такое моделирование применяется для первичных скрининг-тестов и позволяет быстро, эффективно и относительно точно оценивать ряд параметров воздействия на кровь, таких как:

1. гемолитический потенциал;
2. влияние на время свертываемости крови;
3. влияние на форменные элементы крови;
4. степень адсорбции элементов крови на поверхности образца.

Модифицированная петля Чандлера состоит из замкнутой трубки, частично заполненной воздухом, располагаемой в плоскости, перпендикулярной оси вращения основания, соединенного с ротором (рисунки 2, 3). При вращении основания трубка также совершает круговое движение, в результате чего при невысокой частоте оборотов происходит циркуляция крови в трубке вдоль границы раздела воздух – жидкость. Скорость потока в петле Чандлера при использовании трубок диаметром 3 мм ограничена 25 мл/мин (при более высоких оборотах пузырек воздуха начинает вращаться вместе с трубкой), что позволяет достигать величины напряжения сдвига до 6 дин/см². Чаще всего петлю Чандлера используют в условиях воздушного термостата с воспроизведением температуры, близкой к физиологической.

Некоторые исследователи для повышения точности воспроизведения температурного режима используют жидкостный термостат (водяную баню с принудительным перемешиванием жидкости) [4].

Несомненным достоинством петли Чандлера можно считать простоту конструкции. Её можно сделать практически в любой лаборатории из подручных средств. С помощью данного метода можно получить не самые достоверные, но достаточные для



Рисунок 2. Модифицированная петля Чандлера:

1 – трехпросветный шаровый кран с коннектором типа Luer-Lock для наполнения петли шприцем; 2 – пузырек воздуха в трубке; 3 – вращающееся основание

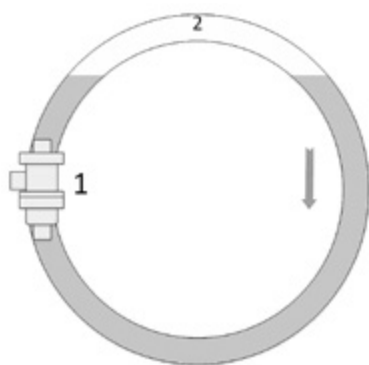


Рисунок 3. Модифицированная петля Чандлера (схема):

1 – трехпросветный шаровый кран с коннектором типа Luer-Lock для наполнения петли шприцем; 2 – пузырек воздуха в трубке; стрелкой показано направление движения жидкости

первичного скрининга результаты, а также избежать механического воздействия на форменные элементы крови.

Основные недостатки:

- низкая скорость потока порядка 25 мл/мин для трубки с диаметром 3 мм, что соответствует примерно 1/2 от скорости потока в артериальной коронарной системе (более высокие скорости недостижимы, так как при вращении с большей частотой пузырек воздуха начнет вращаться вместе с трубкой);
- само по себе наличие пузырька воздуха в системе вызывает активную агрегацию лейкоцитов и тромбоцитов, денатурацию белка [7].

Устройство модели **Hemobile** схоже с устройством модифицированной петли Чандлера с той разницей, что в модели **Hemobile** используется шариковый клапан и отсутствует пузырек воздуха (рисунок 4). В результате поступательного кругового движения основания и вязкостного течения крови в петле шаровой клапан создает пульсацию потока. Такая

конструкция обеспечивает направленный поток до 40 мл/мин через 3 мм трубки с частотой пульсации 60 уд/мин, создавая тем самым напряжение сдвига от 12 дин/см².

Для эффективного поддержания температурного режима предпочтительно использовать жидкостный термостат с принудительной конвекцией жидкости.

Такие параметры потока крови и его пульсации выглядят наиболее близкими к физиологическим и схожими с параметрами артериального коронарного тока крови. Модель **Hemobile** также относительно проста в изготовлении.

Замкнутый контур с перистальтическим насосом. Система в наиболее простом ее варианте представляет собой замкнутую петлю из полимерной трубки, часть которой размещается в головке перистальтического насоса (роликового насоса, не имеющего непосредственного контакта с жидкостью), а другая часть проходит через жидкостный термостат (рисунок 5).

