УДК 612.314.2
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-3-62-69

ДОСТОВЕРНОСТЬ НОРМАТИВНЫХ ЗНАЧЕНИЙ ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ БЕЗОПАСНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Е.В. Арзуманянц[1], Н.В. Перова[1], И.А. Довжик[1], В.И. Севастьянов[1, 2]

[1] Автономная некоммерческая организация «Институт медико-биологических исследований и технологий», пер. Большой Тишинский, 43/20, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 123557; [2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Щукинская ул., 1, Москва, Российская Федерация, 123182

Основные положения

• Для определения возможности использования нормативных значений предельно допустимых концентраций опасных веществ при оценке безопасности медицинского изделия необходимо учитывать вид и длительность его контакта с организмом человека.

Актуальность	Санитарно-химические испытания являются первым этапом токсикологических исследований при оценке безопасности медицинского изделия (МИ), на котором в экстрактах из образцов измеряют содержание химически опасных веществ. В отличие от биологических санитарно-химические испытания с привлечением физико-химических методов исследования предназначены для определения причины обнаруженного неблагоприятного биологического действия МИ. Однако в ряде случаев превышение предельно допустимой концентрации (ПДК) токсичного химического вещества в экстрактах не сопровождается его нежелательным биологическим действием.
Цель	Анализ на конкретных примерах возможных причин несоответствия при оценке безопасности МИ результатов санитарно-химических и биологических показателей, а также демонстрация необходимости при интерпретации полученных результатов учитывать категорию контакта МИ с тканями организма (прямой, опосредованный, вид ткани) и его продолжительность.
Материалы и методы	Объектами исследования были: (1) поршень из полиоксиметилена и силикона, входящий в состав медицинского устройства для забора биологической ткани с последующим ее возвратом пациенту (StemC Biyoteknoloji Anonim Şirketi, Турция), и (2) диагностический внутривенный катетер из термопластичного полиамидного эластомера, содержащего рентгеноконтрастный сульфат бария, и нержавеющей стали (Merit Medical Systems, Inc., США). Для количественного определения опасных веществ в экстрактах использовали методы газовой хроматографии, атомно-абсорбционной спектрометрии и фотометрии в видимой области. При исследовании биологического действия (безопасности) образцов были выбраны следующие показатели: цитотоксичность, раздражающее действие, сенсибилизирующее действие, пирогенность, опосредованная материалом, и острая токсичность.
Результаты	При отсутствии токсического действия экстрактов из образцов поршня и катетера в экспериментах *in vitro* и *in vivo* содержание формальдегида и бария в них составляло 0,49 мг/л и 1,0 мг/л соответственно, что превышало их нормативные значения ПДК (0,10 мг/л). С учетом категории МИ отсутствие нежелательного действия содержания формальдегида и бария, превышающего их ПДК, на показатели безопасности *in vitro* и *in vivo* поршня и катетера в первом случае можно объяснить наличием отсроченного эффекта, во втором – неприменимостью для катетера нормированного значения ПДК.
Заключение	При интерпретации полученных значений ПДК токсичных веществ в экстрактах из МИ и из материалов с целью оценки их безопасности следует учитывать зависимость неблагоприятного биологического действия от вида

Для корреспонденции: *Виктор Иванович Севастьянов, viksev@imbiit.com; адрес: пер. Большой Тишинский, 43/20, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 123557*
Corresponding author: *Viktor I. Sevastianov, viksev@imbiit.com; address: 43/20, build. 2, Bolshoy Tishinskiy per., Moscow, Russian Federation, 123557*

и длительности контакта МИ с организмом человека. При многократном применении МИ возможен отсроченный эффект за счет накопления в тканях организма токсичных веществ выше пороговых значений.

Ключевые слова Медицинское изделие • Безопасность • Санитарно-химические исследования • Токсикологические исследования • Биологическое действие

Поступила в редакцию: *04.03.2025;* ***поступила после доработки:*** *19.04.2025;* ***принята к печати:*** *31.05.2025*

ON THE ISSUE OF RELIABILITY OF NORMATIVE VALUES FOR MAXIMUM PERMISSIBLE CONCENTRATIONS OF TOXIC SUBSTANCES IN THE STUDY OF SAFETY OF MEDICAL DEVICES

E.V. Arzumanyants[1], N.V. Perova[1], I.A. Dovzhik[1], V.I. Sevastianov[1, 2]

[1] Autonomous Non-profit Organization "Institute of Biomedical Research and Technology", 43/20, build. 2, Bolshoy Tishinskiy per., Moscow, Russian Federation, 123557; [2] Federal State Budgetary Institution "Academician V.I. Shumakov National Medical Research Center for Transplantology and Artificial Organs" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 1, Shchukinskaya St., Moscow, Russian Federation, 123182

Highlights

• It is necessary to take into account the type and duration of its contact with the human body to determine the possibility of using regulatory values of maximum permissible concentrations of hazardous substances when assessing the safety of a medical device.

