ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р ИСО/ТС 10993-20— 2009

ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКИЕ

ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Часть 20

Принципы и методы исследования иммунотоксичности медицинских изделий

ISO/TS 10993-20:2006
Biological evaluation of medical devices — Part 20: Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices
(IDT)

Издание официальное

БЗ 4—2009/161

Москва
Стандартинформ
2010

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

Цели и принципы стандартизации в Российской Федерации установлены Федеральным законом от 27 декабря 2002 г. № 184-ФЗ «О техническом регулировании», а правила применения национальных стандартов Российской Федерации — ГОСТ Р 1.0—2004 «Стандартизация в Российской Федерации. Основные положения»

Сведения о стандарте

1 ПОДГОТОВЛЕН Автономной некоммерческой организацией «Институт медико-биологических исследований и технологий» (АНО «ИМБИИТ»)

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 422 «Оценка биологического действия медицинских изделий»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 2 декабря 2009 г. № 536-ст

4 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ИСО/ТС 10993-20:2006 «Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 20. Принципы и методы исследования иммунотоксического действия медицинских изделий» (ISO/TS 10993-20:2006 «Biological evaluation of medical devices — Part 20: Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices»).

При применении настоящего стандарта рекомендуется использовать вместо ссылочных международных стандартов соответствующие им национальные стандарты Российской Федерации, сведения о которых приведены в дополнительном приложении D

5 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодно издаваемом информационном указателе «Национальные стандарты», а текст изменений и поправок — в ежемесячно издаваемых информационных указателях «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ежемесячно издаваемом информационном указателе «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет

© Стандартинформ, 2010

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Содержание

1 Область применения . . . 1
2 Нормативные ссылки . . . 1
3 Термины и определения . . . 1
4 Оценка риска и управление риском . . . 2
5 Идентификация опасности . . . 2
6 Методы оценки иммунотоксичности . . . 4
6.1 Общие положения . . . 4
6.2 Воспаление . . . 5
6.3 Иммуносупрессия . . . 5
6.4 Иммуностимуляция . . . 7
6.5 Гиперчувствительность . . . 7
6.6 Аутоиммунность . . . 7
7 Экстраполяция данных доклинических испытаний . . . 7
Приложение А (справочное) Накопленный опыт . . . 8
Приложение В (справочное) Практика применения медицинских изделий в клинике . . . 11
Приложение С (справочное) Блок-схема исследования иммунотоксичности . . . 12
Приложение D (справочное) Сведения о соответствии национальных стандартов Российской Федерации ссылочным международным стандартам . . . 13
Библиография . . . 14

Введение

Соблюдение положений стандартов серии ИСО 10993 «Оценка биологического действия медицинских изделий» позволит обеспечить системный подход к исследованию биологического действия медицинских изделий.

Целью этих стандартов не является безусловное закрепление единообразных методов исследований и испытаний за группами однородных медицинских изделий в соответствии с принятой классификацией их по виду и длительности контакта с организмом человека. Поэтому планирование и проведение исследований и испытаний должны осуществлять специалисты, имеющие соответствующую подготовку и опыт в области санитарно-химической, токсикологической и биологической оценок медицинских изделий.

Стандарты серии ИСО 10993 являются руководящими документами для прогнозирования и исследования биологического действия медицинских изделий на стадии выбора материалов, предназначенных для их изготовления, а также для исследований готовых изделий.

В серию ИСО 10993 входят следующие части под общим названием «Оценка биологического действия медицинских изделий»:

Часть 1 — Оценка и исследования;

Часть 2 — Требования к обращению с животными;

Часть 3 — Исследования генотоксичности, канцерогенности и токсического действия на репродуктивную функцию;

Часть 4 — Исследование изделий, взаимодействующих с кровью;

Часть 5 — Исследование на цитотоксичность: методы *in vitro*;

Часть 6 — Исследование местного действия после имплантации;

Часть 7 — Остаточное содержание этиленоксида после стерилизации;

Часть 9 — Основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деградации;

Часть 10 — Исследования раздражающего и сенсибилизирующего действия;

Часть 11 — Исследование общетоксического действия;

Часть 12 — Приготовление проб и стандартные образцы;

Часть 13 — Идентификация и количественное определение продуктов деградации полимерных медицинских изделий;

Часть 14 — Идентификация и количественное определение продуктов деградации изделий из керамики;

Часть 15 — Идентификация и количественное определение продуктов деградации изделий из металлов и сплавов;

Часть 16 — Моделирование и исследование токсикокинетики продуктов деградации и вымывания;

Часть 17 — Установление пороговых значений для вымываемых веществ;

Часть 18 — Исследование химических свойств материалов;

Часть 19 — Исследование физико-химических, морфологических и топографических свойств материалов;

Часть 20 — Принципы и методы исследования иммунотоксического действия медицинских изделий.

В последние годы все больше внимания уделялось потенциальной возможности медицинских изделий вызывать изменения в иммунной системе. Руководство по обращению с негативным влиянием медицинских изделий на иммунную систему стало необходимым. При отсутствии стандартизированных исследований настоящий стандарт предоставляет общую схему подхода к оценке иммунотоксичности.

Целью настоящего стандарта является:

- обобщение опыта в области иммунотоксикологии на настоящий момент, включая информацию о методах оценки иммунотоксичности и их точность прогнозирования;
- определение проблем и опыт их разрешения.

Был проведен обширный обзор литературы, в основном с помощью Medline, по клиническим признакам иммунных изменений, вызванных медицинскими изделиями. Ключевыми словами исследований являлись:

- иммуносупрессия;
- иммуностимуляция;
- гиперчувствительность;
- хроническое воспаление;
- аутоиммунность.

Эти ключевые слова связаны со следующими материалами:

- пластики и другие полимеры;
- металлы;
- керамика, стекло и композиты;
- биологические материалы.

Примечание — См. также таблицу 1 о возможностях взаимодействия материалов с иммунной системой.

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКИЕ
ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Часть 20

Принципы и методы исследования иммунотоксичности медицинских изделий

Medical devices. Biological evaluation of medical devices.
Part 20. Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices

Дата введения — 2010—09—01

1 Область применения

Настоящий стандарт представляет обзор иммунотоксикологии с особым рассмотрением потенциальной иммунотоксичности медицинских изделий. Он дает указания по методам исследования иммунотоксичности различных видов медицинских изделий.

Настоящий стандарт основан на нескольких публикациях, написанных различными группами иммунотоксикологов за последние десятилетия, когда произошло развитие иммунотоксикологии как отдельной дисциплины в рамках токсикологии.

Опыт знаний по иммунотоксичности на настоящий момент описывается в приложении А. Обобщение клинического опыта иммунотоксикологии, связанной с медицинскими изделиями, приведено в приложении В.

Примечание — См. библиографию, [11].

2 Нормативные ссылки

Следующие документы необходимы для применения настоящего стандарта. При датированной ссылке применяют только указанное издание. При ссылке без даты применяют последнее издание указанного документа, включая все поправки.