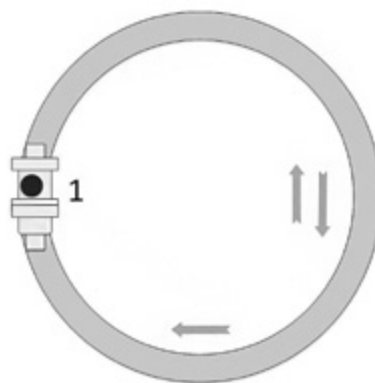


Рисунок 4. Устройство модели **Hemobile**:

1 – шариковый клапан; стрелками показано направление движения жидкости, двойная стрелка означает возникновение волны, имитирующей пульсацию

В отличие от описанных выше систем в такой модели существует механическое влияние на форменные элементы крови, циркулирующие в контуре. Однако при таком подходе возможно значительно более точное контролирование параметров моделируемого кровотока, таких как скорость потока и частота пульсации.

Главным достоинством такой модели является возможность встраивания в контур неограниченного количества дополнительных элементов и, как следствие, решение с помощью данной системы расширенного спектра задач в отличие от простой оценки взаимодействия крови с материалом покрытия.

Так, например, модель **Heart-Lung-Machine** в исследованиях эффективности мембранных кислорода-

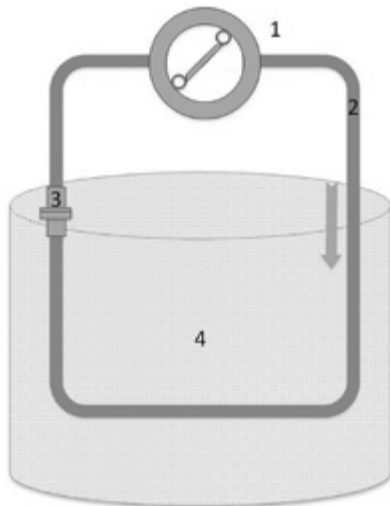


Рисунок 5. Устройство замкнутого контура с перистальтическим насосом:

1 – перистальтический насос; 2 – трубка замкнутого контура; 3 – соединитель трубки типа Luer-Lock, возможно использование трехцветного шарового крана с коннектором типа Luer-Lock для наполнения петли шприцем; 4 – водяной термостат с принудительной конвекцией жидкости; стрелкой показано направление движения жидкости

торов крови (аппараты типа «искусственное сердце» и «искусственное легкое») является по сути все тем же замкнутым контуром с перистальтическим насосом.

Тестирование взаимодействия мембранных оксигенаторов крови с кровью осуществляется комплексно, непосредственно всей системы оксигенатора [5], так как оценивается целый ряд параметров:

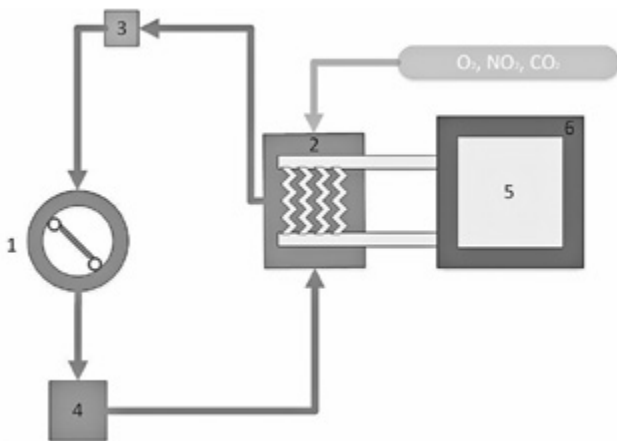


Рисунок 6. Принципиальная схема мембранного оксигенатора:

1 – перистальтический насос; 2 – блок оксигенатора или исследовательская ячейка для размещения мембран (мембраны отделяют кровь от газовой или газо-жидкостной смеси) оксигенатора с встроенным жидкостным терморегулятором и эмболо-сепаратором; 3 – термодатчик; 4 – блок анализатора; 5 – емкость с теплоносителем (как правило, вода); 6 – внешний терморегулятор; O_2, NO_2, CO_2 – резервуар с газовой или газо-жидкостной смесью

- 1) процессы мембранного обмена газо-жидкостной смеси с кровью;
- 2) гемосовместимость всей модели в комплексе:
 - влияние мембран на активацию иммунного ответа;
 - эффективность системы теплообмена ячейки;
 - эффективность противоземболического микрофилтра.

