ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Изделия медицинские

ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Часть 3

Исследование генотоксичности, канцерогенности и токсического действия на репродуктивную функцию

Издание официальное

БЗ 1-2000/798

ГОССТАНДАРТ РОССИИ
Москва

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

1 РАЗРАБОТАН Всероссийским научно-исследовательским и испытательным институтом медицинской техники (ВНИИИМТ)

ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 422 "Оценка биологического действия медицинских изделий"

2 ПРИНЯТ И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Постановлением Госстандарта России от 27 декабря 1999 г. № 862-ст

3 Настоящий стандарт, за исключением раздела 2 и пункта 5.3, представляют собой аутентичный текст международного стандарта ИСО 10993-3—92 "Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 3. Исследование генотоксичности, канцерогенности и токсического действия на репродуктивную функцию"

4 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

© ИПК Издательство стандартов, 2000

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Госстандарта России

Содержание

1 Область применения 1
2 Нормативные ссылки 1
3 Определения 2
4 Методы изучения генотоксичности 3
5 Методы изучения канцерогенности 4
6 Методы изучения токсического воздействия на репродуктивную функцию животных . . 4
Приложение А Библиография 6

Введение

Настоящий стандарт является прямым применением международного стандарта ИСО 10993-3—92 "Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 3. Исследование генотоксичности, канцерогенности и токсического действия на репродуктивную функцию", подготовленного Техническим комитетом ИСО 194 "Биологическая оценка медицинских и зубных материалов и устройств".

Оценка биосовместимости медицинских изделий часто носит эмпирический характер. Стимулом для подобных исследований является обеспечение безопасности человека. Не все методы оценки генотоксичности, канцерогенности или токсического действия на репродуктивную функцию имеют одинаково хороший уровень проработки. То же самое можно сказать об их надежности.

Ограничением в использовании рассматриваемых методов являются размеры образца, особенности его приготовления, научная интерпретация развития патологических процессов в организме. На дату утверждения настоящего стандарта предлагаемые методы были наиболее приемлемы.

Альтернативой предлагаемым методам могут быть такие, которые позволят наиболее точно интерпретировать результаты исследований и надежнее оценить безопасность изучаемых материалов для человека. Например биологические механизмы канцерогенеза изучены недостаточно глубоко и можно надеяться, что достижения науки в этой области в ближайшее время изменят наше представление на природу этого явления, а также методы исследования канцерогенеза.

При выборе методов для оценки какого-либо изделия необходима тщательная оценка их возможного использования человеком и потенциального взаимодействия изделия с различными биологическими системами. Эта концепция будет иметь особое значение при изучении вредного воздействия на репродуктивную систему.

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.

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Изделия медицинские

ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Часть 3

Исследование генотоксичности, канцерогенности и токсического действия на репродуктивную функцию

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

Дата введения 2002—01—01

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает тесты для изучения специфического биологического действия:

— генотоксичность;

— канцерогенность;

— токсическое действие на репродуктивную функцию и развитие.

Эти тесты уместны при осуществлении биологической оценки некоторых категорий медицинских изделий (см. примечание). Руководство по выбору тестов изложено в ГОСТ Р ИСО 10993.1. Если необходимо оценить потенциальную генотоксичность, канцерогенность и действие на репродуктивную функцию, следует проводить эту оценку в соответствии с настоящим стандартом.

В большинстве тестов, вошедших в настоящий стандарт, содержатся ссылки на руководство Международной организации по сотрудничеству в области экономики и развития (OECD/ОЭСР) по тестированию химических веществ. При этом указывают соответствующий номер теста.

Примечание — Термин "изделие" приведен в ГОСТ Р ИСО 10993.1.

Требования настоящего стандарта являются рекомендуемыми.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте используют ссылки на следующие стандарты:

ГОСТ Р ИСО 10993.1—99 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования

ГОСТ Р ИСО 10993.12—99 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 12. Приготовление проб и стандартные образцы. Исследования общетоксического действия

Руководство ОЭСР по тестированию химических веществ. Отдельные методы оценки:

— тесты на генотоксичность in vitro:

---

* Соответствует утвержденному в Российской Федерации тесту 14.1 по РД 64-126—91 "Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств".