ИСО 10993-1 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования

ИСО 10993-2 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 2. Требования к обращению с животными

ИСО 10993-6 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследование местного действия после имплантации

ИСО 10993-10 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 10. Исследования раздражающего и сенсибилизирующего действия

ИСО 10993-11 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 11. Исследования общетоксического действия

ИСО 14971 Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 **иммунотоксикология:** Изучение негативного влияния на здоровье, вызванного, прямо или косвенно, взаимодействием ксенобиотиков с иммунной системой.

Издание официальное

3.2 **медицинское изделие:** Любой прибор, аппарат, приспособление, материал или другое изделие, включая программное обеспечение, используемое изолированно или в комбинации, которое предназначено изготовителем для применения, главным образом, в целях:

- диагностики, профилактики, наблюдения, лечения или облегчения болезни;
- диагностики, наблюдения, лечения, облегчения или компенсации повреждения органов или физического недостатка;
- исследования, замены или изменения анатомии или физиологического процесса;
- контрацепции

и которое не является фармакологическим, иммунологическим или метаболическим средством, но может быть дополнено такими средствами.

Примечания

1 Изделия не являются лекарствами, и оценка их биологического действия требует другого подхода. При дополнении медицинского изделия фармакологическим средством, количество его не должно превышать суточной дозы.

2 Термин «медицинское изделие» включает в себя изделия стоматологического назначения.

3.3 **ксенобиотик:** Субстанция, инородная человеческому телу или живым организмам.

3.4 **иммуногенный:** Способный стимулировать клетки иммунной системы для иммунного ответа на специфический антиген.

4 Оценка риска и управление риском

Оценка риска включает в себя идентификацию опасности, исследование ответной реакции в зависимости от дозы и оценку продолжительности воздействия, которые вместе позволяют охарактеризовать риск. Управление риском должно применяться, основываясь на управлении риском.

Ввиду сложности прогнозирования иммунотоксичности новых веществ и материалов необходимо сконцентрировать усилия и внимание на оценке и контроле риска, связанного с известными иммунотоксическими веществами, содержащимися в медицинских изделиях. Управление риском медицинских изделий должно осуществляться в соответствии с ИСО 14971. Вначале необходимо определить возможные иммунотоксические опасности веществ, содержащихся в медицинском изделии, путем обширного изучения научной литературы. Примером таких факторов опасности является развитие анафилактического шока в результате содержания хлоргексидина в лекарственных препаратах и протеинов в латексной резине. Затем необходимо рассмотреть процедуры контроля и снижения риска в целом, а также различные возможные действия, направленные на дальнейшее сокращение остающихся факторов риска, такие как обозначение противопоказаний на этикетке, отзыв продукции, изменение дизайна и ограничения в использовании или применении.

5 Идентификация опасности

Иммунологические факторы опасности должны быть определены оценкой воздействия материалов медицинского изделия для идентификации наличия потенциально иммунотоксичных агентов. Существует множество источников информации по иммунологическим факторам опасности. Таковые включают, в том числе:

- характеристику материала;
- характеристику осадка;
- характеристику вымываемых материалов;
- характеристику лекарственных препаратов и других субстанций, добавляемых к медицинскому изделию;
- характеристику длительности и пути воздействия;
- наблюдения, сделанные при прошлом воздействии веществ, лекарственных препаратов или материалов;
- исследования на токсичность.

Большинство иммунологических реакций, идентифицированных на данный момент, связаны с добавками или материалами. Таким образом, для таких веществ оценка воздействия важна для определения иммунологического фактора риска. В таблице 1 приведены детали потенциальных последствий для различных материалов медицинских изделий различных видов.

Таблица 1 — Потенциальная реакция иммунной системы

Категория изделий в зависимости от вида контакта с организмом человека			Реакция иммунной системы					
Группа изделий	Вид контакта	Продолжительность контакта: A — кратковременный (менее 24 ч); B — длительный (от 24 ч до 30 сут); C — постоянный (более 30 сут)	Раздражение/острое воспаление	Хроническое воспаление	Иммуносупрессия	Иммуностимуляция	Гиперчувствительность	Аутоиммунность
Изделия поверхностного контакта	Кожа	A	X	—	—	X	X	—
		B	X	X	—	X	X	—
		C	X	X	X	X	X	X
	Слизистые оболочки	A	X	—	X	X	X	X
		B	X	X	X	X	X	X
		C	X	X	X	X	X	X
	Поврежденные или подверженные опасности повреждения поверхности	A	X	—	X	X	X	X
		B	X	X	X	X	X	X
		C	X	X	X	X	X	X
Изделия, присоединяемые извне	Непрямой кровоток	A	X	—	—	X	X	X
		B	X	X	X	X	X	X
		C	X	X	X	X	X	X
	Ткань, кость, дентин для соединения имплантируемых изделий	A	X	—	X	X	X	X
		B	X	X	X	X	X	X
		C	X	X	X	X	X	X
Имплантируемые изделия	Ткань, кость и жидкости организма	A	X	—	X	X	X	X
		B	X	X	X	X	X	X
		C	X	X	X	X	X	X

Примечание — Данная таблица служит общей схемой рассмотрения потенциального взаимодействия материалов различных видов медицинских изделий с различными областями иммунной системы и не является обязательной для исследований.

Влияние на иммунную систему (иммунотоксичность) происходит в результате контакта иммунокомпетентных клеток с инородными веществами, которые токсичны и убивают клетки, или в результате контакта инородных веществ с ранними стадиями иммунного ответа, тем самым изменяя последующие ответы. Прогноз вероятности иммунотоксичности сложен, но может основываться на известных случаях в иммунологии.

Во-первых, для стимуляции иммунного ответа организм должен распознать субстанцию как инородную. Вероятность иммуногенности наиболее высока у протеинов, затем полисахаридов, затем нуклеиновых кислот и затем липидов. Соединения с небольшой молекулярной массой, как правило, неиммуногенны. Тем не менее, такие соединения могут стать иммуногенными путем образования связей с протеинами хозяина и изменением структуры протеина. Такие соединения обычно называют гаптенами.

Возможно, что в полимерных, керамических и металлических материалах могут присутствовать продукты вымывания, изнашивания или деградации, которые образуют связи с протеинами организма. Известно, что материалы биологического происхождения, такие как коллагены, протеины природного латекса, альбумины и животные ткани, могут стимулировать иммунный ответ, и необходимо принять меры, чтобы сделать эти материалы не иммуногенными. Для того, чтобы крупные соединения (размерами более 1000000 дальтон) стали иммуногенными, они должны быть раздроблены и введены как более мелкие соединения.

Вышеуказанные соединения являются примерами веществ и материалов с возможным иммуногенным потенциалом, и, таким образом, должны быть приняты во внимание из-за их негативного влияния на иммунную систему.

Контакт с телом: любой контакт с телом, приведенный в ИСО 10993-1, способен привести к нежелательному иммунному ответу (иммунотоксичности). Кожа и слизистые оболочки особо подвержены развитию реакций типа I (гиперчувствительность немедленного типа) и типа IV (гиперчувствительность замедленного типа). При других видах контакта вероятны системные ответы, включая реакции типов I и IV.

Длительность контакта: обычно чем продолжительнее контакт материала с телом, тем выше вероятность формирования иммуногенных субстанций. Тем не менее, некоторые вещества действуют быстро, и иммунные ответы в результате контакта материалов с телом в течение менее 24 ч могут быть иммуногенными.