Замкнутый контур с перистальтическим насосом также применяется для оценки эффективности и биосовместимости таких изделий медицинского назначения, как диализные мембраны [6].

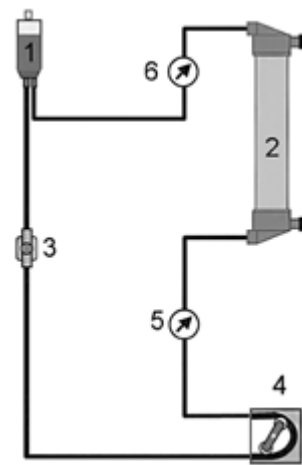


Рисунок 7. Схема тестового стенда для оценки взаимодействия диализных мембран с кровью:

1 – резервуар; 2 – колба диализного фильтра; 3 – ячейка отбора проб; 5 – датчик давления вводного потока; 6 – датчик давления выходного потока [6]

Занимаясь исследованием гемосовместимых мембранных материалов, в процессе работы мы столкнулись с потребностью комплексной оценки мембранных материалов в модели *in vitro*.

Целью данной разработки было обеспечить техническую возможность имитации комплекса параметров кровотока. В число поставленных задач входило следующее.

1. Воспроизведение условий системного кровотока, а именно:
 - температуры;
 - давления;
 - эффектов динамического изменения давления;
 - частоты пульсации;
 - скорости потока.

2. Имитация влияния системного кровотока на образцы исследуемых материалов с целью их последующей оценки:
 - физическая или химическая деградация образцов исследуемых материалов;
 - изменение структуры и свойств поверхности образцов исследуемых материалов;
 - физическое (адгезия) и химическое взаимодействие с компонентами крови (форменные элементы, система гемостаза и фибринолиза, компоненты неспецифического иммунитета (система комплемента, активные формы кислорода и др.).
3. Анализ влияния образцов исследуемого материала на кровь в условиях системного кровотока [с целью их последующей оценки, в том числе оценки влияния на гемолиз (относительно влияния на кровь самой системы стенда), иммунного ответа, состояния форменных элементов и макромолекул].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выполнения поставленных задач нами была разработана модель для комплексного анализа гемосовместимых мембранных материалов.

Модель представляет собой аппаратно-программный комплекс, состоящий из замкнутого контура,

размещенного в термостате или климатической камере, с возможностью встраивания в рабочий жидкостный контур различных измерительных модулей.

Гемодинамический стенд реализован по схеме, представленной на рисунке 8.

Принцип работы

Перед запуском из системы посредством вакуумного насоса (далее по тексту объект 1 на рисунке 8 будет обозначен как [рисунок 8(1)], остальные – по аналогии) откачивается воздух. После создания разряжения в резервуар [рисунок 8(2)] закачивается рабочая жидкость. При работе системы перистальтический насос [рисунок 8(3)] под управлением вычислительного блока [рисунок 8(0)] прокачивает жидкость по замкнутому контуру. Электромагнитный клапан [рисунок 8(5)] создает на участке [рисунок 8(3–5)] избыточное (относительно рабочего) давление. Коэффициент избыточности давления зависит от протяженности участка [рисунок 8(5–8)], текущего рабочего давления, скорости потока и рассчитывается вычислительным блоком. Избыток жидкости сбрасывается посредством трехпозиционного клапана [рисунок 8(4)] в резервуар [рисунок 8(2)]. На участке [рисунок 8(5–8)] с помощью обратного клапана [рисунок 8(8)] устанавливается рабочее давление, и происходит процесс измерений состояния системы с использованием модульного аналитического блока [рисунок 8(6–11)].