Background Sanitary and chemical tests are the first stage of toxicological studies in assessing the safety of a medical device (MD) that measure the content of chemically hazardous substances in extracts from samples. Is should be noted that, unlike biological tests, the sanitary and chemical tests involving physicochemical research methods are designed to answer the question as to what is the cause of the detected adverse biological effect of a MD. However, in some cases, exceeding the maximum permissible concentration (MPC) of a toxic chemical in extracts is not accompanied by its undesirable biological effect.

Aim To analyze, using concrete examples, the possible causes of inconsistencies in the MD safety assessment of the results of sanitary, chemical and biological parameters, as well as to demonstrate the need to take into account the type of MD contact with body tissues (direct, indirect, type of tissue) and the duration of contact when interpreting the results obtained.

Methods The objects of the study were: (1) a piston made of polyoxymethylene and silicone in a medical device for the biological tissue retrieval with its subsequent return to a patient (StemC Biyoteknoloji Anonim Şirketi, Turkey), and (2) a diagnostic intravenous catheter made of a thermoplastic polyamide elastomer containing X-ray contrast barium sulfate and stainless steel (Merit Medical Systems, Inc., USA). The methods of gas chromatography, atomic absorption spectrometry and photometry in the visible area were used to quantify hazardous substances in the extracts. In the study of the biological effect (safety) of the samples, the following indicators were selected: cytotoxicity, irritant effect, sensitizing effect, pyrogenicity, and material-mediated and acute toxicity.

Results In the absence of toxic effects of extracts from the piston and catheter samples in *in vitro* and *in vivo* experiments, the content of formaldehyde and barium in them was 0.49 mg/L and 1.0 mg/L, respectively, which exceeds their standard MPC values of 0.10 mg/L. Taking into account the MD type, the absence of an undesirable effect of the formaldehyde and barium content exceeding their MPC on the *in vitro* and *in vivo* safety indicators of the piston and catheter can be explained, in the first case, by a delayed effect, and in the second - by the inapplicability of the normalized MPC value for the catheter.

Conclusion When interpreting the obtained MPC values of toxic substances in extracts from a MD and from materials in order to assess their safety, the dependence of the adverse biological effect on the type and duration of MD contact with the human body should be taken into account. With repeated use of a MD, a delayed effect is possible due to the accumulation of toxic substances that exceed threshold values.

Keywords Medical device • Safety • Sanitary-chemical studies • Toxicological studies • Biological effects

Received: *04.03.2025;* ***received in revised form:*** *19.04.2025;* ***accepted:*** *31.05.2025*

Список сокращений

МИ – медицинское изделие ПДК – предельно допустимая концентрация

Введение

Необходимость внедрения в клиническую практику новых биомедицинских технологий, в том числе в сердечно-сосудистую хирургию, трансплантологию, тканевую инженерию и регенеративную медицину, стимулирует рост исследований, направленных на разработку новых материалов и медицинских изделий из них с улучшенными медико-биологическими и медико-техническими свойствами.

Одним из обязательных этапов токсикологических исследований при оценке биологического действия (безопасности) медицинских изделий (МИ) являются санитарно-химические испытания, на которых в экстрактах из образцов МИ определяют предельно допустимую концентрацию (ПДК) химически опасных веществ. Санитарно-химические испытания МИ, в отличие от биологических исследований, позволяющих определить токсично изделие или нет, предназначены для поиска причины обнаруженного неблагоприятного биологического действия МИ. На основании полученных данных производитель продукции может изменить набор материалов, входящих в состав МИ, и технологические процессы производства (включая конструкцию МИ, материал упаковки, способы и режимы стерилизации) для снижения концентрации опасных веществ до значений ПДК [1, 2].

При наличии в составе МИ полимерных материалов, наиболее часто превышение значений ПДК обнаруживается для метилметакрилата, акриловой и метакриловой кислот, стирола, фенола и формальдегида и фталатов. В экстрактах из металлов и сплавов могут быть обнаружены ионы никеля, титана, меди, кадмия, хрома, свинца, олова, содержание которых не соответствует нормативным значениям ПДК. В зависимости от природы материалов стерилизующие, дезинфицирующие и консервирующие агенты могут вызвать превышение содержания целого ряда токсичных соединений [3].

