МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СОВЕТ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ, МЕТРОЛОГИИ И СЕРТИФИКАЦИИ
(МГС)

INTERSTATE COUNCIL FOR STANDARDIZATION, METROLOGY AND CERTIFICATION
(ISC)

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

ГОСТ ISO 10993-3— 2011

ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКИЕ. ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Часть 3

Исследования генотоксичности, канцерогенности и токсического действия на репродуктивную функцию

(ISO 10993-3:2003, IDT)

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2013

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

Цели, основные принципы и порядок проведения работ по межгосударственной стандартизации установлены ГОСТ 1.0—92 «Межгосударственная система стандартизации. Основные положения» и ГОСТ 1.2—2009 «Межгосударственная система стандартизации. Стандарты межгосударственные, правила и рекомендации по межгосударственной стандартизации. Правила разработки, принятия, применения, обновления и отмены»

Сведения о стандарте

1 ПОДГОТОВЛЕН Федеральным государственным унитарным предприятием «Всероссийский научно-исследовательский институт стандартизации и сертификации в машиностроении» (ВНИИНМАШ)

2 ВНЕСЕН Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии

3 ПРИНЯТ Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол от 29 ноября 2011 г. № 40)

За принятие проголосовали:

Краткое наименование страны по МК (ИСО 3166) 004—97	Код страны по МК (ИСО 3166) 004—97	Сокращенное наименование национального органа по стандартизации
Беларусь	BY	Госстандарт Республики Беларусь
Казахстан	KZ	Госстандарт Республики Казахстан
Кыргызстан	KG	Кыргызстандарт
Российская Федерация	RU	Росстандарт
Таджикистан	TJ	Таджикстандарт
Узбекистан	UZ	Узстандарт

4 Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 13 декабря 2011 г. № 1316-ст межгосударственный стандарт ГОСТ ISO 10993-3—2011 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 января 2013 г.

5 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ISO 10993-3:2003 Biological evaluation of medical devices — Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity (Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 3. Исследования генотоксичности, канцерогенности и токсического действия на репродуктивную функцию).

Сведения о соответствии межгосударственных стандартов ссылочным международным стандартам приведены в дополнительном приложении ДА.

Степень соответствия — идентичная (IDT).

Стандарт подготовлен на основе применения ГОСТ Р ИСО 10993-3—2009

6 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Информация о введении в действие (прекращении действия) настоящего стандарта публикуется в ежемесячно издаваемом информационном указателе «Национальные стандарты».

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 или отмены настоящего стандарта соответствующая информация будет опубликована в ежемесячно издаваемом информационном указателе «Национальные стандарты»

© Стандартинформ, 2013

В Российской Федерации 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 2
4 Методы изучения генотоксичности 2
4.1 Общие положения 2
4.2 Стратегия 3
4.3 Подготовка проб 3
4.4 Методы исследования 3
4.4.1 Генотоксичность *in vitro* 3
4.4.2 Генотоксичность *in vivo* 4
5 Методы изучения канцерогенности 4
5.1 Общие положения 4
5.2 Стратегия 4
5.3 Приготовление проб 4
5.4 Методы исследования 4
6 Методы изучения токсического воздействия на развитие и репродуктивную функцию 5
6.1 Общие положения 5
6.2 Стратегия 5
6.3 Приготовление проб 5
6.4 Методы исследования 5
7 Отчет об исследовании 6
Приложение А (справочное) Система исследования клеточной трансформации 7
Приложение В (справочное) Обоснование систем исследования 8
Приложение С (справочное) Роль изучения канцерогенности имплантатов 9
Приложение ДА (справочное) Сведения о соответствии межгосударственных стандартов ссылочным международным стандартам 11
Библиография 12

Введение

Настоящий стандарт распространяется на методы определения специфических биологических эффектов и связанные с ними максимально чувствительные тесты. Интерпретация результатов и их значение для здоровья человека не рассматриваются в настоящем стандарте.

Потенциальная опасность должна оцениваться в каждом конкретном случае с учетом влияния таких факторов, как степень воздействия, специфические различия, механические и физические аспекты, поскольку полученные результаты не всегда равнозначны.

Стандарты серии ISO 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 ISO 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 — Исследование 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.

М Е Ж Г О С У Д А Р С Т В Е Н Н Ы Й С Т А Н Д А Р Т

ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКИЕ. ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Часть 3

Исследования генотоксичности, канцерогенности и токсического действия на репродуктивную функцию

Medical devices. Biological evaluation of medical devices.
Part 3. Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity

Дата введения — 2013—01—01

1 Область применения

Настоящий стандарт определяет стратегии для установления риска и исследования медицинских изделий для изучения специфического биологического действия:

- генотоксичности;
- канцерогенности;
- токсического действия на репродуктивную функцию и развитие.

Настоящий стандарт применяется для оценки медицинского изделия, потенциальные генотоксичность, канцерогенность или токсическое действие на репродуктивную функцию которого являются установленными.

Примечание — Руководство по выбору тестов приведено в ISO 10993-1.

Требования настоящего стандарта являются рекомендуемыми в области выбора методов испытания.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие стандарты:

ISO 10993-1:1997* Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования

ISO 10993-2:1992* Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 2. Условия содержания животных

ISO 10993-6:1994* Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследование местного действия после имплантации

ISO 10993-12:2002* Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 12. Приготовление проб и стандартные образцы

ISO 10993-18 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 18. Химическая характеристика материалов

OECD** 414 Изучение токсического действия на предродовое развитие

OECD 415 Изучение токсического действия на репродуктивную функцию в пределах поколения

OECD 416 Изучение токсического действия на репродуктивную функцию в пределах двух поколений

OECD 421 Скрининговый тест токсического действия на репродуктивную функцию и развитие

OECD 451 Исследования канцерогенности

* Заменены на ISO 10993-1:2003, ISO 10993-2:2006, ISO 10993-6:2007, ISO 10993-12:2007 соответственно.

