

Оценка биологической безопасности медицинских изделий (аналитический обзор)

**В. И. Севастьянов, Н. В. Перова, Е. В. Арзуманянц, Н. М. Перова,
Н. В. Каминская, И. А. Довжик**

Основная задача статьи состоит в ознакомлении специалистов, работающих в области медицинских изделий (МИ), с существующими подходами к исследованию биосовместимости МИ, изложенными в стандартах серии ГОСТ ISO 10993 “Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий”. Концепция серии стандартов ГОСТ ISO 10993 состоит в установлении биологической безопасности и функциональной эффективности МИ с позиций биологического риска при его клиническом применении, как необходимых условий биосовместимости МИ. Основное внимание в общей схеме оценки биологической безопасности МИ уделено программе токсикологических исследований (испытаний), состоящей из комплекса методов, учитывающих категорию, назначение и длительность функционирования МИ.

Ключевые слова: медицинское изделие, биосовместимость, биологическая безопасность, функциональная эффективность, токсикологические исследования, биологический риск, ГОСТ ISO 10993.

DOI: 10.30791/1028-978X-2024-4-17-30

Введение

Начиная с 70-х годов XX века, наблюдается прогрессирующий рост исследований по применению веществ различной природы для разработки медицинских изделий и медицинских материалов, получившие в научной литературе название “биоматериалы” [1, 2].

К биоматериалам относятся синтетические или природные материалы, включая нежизнеспособную биологическую ткань, применяемые самостоятельно в качестве медицинского изделия или любой его части, контактирующей с биологическими тканями. Определение “биоматериалы”, охватывает большую группу материалов, мало схожих по физико-химическим свойствам, поэтому оно относится не к их характеристическим свойствам, например, к металлу или полимеру, а к предполагаемому биомедицинскому применению материала, изготовленного на их основе. В ряде случаев

МИ представляют собой сложные устройства, конструкция которых предполагает использование разных по природе биоматериалов.

Область применения медицинских изделий и материалов (далее МИ) включает в себя МИ однократного применения, имплантаты, искусственные органы, биомедицинские клеточные продукты, системы доставки лекарственных веществ и др. [2 – 5].

Цель данной статьи состоит в кратком ознакомлении специалистов, работающих в области обращения МИ, с системным подходом к исследованию их биосовместимости, изложенном в межгосударственном стандарте серии ГОСТ ISO 10993 “Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий”. В ГОСТ ISO 10993-1 [6] и в других стандартах этой серии термин “биосовместимость (биологическая совместимость)” определяется как “способность МИ или материала выполнять свои функции при

конкретном применении и надлежащем ответе организма”.

Общая концепция стандартов серии ГОСТ ISO 10993 состоит в установлении биологической безопасности и функциональной эффективности МИ с позиций биологического риска при его клиническом применении [7] как необходимых условий биосовместимости МИ.

Основное внимание в общей схеме оценки биологической безопасности МИ в статье будет уделено программе исследований (испытаний), состоящей из комплекса методов, учитывающих категорию, назначение и длительность функционирования МИ. Следует заметить, что положительные результаты исследования МИ из конкретных материалов не дают основания их распространять на МИ, изготовленное из аналогичных материалов, но другим производителем.

Приведенные в данной статье термины и их определения относятся только к области биосовместимости МИ при оценке их биологического действия.

Историческая справка

До 90-х годов каждая страна имела свою систему оценки безопасности МИ, закрепленную национальными документами организаций по разработке стандартов. К ним относятся, например, American Society for Testing and Materials (ASTM), США, British Standards Institution (BSI), Великобритания и Deutsches Institut für Normung (DIN), Германия. США продолжают идти по пути разработки стандартов на отдельные виды испытаний, оставляя право выбора методов специалистам [8, 9].

В СССР и некоторое время в Российской Федерации при оценке биологической безопасности МИ для решения вопроса о возможном их клиническом применении руководствовались соответствующими ГОСТами, содержащими общие требования к МИ, а также санитарно-химические и токсикологические методы оценки их биологической безопасности [10, 11]. Были также разработаны методические рекомендации по исследованию новых или модифицированных МИ [12, 13], в том числе, предназначенных для контакта с кровью [14].

Международная организация по стандартизации (The International Organization for Standardization, ISO) была создана в 1946 году двадцатью пятью национальными организациями по стандартизации, включая Госстандарт СССР, на основе Международного общества автоматизации (The International Society of Automation, ISA) и

Координационного комитета ООН по стандартам (United Nations Standards Coordinating Committee, UNSCC).

Первый пакет национальных стандартов серии ГОСТ Р ИСО 10993 “Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий”, состоящих из 12 стандартов, идентичных соответствующим стандартам ISO 10993 “Biological evaluation of medical devices” (рис. 1) был введен в действие в 1999 г.

В 2011 г. была подготовлена и принята первая серия из 18 межгосударственных стандартов (рис. 1). С 2024 г. действуют 22 межгосударственных стандарта. Как и стандарты серии ГОСТ Р ИСО 10993, стандарты серии ГОСТ ISO 10993 являются идентичными международным стандартам ISO 10993.