В соответствующих ГОСТ [4, 5] были суммированы известные ПДК для материалов различной природы, применяемых при разработке МИ. Также были созданы методические рекомендации по исследованию новых или модифицированных МИ [6, 7], в том числе предназначенных для контакта с кровью [8]. Нередко требования ГОСТ Р 52770 [5] были невыполнимы в связи с тем, что многие значения ПДК для экстрагируемых примесей были взяты из санитарной химии окружающей среды и пищевых продуктов без анализа их применимости для МИ.

В 1993 г. в России в общую систему регулирования МИ была введена международная система сертификации, что потребовало учитывать не только критерии оценки биологической безопасности МИ, но и пороги токсической опасности вымываемых веществ. В 2013 г. в России был принят ГОСТ ISO 10993-17 [9], в 2022 г. – ГОСТ ISO/TS 21726-2021, в которых были изложены основные положения по установлению значений ПДК для экстрагируемых (вымываемых) веществ и руководство по применению порога токсической опасности, но не содержалась информация о ПДК для конкретных опасных веществ.

С учетом основных положений ГОСТ ISO/TS 21726-2021, в 2023 г. по инициативе национального технического комитета по стандартизации ТК 422 «Оценка биологического действия медицинских изделий» была введена в действие новая версия стандарта ГОСТ Р 52770-2023 [11], в котором обязательное требование к нормативным значениям ПДК опасных примесей в МИ было переведено в рекомендуемое. При этом ответственность за выполнение требований стандарта была возложена на производителей МИ. При превышении ПДК биологическая безопасность МИ должна быть подтверждена в испытательном лабораторном центре согласно положениям стандартов серии ГОСТ ISO 10993. Однако это не изменило существующее требование аккредитованных испытательных лабораторных центров на проведение токсикологических испытаний: испытания останавливают, если хотя бы одно из экстрагируемых веществ превышает значение нормированного ПДК.

При концентрации опасных веществ, не превышающих ПДК, возможно получение как положительных, так и отрицательных результатов токсикологических исследований *in vitro* и/или *in vivo*. В

первом случае безопасность (отсутствие токсичности) МИ считается доказанной. Во втором случае необходимо искать другие причины отрицательного биологического действия разрабатываемого МИ, не связанные с наличием опасных химических веществ, а, например, обусловленные физико-химическими свойствами поверхности МИ или его конструктивными особенности, инициирующими такие процессы, как гемолиз, активация ферментных систем крови, раздражающее действие и др. [1, 2].

С более сложной и на первый взгляд парадоксальной ситуацией исследователи и разработчики сталкиваются, когда обнаруженное превышение ПДК опасного вещества в экстрактах из материалов МИ не сопровождается его неблагоприятным биологическим действием.

Целью данной работы являются анализ на конкретных примерах возможных причин получения противоречивых результатов санитарно-химических и биологических показателей при оценке безопасности МИ, а также демонстрация необходимости при интерпретации полученных результатов учитывать категорию контакта МИ с тканями организма (прямой, опосредованный, вид ткани) и продолжительность контакта.

Материалы и методы

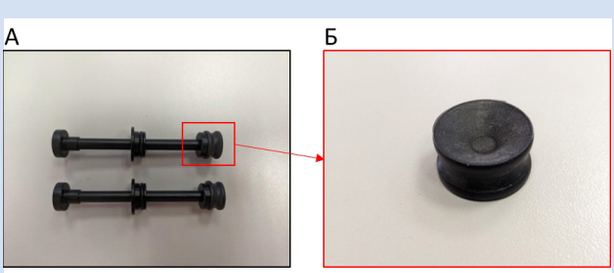
Все исследования проведены в аккредитованном испытательном лабораторном центре АНО «ИМБИИТ» (уникальный номер записи об аккредитации в реестре аккредитованных лиц: № RA.RU.21ИМ47).

Объектами исследования были:

– поршень из полиоксиметилена и силикона (*рисунок*, *А*), входящий в состав медицинского устройства для забора биологической ткани с последующим ее возвратом пациенту (StemC Biyoteknoloji Anonim Şirketi, Турция);

– диагностический внутривенный катетер из термопластичного полиамидного эластомера, содержащего рентгеноконтрастный сульфат бария, и нержавеющей стали (Merit Medical Systems, Inc., США).

При составлении программы исследований в соответствии с ГОСТ ISO 10993-1-2021 [12]:



Поршни, входящие в состав медицинского устройства для забора биологической ткани
Примечание: *А – общий вид, В – уплотнительное кольцо.*
Pistons included in a medical device for collecting biological tissue
Note: *A – general view, B – sealing ring.*

– по виду контакта с организмом человека поршень классифицировали как МИ, присоединяемое извне и контактирующее с мягкими тканями, а диагностический внутривенный катетер как контактирующие с циркулирующей кровью МИ;

– по длительности контакта с организмом человека оба МИ относятся к категории А: МИ кратковременного контакта (общая продолжительность одно-, многократного или непрерывного воздействия составляет не более 24 ч).