** Организация экономического сотрудничества и развития.

Издание официальное

OECD 453 Комбинированные исследования хронической токсичности/канцерогенности
OECD 471 Тест бактериальной обратной мутации
OECD 473 Тест хромосомной аберрации в млекопитающих *in vitro*
OECD 476 Тест клеточной генной мутации в млекопитающих *in vitro*

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены термины по ISO 10993-1, 10993-12, а также следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 **изучение канцерогенности (тест на канцерогенность):** Тест, служащий для определения потенциальной онкогенной опасности изделий, материалов и/или экстрактов из них при одно- или многократном воздействии в течение значительной части жизненного цикла экспериментального животного.

Примечание — Подобные тесты могут быть рассчитаны на изучение как хронической токсичности, так и онкогенной опасности в рамках одного эксперимента. Если хроническая токсичность и канцерогенность изучаются в рамках одного эксперимента, необходима осторожность при определении параметров эксперимента, особенно при выборе дозировки. Это гарантирует, что преждевременная смертность от хронической/совокупной токсичности не исказит статистической оценки животных, которые выживают до запланированного окончания эксперимента (т. е. нормальная продолжительность жизни).

3.2 **изделие, накапливающее энергию:** Устройство, предназначенное для терапевтического действия или диагностической функции путем абсорбции электромагнитного, ионного или ультразвукового излучения.

Примечание — Это не относится к устройствам, вырабатывающим электрический ток, таким как электрокаутеры, водители ритма или функциональные электростимуляторы.

3.3 **тест на генотоксичность:** Тест, в котором используют клетки млекопитающих и других животных, а также бактерии, дрожжи или грибы для определения генных мутаций, изменений хромосомной структуры или других изменений генов или ДНК, вызванных изучаемыми материалами.

Примечание — К этому определению могут быть также отнесены тесты на целостном организме.

3.4 **максимально вносимая доза (МД):** Максимальное количество имплантируемого материала, которое экспериментальное животное переносит без негативных физических эффектов.

3.5 **изучение воздействия на репродуктивную функцию и развитие:** Методы, служащие для оценки потенциального воздействия изучаемых материалов на репродуктивную функцию, эмбриогенез (тератогенность), пренатальное и постнатальное развитие.

4 Методы изучения генотоксичности

4.1 Общие положения

Перед принятием решения о проведении исследования на генотоксичность необходимо принять во внимание ISO 10993-1, а также химическую характеристику материалов (ISO 10993-18). Обоснование программы исследований с учетом всех значимых факторов должно быть документально зафиксировано.

ISO 10993-1 обозначает условия, при которых потенциальная генотоксичность является значимым риском при общей оценке биологической безопасности (см. ISO 10993-1:1997, таблица 1). Исследование на генотоксичность, тем не менее, не является обязательным для медицинских изделий и их компонентов, изготовленных только из материалов, проявивших себя как не обладающие генотоксичностью. Исследование на генотоксичность требуется, если оценка состава материалов готового медицинского изделия показывает возможное наличие соединений, которые могут вступить во взаимодействие с генетическим материалом, или если химический состав медицинского изделия неизвестен. В таких случаях должен быть определен генотоксичный потенциал означенных химических компонентов с учетом комбинации их совместного воздействия, что предпочтительно по сравнению с проведением исследований на генотоксичность на материале или медицинском изделии в целом.

В случае, когда необходимо оценить генотоксическое действие медицинского изделия, следует провести серию тестов *in vitro*. Эта серия должна включать в себя два теста, если проводится вариант 2 (4.2.1.2), когда используется образец лимфомы мыши с учетом номера колонии и определением разме-

ра, или три теста, если проводится вариант 1 (4.2.1.1). При проведении тестов по меньшей мере два испытания, исследующие разные конечные точки, должны использовать клетки млекопитающих.

4.2 Стратегия

4.2.1 Исследование на генотоксичность проводится на основании первоначального решения о проведении исследования в соответствии либо с вариантом 1 (4.2.1.1), либо с вариантом 2 (4.2.1.2).

4.2.1.1 Вариант 1

a) исследование генных мутаций на бактериях (OECD 471) и

b) исследование генных мутаций на клетках млекопитающих (OECD 476) и

c) исследование кластогенности на клетках млекопитающих (OECD 473).

4.2.1.2 Вариант 2

a) исследование генных мутаций на бактериях (OECD 471) и

b) исследование генных мутаций на клетках млекопитающих (OECD 476), конкретно — образец лимфомы мыши с учетом номера колонии и определением размера для исследования обеих конечных точек (кластогенности и генных мутаций).

4.2.2 При отрицательных результатах всех тестов *in vitro*, проведенных в соответствии с 4.2.1, дальнейшие испытания генотоксичности на животных обычно не обоснованы и не должны проводиться во избежание неподобающего использования животных.

Тесты *in vivo* проводятся в соответствии с ISO 10993-2.

4.2.3 При положительных результатах любого из тестов *in vitro* проводятся тесты *in vivo* на мутагенность (см. 4.2.4) или предполагается, что соединение мутагенно.

4.2.4 Любой тест *in vivo* выбирается на основании наиболее подходящей точки, определенной тестами *in vitro*. Необходимо продемонстрировать, что тестируемое вещество достигло органа-мишени. Если это невозможно, то может потребоваться второй тест *in vivo* на другом органе-мишени для подтверждения отсутствия генотоксичности *in vivo*.

Обычно используемые тесты *in vivo*:

a) микроядерный тест на крысах (OECD 474) или

b) анализ метафазы в костном мозге грызунов (OECD 475) или

c) внеплановый тест синтеза ДНК на клетках печени млекопитающих (OECD 486).

Выбор наиболее подходящей системы исследований должен быть обоснован и отражен документально.

4.2.5 Если для изучения генотоксичности используются другие системы исследований *in vivo* в целях получения дополнительной информации, причина должна быть обоснована и отражена документально.

4.3 Подготовка проб

4.3.1 При проведении исследований генотоксичности на материале или на медицинском изделии в целом, приготовление проб проводят в соответствии с ISO 10993-12. Тестированию подвергают экстракты, усиленные экстракты или отдельные химические соединения материала/медицинского изделия. Наивысшая тестируемая концентрация должна быть в пределах указаний OECD. Если используются условия усиленного экстрагирования, необходимо убедиться, что это не изменит химических характеристик.