** Соответствует утвержденному в Российской Федерации тесту 14.5 (РД 64-126—91).

Издание официальное

471 генетическая токсикология. Salmonella typhimurium. Оценка ревертантных мутаций*,

472 генетическая токсикология. Escherichia coli. Оценка ревертантных мутаций**,

473 генетическая токсикология. Цитогенетический тест на клетках млекопитающих in vitro,

476 генетическая токсикология. Изучение генных мутаций на клетках млекопитающих in vitro,

479 генетическая токсикология. Изучение сестринского хроматидного обмена на клетках млекопитающих in vitro,

480 генетическая токсикология. Изучение генных мутаций на дрожжах. Saccharomyces cerevisiae,

481 генетическая токсикология. Изучение митотической рекомбинации на дрожжах,

482 генетическая токсикология. Изучение повреждения и репарации ДНК на клетках млекопитающих;

— тесты на генотоксичность in vivo:

474 генетическая токсикология. Микроядерный тест*,

475 генетическая токсикология. Цитогенетический тест-хромосомный анализ на клетках костного мозга млекопитающих**,

478 генетическая токсикология. Доминантный летальный тест на грызунах***,

483 генетическая токсикология. Цитогенетические исследования на половых клетках млекопитающих,

484 генетическая токсикология. СПОТ — тест на мышах (точечные мутации),

485 генетическая токсикология. Изучение наследственных транслокаций на мыши;

— изучение канцерогенного действия:

451 изучение канцерогенности*[4],

453 комбинированное изучение токсичности и канцерогенности в хроническом опыте*[5];

— изучение токсического воздействия на репродуктивную функцию:

414 изучение тератогенного эффекта *[6],

415 изучение влияния на репродуктивную функцию методом одной генерации *[7].

Правила по медицинской продукции, действующие в государствах Европейского сообщества. Том 3. Руководство по качеству, безопасности, эффективности медицинских изделий, для использования в медицинской практике. Комиссия Европейского сообщества, 1989 ISBN 92-825-9619-2.

3 Определения

В настоящем стандарте используют термины, приведенные в ГОСТ Р ИСО 10993.1, а также следующие определения:

3.1 **тест на генотоксичность**: Тест, в котором используют клетки млекопитающих и других животных, а также бактерий, дрожжи или грибы для определения генных мутаций, изменений хромосомной структуры или других повреждений ДНК, вызванных изучаемыми материалами, изделиями или экстрактами из материалов.

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

3.2 **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 всего жизненного цикла экспериментального животного.

Примечание — Подобные тесты могут быть рассчитаны на изучение как хронической токсичности, так и онкогенной опасности в рамках одного эксперимента.

3.3 **изучение воздействия на репродуктивную функцию и развитие**: Методы, служащие для оцен-

---

* Соответствует утвержденному в Российской Федерации тесту 3.2 (МР МЗ, протокол № 6 от 11.06.1998).

** Соответствует утвержденному в Российской Федерации тесту 14.2 (РД 64-126—91).

*** Соответствует утвержденному в Российской Федерации тесту 14.3 (РД 64-126—91).

*[4] Соответствует утвержденному в Российской Федерации тесту (МР МЗ, протокол № 12 от 27.11.1997).

*[5] Соответствует утвержденному в Российской Федерации тесту 15 (РД 64-126—91).

*[6] Соответствует утвержденному в Российской Федерации тесту 13 (РД 64-126—91).

*[7] Соответствует утвержденному в Российской Федерации методу (МР МЗ, протокол № 8 от 03.07.1997).

ки потенциального воздействия изделий, материалов, и/или экстрактов из них на репродуктивную функцию, эмбриогенез (тератогенность), пренатальное и постнатальное развитие.

3.4 **максимально имплантируемая доза** (МИД): Максимальное количество имплантируемого материала, которое не вызывает у экспериментальных животных физических и механических повреждений.

Примечание — Для предотвращения нежелательной болезненности у животных при длительных исследованиях могут понадобиться предварительные исследования.

3.5 **изделие, накапливающее энергию**: Устройства, предназначенные для осуществления 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.

4 Методы изучения генотоксичности

4.1 Общие положения

В случае, когда необходимо оценить генотоксическое действие медицинского изделия, следует провести серию тестов in vitro. Эта серия должна включать по крайней мере три испытания. При этом по меньшей мере два из них необходимо выполнить на клетках млекопитающих — клетках мишенях. Желательно, чтобы эти тесты распространялись на три уровня генотоксических эффектов: ДНК-воздействие, генные мутации и хромосомные абберации.

Примечание — Тесты ОЭСР 471 и 473 показали себя весьма ценными. В случае необходимости их можно подкрепить тестом 476.

Все исследования на животных необходимо осуществлять в соответствии с 4.1 ИСО 10993-2 [39].