При проведении санитарно-химических исследований в экстрактах из образцов частей поршня определяли методом газовой хроматографии содержание ацетальдегида, метанола [13] и фенола [14], методом атомно-абсорбционной спектрометрии – содержание железа, кадмия, меди, хрома, свинца [15], олова [16], методом фотометрии в видимой области при длине волны 414 нм – концентрацию формальдегида [17].

Для исследования биологического действия МИ программа испытаний для изделий, кратковременно контактирующих с биологическими тканями, включала следующие методы: определение цитотоксичности [18], раздражающего [19] и сенсибилизирующего действия [20], исследование пирогенности, опосредованной материалом [21, 22], и острой токсичности [22].

Результаты

По результатам санитарно-химических исследований не обнаружено в экстракте из поршня превышения концентраций ацетальдегида, метанола, фенола, железа, меди, хрома, кадмия, олово, свинца соответствующих значений ПДК (табл. 1). Вместе с тем содержание формальдегида составило 0,49 мг/дм^3, что превышает значение ПДК, равное 0,10 мг/дм^3, и должно было негативно повлиять на результаты биологических исследований. Однако цитотоксическое действие на культуру фибробластов мыши линии NIH/3T3 экстрактов из образцов поршня *in vitro* отсутствовало.

При исследовании экстрактов из образцов изделий на культуре фибробластов мыши линии NIH/3T3 (ATCC®CRL-1658™) цитотоксического действия не выявлено.

Экстракты, приготовленные на 0,9% растворе натрия хлорида для инъекций, стерильном, пирогенных реакций при внутривенном введении кроликам не показали. Суммарное повышение температуры не превысило допустимого значения ($\sum\Delta t$) ≤ 1,2 °С.

В условиях внутрикожных (интрадермальных) введений экстрактов из образцов изделий кроликам-альбиносам не выявлено раздражающего действия: разница между средним значением баллов тканевой реакции (включая эритему и отек) в опытной группе и соответствующим контролем составила 0,08 при допустимом значении не более 1,0.

Сенсибилизирующее действие изучали в тесте опухания уха на мышах [20]. Показатель теста опре-

деляли по разнице в толщине уха, измеряемой микрометром до и через 24 ч после эпикутанного тестирования экстракта из образца изделия. Разница толщины уха мыши до и после аппликации, при допустимом значении не более 0,01 мм, составила, не более 0,002 мм. Сенсибилизирующего действия не выявлено.

Острая токсичность изучена на мышах при внутрибрюшинном введении. Во время наблюдения в течение всего исследования у животных не установлено клинической картины интоксикации, гибели не зарегистрировано. Вскрытие мышей не показало отрицательного воздействия на структуру и массу внутренних органов. Общетоксическое действие не выявлено (табл. 2).

Для установления причины превышения ПДК образцов поршней по формальдегиду проведены дополнительные исследования отдельных частей поршня. Установлено, что источником повышенной концентрации формальдегида является уплотнительное кольцо поршня, изготовленное из силикона (*рисунок*, *В*). Отмывка поршней различными растворителями и их смесями не привела к снижению содержания формальдегида до допустимого уровня (не более ПДК). Разработчику было рекомендовано заменить материал уплотнительного кольца поршня, что привело к снижению концентрации формальдегида в экстракте до значений 0,034 мг/дм^3, меньше ПДК.

Таблица 1. Концентрация опасных веществ в экстракте из образцов поршня
Table 1. Concentration of hazardous substances in the extract from piston samples

№	Определяемая характеристика (показатель), единица измерения / Determined characteristic (indicator), unit of measurement	Допустимое значение / Valid value	Результат испытаний / Test result	± неопределенность при k = 2, p = 0,95 / ± uncertainty at k = 2, p = 0.95	Документы, устанавливающие правила и методы испытаний / Test method
1.	Ацетальдегид, мг/дм^3 / Acetaldehyde, mg/dm^3	Не более 0,200 / No more than 0,200	Менее 0,05 / Less 0,05	–	[13]
2.	Метанол, мг/дм^3 / Methanol, mg/dm^3	Не более 0,200 / No more than 0,200	Менее 0,1 / Less 0,1	–	
3.	Формальдегид, мг/дм^3 / Formaldehyde, mg/dm^3	Не более 0,100 / No more than 0,100	0,49	–	[17]
4.	Фенол, мг/дм^3 / Phenol, mg/dm^3	Не более 0,050 / No more than 0,050	Менее 0,0005 / Less 0,0005	–	[14]
5.	Железо, мг/дм^3 / Iron, mg/dm^3	Не более 0,300 / No more than 0,050	Менее 0,01 / Less 0,01	–	[15]
6.	Кадмий, мг/дм^3 / Cadmium, mg/dm^3	Не более 0,001 / No more than 0,001	Менее 0,001 / Less 0,001	–	
7.	Медь, мг/дм^3 / Copper, mg/dm^3	Не более 1,000 / No more than 1,000	Менее 0,005 / Less 0,005	–	
8.	Хром, мг/дм^3 / Chromium, mg/dm^3	Не более 0,100 / No more than 0,100	Менее 0,05 / Less 0,05	–	
9.	Свинец, мг/дм^3 / Lead, mg/dm^3	Не более 0,030 / No more than 0,030	Менее 0,02 / Less 0,02	–	
10.	Олово, мг/дм^3 / Tin, mg/dm^3	Не более 1,00 / No more than 1,00	Менее 1,0 / Less 1,0	–	[16]