6 Методы оценки иммунотоксичности

6.1 Общие положения

Исследования на иммунотоксичность могут проводиться с использованием проб *in vivo* и *in vitro*. В отличие от исследований на иммунотоксичность *in vivo* возможности для исследований *in vitro* ограничены, так как в моделях отсутствует сложность целостной иммунной системы. Ценность методов *in vitro* при экстраполяции экспериментальных данных на человека (путем прояснения механизмов токсичности) еще более ограничена тем, что они еще недостаточно разработаны и стандартизированы. Тем не менее, они могут быть полезны для изучения механизма иммунотоксичности.

Центром внимания иммунотоксикологии является обнаружение и оценка нежелательных эффектов соединений путем исследований на грызунах. При рассмотрении исследований на животных необходимо определить и внедрить все разумные и практически доступные варианты замены, сокращения и улучшения для соблюдения положений ИСО 10993-2. Хотя существуют утвержденные лабораторные исследования, во многих случаях биологическая значимость и способность прогнозирования исследований иммунотоксичности требуют серьезного рассмотрения. Возможность влияния на иммунную систему может проявляться изменениями в массе лимфоидного органа или гистологически, изменениями в общем или дифференциальном числе лейкоцитов периферической крови, понижением клеточности лимфоидных тканей, повышением подверженности инфицирования условно-патогенными организмами или неоплазией. Основной задачей иммунотоксикологии, таким образом, является определение таких изменений и оценка их значимости для здоровья человека.

В контексте иммунотоксичности различают пробы двух видов: неспецифические и специфические. Неспецифические пробы носят описательный характер, измеряя, морфологически или количественно, изменения в объеме лимфоидной ткани, числе лимфоидных клеток и уровнях иммуноглобулинов или в других индикаторах иммунной функции. В отличие от этого, специфические пробы определяют активность клеток и/или органов, например, пролиферативные ответы лимфоцитов на митогены или специфические антигены, цитотоксичную активность и формацию специфичных антител (например, при ответе на эритроциты барана).

Новым направлением в этой области является применение «-омики» (разговорное название узкой области специализации в биологии) для обнаружения изменений в выражении генов, задействованных в иммунных функциях.

Оценка иммунотоксических факторов должна планироваться в соответствии с блок-схемой, приведенной в приложении С. Примеры видов исследований и признаков иммунных ответов приведены в таблице 2.

Несмотря на то, что существуют конкретные материалы с известной или вероятной иммунотоксичностью, исследования иммунотоксичности, связанной с иммуносупрессией или иммуностимуляцией, должны первоначально ограничиваться определениями, проводимыми на стадии исследований общей токсичности. Дальнейшему исследованию должны подвергаться только агенты с выявленными признаками источников иммуносупрессии или иммуностимуляции. Подострые исследования полезны для получения общих признаков потенциальной иммуносупрессии или иммуностимуляции. Если они применяются, их выполнение должно проводиться в соответствии с ИСО 10993-11.

6.2 Воспаление

Агенты могут взаимодействовать с компонентами любой составляющей иммунной системы, то есть с гранулоцитами, макрофагами и клетками других видов, способными вырабатывать и выделять медиаторы воспаления. Необходимо отметить, что после имплантации инородного тела довольно распространен местный воспалительный ответ. Длительность и степень ответа определяют, является ли это негативным эффектом. Гистопатология места инъекции или имплантации агента является наиболее прямым и адекватным методом оценки степени индукции воспаления после воздействия агентов. Поражение тканей с преобладанием лимфоцитов является хроническим воспалением, связанным с иммунотоксичностью, в то время как реакция на инородное тело заключается в наличии макрофагов и гигантских клеток инородных тел в области контакта ткани и материала. Первичные исследования местного воспаления описаны в ИСО 10993-6. Другие подходящие исследования включают в себя пробы с сывороткой на С-реактивный протеин и белок острой фазы.

6.3 Иммуносупрессия

Для определения иммуносупрессии требуется многоуровневый подход, отражающий сложность иммунной системы и разнообразие ее функций и компонентов. Данный многоуровневый подход состоит из первого уровня исследования иммуносупрессии с использованием неспецифических проб, за которым следует второй уровень, включающий специфические пробы. Такой многоуровневый подход не является наиболее рациональным, так как специфические пробы более чувствительны, чем неспецифические. Менее чувствительные индикаторы применяются на первом уровне, а более чувствительные — на втором, не потому, что это наилучший способ оценки иммунной системы, а потому, что такой подход снижает необходимость использования дополнительных экспериментальных животных.

На первом уровне признаками иммуносупрессии являются индуцированные изменения, например, в массе иммунных органов, числе клеток и/или клеточных популяциях и в иммуноглобулинах.

Затем, на втором уровне, возможно применение более специфичных иммунных функциональных проб, таких как определение влияния агента на активность NK-клеток и/или иммунную функцию в период активной иммунизации, например, определение выработки антител, специфичных к антигенам после сенсибилизации. Отдельные руководства включают в себя некоторые из этих определений уже на первом уровне (ответ антител на Т-зависимые антигены, такие как эритроциты барана).

Реальные последствия иммуносупрессии, вероятно, лучше всего определяются путем оценки воздействия на сопротивляемость инфекции на бактериальных, вирусных и/или паразитических животных моделях и/или воздействия на сопротивляемость опухолям. Важность проб таких видов в том, что они рассматривают иммунную систему как законченную и функциональную целостность. Тем не менее, так как оценить все подходящие с точки зрения иммунологии параметры в рамках одного исследования токсичности или иммуносупрессии не является возможным, необходимо определить наиболее важные параметры прогнозирования и выбрать практический подход для оценки иммуносупрессии для конкретного агента.

Так как общее недомогание человека также влияет на иммунную систему, наличие иммуносупрессии признается при обнаружении иммунных изменений при уровне дозы, не вызывающем явной общей токсичности. Таким образом, исследование иммуносупрессии лучше проводить в рамках исследования общей токсичности, так как такое исследование использует диапазон различных доз агента и оценивает все основные системы органов.

Для обнаружения общей токсичности химических веществ после подострого воздействия недавно было принято OECD 407, [1], включающее несколько иммунотоксикологических параметров для определения иммунотоксического эффекта исследуемого состава.