Исследования медицинских изделий на генотоксичность следует осуществлять в соответствии с ГОСТ Р ИСО 10993.1, за исключением изделий из негенотоксичных материалов, и более того, когда все основные компоненты экстрактов, которые могут быть идентифицированы подходящими аналитическими методами, проявили себя как не обладающие генотоксичностью (см. также таблицу 1 ГОСТ Р ИСО 10993.1).

4.2 Приготовление проб

Перед приготовлением экстрактов и началом испытаний все материалы или изделия должны быть в готовом к употреблению виде (т.е. в виде конечной продукции). Тестированию подвергают либо экстракты, либо растворенные в подходящей среде материалы. Если необходимо использовать два вида экстрагирующих сред, то одна из них может быть физиологическим раствором, а вторая, например, — раствором диметилсульфоксида, который вполне совместим с тест-системой.

Внимание ! Диметилсульфоксид (ДМСО) является цитотоксичным в отдельных тест-системах при концентрациях, превышающих 5 г/л в водном растворе. Необходимо использовать максимально возможные соотношения площади поверхности к объему экстрагирующей среды (выраженные в $см^2$/мл). Материалы и изделия, на которые наносят лечебные средства перед употреблением, следует исследовать с нанесенным лечебным средством и без него. Экстракцию необходимо проводить в закрытых емкостях с минимальным пространством для равновесной газовой фазы.

Для обеспечения сопоставимых результатов экстракты желательно выдерживать при температуре 37 °С не менее 24 ч.

Необходимо учитывать возможность получения двойственных результатов.

Примечание — Приготовление проб приведено в ГОСТ Р ИСО 10993.12 и может использоваться вместо настоящего пункта.

4.3 Методы исследования

4.3.1 Генотоксичность in vitro

Методы тестирования можно выбрать из руководства ОЭСР по испытанию химических соединений — тесты 471—473, 476, 479, 480—482.

Примечание — В некоторые изделия входят соединения, которые по замыслу разработчиков действуют на клетки, например антибиотики или антисептики.

4.3.2 Генотоксичность in vivo

Если есть научные доказательства или результаты исследований in vitro, указывающие на наличие потенциальной генотоксичности, то следует провести тесты in vivo. Методы тестирования можно выбрать из руководства ОЭСР по испытанию химических соединений: 474, 475, 478, 483—485.

Примечание — В последнее время разрабатываются тестовые системы с применением трансгенных животных, предназначенные для тестирования на генотоксичность. Эти методики возможно будут весьма полезны при исследовании имплантации, но на дату издания настоящего стандарта использование этих тестов еще не было узаконено. Описание тест-систем с применением трансгенных животных содержится в литературе, приведенной в А.1.

5 Методы изучения канцерогенности

5.1 Общие положения

Тесты по исследованию канцерогенности следует осуществлять в соответствии с ГОСТ Р ИСО 10993.1.

Основанием для проведения таких испытаний могут быть следующие условия:

а) резорбирующие материалы или изделия, если нет явных адекватных сведений по их воздействию на человека;

б) материалы и изделия, при исследовании которых на генотоксичность с применением клеток млекопитающих получены положительные результаты;

в) материалы и изделия, контактирующие с внутренними средами организма и/или его полостями в течение 30 сут и более, за исключением тех, о которых имеются достоверные и адекватные сведения о результатах их контакта с организмом человека.

В случаях, когда требуются исследования канцерогенного эффекта, но не обнаружено генотоксичности, можно осуществлять одновременно с исследованиями канцерогенности клинические исследования.

В случае, когда имплантация не является наиболее подходящим методом изучения, необходимо рассмотреть альтернативный научно обоснованный способ контакта.

5.2 Подготовка проб

По возможности испытанию должно подвергаться изделие в готовой для применения форме. Материалу следует придать удобную для имплантации форму, учитывая при этом потенциальное канцерогенное действие твердых тел (эффект Оппенгеймера [15]).

Примечание — Разработано общее руководство по подготовке проб (ГОСТ Р ИСО 10993.12), которое может частично заменить данный пункт.

5.3 Методы исследования

Канцерогенный тест должен быть выполнен согласно с руководством ОЭСР, см. тест 451 или 453, после выяснения соответствующего изменения, подходящего для имплантируемого материала.

Обычно требуются два дозовых уровня: МИД и ее часть (обычно половина МИД). В контроль следует включать полиэтиленовые имплантаты или имплантаты из других материалов, у которых отсутствие канцерогенного эффекта при сравнимых форме и размере является доказанным.