4.3.2 Соответствующий растворитель выбирают на основании его совместимости с системой исследования и его способности максимально экстрагировать материал или медицинское изделие. Причина выбора растворителя должна быть отражена документально.

4.3.3 При соответствующей ситуации используются две подходящие экстрагирующие среды, одна из которых является полярным растворителем, а вторая — неполярным или жидкостью, соответствующей характеру и использованию медицинского изделия, при этом обе должны быть совместимы.

4.4 Методы исследования

4.4.1 Генотоксичность *in vitro*

Методы тестирования *in vitro* выбирают из руководства OECD по испытанию химических соединений.

Предпочтительны тесты OECD 471, OECD 473, OECD 476, OECD 479 и OECD 482. При планировании и выборе исследований необходимо учитывать, что некоторые материалы или вещества могут повлиять на исследование, например антибиотики и антисептики. При соответствующей ситуации обоснование решения должно быть отражено документально.

4.4.2 Генотоксичность *in vivo*

Методы тестирования *in vivo* выбираются из руководства OECD по испытанию химических соединений.

Предпочтительны тесты OECD 474, OECD 475, OECD 478, OECD 483, OECD 484, OECD 485 и OECD 486.

Примечание — В последнее время были разработаны тестовые системы с применением трансгенных животных, предназначенные для исследований генотоксичности. Эти методики могут быть полезны для испытания медицинских изделий, но на момент издания настоящего стандарта использование этих тестов еще не было утверждено. Описание тест-систем с применением трансгенных животных приведено в библиографии, в литературе по трансгенным животным.

5 Методы изучения канцерогенности

5.1 Общие положения

До принятия решения о проведении исследования канцерогенности необходимо принять во внимание ISO 10993-1 и ISO 10993-18. Решение о проведении исследования должно быть принято на основании оценки риска канцерогенеза, вызываемого использованием медицинского изделия. Исследование на канцерогенность не должно проводиться, если риск был адекватно оценен или сокращен без получения новых результатов канцерогенных исследований.

Примечание — Существуют подходящие системы исследования клеточной трансформации *in vitro*, которые могут быть использованы для предварительной оценки канцерогенности. Исследования клеточной трансформации пока не были описаны в международных стандартах. Дополнительная информация о системах исследования клеточной трансформации содержится в приложении А.

5.2 Стратегия

5.2.1 При отсутствии доказательств, исключающих риск канцерогенности, необходимо учитывать следующие ситуации, при которых необходимы исследования канцерогенности:

a) резорбирующиеся материалы или изделия, для которых время резорбции превышает 30 дней, если нет значительных и адекватных сведений по их воздействию на человека;

b) материалы и изделия, постоянный или совокупный контакт которых с внутренними средами организма и/или его полостями превышает 30 дней, за исключением тех, о которых имеются достоверные и адекватные сведения о результатах их контакта с организмом человека.

Исследования канцерогенности генотоксичных материалов не являются научно обоснованными. Канцерогенная опасность генотоксичных материалов должна предполагаться, и риски соответственно следует учитывать.

5.2.2 Если хроническая токсичность и канцерогенность были рассмотрены в соответствии с ISO 10993-1 и тестирование было признано необходимым, исследования будут проводиться в соответствии с OECD 453, если возможно.

5.2.3 Если в соответствии с ISO 10993-1 рассматривалось только исследование канцерогенности и тестирование было признано необходимым, исследования будут проводиться в соответствии с OECD 451.

5.2.4 Для испытания медицинских изделий достаточно одного вида животных. Выбор вида должен быть обоснован и отражен документально.

Примечание — В последнее время были разработаны тестовые системы с применением трансгенных животных, предназначенные для исследований канцерогенности, но на момент издания данной части настоящего стандарта использование этих тестов для медицинских изделий еще не было утверждено. Описание тест-систем с применением трансгенных животных содержится в Библиографии, в литературе по исследованиям с применением трансгенных животных в качестве альтернативы исследованиям канцерогенности в течение продолжительности жизни.

5.3 Приготовление проб

Приготовление проб проводят в соответствии с ISO 10993-12. По возможности, испытанию должно подвергаться изделие в готовой для применения форме.

5.4 Методы исследования

5.4.1 Если тесты на канцерогенность необходимы как часть оценки биологической безопасности, эти исследования проводят с определенными химическими веществами или характерными экстрактами из медицинских изделий. Проведение имплантационных изучений (см. приложение С) должно быть обосновано, и их роль в оценке человеческого риска должна быть описана и отражена документально.

5.4.2 Если будет проводиться имплантационное изучение, при выборе места имплантации необходимо рассмотреть клиническое применение медицинского изделия.

5.4.3 Если тестирование экстракта признано необходимым, исследования канцерогенности проводят в соответствии с OECD 451 или OECD 453.

5.4.4 Исследуемые ткани должны включать соответствующие ткани из списка, приведенного в OECD 451 или OECD 453, а также место имплантации и прилегающие ткани.

6 Методы изучения токсического воздействия на развитие и репродуктивную функцию

6.1 Общие положения

6.1.1 До принятия решения о проведении исследований токсического воздействия на развитие и репродуктивную функцию необходимо принять во внимание ISO 10993-1 и ISO 10993-18. Решение о проведении исследования должно быть принято на основании оценки риска токсического воздействия на развитие и репродуктивную функцию, вызываемого использованием медицинского изделия.

6.1.2 Необходимость исследования токсического воздействия на репродуктивную функцию отсутствует для резорбирующихся медицинских изделий или медицинских изделий, содержащих вымываемые компоненты, в случае существования адекватных и обнадеживающих данных исследований по абсорбции, метаболизму и распределению в организме или по отсутствию токсического действия на репродуктивную функцию всех компонентов, обнаруженных в экстрактах материалов или медицинских изделий.

6.1.3 Нет необходимости проводить исследования токсического воздействия на развитие и репродуктивную функцию, если оценка допустимого биологического риска медицинского изделия учитывает, что токсическое воздействие на развитие и репродуктивную функцию исключено.