Таблица 2 — Примеры видов исследований и признаков при оценке иммунных реакций

Иммунные реакции	Специфические пробы	Неспецифические пробы		
		Растворяемые медиаторы	Фенотипирование	Другое[a]
Ткань/воспаление	Имплантат/системный ИСО 10993-6 и ИСО 10993-11	Не применимо	Маркеры клеточной поверхности	Анализ массы органа
Гуморальный ответ	Иммунные пробы (например, ELISA) на реакцию антител на антиген плюс адъювант[b]	Комплемент (включая анафилатоксины C3a и C5a) Иммунные комплексы	Маркеры клеточной поверхности	—
	Тромбоцитообразующие клетки			
	Пролиферация лимфоцитов			
	Антителозависимая клеточная цитотоксичность			
	Пассивная кожная анафилаксия			
	Прямая кожная анафилаксия			
Клеточные ответы	—	—	—	—
Т-лимфоциты	Тест максимизации на морских свинках	Цитокиновые профили, характерные для подгруппы Т-лимфоцитов (Th1, Th2)	Маркеры клеточной поверхности (помощники и цитотоксичные Т-лимфоциты)	—
	Местная проба на лимфоузлах мыши			
	Местная реакция на подкожное введение пробы на ухе мыши			
	Пролиферация лимфоцитов			
	Смешанная реакция лимфоцитов			
NK-клетки	Цитотоксичность опухолей	Не применимо	Маркеры клеточной поверхности	—
Макрофаги и другие моноциты	Фагоцитоз	Цитокины (IL1, TNFα, IL6, TGFβ, IL10, γ-интерферон)	Маркеры MHC	—
	Появление антигенов			
Дендритные клетки	Появление антигенов к Т-лимфоцитам	Не применимо	Маркеры клеточной поверхности	—
Васкулярные эндотелиальные клетки	Активация	—	—	—
Гранулоциты (базофилы, эозинофилы, нейтрофилы)	Дегрануляция	Хемокины, биоактивные амины, воспалительные цитокины, энзимы	Не применимо	Цитохимия
	Фагоцитоз			
Сопротивляемость к организмам	Сопротивляемость бактериям, вирусам и опухолям	Не применимо	Не применимо	—
Клинические симптомы	Не применимо	Не применимо	Не применимо	Аллергия, кожная сыпь, крапивница, эдема, лимфаденопатия, воспаление

[a] Существуют животные модели некоторых аутоиммунных заболеваний человека. Тем не менее, регулярные исследования индукции аутоиммунных заболеваний материалами/изделиями не рекомендуются.

[b] Наиболее часто используемые исследования. Специфические пробы обычно более важны, чем пробы на растворяемые медиаторы или фенотипирование.

6.4 Иммуностимуляция

Иммуностимуляция, в большинстве случаев, не приводит к сниженной сопротивляемости инфекционным заболеваниям; вместо этого иммуностимуляция может иметь последствия в плане обострения существующих аллергических или аутоиммунных явлений.

Пробы, используемые для обнаружения иммуносупрессии, обычно также подходят для обнаружения иммуностимуляции. Лучшим способом исследования последствий воздействия агентов, о которых известно, что те неспецифично стимулируют иммунную систему, является использование животных моделей с индукцией в них аллергии или аутоиммунности. Как и модели сопротивляемости к организмам, модели аллергии и аутоиммунности, как правило, достаточно громоздки. Общепринятых моделей на животных для исследования аллергии и аутоиммунности, позволяющих экстраполяцию данных, полученных от животных на человека, не существует.

Кроме иммуностимулирующих качеств самого материала необходимо также рассмотреть иммуностимулирующее влияние посторонних агентов, таких как пирогены, как обозначено в приложении F ИСО 10993-11.

6.5 Гиперчувствительность

Агенты могут быть опознаны иммунной системой по их антигенным свойствам. Как таковые, агенты могут действовать как аллергены, включая гиперчувствительность. Самыми распространенными формами гиперчувствительности являются гиперчувствительность замедленного типа (тип IV) и гиперчувствительность немедленного типа (тип I). Для гиперчувствительности типа I не существует надежного прогнозирующего исследования.

Гиперчувствительность замедленного типа состоит из клеточных воспалительных антиген-специфичных ответов. Рекомендации по исследованию гиперчувствительности содержатся в ИСО 10993-10.

IgE служит посредником гиперчувствительности немедленного типа. Для выявления выработки специфических IgE может быть выбрано несколько методов. Классические определения индукции гиперчувствительности немедленного типа включают в себя определение пассивной анафилаксии.

6.6 Аутоиммунность

Экзогенные агенты могут изменять компоненты организма таким образом, что иммунная система воспринимает их как чужеродные. Такие условия, как правило, требуют очень специфичных комбинаций антиген – антитело; опыты на животных показали, что аутоиммунные заболевания в высокой степени генетически зависимы. Таким образом, маловероятно, что аутоиммунный потенциал может быть обнаружен путем общих токсикологических скрининговых проб.

Общепринятых моделей на животных для исследования аллергии и аутоиммунности, позволяющих экстраполировать данные на человека, не существует.

Была предложена модель исследования по прогнозу аутоиммунности. Она является модификацией пробы на подколенном лимфатическом узле. При этом определении пролиферативный ответ дренируемого лимфатического узла считается признаком индукции сенсибилизации, включая аутоиммунность. Добавление к тесту, состоящее из одновременного введения Т-зависимых и Т-независимых антигенов (антигенов-репортеров), повысило значимость исследования, так как оно теперь позволяет определить ответную реакцию, индуцированную нео-антигенами. Тем не менее, проба нуждается в дальнейшем утверждении.

7 Экстраполяция данных доклинических испытаний

Проблема экстраполяции на человека данных, полученных на животных *in vitro*, осложнена иммунологической избыточностью и/или запасом, характерным для их иммунной системы. Поэтому иммунотоксикологические эффекты могут не оказать влияния на состояние лабораторных животных. Исследования также осложнены необходимостью использовать особые тесты в зависимости от места исследования (например, системный, легочный, кожный) и от интересующей иммунопатологии (то есть гиперчувствительность, иммунная регуляция, аутоиммунность или воспаление), причем последнее явление не обозначено в традиционном общем исследовании токсичности.

Улучшенное понимание клеточных, молекулярных и генетических процессов, участвующих в создании соответствующих иммунных ответов и иммунных медиаторов, задействованных в этих процессах, предоставило возможность для использования более рациональных и информативных исследований.

Приложение А
(справочное)

Накопленный опыт

А.1 Иммунология

Иммунная система предоставляет защиту от агентов, угрожающих здоровью человека, в значительной мере от инфекционных агентов, вызывающих заболевания, но также и от других агентов в окружающей среде и от неоплазии. Она действует посредством таких механизмов, как иммунный надзор и выработка иммуноглобулинов, цитокинов и интерлейкинов. Она защищает от новых неопластических клеток и регулирует гомеостаз роста лейкоцитов. Это высокоразвитая система органов, чьи функции обеспечиваются двумя основными механизмами. Первым является неспецифический механизм, не требующий предыдущего контакта с индуцирующим агентом и не имеющий специфичности. Вторым является специфичный или адаптивный механизм, направленный конкретно против определенного агента. Эффективность адаптивной системы зависит от врожденных систем (например, от комплементной, коагуляционной и фибринолитической систем). Она также зависит от реакций антиген — антитело, Т-лимфоцитов, цитокинов и хемокинов.

Мононуклеарные фагоциты (т. е. моноциты крови и макрофаги ткани), гранулоциты и гигантские клетки инородных тел являются фагоцитирующими клетками, задействованными в неспецифичной резистентности. Лимфоидные клетки, макрофаги и их цитокины задействованы в различных аспектах специфичной резистентности организма. Пополнение и обновление клеточных элементов иммунной системы является основной задачей лимфоидной ткани и происходит, в основном, в первичных лимфоидных органах (костный мозг, тимус).