Таблица 2. Показатели биологического действия
Table 2. Indicators of biological action

№	Наименование показателя / Indicator name	Тест-система (клеточные культуры/лабораторные животные) / Test system (cell cultures/laboratory animals)	Результат испытаний / Test result	Документы, устанавливающие правила и методы испытаний / Test method
1.	Цитотоксичность / Cytotoxicity	Культуры фибробластов мыши линии NIH/3T3 / Mouse fibroblast cultures NIH/3T3	Нецитотоксично / Non-cytotoxic	[18]
2.	Пирогенность, опосредованная материалом / Material-mediated pyrogenicity	Кролики породы шиншилла, 3 головы / Chinchilla rabbits, 3 heads	Апирогенно / Pyrogen-free	[21, 22]
3.	Внутрикожное раздражающее действие / Inrtracutaneous reactivity	Кролики-альбиносы, 3 головы / Albino rabbits, 3 heads	Не обладает / No irritation	[19]
4.	Сенсибилизирующее действие / Sensitization	Мыши линейные, 10 голов / Linear mice, 10 heads	Не обладает / No sensitization	[20]
5.	Острая токсичность / Acute toxicity	Мыши аутбредные, 15 голов / Outbred mice, 15 heads	Не выявлена / Non-toxic	[22]

Еще одним примером положительных результатов биологических испытаний при санитарно-химическом показателе бария выше нормативного значения ПДК [11] оказались диагностические внутривенные катетеры. В экстракте из образцов катетера концентрация бария составила 1 мг/дм^3, что существенно превышало значение ПДК, равное 0,10 мг/дм^3.

Обсуждение

Возникшую ситуацию, когда положительные результаты биологических исследований были получены при концентрации опасного вещества в экстрактах МИ, превышающих ПДК, можно объяснить двумя причинами: наличием отсроченного действия проявления токсического действия за счет постепенного накопления опасного вещества на более поздних сроках функционирования МИ и неприменимостью для исследуемого изделия значения ПДК, рекомендованного ГОСТ Р 52770-2023 [11]. Основным недостатком санитарно-химических значений ПДК при интерпретации результатов исследования МИ является то, что данный показатель не полностью учитывает категорию контакта МИ, т. е. вид контакта с организмом человека (прямой, опосредованный, вид ткани) и его продолжительность.

В примере с испытаниями поршня, когда биологическая ткань после контакта с МИ вводится обратно пациенту и есть вероятность отсроченного действия опасных примесей вследствие их накопления, необходимо было устранить источник/причину обнаруженного превышения ПДК формальдегида с повторным исследованием биологического действия, что и было сделано.

Во втором случае изготовителю диагностических катетеров, руководствуясь ГОСТ ISO 10993-17 [9], было предложено провести новую серию экспериментов с целью установления порогового значения бария, при котором не наблюдается отрицательного биологического действия МИ. На основании результатов, подтверждающих безопасность МИ *in vitro* и *in vivo*, руководствуясь положениями стандартов серии ГОСТ ISO 10993 [9, 10], разработчик внес экспериментально подтвержденное значение ПДК в техническую документацию.

Заключение

Основным и пока не устраненным недостатком ГОСТ Р 52770-2023 [11] является то, что рекомендуемые значения ПДК не полностью учитывают категорию МИ. Например, при положительном заключении о безопасности МИ значение ПДК цинка для изделия, контактирующего с неповрежденными кожными покровами, может быть выше по сравнению со значением ПДК цинка для имплантата из того же материала.

Нормативные значения ПДК, рекомендованные ГОСТ Р 52770-2023 [11], применимы к МИ с повышенной степенью риска (класс 2б), например к аппаратам для анестезии, аппаратам для введения лекарств и к МИ с высокой степенью риска (класс 3), таким как имплантаты и аппараты для гемодиализа.