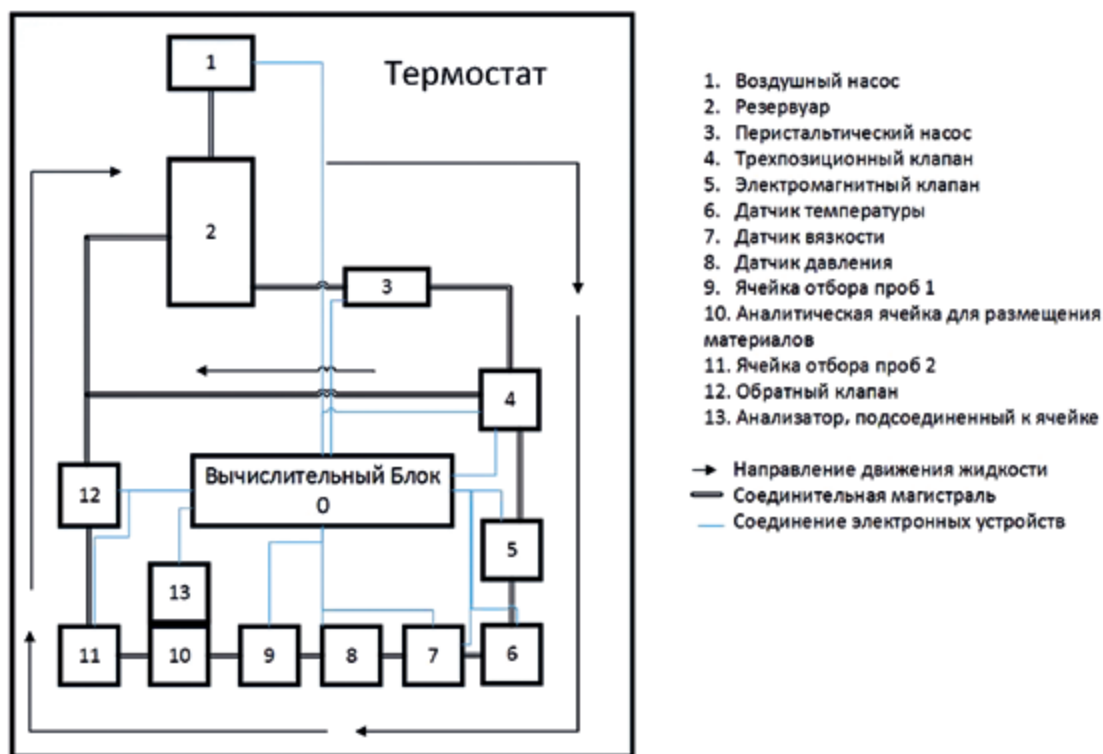


Рисунок 8. Блок-схема гемодинамического стенда

Аналитическая ячейка представляет собой самозажимной механизм из двух частей – верхней чашки [рисунок 9(1)] и нижней базы [рисунок 9(2)]. В каждой части имеется полость для жидкости [рисунок 9(3)]. К полости проведены каналы [рисунок 9(4–7)] (на иллюстрациях в каналы уже установлены фитинги), оканчивающиеся резьбой под фитинги (или других оптимальных для данной системы размеров) для подвода/отвода жидкости. В плоскости соприкосновения двух частей аналитической ячейки на уплотнительное кольцо [рисунок 9(8)] помещается образец исследуемого материала и обжимается верхней и нижней частью путем перемещения рычага [рисунок 9(9)] – закрытие/открытие ячейки. Каналы чашки [рисунок 10(4, 5)] могут быть использованы при оценке диффузионных свойств материала: через них может осуществляться отбор проб фильтрата получаемого через образец.

Для потокового измерения концентрации веществ в получаемом фильтрате применяется анализатор [рисунок 8(13)] с подключением проточной кюветы к каналам чашки [рисунок 10(4,5)].