В-клетки продуцируют В-лимфоциты, которые дифференцируются в плазматические клетки, выделяющие антитела со способностью связывать специфические антигены. На ранней стадии дифференциации В-клетки имеют только клеточно-направленные антитела, которые могут связываться со специфическим антигеном, но не выделяют в плазму никаких растворимых антител. Для дальнейшей дифференциации В-клеток в плазменные клетки должен произойти ряд важных процессов. Антиген усваивается клеткой и проходит дигестивный процесс. Фрагменты усвоенного антигена затем связываются со специализированными молекулами, человеческим лейкоцитарным антигеном (HLA), которые затем направляются на поверхность В-лимфоцита и фиксируются на его поверхности.

Т-лимфоциты имеют иммунологически специфичные рецепторы, которые распознают молекулу HLA и связанные с ней антигенные фрагменты и связываются с ними. При многих иммунных ответах требуется взаимодействие В-клеток с Т-клетками для завершения всех стадий их дифференциации в плазменные клетки, выделяющие антитела.

При активации Т-клеток последние выделяют серию цитокинов, служащих химическими индикаторами, являющимися критичными при мобилизации и медиации воспалительных и иммунных процессов. Они предоставляют активирующие и ингибиторные сигналы, производящие огромный эффект на другие клетки иммунной и гемопоэтической систем и в соединительной ткани. Таким образом, специфичный иммунный ответ служит инициатором базовых эффектов, таких как воспаление, свертывание, фибринолиз и активация васкулярных эндотелиальных клеток.

Адаптивная иммунная система может реагировать на проникающий организм или агент следующими различными путями:

a) гуморальный иммунный ответ, включающий реакцию антиген — антитело на поверхности бактерий, вирусов и т. д.;

b) клеточный иммунный ответ против антигенов посредством Т-лимфоцитов, макрофагов и моноцитов.

Эти два различных механизма могут действовать одновременно и взаимодействовать. Оба подразумевают деятельность лимфоцитов. В-лимфоциты с рецепторами иммуноглобулина (Ig) дифференцируются в плазменные клетки, которые затем вырабатывают антитела, специфичные к обнаруженному антигену. После связывания антигена Т-клеточным рецептором Т-лимфоциты становятся антиген-специфичными Т-клетками, которые могут производить различные виды цитокинов в зависимости от обнаруженного антигена.

А.2 Иммунотоксикология

Взаимодействие с иммунотоксичным агентом может изменить хрупкое равновесие иммунной системы, что может привести к нежелаемым результатам, таким как:

- иммуносупрессия, ведущая к изменениям в защитных механизмах организма против патогенов или неоплазии;
- аллергия;
- аутоиммунность.

Термин «иммунотоксичный агент» (далее — агент) используется для обозначения химических веществ (например, лекарственных препаратов) или биологических молекул, включая продукты их деградации и, в некоторых случаях, физические факторы (например, радиацию). В контексте настоящего стандарта такие агенты включают в себя материалы, используемые в производстве медицинских изделий и/или химические вещества, присутствующие в медицинских изделиях в виде осадков.

Иммунотоксичность может принимать несколько форм, включая:

a) повреждение или функциональное нарушение одного или более компонентов иммунной системы, так что иммунная функция подавлена, и нормальная резистентность организма нарушена;

b) стимуляцию специфичных иммунных ответов химическими веществами или протеинами, которые влекут за собой развитие сенсибилизации и аллергического заболевания;

c) провоцирование, прямое или косвенное, аутоагрессивных ответов, ведущих к аутоиммунности и аутоиммунному заболеванию.

В случае иммунотоксичности ввиду прямого влияния на иммунную систему общая или местная (например, кожная, легочная) иммунная система становится мишенью для агента, и результатом может стать повышенная частота возникновения или степень серьезности инфекционных заболеваний или неоплазии. Например, в результате вирусной инфекции Эпштейна — Барра может развиться В-клеточная лимфома, а воздействие ультрафиолетового облучения — привести к раку кожи иммунноподавленных послепересадочных пациентов. Прямая иммунотоксичность, ведущая к активации или подавлению иммунной системы, также может влиять на иммунные ответы на антигены, не связанные с иммунотоксическим агентом, и, таким образом, влиять на аллергии и аутоиммунность, например, путем обострения этих ответов.

Иммунотоксичность также может развиться из-за косвенного эффекта. Например, волчанка, вызванная гидрализином, образуется вследствие влияния на комплементную систему, ведущего к недостатку комплемента.

Таким образом, иммунотоксичность может быть вызвана эффектом агента в различных областях, в иммунной либо гемопоэтической системах или в составляющих эти системы звеньях.

Иммунотоксичность также может развиться в результате индукции или модификации агентом деятельности иммунной системы. Например, в случае аллергии иммунная система реагирует на химические гаптен-протеин конъюгаты или соединения с высокой молекулярной массой. Наиболее вероятными последствиями для здоровья в результате реакции на соединения с высокой молекулярной массой являются аллергии дыхательных путей (например, астма, ринит), желудочно-кишечные аллергии или аллергический контактный дерматит.

Аутоиммунность может развиться в результате индуцированного агентом изменения в тканях организма, эндокринной функции или иммунной регуляции. Аутоиммунные заболевания являются заболеваниями иммунной дерегуляции, проявляющимися путем выработки антител к «себе/своим» или модифицированным «своим» антигенам либо путем разрушения ткани Т-лимфоцитами или макрофагами, реагирующими на эндогенные аутоантигены. Аутоиммунные заболевания не обязательно развиваются в результате аутоиммунности. Агенты могут связываться с протеинами ткани или сыворотки, и иммунный ответ может вырабатываться против таких модифицированных аутоантигенов, ведя к повреждению или гибели клеток. Иммунотоксичность, ведущая к гиперчувствительности и аутоиммунности (иммунной дерегуляции), обычно демонстрирует высокую степень вариабельности среди пациентов, и ее, по причине видовых отличий, сложно воспроизвести в моделях на животных.

Патогенные стадии, ведущие к аутоиммунной реакции, до конца не поняты; тем не менее, были четко определены некоторые важные факторы, включая следующие:

- генетическая структура;
- пол;
- возраст;
- воздействие окружающей среды.

Примечание — Идентифицированы немногие агенты окружающей среды, но они могут включать некоторые инфекции.

Признано, по меньшей мере, четыре механизма индукции аутоиммунного заболевания:

- скрытые антигены, т. е. обычно внутриклеточные субстанции, признанные чужеродными при обнаружении;
- аутоантигены, способные стать иммуногенными в результате химического, физического или биологического изменения;
- чужеродные антигены, способные индуцировать иммунный ответ, перекрестно реагирующий с нормальными аутоантигенами;
- мутационные изменения, способные происходить в иммунокомпетентных клетках.

Необходимо отметить, что дерегуляция иммунной системы, сама по себе не ведущая к индукции аутоиммунности, может повлиять на проявление уже имеющейся латентной аутоиммунности.