В ГОСТ ISO 10993-1 [6] приводятся общие рекомендации по выбору методов исследования *in vitro* и *in vivo* для доклинических исследований (испытаний) биосовместимости МИ. В остальных 22 стандартах серии ГОСТ ISO 10993 рассматриваются конкретные химические, физические и биологические (*in vitro* и *in vivo*) методы, рекомендованные для адекватной оценки биосовместимости МИ, в том числе, его биологической безопасности.

Стандарты серии ГОСТ ISO 10993 являются руководящими документами для исследования биологического действия МИ на стадии выбора материалов, а также испытаний образцов готовых МИ с

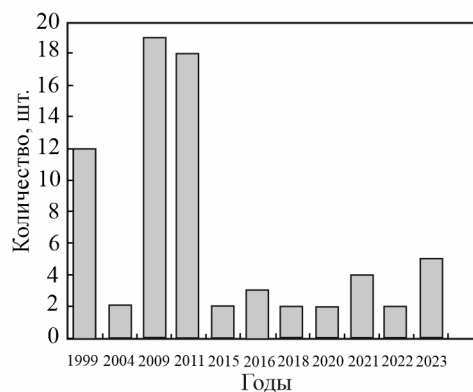


Рис. 1. Динамика введения в действие в Российской Федерации национальных/межгосударственных стандартов серии ГОСТ Р ИСО 10993/ ГОСТ ISO 10993.

Fig. 1. The dynamics of the introduction of national and interstate standards of the 10993 series in the Russian Federation (GOST R ISO 10993/ GOST ISO 10993).

целью регистрации в Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор). Они также предназначены для применения к МИ, в первый раз выходящих на рынок, для установления параметров биологической безопасности для внесения проверяемых характеристик в нормативную документацию. Соблюдение положений стандартов серии ГОСТ ISO 10993, а также ряда других стандартов, содержащих общие требования к безопасности и рекомендуемые санитарно-химические методы испытаний [15 – 18], позволяет обеспечить системный подход к исследованию биологического действия МИ. В связи с этим, стандарты серии ГОСТ ISO 10993 предназначены не только для специалистов испытательных лабораторий (центров) и экспертов регистрирующих органов, но и для исследователей (разработчиков) и производителей МИ.

Токсикологические исследования (испытания) для оценки биологической безопасности МИ проводят испытательные лаборатории (ИЛ)/испытательные лабораторные центры (ИЛЦ) организаций, аккредитованных в установленном порядке Федеральной службой по аккредитации (Росаккредитация). Однако оценку полноты испытаний и пригодности МИ к предполагаемому использованию могут дать организации, получившие разрешение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор). Перечень этих организаций размещён на сайте Росздравнадзора. Оформление результатов токсикологических исследований выполняется в соответствии с Приказом МЗ РФ от 30 августа 2021 г. № 885н.

Биосовместимость медицинских изделий

По мере понимания механизма взаимодействия чужеродных материалов с биологическими структурами [2 – 5], исследования по разработке биоматериалов и медицинских продуктов из них приняли междисциплинарный характер. Как следствие, это привело к привлечению исследователей/разработчиков разного профиля, в ряде случаев мало знакомых с требованиями, предъявляемыми к МИ, существующим методам их биологической оценки, терминологией и системой прохождения МИ от лабораторного образца до клинического применения [4, 19, 20].

На биосовместимость МИ влияет ряд факторов, рис. 2 [4], что требует для доказательства его биологической безопасности и функциональной эффективности с позиций потенциального биологического риска использование системы методов исследования (испытаний). В наибольшей степени это касается имплантируемых изделий, относящихся по степени потенциального риска к классу 3 опасности с самой высокой степенью риска. Исходя из многофакторности понятия “биосовместимость”, нельзя делать вывод не только о биосовместимости медицинского изделия, но и о биологической безопасности, оценивая ее, например, для имплантируемого МИ, только по отсутствию цитотоксичности *in vitro*. Как и ошибкой является использование термина “биосовместимость” для характеристики исходного сырья для МИ (например, гранулы или растворы полимера, заготовки из металлов или сплавов), вместо данных о классе (степени) их чистоты или токсичности.



Рис. 2. Основные факторы, определяющие биосовместимость МИ [4].

Fig. 2. The main factors determining the biocompatibility of a medical device [4].

Таким образом, медицинское изделие соответствует определению “биосовместимое”, если при использовании системы биологических методов *in vitro* и *in vivo* будет установлена его биологическая безопасность, а также показана функциональная эффективность в соответствующих экспериментальных моделях на лабораторных животных.

Руководствуясь требованиями и рекомендациями стандартов серии ГОСТ ISO 10993, исследования в научных целях биосовместимости нового или модифицированного МИ может проводить любая лаборатория, имеющая необходимый приборный парк, виварий и квалифицированных сотрудников. Если научные исследования проводятся с целью дальнейшей государственной регистрации МИ, то их целесообразно, особенно, для имплантируемых МИ, проводить в ИЛ/ИЛЦ, имеющих в своем арсенале валидированные методы испытаний. При получении положительных результатов, соответствующие протоколы исследований могут быть оформлены как протоколы испытаний, что позво-

лит существенно сократить время и материальные затраты исследователя/разработчика на государственную регистрацию МИ.