В то же время нормативные значения ПДК для МИ, относящихся к классам 1 (например, неинвазивные электроды, ряд хирургических инструментов, медицинское оборудование) и 2а (например, диагностическое оборудование, перевязочные средства, физиотерапевтическая аппаратура), соответственно с низкой и средней степенью риска, могут быть завышены.

В новой редакции ГОСТ Р 52770-2023 [11] нормативные значения ПДК из обязательных показателей были переведены в рекомендуемые. В случае выявленного превышения ПДК потенциально опасного вещества при доказанной безопасности МИ разработчик может установить новое значение ПДК и внести его в техническую документацию. Понятно, что корректировка значений ПДК в зависимости от категории МИ требует долголетней совместной работы производителей, испытателей и экспертов, в результате которой в новых редакциях ГОСТ Р 52770 будут вноситься значения ПДК, учитывающие категорию того или иного МИ.

Таким образом, при интерпретации полученных значений ПДК потенциально опасных веществ в экстрактах из МИ и из материалов с целью оценки их безопасности следует учитывать:

– зависимость неблагоприятного биологического действия от вида и длительности контакта МИ с организмом человека. При многократном применении МИ возможен отсроченный неблагоприятный эффект за счет накопления в тканях организма потенциально опасных веществ выше пороговых значений;

– невозможность учета всех факторов, влияющих на высвобождение потенциально опасных веществ при клиническом применении МИ;

– значение любого нормативного ПДК не является обязательным для оценки безопасности большого многообразия МИ. В случае выявленного превышения ПДК потенциально опасного вещества при доказанной безопасности МИ разработчик может установить новое значение ПДК и внести его в техническую документацию.

Конфликт интересов

Е.В. Арзуманянц заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.В. Перова заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.А. Довжик заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.И. Севастьянов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Арзуманянц Елена Владимировна, специалист в области доклинических испытаний медицинских изделий, заведующая отделом нормативно-технической документации автономной некоммерческой организации «Институт медико-биологических исследований и технологий», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0008-7557-9076

Перова Надежда Викторовна, доктор биологических наук специалист в области разработки стандартов, доклинических испытаний медицинских изделий и лекарственных средств, заместитель директора по научно-практической работе автономной некоммерческой организации «Институт медико-биологических исследований и технологий», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2215-8944

Довжик Игорь Александрович, специалист в области разработки стандартов и доклинических испытаний медицинских изделий, заместитель директор стандартизации и качеству автономной некоммерческой организации «Институт медико-биологических исследований и технологий», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0001-2081-3549

Севастьянов Виктор Иванович, доктор биологических наук, профессор специалист в области биоматериалов, систем доставки лекарственных средств, тканевой инженерии и регенеративной медицины, директор автономной некоммерческой организации «Институт медико-биологических исследований и технологий», Москва, Российская Федерация; главный специалист отдела подготовки научных и медицинских кадров федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1995-3373

Author Information Form

Arzumanyants Elena V., Specialist in the field of preclinical testing of medical devices, Head of the Department of Regulatory and Technical Documentation, Autonomous Non-profit Organization “Institute of Biomedical Research and Technology”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0008-7557-9076

Perova Nadezhda V., PhD, Specialist in the field of standards development, preclinical testing of medical devices and medicine, Deputy Director for Science and Practical Affairs, Autonomous Non-profit Organization “Institute of Biomedical Research and Technology”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2215-8944

Dovzhik Igor A., Specialist in the field of standards development and preclinical testing of medical devices, Deputy Director of Standardization and Quality, Autonomous Non-profit Organization “Institute of Biomedical Research and Technology”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0001-2081-3549

Sevastianov Viktor I., PhD, Professor, Specialist in the field of biomaterials, drug delivery systems, tissue engineering and regenerative medicine, Director of the Autonomous Non-profit Organization “Institute of Biomedical Research and Technology”, Moscow, Russian Federation; Chief Specialist at the Scientific and Medical Personnel Training Department of the Federal State Budgetary Institution “Academician V.I. Shumakov National Medical Research Center for Transplantology and Artificial Organs” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1995-3373

Вклад авторов в статью

АЕВ – получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ПНВ – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ДИА – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

СВИ – вклад в концепцию исследования, интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

AEV – data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

PNV – contribution to the concept of the study, data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

DIA – contribution to the concept of the study, data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SVI – contribution to the concept of the study, data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Севастьянов В.И., Перова Н.В., Арзуманянц Е.В., Перова Н.М., Каминская Н.В., Довжик И.А. Оценка биологической безопасности медицинских изделий (аналитический обзор). Перспективные материалы. 2024; № 4:17-30. doi: 10.30791/1028-978X-2024-4-17-30.