6.2 Стратегия

При отсутствии доказательств исключения риска токсического воздействия на развитие и репродуктивную функцию, необходимо рассмотреть исследования токсического воздействия на развитие и репродуктивную функцию. Такие исследования могут проводиться на медицинских изделиях следующих видов:

a) изделия длительного или постоянного контакта с возможным прямым контактом с репродуктивными тканями или эмбрионом/плодом;

b) изделия, накапливающие энергию;

c) рассасывающиеся материалы или растворяющиеся субстанции.

При необходимости тестирования следует начинать с OECD 421 для получения первичной информации о возможном влиянии на репродуктивную функцию и/или развитие. Положительные результаты этих тестов полезны для первичной оценки опасности и помогают при принятии решения о необходимости и времени дополнительных исследований.

Если необходимы дополнительные исследования, они проводятся в соответствии с OECD 414, OECD 415 или OECD 416 в зависимости от необходимости.

6.3 Приготовление проб

6.3.1 Приготовление проб проводят в соответствии с ISO 10993-12. По возможности, испытанию должно подвергаться изделие в готовой для применения форме.

6.3.2 В случае испытания изделий, накапливающих энергию, все тело животных подвергают облучению, при этом доза облучения репродуктивных органов должна быть увеличена в несколько раз по сравнению с прогнозируемой при применении на человеке.

6.3.3 Наибольшая доза, используемая на животных моделях, является либо максимально выносимой дозой, либо обусловлена физическими ограничениями экспериментального животного. Эта доза должна в несколько раз превышать максимальную прогнозируемую при применении на человеке (по массе и/или площади поверхности дозы на килограмм модели).

Тестирование *in vivo* проводят в соответствии с ISO 10993-2.

6.4 Методы исследования

6.4.1 Оценка эффекта на первом поколении (*F*1) и даже на втором поколении (*F*2) должна быть проведена в соответствии с OECD 414, OECD 415 или OECD 416 и OECD 421. Поскольку руководство OECD не было рассчитано на медицинские изделия, необходимо учитывать следующие изменения:

- доза (в случае изделий, накапливающих энергию);
- способ применения (имплантация, парэнтеральное, другое);
- экстрагирующая среда (водные и неводные экстракты);
- время воздействия (повышенный уровень химических веществ в крови во время органогенеза, когда возможно).

Примечание — В зависимости от предполагаемого использования на человеке и характеристик материала могут потребоваться пери-/постнатальные исследования.

6.4.2 Если информация, полученная в результате других исследований, указывает на наличие потенциального воздействия на мужскую репродуктивную систему, необходимо проведение соответствующих исследований токсического воздействия на мужскую репродуктивную систему.

Примечание — В последнее время разработаны методики для оценки влияния на репродуктивную функцию *in vitro*. Они могут быть полезны в качестве предварительных испытаний при изучении токсического действия на репродуктивную функцию и развитие. Ссылки на тестовые системы *in vitro* для изучения влияния на репродуктивную функцию содержатся в библиографии, в литературе по исследованиям токсического воздействия на развитие и репродуктивную функцию.

7 Отчет об исследовании

7.1 Отчет об исследовании должен включать в себя по меньшей мере следующие детали:

a) описание материала и/или медицинского изделия, включая предполагаемое применение (например, химический состав, обработка, кондиционное состояние и обработка поверхности);

b) описание и обоснование методов исследования, условий исследования, материалов исследования и процедур исследования;

c) описание аналитических методов, включая границы измерения и количественные показатели;

d) заявление о соответствии требованиям норм лабораторной практики;

e) результаты исследований, включая краткое изложение;

f) статистические методы;

g) интерпретация и обсуждение результатов.

7.2 Если применимо в данном случае, в отчет включаются другие детали согласно указаниям соответствующего OECD.

Приложение А
(справочное)

Система исследования клеточной трансформации

Системы исследования клеточной трансформации могут быть использованы для предварительного тестирования (скрининга) на канцерогенность.

В [12] приведены указания для исследований клеточной трансформации *in vitro*. Дальнейшие ссылки на системы исследования клеточной трансформации приводятся в списке литературы для анализов клеточной трансформации.

Существуют данные, что двухэтапные анализы клеточной трансформации могут определить наличие негенотоксичных канцерогенов, но на данный момент не является возможным сделать вывод, что все нетоксичные канцерогены могут быть выявлены при помощи анализов клеточной трансформации. Таким образом, системы исследования клеточной трансформации не могут использоваться как альтернатива исследованиям влияния канцерогенности на продолжительность жизни, по меньшей мере на одном соответствующем виде грызунов.

Приложение В
(справочное)

Обоснование систем исследования

В.1 Исследования генотоксичности

Основной функцией исследований генотоксичности является изучение с использованием тестируемых клеток и организмов потенциала изделий к индукции генетических изменений в человеке, которые могут передаваться зародышевыми клетками будущим поколениям. Научные данные обычно поддерживают гипотезу, что повреждение ДНК в соматических клетках является критическим моментом в зарождении рака. Такое повреждение может привести к мутациям, и исследования на обнаружение генотоксичной активности также могут определить химикаты, потенциально ведущие к канцерогенезу. Таким образом, некоторые исследования полезны для изучения предполагаемой канцерогенности.

Если в классических исследованиях токсичности можно наблюдать несколько подходящих параметров или конечных точек в рамках одного эксперимента, этого не происходит в генетической токсикологии. Разнообразие генетических конечных точек обычно препятствует обнаружению более чем одной из них в рамках одной системы исследования.

В руководстве к исследованиям упоминаются примерно пятнадцать различных исследований. Выбор наиболее подходящего из них для соответствия определенному требованию зависит от нескольких факторов. Такими являются обнаруживаемый тип генетического изменения или метаболические возможности системы исследования.

Здесь надо подчеркнуть, что не существует международного соглашения о лучшей комбинации исследований для определенной цели, хотя были сделаны попытки по гармонизации выбора наиболее подходящих исследований. Также полезно отметить, что в использовании или разработках существуют другие исследования мутагенности, которые, несмотря на отсутствие руководства OECD, также могут быть полезны. Необходимо отметить существование договора ICH/S2B по фармацевтическим препаратам.