Разница между прямой токсичностью и токсичностью вследствие иммунного ответа на соединение в некоторой степени искусственна. Некоторые соединения могут оказывать прямое токсическое воздействие на иммунную систему в дополнение к индукции специфического иммунного ответа. Тяжелые металлы в исследованиях на животных, например ртуть, проявляют иммуносупрессивное действие и вызывают гиперчувствительность и аутоиммунность.

А.3 Последствия изменений иммунной системы для здоровья человека

Потенциал изменений в иммунной системе к негативному воздействию на здоровье человека является растущей научной и общественной проблемой. Различные тесты в результате исследований добровольцев или случайного воздействия показали, что некоторые агенты демонстрируют иммуномодулирующие свойства в организме человека. Тем не менее, полный биологический эффект этих изменений не был строго отражен документально. Тот факт, что незначительная иммуномодуляция в организме может иметь клиническое значение, подтверждается сни-

жениями титра вакцинаций в связи со стрессом и учащением симптомов простого герпеса после воздействия ультрафиолетового излучения. Результат иммунодефицита, вызванного медицинскими средствами, можно полностью оценить по повышенному числу инфекционных заболеваний (особенно вызываемых оппортунистическими патогенами) и неопластических заболеваний определенных видов, наблюдаемых при использовании иммуносупрессивных агентов для контроля реакции отторжения трансплантатов.

Многие из иммунных изменений, наблюдаемых в организме человека после воздействия иммуномодулирующих агентов, могут быть малозаметными и временными, а выявление их влияния на здоровье – сложным. В структуре и функциях иммунной системы могут быть изменения, но они могут не вызвать явных клинических последствий для здоровья ввиду действия компенсаторных механизмов. Это подразумевает, что субъекты воздействия могут не демонстрировать явного эффекта на здоровье, но таковые эффекты могут проявиться в повышенной подверженности общим заболеваниям. Таким образом, влияние на здоровье может быть выявлено на уровне населения, например, в качестве повышенной распространенности аллергий и общих инфекций, таких как ринит, грипп и средний отит. Эти эффекты могут особенно проявиться в таких подгруппах населения, как дети и пожилые люди, так как они наиболее подвержены риску воздействия иммунотоксичных агентов.

Дополнительно необходимо признать, что иммунный статус населения чрезвычайно разнороден. Возраст, раса, пол, беременность, стресс и способность справляться со стрессом, сопутствующие заболевания и инфекции, состояние питания, табакокурение и другие факторы образа жизни, воздействие лекарств и сезонных отличий способствуют этой неоднородности.

Несмотря на гетерогенность и повторяемость, свойственные функциям иммунной системы, снижение способности иммунной системы реагировать в полную силу совершенно нежелательно, так как адаптивные компенсаторные системы могут понадобиться для действия в более угрожающих ситуациях. С другой стороны, повышение (особенно устойчивое) в деятельности иммунной системы влечет за собой риск более серьезных последствий (повреждение тканей, анафилаксия), возникающих при аллергии и/или аутоиммунности. Серьезные последствия аллергических и аутоиммунных ответов ввиду влияния внешних агентов на человека особенно очевидны при случаях воздействия химических веществ и лекарственных препаратов.

Приложение В
(справочное)

Практика применения медицинских изделий в клинике

При обзоре научной литературы (см. введение) были выявлены следующие признаки проявления в организме человека иммунотоксичности, вызванной различными материалами.

- При участии определенных биологических материалов (например, протеинов латекса) происходят реакции гиперчувствительности типа I. Отмечаются отдельные случаи при участии пластиков и полимеров (например, акриловых/акрилатов) и солей металлов, например солей никеля и хрома, такие эффекты также отмечались в случае применения амальгамы в стоматологии. Не всегда представляется возможным выявить различия между «классической» гиперчувствительностью типа I (т. е. опосредованной антителами IgE) и прямым воздействием токсической субстанции на дегрануляцию тучных клеток.

- Сообщается о нескольких случаях реакции гиперчувствительности типа IV, связанной с низкой молекулярной массой органических молекул (например, тиурамов и других добавок/примесей в латексе, а также бисфенола А в связующих компонентах для зубопротезных материалов), и с пластиками/полимерами (например, акрилатами и добавками к полимерным покрытиям в электродах кардиостимуляторов и формальдегидом, выделяющимся в полимеризующихся стоматологических материалах).

- Металлы и соли металлов в медицинских изделиях иногда связывают с реакцией гиперчувствительности типа IV.

- Хроническое воспаление типа инородного тела как реакция на имплантаты, состоящие из материалов многих видов, например, поли(диметилсилоксан) (силикон), поли(тетрафлуороэтилен) (политетрафторэтилен/ПТФЭ), поли(метилметакрилат) и полиэстер. Тем не менее, сложно установить причинную взаимосвязь между хроническим воспалением и серьезными осложнениями, такими как аутоиммунность, для каждого конкретного материала. Заметная фиброзная ответная реакция может развиться при использовании силиконов, с которыми такая возможность была обширно изучена, но последние данные не показывают какого-либо системного заболевания.

- В некоторых субъектах подозревается иммуносупрессия, возникающая в результате воздействия определенных металлов (например, никеля и ртути). Однако систематические исследования, связанные с медицинскими изделиями/материалами, редки.

- Некоторые клинические отчеты (равно, как и лабораторные опыты на животных) предполагают иммуностимуляцию, особенно вызванную адъювантами, в случае силикона, но это может происходить скорее в результате эффекта удержания антигенов (депонирования), чем из-за прямой иммунотоксичности.

- Активация комплемента с выработкой анафилатоксинов является распространенным иммунотоксичным эффектом, связанным с твердыми материалами, входящими в контакт с кровью (например, материалы на основе целлюлозы, синтетическими материалами магистралей для гемодиализа, сополимерами полиэстер/ПТФЭ для вакцин).

- Аутоиммунность связывалась с некоторыми металлами, применяемыми в имплантируемых медицинских изделиях (например, с ртутью и золотом). Тем не менее, даже при моделировании заболеваний на животных сложно получить убедительное доказательство того, что какой-либо материал вызывает аутоиммунное заболевание (в отличие от гуморального и/или клеточного аутоиммунного ответа).

Гиперчувствительность (типов I и IV) является наиболее часто отмечаемым иммунотоксическим эффектом. Некоторые натуральные продукты животного происхождения являются одновременно иммуногенными и активирующими систему комплемента (например, коллаген). Другие материалы (например, кристаллический кварц и угольные иммуноадсорбенты, а также органические добавки с низкомолекулярной массой) также демонстрируют иммунотоксичный эффект (например, активацию системы комплемента с выработкой анафилатоксинов и реакцию гиперчувствительности типа IV соответственно).

В научной литературе наиболее распространены описания случаев и исследования на небольших группах. Заметными исключениями являются более крупные клинические исследования, демонстрирующие реакции гиперчувствительности, например, на определенные металлы или латекс, и исследования женщин с имплантатами молочной железы (которые на настоящий момент не проявляют признаков иммунотоксичности). За этими исключениями, систематические исследования способности материалов для медицинских изделий вызывать иммунотоксическое действие на людях, как правило, отсутствуют. Это объясняет то, что сообщения об иммунотоксичности, вызванной медицинскими изделиями, редко встречаются. Отчасти это также может происходить благодаря эффективному отсеву потенциально иммунотоксичных материалов на ранних стадиях разработки изделия. Результаты таких скрининговых исследований могут не появиться в научной литературе.