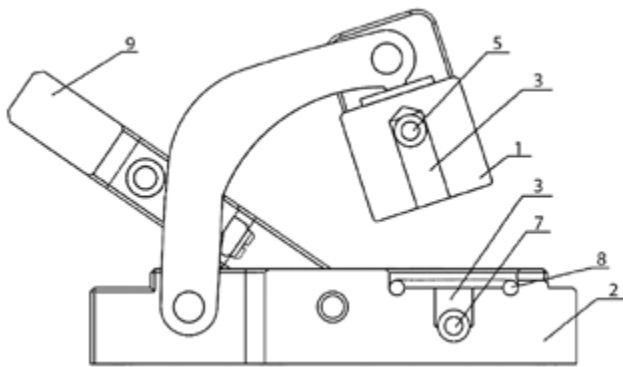


Рисунок 9. Продольный разрез открытой аналитической ячейки

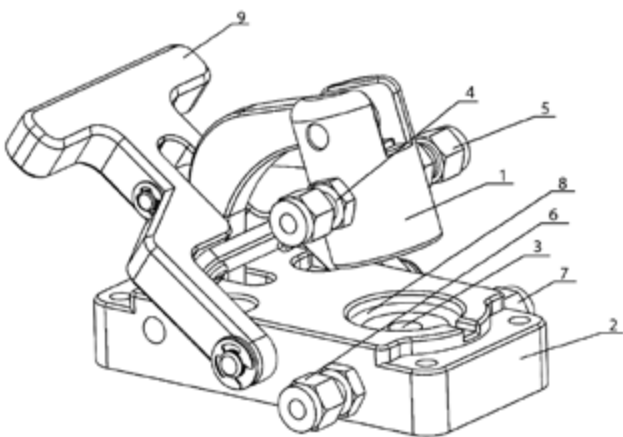


Рисунок 10. Аналитическая ячейка – открытая

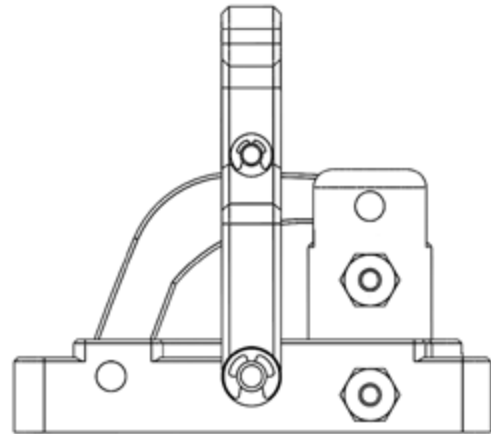


Рисунок 11. Аналитическая ячейка – закрытая – профиль

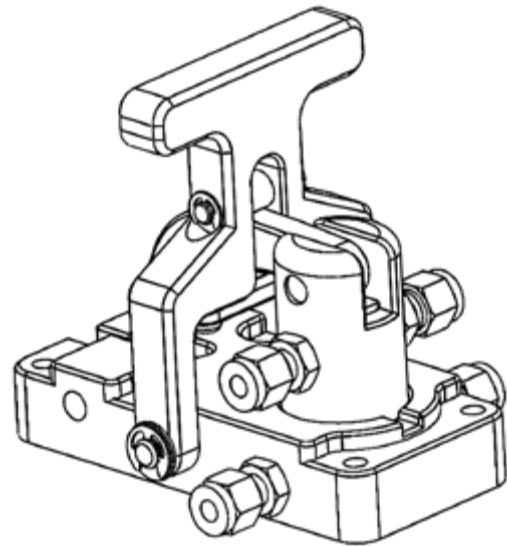


Рисунок 12. Аналитическая ячейка – закрытая

В качестве анализатора был использован сканирующий однолучевой спектрофотометр с диапазоном длин волн 190–1100 нм (СФ-104, «Аквилон», Россия).

Таблица 1.

Характеристики системы

№	Наименование характеристики	Значение
1	Вязкость рабочей жидкости [рабочей жидкостью может быть кровь], мПа·с	0,5531
2	Относительное давление, мм рт.ст.	90
3	Давление, Атм	1,122355
4	Скорость потока, мл/мин	50
5	Объем системы [объем системы включает в себя резервуар], л	0,3
6	Протяженность системы, м	1,2
7	Диаметр трубок, мм	3
8	Температура, °С	37
9	Частота биения, Гц	0,7