Химикаты, вступающие в контакт с ДНК, вызывают повреждения ткани, которые под влиянием различных процессов восстановления могут привести к изменениям на генном уровне, например, генным или точечным мутациям, малым устранениям, митотическим рекомбинациям или различным хромосомным изменениям, видимым на микроскопическом уровне, и существуют тесты для исследования всех этих явлений.

Настоящие краткосрочные исследования, разумеется, не могут имитировать все стадии канцерогенного процесса и часто предполагают только обнаружение момента, ведущего к стадии зарождения, т. е. возможности индукции мутагенного или кластогенного повреждения ДНК. Таким образом, основная ценность таких исследований — в их способности определять субстанции, которые могут при определенных условиях воздействия либо вызвать рак путем преимущественно генотоксичного механизма, либо индуцировать первичную фазу канцерогенного процесса. Сложность канцерогенного процесса — по сравнению с относительной простотой краткосрочных исследований — делает очевидным, что, несмотря на предоставляемую таковыми полезную качественную информацию, заключения в отношении канцерогенной деятельности необходимо делать со значительной осторожностью.

Так как ни одно исследование не способно определить мутагены и канцерогены в организме млекопитающих с допустимым уровнем точности и воспроизводимости, обычной научной практикой является применение этих исследований «сериями» («батареями»). Первичная информация по мутагенности субстанции может быть получена с помощью исследований, измеряющих генные мутации и хромосомные повреждения. Так как отдельные процедуры требуются для исследования этих конечных точек, необходима серия тестов.

В.2 Исследования канцерогенности

Целью долгосрочного исследования канцерогенности является контроль экспериментальных животных в течение большей части их жизни на развитие неопластических повреждений ткани во время или после воздействия различных доз тестируемой субстанции, доставленной соответствующим путем. Такое исследование требует тщательного планирования и документации плана эксперимента (см. приложение С), высокого качества патологии и объективного статистического анализа.

В.3 Исследования токсического воздействия на репродуктивную функцию и развитие

Исследования токсического воздействия на репродуктивную функцию охватывают сферы размножения, плодовитости и тератогенности. Было обнаружено, что многие субстанции могут влиять на плодовитость и размножение, часто скрытым образом, без других признаков токсичности. Плодовитость может быть затронута и у мужчин, и у женщин, с результатами от немного сниженной репродуктивной способности до полной стерильности.

Тератогенность имеет дело с негативным влиянием субстанции на развивающийся эмбрион и плод. От токсического воздействия на репродуктивную функцию зависит здоровье человечества. Разрабатываются методики исследований, и идея комбинированных тестов, охватывающих все аспекты репродуктивной токсикологии, является многообещающей.

Приложение С
(справочное)

Роль изучения канцерогенности имплантатов

С.1 Общая часть

Опухоли, вызванные имплантатами, хорошо известны по экспериментам на крысах. Этот феномен называется «канцерогенезом твердого состояния». Этот феномен описывается таким образом.

Опухоли обычно развиваются вокруг или рядом с имплантатом с частотой, зависящей от нескольких факторов:

a) размеров имплантата (большие имплантаты, как правило, вызывают больше сарком, чем маленькие);

b) формы имплантата (по сведениям, диски вызывают больший эффект);

c) гладкости имплантата (неровные поверхности менее канцерогенны, чем ровные);

d) целостности площади поверхности (чем больше отверстия или поры имплантата, тем меньше случаев опухоли);

e) толщины, для определенных материалов (более толстые имплантаты вызывают больше сарком);

f) продолжительности времени нахождения имплантата в ткани.

Материал, вызывающий опухоли, находясь в форме пленки или листа, в основном, вызовет меньшее число опухолей или не вызовет их вообще, если его имплантировать в форме пудры, нити или пористого материала [33], [34].

С другой стороны, многие отчеты указывают на разницу в распределении образования опухолей при использовании различных материалов одной формы и размера с единым протоколом экспериментальных животных.

Понимание механизма обобщено в монографии IARC [35].

С.2 Процесс и обоснование решения

При таких условиях Рабочая группа пересмотрела настоящее руководство в ISO 10993-3 по созданию исследований канцерогенности.

Рабочей Группе были предоставлены данные, полученные при использовании особо обозначенного протокола, включая определенную и постоянную форму всех имплантируемых материалов [36]. Данный протокол включал в себя двухлетнюю подкожную имплантацию пленочного имплантата размерами 10 мм × 20 мм × (от 0,5 до 1,0 мм) на 30—50 крысах-самцах породы Wistar или F344 в ряде учреждений. Эти данные показали значительное увеличение числа опухолей, обнаруженных у экспериментальных животных по сравнению с ложно оперированной контрольной группой по всем тестируемым материалам, включая номинальный отрицательный контроль. Пропорция экспериментальных животных с опухолями колебалась от 7 % с силиконом до 70 % с полиэтиленом, однако наблюдалось только небольшое отличие (5 %, 7 % и 10 %), когда исследования были повторены с силиконом. Группа также рассмотрела презентацию новой гипотезы, предполагающей, что канцерогенез твердого состояния может быть связан с вмешательством щелевых межклеточных контактов, вызванных взаимодействием клетка/материал [37]. Группа нашла эту теорию многообещающей, но сочла ее связь с канцерогенным риском для людей неопределенным.

В период дискуссии представители регулирующих органов Европы, Японии и США пришли к соглашению, что определение канцерогенного риска не делалось исключительно на основании канцерогенеза твердого состояния. В немногих известных примерах, когда решение о канцерогенном риске принималось с использованием результатов канцерогенеза твердого состояния, всегда существовали подкрепляющие данные, например положительные результаты мутагенности.