Приложение С
(справочное)

Блок-схема исследования иммунотоксичности

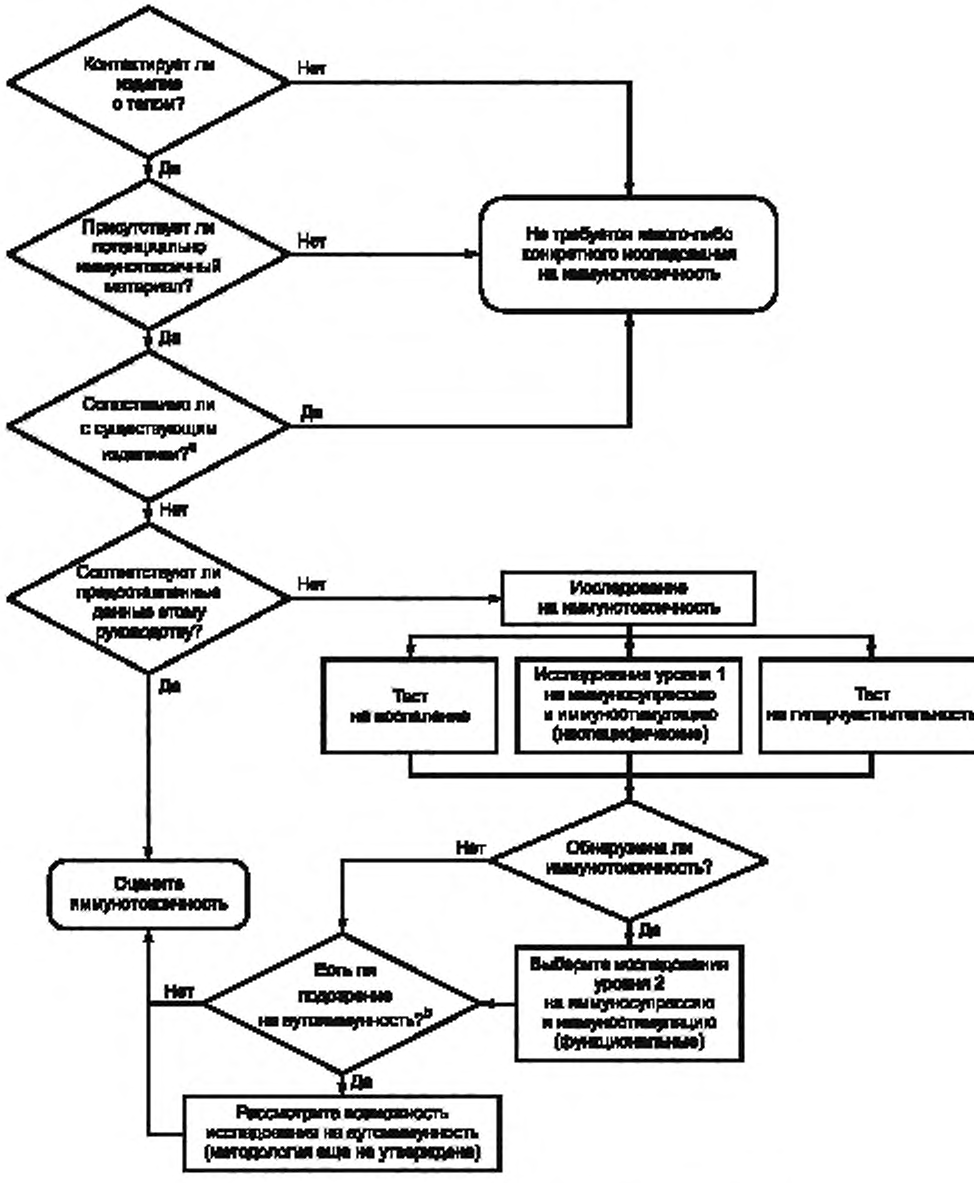

Рисунок С.1 — Блок-схема исследований иммунотоксичности

[a] Материал изделия в точности такой же, как и в производимом изделии, с данными, показывающими отсутствие иммунотоксичности; характер контакта с телом и длительность воздействия такие же, как и в производимом изделии.

[b] Аутоиммунное влияние может предполагаться исходя из существующих доклинических или клинических данных.

Приложение D
(справочное)

Сведения о соответствии национальных стандартов Российской Федерации ссылочным международным стандартам

Таблица D.1

Обозначение ссылочного международного стандарта	Обозначение и наименование соответствующего национального стандарта
ИСО 14971	ГОСТ Р ИСО 14971—2006 Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям
ИСО 10993-1:2003	ГОСТ Р ИСО 10993-1—2009 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования
ИСО 10993-2	ГОСТ Р ИСО 10993-2—2009 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 2. Требования к обращению с животными
ИСО 10993-6	ГОСТ Р ИСО 10993-6—2009 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследование местного действия после имплантации
ИСО 10993-10	ГОСТ Р ИСО 10993-10—2009 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 10. Исследования раздражающего и сенсибилизирующего действия
ИСО 10993-11:2006	ГОСТ Р ИСО 10993-11—2009 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 11. Исследования общетоксического действия

Библиография

1 Руководства

[1] OECD 407, Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study in Rodents

2 Пособия по иммунотоксикологии

[2] AUSTYN, J.M. and WOOD, K.J., Principles of Cellular and Molecular Immunology, Oxford University Press, 1993

[3] BURLESON, G.R., DEAN, J.H. and MUNSON, A.E. (Eds), Methods in Immunotoxicology, Wiley Liss, New York, NY, 1995

[4] DAYAN, A.D., HERTEL, R.F., HESELTINE, E., KAZANTIS, G., SMITH, E.M. and VAN DER VENNE, M.T. (eds), Immunotoxicity of Metals and Immunotoxicology, Plenum Press, New York, NY, 1990

[5] DEAN, J.H., LUSTER, M.I., MUNSON, A.E. and KIMBER, I. (Eds), Immunotoxicology and Immunopharmacology, Second Edition, Target Organ Toxicological Series, Hayes A.W., Thomas, J.A. and Gardner D.E. (Eds), Raven Press, New York, NY, 1994

[6] DESCOTES, J., An Introduction to Immunotoxicology, Taylor and Francis, London, 1999

[7] HOLLADAY, S.D. (Ed), Developmental Immunotoxicology, CRC Press, Boca Raton, FL, 2005

[8] KIMBER, I. and DEARMAN, R.J. (Eds), Toxicology of Chemical Respiratory Hypersensitivity, Taylor and Francis, London, 1997

[9] KIMBER, I. and MAURER, T. (Eds), Toxicology of Contact Hypersensitivity, Taylor and Francis Ltd, London, 1996

[10] LAWRENCE, D., MUDZINSKI, S., RUDOLFSKI, U. and WARNER, A., Mechanism of Metal-Induced Immunotoxicity, in BERLIN, A., DEAN, J., DRAPER, M.H., SMITH, E.M.B. and SPREAFICO, F. (Eds), Immunotoxicology, Martinus Nijhof, Dordrecht, pp. 293—307, 1987