2. Биосовместимые материалы. Учебное пособие. Под ред. Севастьянова В.И., Кирпичников М.П., М.: МИА, 2011.

3. Перова Н.М. Испытания медицинских изделий — важный и обязательный этап в системе обеспечения безопасности их применения. Вестник Казанского технологического университета. 2014;17(2):185-188.

4. ГОСТ Р 51148—98 Изделия медицинские. Требования к образцам и документации, представляемым на токсикологические, санитарно-химические испытания, испытания на стерильность и пирогенность, М., 1998.

5. ГОСТ Р 52770—2007 Изделия медицинские. Требования безопасности. Методы санитарно-химических и токсикологических испытаний. М., Стандартинформ, 2007.

6. Лаппо В.Г. Методологические и методические вопросы гигиены и токсикологии полимерных материалов и изделий медицинского назначения: научный обзор. М., ВНИИИМТ, 1982, 68 с.

7. Лаппо В.Г., Ланина С.Я., Носкова Т.И. и др. Сборник руководящих методических материалов по токсиколого-гигиеническим исследованиям полимерных материалов и изделий на их основе медицинского назначения. М., ВНИИИМТ, 1987.

8. Сборник методических рекомендаций по оценке биосовместимых свойств искусственных материалов, контактирующих с кровью (Доброва Н.Б., Носкова Т.И., Новикова С.П., Севастьянов В.И.) М., ВНИТИПРИБОР, 1991.

9. ГОСТ ISO 10993-17—2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 17. Установление пороговых значений для вымываемых веществ. М., Стандартинформ, 2011.

10. ГОСТ ISO/TS 21726—2021 Изделия медицинские. Система оценки биологического действия. Руководство по при-

менению порога токсической опасности для оценки биосовместимости компонентов медицинских изделий. М., Российский институт стандартизации, 2021.

11. ГОСТ Р 52770—2023. Изделия медицинские. Система оценки биологического действия. Общие требования безопасности. М., Российский институт стандартизации, 2024.

12. ГОСТ ISO 10993-1—2021 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования в процессе менеджмента риска. М., Российский институт стандартизации, 2021.

13. МУК 4.1.3166-14 Газохроматографическое определение гексана, гептана, ацетальдегида, ацетона, метилацетата, этилацетата, метанола, изопропанола, акрилонитрила, н-пропанола, н-пропилацетата, бутилацетата, изобутанола, н-бутанола, бензола, толуола, этилбензола, м-, о- и п-ксилолов, изопропилбензола, стирола, а-метилстирола в воде и водных вытяжках из материалов различного состава.

14. МУК 4.1.752-99 Газохроматографическое определение фенола в воде.

15. ПНД Ф 14.1:2:4.214-06 Методика измерений массовых концентраций железа, кадмия, кобальта, марганца, никеля, меди, цинка, хрома и свинца в питьевых, поверхностных и сточных водах методом пламенной атомно-абсорбционной спектрометрии.

16. М-02Вд/2001 Методика измерений массовой концентрации металлов (алюминия, железа, кадмия, калия, кальция, кобальта, магния, марганца, меди, натрия, никеля, олова, свинца, хрома, цинка) в питьевой, природной и сточной водах методом пламенной спектрометрии

17. ПНД Ф 14.1:2:4.84-96 (изд. 2018 г.) Количественный химический анализ вод. Методика выполнения измерений массовой концентрации формальдегида в пробах питьевых, природных и сточных вод фотометрическим методом

18. ГОСТ ISO 10993-5—2023 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 5. Исследования на цитотоксичность: методы in vitro. М., Российский институт стандартизации, 2023

19. ГОСТ ISO 10993-23—2023 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 23. Исследования раздражающего действия. М., Российский институт стандартизации, 2023.

20. ГОСТ ISO 10993-10—2023 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 10. Исследования сенсибилизирующего действия. М., Российский институт стандартизации, 2023.

21. ОФС.1.2.4.0005.15. Пирогенность.

22. ГОСТ ISO 10993-11—2021. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 11. Исследования общетоксического действия. М., Стандартинформ, 2021.