Проведение исследований канцерогенности путем имплантации требует хирургических процедур и на экспериментальных животных, и на группе контроля. Таким образом, проведение таких исследований значительно отражается на состоянии животных. Рассматривая методики исследований канцерогенности при пересмотре данной части ISO 10993, Рабочая Группа пришла к выводу, что требования проводить исследования канцерогенности путем имплантации уже не являются оправданными, учитывая настоящую неопределенную связь с риском для людей. Дополнительным обоснованием явилось отсутствие какой-либо четкой роли данных имплантационных исследований при решениях, касающихся оценки биологической безопасности, в сочетании с явным ухудшением состояния животных.

Однако, если исследования канцерогенности признаны необходимыми (см. 5.4.1), метод, представленный в В.3, может помочь в интерпретации исследований канцерогенности путем имплантации. При проведении таких исследований необходимость параметров исследования должна быть обоснована, а также описана роль исследования при оценке человеческого риска.

С.3 Исследования канцерогенности путем имплантации

Если проводится данная необязательная процедура, необходимо придерживаться следующего протокола.

Несмотря на то, что одна группа максимально имплантируемой дозы (МИД) может быть достаточной, рекомендуются две дозовые группы, включая МИД и ее часть (обычно половину МИД). Группа отрицательного контроля обычно получает сравнимую форму и вид клинически приемлемого материала или рекомендуемого контрольного

материала с документально подтвержденным отсутствием канцерогенного потенциала, например полиэтиленовые имплантаты.

МИД материала или медицинского изделия применяется при исследованиях канцерогенности на крысах. Если возможно, эта доза должна в несколько раз превышать наихудший случай воздействия на человека, в миллиграммах на килограмм.

Масса и/или площадь поверхности, определяющая дозу имплантата, должна превышать дозу ожидаемого клинического воздействия. Обоснование выбора дозы должно быть отражено документально. По приемлемости, из тестируемого материала/материалов должен быть изготовлен имплантат подходящей формы в соответствии с ISO 10993-6 с учетом возможности индуцирования канцерогенности твердого состояния (Эффект Оппенгеймера, см. литературу по исследованиям генотоксичности и канцерогенности [31]).

Приложение ДА
(справочное)

Сведения о соответствии межгосударственных стандартов ссылочным международным стандартам

Таблица ДА.1

Обозначение и наименование международного стандарта	Обозначение и наименование международного стандарта другого года издания	Степень соответствия	Обозначение и наименование межгосударственного стандарта
ISO 10993-1:1997 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования	ISO 10993-1:2003 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования	IDT	ГОСТ ISO 10993-1—2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования
ISO 10993-2:1992 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 2. Условия содержания животных	—	—	*
ISO 10993-6:1994 Оценка биологическая медицинских изделий. Часть 6. Исследования местного действия после имплантации	ISO 10993-6:2007 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследования местного действия после имплантации	IDT	ГОСТ ISO 10993-6—2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследования местного действия после имплантации
ISO 10993-12:2002 Оценка биологическая медицинских изделий. Часть 12. Приготовление проб и стандартные образцы	ISO 10993-12:2007 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 12. Приготовление проб и стандартные образцы	IDT	ГОСТ ISO 10993-12—2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 12. Приготовление проб и контрольные образцы
ISO 10993-18:2005 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 18. Исследование химических свойств материалов	—	IDT	ГОСТ ISO 10993-18—2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 18. Исследование химических свойств материалов
OECD 414	—	—	*
OECD 415	—	—	*
OECD 416	—	—	*
OECD 421	—	—	*
OECD 451	—	—	*
OECD 453	—	—	*
OECD 471	—	—	*
OECD 473	—	—	*
OECD 476	—	—	*

* Соответствующий межгосударственный стандарт отсутствует. До его утверждения рекомендуется использовать перевод на русский язык данного международного стандарта. Перевод данного международного стандарта находится в Федеральном информационном фонде технических регламентов и стандартов.

Примечание — В настоящем стандарте использовано следующее условное обозначение степени соответствия стандартов:
- IDT — идентичные стандарты.

Библиография

Общая литература

[1] OECD 474, Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test
[2] OECD 475, Mammalian Bone Marrow Chromosome Aberration Test
[3] OECD 478, Genetic Toxicology — Rodent Dominant Lethal Test
[4] OECD 479, Genetic Toxicology — In vitro Sister Chromatid Exchange Assay in Mammalian Cells
[5] OECD 480, Genetic Toxicology — Saccharomyces cerevisiae — Gene Mutation Assay
[6] OECD 481, Genetic Toxicology — Saccharomyces cerevisiae — Mitotic Recombination Assay
[7] OECD 482, Genetic Toxicology — DNA Damage and Repair, Unscheduled DNA Synthesis in Mammalian Cells *in vitro*
[8] OECD 483, Mammalian Spermatogonial Chromosome Aberration Test
[9] OECD 484, Genetic Toxicology — Mouse Spot Test
[10] OECD 485, Genetic Toxicology — Mouse Heritable Translocation Assay
[11] OECD 486, Unscheduled DNA Synthesis (UDS) Test with Mammalian Liver Cells *in vivo*
[12] Official Journal of the European Communities, L 133/73, May 1988, concerning *in vitro* cell transformation tests.

Литература по трансгенным животным

[13] GORELICK, N. J. Overview of mutation assays in transgenic mice for routine testing. Environmental and Molecular Mutagenesis, 1995, 25, pp. 218—230
[14] PROVOST, G.S., ROGERS, B.J., DYCAICO, M.J., and CARR, G. Evaluation of the transgenic Lambda/LacI mouse model as a short-term predictor of heritable risk. Mutation Research, 1997, 388, pp. 129—136
[15] KRISHNA, G., URDA, G., and THEISS, J. Principles and practice of integrating genotoxicity evaluation into routine toxicology studies: a pharmaceutical industry perspective. Environmental and Molecular Mutagenesis, 1998, 32, pp. 115—120
[16] MACGREGOR, J.T. Transgenic animal models for mutagenesis studies: role in mutagenesis research and regulatory testing. Environmental and Molecular Mutagenesis, 1998, 32, pp. 106—109
[17] KOHLER, S.W., et al. Development of a short-term *in vitro* mutagenesis assay: The effect of methylation on the recovery of a lambda phage shuttle vector from transgenic mice. Nucleic Acid Research, 1990, 18, pp. 3007—3013
[18] SHORT, J.M., KOHLER, S.W. and PROVOST, G.S. The use of lambda phage shuttle vectors in transgenic mice for development of a short term mutagenicity assay. In Mutation and the environment. Wiley-Liss, New York, 1990, pp. 355—367