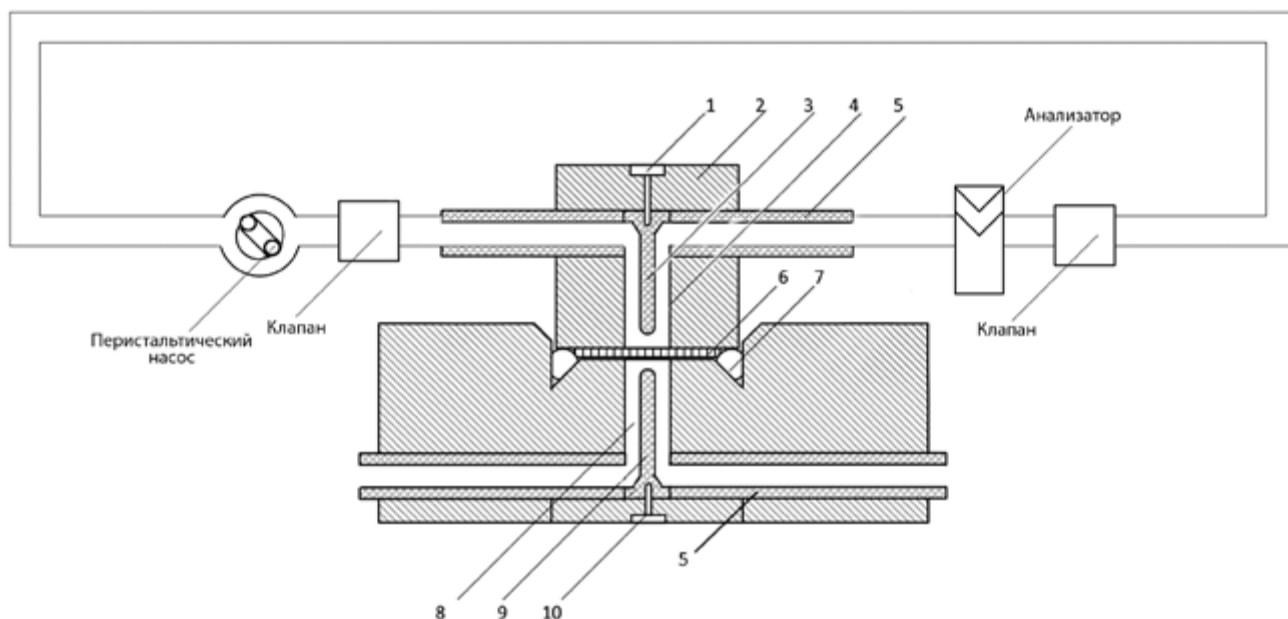


Рисунок 13. Схема подключения анализатора к аналитической ячейке:

1 – крепежный винт пластинки, корректирующей течение потока; 2 – корпус чашки ячейки; 3 – пластинка, корректирующая течение потока; 4 – полость чашки ячейки; 5 – каналы аналитической ячейки; 6 – мембрана, размещенная в аналитической ячейке; 7 – уплотнительное кольцо; 8 – просвет основания ячейки; 9 – пластинка, корректирующая течение потока; 10 – крепежный винт пластинки, корректирующей течение потока

Предпусковая калибровка стенда

1. Калибровка измерительных модулей.
2. Если в качестве рабочей жидкости будет использоваться кровь:
 - перед загрузкой крови в резервуар [рисунок 1.2] стенда производится оценка степени гемолиза;
 - перед запуском стенда в аналитическую ячейку [рисунок 10.10] устанавливается заглушка из интактного материала типа политетрафторэтилена (с заведомо известным влиянием на гемолиз);
 - через 10 мин после запуска стенда производится отбор проб крови через ячейки отбора проб [рисунок 1.9,11] и оценка гемолиза (в течение часа все характеристики системы изменяются от минимальных значений к максимальным).

Методика оценки

Проведение оценки влияния эффектов системного кровотока на образцы материала, контактирующие с кровью (или рабочей жидкостью), закрепленные в аналитической ячейке стенда, реализуется по следующей схеме:

1. Образец исследуемого материала (далее по тексту Образец) высушивают в вакуумной сушке (если это не ведет к деградации материала) при

температурах, оптимальных для этого материала, до состояния его минимальной гидратации. После чего на высокоточных аналитических весах (Shimadzu AUW-220D, Япония) измеряется масса дегидратированного Образца. С помощью просвечивающего микроскопа оценивается состояние дегидратированного Образца.

2. Далее Образец помещается в стерильную чашу Петри (или аналогичную емкость) и экспонируется в стандартном растворе Рингера (или аналогичном физиологическом растворе) в течение 6 ч при температуре 37–38 °С (условия и время экспозиции могут изменяться с учетом конкретного материала). После чего на высокоточных аналитических весах измеряется масса гидратированного Образца. С помощью просвечивающего микроскопа оценивается состояние (делается ряд снимков образца) гидратированного Образца.
3. В аналитическую ячейку [рисунок 8(10)], размещенную в измерительном блоке, устанавливается гидратированный Образец. Далее на стенде воспроизводятся характеристики: температура, давление, скорость потока. Образец экспонируется в стенде в течение 100 мин.
4. В процессе экспонирования образца в стенде каждые 10 мин производится отбор проб рабочей жидкости из ячеек отбора проб 1 и 2 [рисунок 8(9, 11)] в объеме 1 мл.