В исследованиях канцерогенности на грызунах следует применять МИД. Если возможно, эта доза должна соответствовать максимальной для человека (выраженной в мг/кг).

Исследование тканей должно включать изучение места имплантации и оценку состояния прилегающих тканей.

Примечания

1 Для предварительного скрининга можно использовать подходящие системы клеточной трансформации. Тесты клеточной трансформации пока не входят в международные и национальные стандарты. Ссылки на тесты клеточной трансформации содержатся в литературе, приведенной в А.2.

2 Существуют сведения, что двухступенчатые исследования по клеточной трансформации могут выявить

канцерогены, которые не проявили генотоксичности, но в то же время нельзя утверждать, что все не проявившие генотоксичности канцерогены могут быть выявлены с помощью исследований клеточной трансформации. Поэтому необходимо провести исследование канцерогенности in vivo по крайней мере на одном виде грызунов в течение всей жизни животного.

6 Методы изучения токсического воздействия на репродуктивную функцию животных

6.1 Общие положения

Изучение токсического действия на репродуктивную функцию должно проводиться для следующих видов медицинских изделий:

а) внутриматочные изделия (IUD) или другие изделия для длительного контакта. Возможен прямой контакт с репродуктивными органами и тканями, тканями плода;

б) изделия, накапливающие энергию;

в) рассасывающиеся или растворяющиеся материалы.

Нет необходимости проводить исследования рассасывающихся изделий или изделий, содержащих вымываемые компоненты, в случае существования адекватной информации об абсорбции, метаболизме, распределении в организме и токсическом действии на репродуктивную функцию основных компонентов, обнаруженных в экстрактах. В вытяжках из материалов и изделий не должно содержаться (при их обязательной идентификации) компонентов, оказывающих токсическое действие на репродуктивную функцию.

6.2 Подготовка проб

В случае изучений изделий, накапливающих энергию, все тело животных подвергают облучению, при этом доза облучения должна быть увеличена в несколько раз по сравнению с той, которая возможна при практическом применении.

Внутриматочные средства, рассасывающиеся изделия и изделия, содержащие вымываемые компоненты, следует изучать в готовой к употреблению форме. Можно также изготовить из изучаемого материала имплантаты подходящего размера.

Необходимо использовать МИД материала или изделия. Если возможно, она должна в несколько раз превышать максимальную дозу, используемую при практическом применении.

Примечание — Принятое общее руководство по подготовке проб в настоящее время (ГОСТ Р ИСО 10993.12) может частично заменить данный пункт.

6.3 Методы исследования

Оценка эффекта на первом поколении (F1) должна быть проведена в соответствии с результатами по кинетике абсорбции и руководством ОЭСР, тесты 414 и 415.

Поскольку руководство ОЭСР не было рассчитано на имплантируемые изделия, необходимо принять во внимание следующие параметры:

— доза (в случае изделий, накапливающих энергию);

— способ применения;

— время воздействия (возможность достичь повышенного уровня материала и его компонентов в крови во время органогенеза).

Примечание — В зависимости от предполагаемого использования и характеристик материала будет возрастать роль пери- и постнатального изучения (см. также Правила по медицинской продукции Европейского сообщества, том 3).

Если информация, полученная из других тестов, указывает на наличие потенциального токсического эффекта на мужскую репродуктивную систему, необходимо провести соответствующие испытания по оценке токсического действия.

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. Ссылки на тестовые системы для изучения влияния на репродуктивную функцию содержатся в литературе, приведенной в А.4.

ПРИЛОЖЕНИЕ А
(справочное)

Библиография

А. 1 Литература по внутригенной мутации у животных

[1] KOHLER, SW., PROVOST, GS., KRETZ, PL.,DYCAICO, MI., SORGE, JA. and SHORT, JM. Development of a short-term *in vivo* mutagenesis assay: the effect of methylation on the recovery of a lambda phage shuttle vector from transgenic mice. *Nucleic Acid Research.* 1990, vol. 18, p. 3007—3013.

[2] SHORT, JM., KOHLER, SW. and PROVOST, GS. 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. p. 355—367.

А. 2 Литература по оценке трансформации клетки

[3] Advances in Modern Environmental Toxicology, Vol. 1. *Mammalian Cell Transformation by Chemical Carcinogens.* N. Mishra, V. Dunkel, and M. Mehlman (eds). Senate Press: Princeton Junction (New Jersey, 08550), 1981.

[4] *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.