Литература по анализам клеточной трансформации

[19] LEBOEUF, R.A., KERCKAERT, K.A., AADEMA, M.J., and ISFORT, R.J. Use of the Syrian hamster embryo and BALB/c 3T3 cell transformation for assessing the carcinogenic potential of chemicals. IARC Science Publications, 1999, 146, pp. 409—425
[20] LEBOEUF, R.A. et al. The pH 6.7 hamster embryo cell transformation assay for assessing the carcinogenic potential of chemicals. Mutation Research, 1996, 356, pp. 65—84
[21] AARDEMA, M.J., ISFORT, R.J., THOMPSON, E.D., and LEBOEUF, R.A. The low pH Syrian hamster embryo (SHE) cell transformation assay: a revitalized role in carcinogenic prediction. Mutation Research, 1996, 356, pp. 5—9
[22] ISFORT, R.J. and LEBOEUF, R.A. The Syrian hamster embryo (SHE) cell transformation system: a biologically relevant *in vitro* model — with carcinogen predicting capabilities — of *in vivo* multistage neoplastic transformation. Critical Reviews in Oncology, 1995, 6, pp. 251—260
[23] Advances in Modern Environment Toxicology, Vol. 1. Mammalian Cell Transformation by Chemical Carcinogens. N. Mishra, V. Dunkel, and M. Mehlman (eds). Senate Press: Princeton Junction, NJ, 1981
[24] Transformation Assays of Established Cell Lines: Mechanisms and Application. T. Kakunaga and H. Yamasaki (eds). Proceedings of a Workshop Organized by IARC in Collaboration with the US National Cancer Institute and the US Environmental Protection Agency, Lyon 15—17 Feb. 1984. IARC Scientific Publication No. 67
[25] BARRET, J.C., OHSHIMURA, M., TANAKA, N. and TSUTSUI, T. Genetic and Epigenetic Mechanisms of Presumed Nongenotoxic Carcinogens. In Banbury Report 25: Nongenotoxic Mechanisms in Carcinogenesis, 1987, pp. 311—324
[26] OSHIMURA, M., HESTERBERG, TW., TSUTSUI, T. and BARRETT, JC. Correlation of asbestos-induced cytogenetic effects with cell transformation of Syrian hamster embryo cells in culture. Cancer Res., Nov. 1984, 44, pp. 5017—5022
[27] BARRETT, J.C., OSHIMURA, M., TANAKA, N. and TSUTSUI, T. Role of aneuploidy in early and late stages of neoplastic progression of Syrian hamster embryo cells in culture. In Aneuploidy. W. L. Dellargo, P. E. Voytek and A. Hollaender (eds). Plenum Publishing, 1985
[28] FITZGERALD, D.J. and YAMASAKI, H. Tumor promotion: Models and assay systems. Teratogenesis Carcinog. Mutagen., 1990, 10 (2), pp. 89—102
[29] KUROKI, T. and MATSUSHIMA, T. Performance of short-term tests for detection of human carcinogens. Mutagenesis, 1987, 2 (1), pp. 333—337

[30] RAY, V.A. et al. An approach to identifying specialized batteries of bioassays for specific classes of chemicals: Class analysis using mutagenicity and carcinogenicity relationships and phylogenetic concordance and discordance patterns 1. Composition and analysis of the overall database. A report of phase II of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. Mutat Res, 1987, 3, pp. 197—241
[31] DUNKEL, V.D. et al. Interlaboratory evaluation of the C3H/10T1/2 cell transformation assay. Environ. Mol. Mutagen., 1988, 12 (1), pp. 12—31
[32] JONES, C.A. et al. An interlaboratory evaluation of the Syrian hamster embryo cell transformation assay using eighteen coded chemicals. Toxicology *in vitro*, 1988, 2 (2), pp. 103—116

Литература по исследованиям генотоксичности и канцерогенности

[33] IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 19, Some Monomers, Plastics, and Synthetic Elastomers, and Acrolein, p. 41, 1979
[34] IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 74, Surgical Implants and Other Foreign Bodies, pp. 225—228, 1999
[35] IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 74, Surgical Implants and Other Foreign Bodies, pp. 282—297, 1999
[36] NAKAMURA A. et al. Difference in tumor incidence and other tissue responses to polyetherurethanes and polydimethylsiloxane in long-term subcutaneous implantation into rats, J. Biomed. Mater. Res., 1992, 26, pp. 631—650
[37] TSUCHIYA T. and NAKAMURA A. A new hypothesis of tumorigenesis induced by biomaterials: Inhibitory potentials of intercellular communication play an important role on the tumor-promotion stage, J. Longterm Effects Med. Implants, 1995, 5, pp. 232—242
[38] Department of Health. Guidelines for the testing of chemicals for mutagenicity. London: HMSO, 1989. (Report on Health and Social Security Subjects No. 35)
[39] Department of Health. Guidelines for the evaluation of chemicals for carcinogenicity. London: HMSO, 1992. (Report on Health and Social Security Subjects No. 42)
[40] OPPENHEIMER, B.S., OPPENHEIMER, E.T. and STOUT, A.P. Sarcomas induced in rats by implanting cellophane. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1948, 67 (33)
[41] BRAND, K.G., JOHNSON, K.H. and BUON, L.C. Foreign Body, Tumorigenesis CRC Crit. Rev. In Toxicology, October 1976, p. 353
[42] BRAND, L. and BRAND, K.G. Testing of Implant Materials for Foreign Body Carcinogenesis. In Biomaterials, 1980, p. 819. G.D. Winter, D.F. Gibbons, H. Plenk Jr. (eds). Advances in Biomaterials, Volume 3, New York. J. Wiley, 1982
[43] Biological Bases for Interspecies Extrapolation of Carcinogenicity Data. Hill TA., Wands, RC., Leukroth RW. Jr. (eds). (Prepared for the Center for Food Safety and Applied Nutrition, Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services, Washington, D.C.) July 1986, Bethesda (MD): Life Science Research Office, Federation of American Societies for Experimental Biology
[44] National Toxicology Program Report of the BTP Ad Hoc Panel on Chemical Carcinogenesis Testing and Evaluation, August 1984, Board of Scientific Counselors
[45] ASTM F 1439-39 Standard guide for performance of lifetime bioassay for the tumorgenic potential of implant materials
[46] CARERE A. et al., Methods and testing strategies for evaluating the genotoxic properties of chemicals, European Commission Report EUR 15945 EN, ISSN 1018-5593, Luxemburg (1995)
[47] FORAN J.A. (ed.), Principles for the selection of doses in chronic rodent bioassays, ILSI Risk Science Institute, Washington DC, USA, ISBN 0.944398-71-5, 1997