5. После окончания экспонирования образец исследуют:
 - на высокоточных аналитических весах, оценивая изменение массы образца;
 - на просвечивающем микроскопе, оценивая изменение структуры поверхности, отмечая степень покрытия образца белковыми и другими органическими соединениями.

Материалы для оценки

Для исследования были использованы мембраны:

1. Из регенерированной целлюлозы, стерильные, с диаметром пор 0,45 мкм, пористостью 50%, толщиной 25 мкм производства Merk Milipore.
2. Из регенерированной целлюлозы, стерильные, с диаметром пор 0,45 мкм, пористостью 50%, толщиной 25 мкм производства Merk Milipore, модифицированные покрытием, состоящим из комплекса надрапорина, связанного с перетерефигированными полиэтиленгликолем и γ -аминопропилтриэтоксисиланом.

В качестве магистралей станда использовались силиконовые трубки Tuogon 3350 с внутренним диаметром 3 мм.

В качестве рабочей жидкости использовалась свежая гепаринизированная кровь доноров в стандартных пакетах (KAWASUMI BLOOD BAG, Япония) объемом 450 мл.

Очистку магистралей от остатков крови осуществляли путем промывки системы фосфатным буфером с $pH=5$, слабым раствором неионогенных ПАВ и повторно фосфатным буфером с $pH=7,4$, контролируя степень очистки спектрофотометрическим анализом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Автоматизированный процесс работы станда гемодинамического делится на 3 этапа:

1. Подготовка системы: на этом этапе программа управления производит опрос подключенных модулей и проверяет их работоспособность. Также все регулируемые модули устанавливаются в «нулевое» состояние.
2. Достижение рабочего состояния: на данном этапе начинается прокачка рабочей жидкости через систему с установкой необходимого давления и заданной температуры. При достижении рабочего давления управляющее ПО начинает обрабатывать алгоритм контроля пульсации для определения необходимости корректировок.
3. Рабочий режим: по достижении рабочей температуры и стабилизации пульсации система переходит в состояние рабочего цикла.

Для примера рассмотрим данные мониторинга системы. Для автоматического режима имитации кровотока установлены следующие параметры:

- Температура: 36,6 °C.
- Верхнее давление: 120 мм рт.ст.
- Нижнее давление: 80 мм рт.ст.
- Пульс: 60 уд/мин.

Рисунок 14 отображает процесс работы системы. По графику можно судить о повторяемости пульсовой волны во всём рабочем цикле и в результате о достижении поставленной задачи. Для более точного анализа можно рассмотреть график рабочего давления одного такта работы системы (рисунок 15).

Из графика видно, что полученная динамика давления схожа с поведением пульсовой волны в живом организме.

По тестовым данным, полученным в процессе разработки и использования станда гемодинамического, можно судить о том, что результат работ полностью удовлетворяет поставленной задаче. Использование данного конструктивного решения в процессе анали-

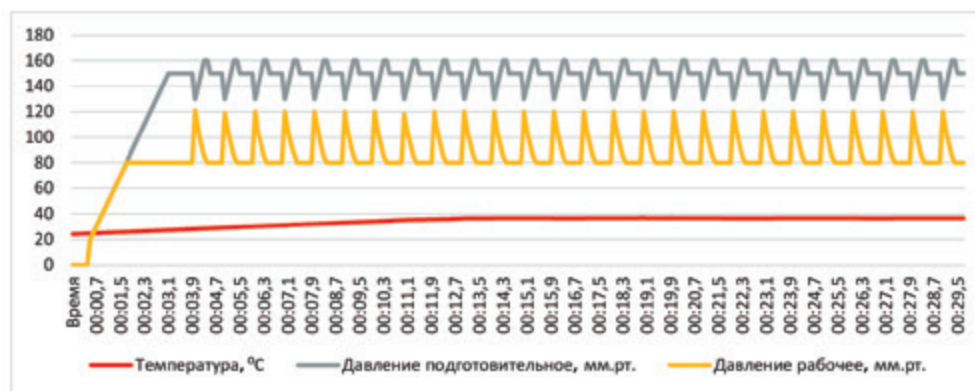


Рисунок 14. Результаты мониторинга давления и температуры при работе станда гемодинамического