[11] U.S. Food and Drug Administration (FDA), Center for Devices and Radiological Health (CDRH), Immunotoxicity Testing Guidance, May 6, 1999, available at http://www.fda.gov/cdrh/ost/ostggp/immunotox.html

[12] VAN LOVEREN, H., GERMOLEC, D., KOREN, H.S., LUSTER, M.I., NOLAN, C., REPETTO, R., SMITH, E., VOS, J.G. and VOGT, R.F., Report of the Bilthoven Symposium: Advancement of Epidemiologic Studies in Assessing the Human Health Effects of Immunotoxic Agents in the Environment and at the Workplace, Biomarkers, 4, pp. 135—157, 1999

[13] VOHR, H.-W. (Ed), Encyclopedic Reference of Immunotoxicology, Springer-Verlag, Berlin, 2005

[14] VOS, J.G., YOUNES, M. and SMITH, E. (Eds), Allergic Hypersensitivities Induced by Chemicals, Recommendations for Prevention, WHO, CRC Press, New York, NY, 1996

[15] WHO, International Programme on Chemical Safety (IPCS), Environmental Health Criteria 180, Principles and Methods for Assessing Direct Immunotoxicity Associated with Exposure to Chemicals, WHO, Geneva, 1996

[16] WHO, International Programme on Chemical Safety (IPCS), Environmental Health Criteria 212, Scientific Principles and Methods for Assessing Allergic Hypersensitization associated with Exposure to Chemicals, WHO, Geneva, 1999

3 Обзоры по иммунотоксичности

[17] ANDERSON, J.M. and LANGONE, J.J., Issues and perspectives on the biocompatibility and immunotoxicity evaluation of implanted controlled release systems, J Control Release, 57, pp. 107—113, 1999

[18] DESCOTES, J., Immunotoxicology: role in the safety assessment of drugs, Drug Safety 28, pp. 127—136, 2005

[19] DESCOTES, J., Integrating immunotoxicity with effects on other biological systems in preclinical safety evaluation: a perspective, Toxicology, 142, pp. 157—160, 2000

[20] DESCOTES, J., CHOQUET-KASTYLEVSKY, G., VAN GANSE, E. and VIAL, T., Responses of the immune system to injury, Toxicol Pathol., 28, pp. 479—481, 2000

[21] GERMOLEC, D.R., Sensitivity and predictivity in immunotoxicity testing: immune endpoints and disease resistance, Toxicol Lett., 149, pp. 109—114, 2004

[22] HALEY, P.J., Species differences in the structure and function of the immune system, Toxicology, 188, pp. 49—71, 2003

[23] HARLEMAN, J.H., Approaches to the identification and recording of findings in the lymphoreticular organs indicative for immunotoxicity in regulatory type toxicity studies, Toxicology, 142, pp. 213—219, 2000

[24] HERZYK, D.J., Assessing immunotoxicity of pharmaceuticals. the need for enhanced testing, Fundam. Clin. Pharmacol., 19, pp. 323—328, 2005

[25] HOLSAPPLE, M.P., Developmental immunotoxicity testing: a review, Toxicology, 185, pp. 193—203, 2003

[26] KAROL, M.H., Target organs and systems: methodologies to assess immune system function, Environ. Health Perspect., 106, Suppl. 2, pp. 533—540, 1998

[27] KIMBER, I. and DEARMAN, R.J., Immune responses: adverse versus non-adverse effects, Toxicol. Pathol., 30, pp. 54—58, 2002

[28] KUPER, C.F., HARLEMAN, J.H., RICHTER-REICHELM, H.B. and VOS. J.G., Histopathologic approaches to detect changes indicative of immunotoxicity, Toxicol. Pathol., 28, pp. 454—466, 2000

[29] VAN DER LAAN, J.W. and VAN LOVEREN, H., Assessing immunotoxicity: guidelines, Fundam. Clin. Pharmacol., 19, pp. 329—330, 2005

[30] LAPPIN, P.B. and BLACK, L.E., Immune modulator studies in primates: the utility of flow cytometry and immunohistochemistry in the identification and characterization of immunotoxicity, Toxicol. Pathol., 31, Suppl. 1, pp. 111—118, 2003

[31] PALLARDY, M., KERDINE, S. and LEBREC, H., Testing strategies in immunotoxicology, Toxicol. Lett., 102—103, pp. 257—260, 1998

[32] PIETERS, R. and ALBERS, R., Screening tests for autoimmune-related immunotoxicity, Environ. Health Perspect., 107, Suppl 5, pp. 673—677, 1999

[33] PUTMAN, E., VAN DER LAAN, J.W. and VAN LOVEREN, H., Assessing immunotoxicity: guidelines, Fundam. Clin. Pharmacol., 17, pp. 615—626, 2003

[34] RINGERIKE, T., ULLERAS, E., VOLKER, R., VERLAAN, B., EIKESET, A., TRZASKA, D., ADAMCZEWSKA, V., OLSZEWSKI, M., WALCZAK-DRZEWIECKA, A., ARKUSZ, J., VAN LOVEREN, H., NILSSON, G., LOVIK, M., DASTYCH, J. and VANDEBRIEL, R.J., Detection of immunotoxicity using T-cell based cytokine reporter cell lines («Cell Chip»), Toxicology, 206, pp. 257—272, 2005

[35] ULLERAS, E., TRZASKA, D., ARKUSZ, J., RINGERIKE, T., ADAMCZEWSKA, V., OLSZEWSKI, M., WYCZOLKOWSKA, J., WALCZAK-DRZEWIECKA, A., AL-NEDAWI, K., NILSSON, G., BIALEK-WYRZYKOWSKA, U., STEPNIK, M., VAN LOVEREN, H., VANDEBRIEL, R.J., LOVIK, M., RYDZYNSKI, K. and DASTYCH, J., Development of the «Cell Chip»: a new in vitro alternative technique for immunotoxicity testing, Toxicology, 206, pp. 245—256, 2005

[36] VAN LOVEREN, H., DE JONG, W.H., VANDEBRIEL, R.J., VOS, J.G. and GARSSEN, J., Risk assessment and immunotoxicology, Toxicol. Lett., pp. 102—103, 261—265, 1998

УДК 615.46:002:006.354 ОКС 11.100.20 Р20 ОКП 94 4000

Ключевые слова: медицинские изделия, имплантаты, биологические исследования, иммуносупрессия, иммуностимуляция, гиперчувствительность, хроническое воспаление, аутоиммунность

Редактор *О.А. Стояновская*
Технический редактор *В.Н. Прусакова*
Корректор *Д.В. Рябинчева*
Компьютерная верстка *И.А. Налейкиной*

Сдано в набор 21.06.2010. Подписано в печать 02.08.2010. Формат 60 × 84 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура Ариал.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 2,79. Уч.-изд. л. 2,10. Тираж 86 экз. Зак. 617.

ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ», 123995 Москва, Гранатный пер., 4.
gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru
Набрано во ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ» на ПЭВМ.
Отпечатано в филиале ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ» — тип. «Московский печатник», 105062 Москва, Лялин пер., 6.