Литература по исследованиям токсического воздействия на развитие и репродуктивную функцию

[48] Guideline for toxicity studies of drugs, Chapter 4: Reproductive and developmental toxicity studies. First edition. Editorial Supervision by New Drugs Division, Pharmaceutical Affairs Bureau, Ministry of Health and Welfare, 1990, Yakuji Nippo Ltd
[49] GABRIELSON, J.L. and LARSSON, K.S. Proposal for improving risk assessment in reproductive toxicology. Pharmacol. Toxicol., 1990, 66, pp. 10—17
[50] NEUBERT, D. et al. Results of *in vivo* and *in vitro* Studies for Assessing Prenatal Toxicity. Environmental Health Perspectives, 1986, 70, pp. 89—103
[51] SADLER, T.W., HORTON, W.E. and WARNER, C.W. Whole Embryo Culture: A Screening Technique for Teratogens? Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis, 1982, 2, pp. 243—253
[52] In vitro Methods in Developmental Toxicology: Use in Defining Mechanisms and Risk Parameters. G.L. Kimmel and DM. Kochhar (eds.). Boca Raton (Florida): CRC Press, 1990
[53] In vitro Embryotoxicity and Teratogenicity Tests. F. Homburger and AH. Goldberg (eds.). Concepts in Toxicology, Vol. 3. Karger, Basel, 1985
[54] BRENT, R.L. Predicting Teratogenic and Reproductive Risks in Humans from Exposure to Various Environmental Agents Using *In vitro* Techniques and *in vivo* Animal Studies. Congen. Anom., 1988, 28 (Suppl.), S41-S55

[55] TSUCHIYA, T., NAKAMURA, A., IIO, T. and TAKAHASI, A. Species Differences between Rats and Mice in the Teratogenic Action of Ethylenethiourea: *in vivo/in vitro* Tests and Teratogenic Activity of Sera Using an Embryonic Cell Differentiation System. Toxicol. Appl. Pharmacol., 1991, 109, pp. 1—6

[56] TSUCHIYA, T., et al. Embryo lethality of new herbicides is not detected by the micromass teratogen tests. Arch. Toxicol., 1991, 65, pp. 145—149

[57] KISTLER, A., TSUCHIYA, T., TSUCHIYA, M. and KLAUS, M. Teratogenicity of arotinoids (retinoids) *in vivo* and *in vitro*. Arch. Toxicol., 1990, 64, pp. 616—622

[58] TSUCHYIA, T., et al. Comparative Studies of Embryotoxic Action of Ethylenethiourea in Rat Whole Embryo and Embryonic Cell Culture. Teratology, 1991, 43, pp. 319—324

[59] Report of the *in vitro* teratology task force, Organized by the Division of Toxicology, Office of Toxicological Sciences, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Food and Drug Administration. Environmental Health Perspectives, 1987, 72, pp. 200—235

[60] BASS, R., et al. Draft guideline on detection of toxicity to reproduction for medical products. Adverse Drug React. Toxicol. Rev., 1991, 9 (3), pp. 127—141

[61] BROWN et al., Screening chemicals for reproductive toxicity: the current approaches — Report and recommendations of an ECVAM/EST workshop (ECVAM Workshop 12), ATLA, 1995, 23, pp. 868—882

[62] SPIELMANN, H., Reproduction and development, Environmental Health Perspective, 106 (Suppl. 2), 1998, pp. 571—576

Литература по исследованиям с применением трансгенных животных в качестве альтернативы исследованиям канцерогенности в течение продолжительности жизни

[63] GULEZIAN, D., et al. Use of transgenic animals for carcinogenicity testing: considerations and implications for risk assessment. Toxicolol. Pathol., 2000, 28, pp. 482—499

[64] STORER, R.D. Current status and use of short/medium term models for carcinogenicity testing of pharmaceuticals — Scientific perspective. Toxicol. Lett., 2000, 112—113, pp. 557—566

[65] DASS, S.B., BUCCI, T.J., HEFLICH, R.H. and CASCIANO, D.A. Evaluation of the transgenic p53+/– mouse for detecting gebotoxic liver carcinogens in a short-term bioassay. Cancer Lett., 1999, 143, pp. 81—85

[66] TENNANT, R.W., et al. Genetically altered mouse models for identifying carcinogens. IARC Science Publications, 1999, 146, pp. 123—150

[67] MAHLER, J.F., et al. Spontaneous and chemically induced proliferative lesions in TG.AC transgenic and p53-heterozygous mice. Toxicol. Pathol., 1998, 26, pp. 501—511

УДК 615.46:002:006.354 МКС 11.100.20 Р20 IDT

Ключевые слова: медицинские изделия, установление риска, исследования медицинских изделий, биологическое действие, репродуктивная функция

Редактор *Н.В. Таланова*
Технический редактор *В.Н. Прусакова*
Корректор *Ю.М. Прокофьева*
Компьютерная верстка *В.И. Грищенко*

Сдано в набор 10.06.2013. Подписано в печать 04.07.2013. Формат 60×84 1/8. Гарнитура Ариал. Усл. печ. л. 2,32.
Уч.-изд. л. 1,90. Тираж 61 экз. Зак. 756.

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.

gost.e-ecolog.ru