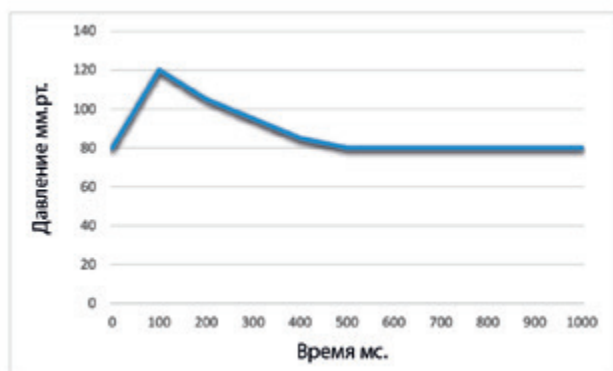


Рисунок 15. Изменение давления анализируемой жидкости (крови/кровезаменителя) в системе стенда гемодинамического за 1 такт работы

за различных материалов, внедряемых в кровоток, позволяет учесть скрытые для более простых методов недостатки и избежать множества проблем при последующем тестировании *in vivo*.

В будущем для повышения качества тестирования возможно проведение доработок системы по нескольким направлениям:

- замена перистальтического насоса позволит избежать механического воздействия на элементы крови;
- замена пережимных клапанов на задвижке увеличит скорость и точность реакции системы автоматического контроля давления рабочей жидкости.

Основной проблемой развития системы в данном направлении является отсутствие коммерчески доступных механических элементов, пригодных для работы с кровью, так как практически вся продукция изготовлена из алюминия или латуни.

Ещё одним вариантом развития системы может быть переход с электромагнитных приводов на пневматические. Пневматическое исполнение в том же размере даёт многократно большее усилие на сдавливание и соизмеримо большую скорость работы. Также пневматика позволит реализовать возможность дозирования усилия на различные механические компоненты стенда гемодинамического.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной статье был описан результат проведения сравнительного анализа разных методов имитации кровотока в лабораторных условиях, а также сформирован перечень требований для создания конечного устройства, удовлетворяющего поставленным задачам тестирования гемосовместимых материалов. По итогам НИОКР по направлению «Имитации взаимодействия с кровью изделий меди-

цинского назначения» был разработан программно-аппаратный комплекс, позволяющий проводить исследования различных образцов материалов в условиях имитации естественного кровотока в организме человека.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Информация о финансировании. Настоящая работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (#14-25-00181).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСТ ISO 10993-4-2011. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 4. Исследования изделий, взаимодействующих с кровью.
2. M. Jordan, M. Mueller, R. Kortlepel, B. Glasmacher. Modified Chandler Loop system for dynamic hemocompatibility testing of vascular implants // 48th DGBMT Annual Conference Biomedizinische Technik; 2014. P. 28–30.
3. V. Oeveren, I. Tielliu, J. de Hart. Comparison of Modified Chandler, Roller Pump, and Ball Valve Circulation Models for In Vitro Testing in High Blood Flow Conditions: Application in Thrombogenicity Testing of Different Materials for Vascular Applications // International Journal of Biomaterials. 2012. № 1. P. 1–7.
4. J. Slee, I. Alferiev, R. Levy, S. Stachelek. The Use of the *Ex Vivo* Chandler Loop Apparatus to Assess the Biocompatibility of Modified Polymeric Blood Conduits // Journal of Visualized Experiments. 2014. V. 90.
5. S. Boodram, E. Evans. Use of Leukocyte-Depleting Filters During Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass: A Review // The Journal of Extra-corporeal Technology. 2008. V. 40(1). P. 27–42.
6. A. Erlenkötter, P. Endres, B. Nederlof et al. Score Model for the Evaluation of Dialysis Membrane Hemocompatibility // Artif Organs. 2008. № 32(12). P. 962–969.
7. S. Ritz-Timme, N. Eckelt, E. Schmidtke, H. Thomsen. Genesis and diagnostic value of leukocyte and platelet accumulations around «air bubbles» in blood after venous air embolism // Int J Legal Med. 1998. V. 111(1). P. 22–26.