[5] BARRETT, JC., OHSHIMURA, M., TANAKA, N. and TSUTSUI, T. Genetic and Epigenetic Mechanisms of Presumed Nongenotoxic Carcinogens. In *Banbury Report 25: Nongenotoxic Mechanisms in Carcinogenesis,* 1987, p. 311—324.

[6] OSHIMURA, M., HESTERBERG, TW., TSUTSUI, T. and BARRETT, JC. Correlation of Asbestosinduced Cytogenetic Effects with Cell Transformation of Syrian Hamster Embryo Cells in Culture. *Cancer Res.* Nov. 1984, vol. 44, p. 5017—5022.

[7] BARRETT, JC., 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.* Wicki L. Dellargo, Peter E. Voytek and Alexander Hollaender (eds). Plenum Publishing, 1985.

[8] FITZGERALD, DJ. and YAMASAKI, H. Tumor promotion: models and assay systems. *Teratogenesis Carcinog. Mutagen.,* 1990, vol. 10, No. 2, p. 89—102.

[9] KUROKI, T. and MATSUSHIMA, T. Performance of short-term tests for detection of human carcinogens. *Mutagenesis,* 1987, vol. 2, No. 1, p. 33—7.

[10] RAY, VA., KIER, LD., KANNAN, KL., HAAS, RT. AULETTA, AE., WASSOM, JS., NESNOW, S. and WATERS, MD. 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 data base. A report of phase II of the *U.S. Environmental Protection Agensy Gene-Tox Program. Mutat Res,* 1987, vol. 3, p. 197—241.

[11] DUNKEL, VC., SCHECHTMAN, LM., TU, AS., SIVAK, A., LUBET, RA. and CAMERON, TP. Interlaboratory evaluation of the C3H/10T1/2 cell transformation assay. *Environ. Mol. Mutagen.,* 1988, vol. 12, No. 1, p. 21—31.

[12] JONES, CA., HUBERMAN, E., CALLAHAM, MF., TU, A., HALLOWEEN, W., PALLOTA, S., SIVAK, A., LUBET, RA., AVERY, MD., KOURI, RE., SPALDING, J. and TENNANT, RW. An interlaboratory evaluation of the Syrian hamster embryo cell transformation assay using eighteen coded chemicals. *Toxicology* in vitro, 1988, vol. 2, No. 2, p. 103—116.

А.3 Литература по проверке генотоксичности и канцерогенности

[13] Department of Health. *Guidelines for the testing of chemicals for mutagenicity.* London: HMSO, 1989. (Report on Health and Social Security Subjects No. 35).

[14] Department of Health. *Guidelines for the evaluation of chemicals for carcinogenicity.* London: HMSO, 1992. (Report on Health and Social Security Subjects No. 42).

[15] OPPENHEIMER, BS., OPPENHEIMER, ET. and STOUT, AP. Sarcomas induced in rats by implanting cellophane. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1948,* vol. 67, No. 33.

[16] BRAND, KG., JOHNSON, KH. and BUOEN, LC. Foreign Body, Tumorgenesis CRC Crit. Rev. In *Toxicology,* October 1976, p. 353.

[17] BRAND, L. and BRAND, KG. 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,* vol. 3. New York: J. Wiley, 1982.

[18] *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.

[19] *National Toxicology Program Report of the BTP Ad Hoc Panel on Chemical Carcinogenesis Testing and Evaluation,* August 1984, Board of Scientific Counselors.

А.4 Литература по проверке репродуктивной токсичности

[20] 1990 *Guideline for toxicity studies of drugs manual*, Chapter 4: Reproductive and developmental toxicity studies. First edition. Editorial Supervision by New Drugs Division, Pharmaceutical Affairs Bureau, Ministry of Health and Welfare, Yakuji Nippo Ltd.

[21] GABRIELSON, JL. and LARSSON, KS. Proposals for improving risk assessment in reproductive toxicology. *Pharmacology & Toxicology*, 1990, vol. 66, p. 10—17.

[22] BARRACH, HJ. and NEUBERT, D. Significance of Organ Culture Techniques for Evaluation of Prenatal Toxicity. *Archives of Toxicology*, 1980, vol. 45, p. 161—187.

[23] NEUBERT, D., BLANKENBURG, G., CHAHOUD, I., FRANZ, G., HERKEN, R., KASTNER, M., KLUG, S., KRÖGER, I., KROWKE, R., LEWANDOWSKI, C., MERKER, HJ. and SCHULZ, T. Results of *in Vivo* and *in Vitro* Studies for Assessing Prenatal Toxicity. *Environmental Health Perspectives*, 1986, vol. 70, p. 89—103.