ORIGINAL STUDIES

REFERENCES

1. V. I. Sevastianov, N. V. Perova, E. V. Arzumanyants, N. M. Perova, N. V. Kaminskaya, I. A. Dovzhik. Evaluation of the biological effect of medical devices: general requirements for biological safety (analytical review). Perspektivnye materials. 2024; №4:17-30 (in Russian). doi: 10.30791/1028-978X-2024-4-17-30

2. Biocompatible materials (textbook). Edited by V.I. Sevastianov and M.P. Kirpichnikov, M., MIA, 2011 (in Russian)

3. Perova N. M. Testing of medical devices is an important and mandatory stage in the system of ensuring the safety of their use. Vestnik Kazanskogo technologicheskogo universiteta. 2014;17(2):185-188 (in Russian)

4. GOST R 51148-98: Medical devices. Requirements for samples and documentation presented for toxicological tests, sanitary and chemical analyses, tests for sterility and pyrogenicity. M., Standartinform, 1998 (in Russian)

5. GOST R 52770—2007: Medical products. Safety requirements. Methods of sanitation-chemical and toxicological tests. M., Standartinform, 2007 (in Russian)

6. Lappo V. G. Methodological and methodological issues of hygiene and toxicology of polymer materials and medical devices: scientific review. M., VNIIIMT, 1982 (in Russian)

7. Lappo V. G., Lanina S. Ya., Noskova T. I., etc. Guidelines on toxicological and hygienic studies of polymer materials and products based on them for medical purposes. M., 1987 (in Russian)

8. Methodological recommendations for assessing the biocompatible properties of artificial materials in contact with blood (Dobrova N. B., Noskova T. I., Novikova S. P., Sevastyanov V. I.) M., VNITIPRIBOR, 1991 (in Russian)

9. GOST ISO 10993-17—2011: Medical devices. Biological evaluation of medical devices. Part 17. Establishment of allowable limits for leachable substances. M., Standartinform, 2011 (in Russian)

10. GOST ISO/TS 21726-2021: Medical devices. Evaluation system of biological effects. Application of the threshold of toxicological concern for assessing biocompatibility of medical device constituents. M., Russian Institute of Standardization, 2021 (in Russian)

11. GOST R 52770—2023: Medical devices. Biological impact evaluation system. General requirements for safety. M., Russian Institute of Standardization, 2021 (in Russian)

12. GOST ISO 10993-1—2021: Medical devices. Biological evaluation of medical devices. Part 1. Evaluation and testing within a risk management process. M., Russian Institute of Standardization, 2021 (in Russian)

13. MUK 4.1.3166-14: Gas chromatographic determination of hexane, heptane, acetaldehyde, acetone, methyl acetate, ethyl acetate, methanol, isopropanol, acrylonitrile, n-propanol, n-propyl acetate, butyl acetate, isobutanol, n-butanol, benzene, toluene, ethylbenzene, m-, o- and p- xylenes, isopropylbenzene, styrene, a-methylstyrene in water and aqueous extracts from materials of various compositions (in Russian)

14. MUK 4.1.752-99: Gas chromatographic determination of phenol in water (in Russian)

15. PND F 14.1:2:4.214-06: Methodology for measuring mass concentrations of iron, cadmium, cobalt, manganese, nickel, copper, zinc, chromium and lead in drinking, surface and waste waters using flame atomic absorption spectrometry (in Russian)

16. M-02Vd/2001: Methodology for measuring the mass concentration of metals (aluminum, iron, cadmium, potassium, calcium, cobalt, magnesium, manganese, copper, sodium, nickel, tin, lead, chromium, zinc) in drinking, natural and waste waters flame spectrometry method. (in Russian)

17. PND F 14.1:2:4.84-96 (ed. 2018): Quantitative chemical analysis of water. Methodology for measuring the mass concentration of formaldehyde in samples of drinking, natural and waste water using the photometric method (in Russian)

18. GOST ISO 10993-5—2023: Medical devices. Biological evaluation of medical devices. Part 5. Cytotoxicity studies by in vitro methods. M., Russian Institute of Standardization, 2023 (in Russian)

19. GOST ISO 10993-23—2023: Medical devices. Biological evaluation of medical devices. Part 23. Irritant studies. M., Russian Institute of Standardization, 2023 (in Russian)

20. GOST ISO 10993-10—2023: Medical devices. Biological evaluation of medical devices. Part 10. Sensitization tests. M., Russian Institute of Standardization, M., 2023 (in Russian)

21. OFS.1.2.4.0005.15. Pyrogenicity (in Russian)

22. GOST ISO 10993-11—2021: Medical devices. Biological evaluation of medical devices. Part 11. Tests for systemic toxicity. M., Standartinform, 2021 (in Russian)

Для цитирования: *Арзуманянц Е.В., Перова Н.В., Довжик И.А., Севастьянов В.И. Достоверность нормативных значений предельно допустимых концентраций потенциально опасных веществ при исследовании безопасности медицинских изделий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(3): 62-69. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-62-69*

To cite: *Arzumanyants E.V., Perova N.V., Dovzhik I.A., Sevastianov V.I. On the issue of reliability of normative values for maximum permissible concentrations of toxic substances in the study of safety of medical devices. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(3): 62-69. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-62-69*