[24] SADLER, TW., HORTON, WE. and WARNER, CW. Whole Embryo Culture: A Screening Technique for Teratogens? *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, 1982, vol. 2, p. 243—253.

[25] FANTEL, AG. Culture of Whole Rodent Embryos in Teratogen Screening. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, 1982, vol. 2, p. 231—242.

[26] KIMMEL, GL., SMITH, K., KOCHHAR, DW. and PRATT, RM. Overview of *in Vitro* Teratogenicity Testing: Aspects of Validation and Application to Screening. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, 1982, vol. 2, p. 221—229.

[27] *Culture Techniques, Applicability for Studies on Prenatal Differentiation and Toxicity*. D. Neubert and HJ. Merker (eds.). Berlin: Walter de Gruyter, 1981.

[28] In Vitro *Methods in Developmental Toxicology: Use in Defining Mechanisms and Risk Parameters*. GL. Kimmel and DM. Kochhar (eds.). Boca Raton (Florida): CRC Press, 1990.

[29] *In Vitro* Embryotoxicity and Teratogenicity Tests. F. Homburger and AH. Goldberg (eds.). *Concepts in Toxicology*, vol. 3. Basel: KARGER, 1985.

[30] BRENT, RL. Predicting Teratogenic and Reproductive Risks in Humans from Exposure to Various Environmental Agents Using *In Vitro* Techniques and *In Vivo* Animal Studies. *Cong. Anom.*, 1988, vol. 28 (Suppl.), S41—S55.

[31] TSUCHIYA, T., NAKAMURA, A., LIO, 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. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1991, vol. 109, p. 1—6.

[32] TSUCHIYA, T., BÜRGIN, H., TSUCHIYA, M.,WINTERNITZ, P. and KISTLER, A. Embryolethality of new herbicides is not detected by the micromass teratogen tests. *Arch. Toxicol.*, 1991, vol. 65, p. 145—149.

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

[34] TSUCHIYA, T., TAKAHASHI, A., ASADA, S., TAKAKUBO, F., OHSUMI—YAMASHITA, N. and ETO, K. Comparative Studies of Embryotoxic Action of Ethylenethiourea in Rat Whole Embryo and Embryonic Cell Culture. *Teratology*, 1991, vol. 43, p. 319—324.

[35] FLINT, OP. An *in vitro* test for teratogens: its practical application. *Fd. Chem. Toxic.*, 1986, vol. 24, Nos. 6/7, p. 627—631.

[36] SCHMID, BP. and CICUREL, L. Application of the post—implantation rat embryo culture system to *in vitro* teratogenicity testing. *Fd. Chem. Toxic.*, 1986, vol. 24, Nos. 6/7, p. 623—626.

[37] 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, vol. 72, p. 200—235.

[38] BASS, R., ULBRICH, B., HILDEBRANDT, AG., WEISSINGER, J., DOI, O., BAEDER, C., EUMERO, S., HARADA, Y., LEHMANN, H., MANSON, J., NEUBERT, D., OMORI, Y., PALMER, A., SULLIVAN, F., TAKAYAMA, S. and TANIMUTA, T. Draft guideline on detection of toxicity to reproduction for medical products. *Adverse Drug React. Toxicol. Rev.*, 1991, vol. 9, No. 3, p. 127—141.

[39] ИСО 10993-2—92* Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 2. Требования к защите животных

---

* Международные стандарты — во ВНИИКИ Госстандарта России.

УДК 615.46:002:006.354 ОКС 11.020 Р20 ОКСТУ 9403

Ключевые слова: медицинское оборудование, медицинские изделия, токсичность, исследования, биологические исследования, генотоксичность, канцерогенность, репродуктивная функция

Редактор *В. П. Огурцов*
Технический редактор *Н. С. Гришанова*
Корректор *Н. И. Гаврищук*
Компьютерная верстка *А. А. Комарова*

Изд. лиц. № 02354 от 14.07.2000. Сдано в набор 17.07.2000. Подписано в печать 25.08.2000. Усл. печ. л. 1,40.
Уч.-изд. л. 1,10. Тираж 178 экз. С5724. Зак. 1857

ИПК Издательство стандартов,107076, Москва, Колодезный пер., 14.
Набрано в Калужской типографии стандартов на ПЭВМ.
Калужская типография стандартов, 248021, Калуга, ул. Московская, 256.

gost.e-ecolog.ru