Более детально рассмотрим рекомендованные стандартами серии ГОСТ ISO 10993 подходы к оценке биологического действия медицинского изделия с точки зрения его биологической безопасности.

Оценка биологической безопасности медицинских изделий с позиций биологического риска

При составлении программы токсикологических исследований (выбор системы методов), помимо учета вида биологических структур (костные и мягкие ткани, межтканевая жидкость, кровь), контактирующих с МИ, и продолжительности контакта, необходимо принимать во внимание разницу между определениями терминов “биосовместимость/гемосовместимость” или “биологическая безопасность/токсичность МИ” (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительный анализ факторов, влияющих на биосовместимые (гемосовместимые) свойства и биологическую безопасность (токсичность) МИ

Table 1

Comparative analysis of factors affecting biocompatible (hemocompatible) properties and biological safety (toxicity) of MD

Био- и гемосовместимость МИ: Способность МИ или материала выполнять свои функции в конкретном применении при надлежащем ответе организма	Биологическая безопасность МИ: Отсутствие неприемлемого биологического риска в контексте предназначенного применения медицинского изделия/материала.
Основные факторы, влияющие на биосовместимость/гемосовместимость МИ: — химический состав, — физико-химические свойства поверхности, — конструкция и конфигурация, — технология изготовления, — назначение, — условия функционирования функции, — способ стерилизации, — состояние пациента (оценивается на стадии клинических исследований)	Основные факторы, влияющие на токсичность МИ: — химический состав, — физико-химические свойства поверхности, — технология изготовления, — назначение, — способ стерилизации.
Место имплантации МИ при испытаниях <i>in vivo</i>	
При исследовании биосовместимости МИ <i>in vivo</i> оценивается как его биологическая безопасность, так и функциональная эффективность. Место имплантации должно соответствовать его функциональному назначению.	При проведении токсикологических исследований МИ <i>in vivo</i> оценивается биологическая безопасность материалов, входящих в состав МИ, как правило, путем их имплантации МИ или его фрагментов подкожно или внутримышечно.
Испытания МИ, предназначенных для контакта с кровью	
Для исследования гемосовместимости МИ необходимо дополнительно использовать специфические методы <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> .	Исследование токсичности МИ, предназначенных для контакта с кровью, не предполагает использование дополнительных методов.

Данные различия (табл. 1) обусловлены тем, что термин “биологическая безопасность” МИ более узкое понятие, чем термин “биосовместимость” МИ, который включает в себя, как уже подчеркивалось, не только наличие биологической безопасности МИ, но и способность биологически безопасного изделия выполнять требуемые от него функции.

Так, например, положительные результаты токсикологических исследований протезов кровеносных сосудов малого диаметра (менее 4 см) не являются гарантией его функциональной эффективности [21, 22]. В некоторых случаях, например, для гемостатических губок, оказывающих отрицательное биологическое действие на систему свертывания крови, определяющим фактором является доказательство биологической безопасности. В данном случае основной целью токсикологических исследований является доказательство их местного, а не общего действия, на активацию системы свертывания крови организма.

С целью выбора необходимых методов исследования конкретного МИ при составлении программы испытаний его биологической безопасности должны быть рассмотрены все биологические риски. Если существуют стандарты для исследуемого МИ, которые включают конкретные требования или рекомендации относительно его биологической оценки или потенциальной биологической опасности, то их следует также учитывать.

Руководство в виде таблиц по составлению программы токсикологических исследований

для оценки биологического действия МИ дано в ГОСТ ISO 10993-1 [6]. Представленная в таблицах информация позволяет проводить выбор методов для конкретного МИ в зависимости от физико-химических и механических свойств материалов МИ, включая склонность к деградации, технологии изготовления, продолжительности функционирования МИ и вида его контакта с биологическими тканями (табл. 1). Зависимость биосовместимости МИ от целого ряда факторов (рис. 2) существенно усложняет специалисту выбор адекватной программы испытаний и увеличивает вероятность получения ложных отрицательных и положительных результатов токсикологических исследований.

Рекомендуемые методы исследования биологической безопасности с позиций биологического риска изложены в соответствующих частях межгосударственного стандарта. В табл. 2 представлен перечень частей ГОСТ ISO 10993, наиболее часто используемых при составлении программы токсикологических исследований МИ [23 – 33]. Методы исследования деградируемых МИ изложены в стандартах ГОСТ ISO 10993-13–2016 (полимеры) [34], ГОСТ ISO 10993-14—2011 (керамика) [35] и ГОСТ ISO 10993-15–2023 (металлы и сплавы) [36].

Программа токсикологических исследований для оценки гемосовместимости МИ, контактирующих с кровью, более сложная, так как требует расширенных исследований *in vitro* и *in vivo* (табл. 3) в связи с необходимостью учета дополнительных биологических рисков при клиническом применении МИ. Это обусловлено тем, что не всякое биосовместимое МИ применимо для контакта с кровью

Таблица 2

Стандарты серии ГОСТ ISO 10993 для оценки биологического действия медицинских изделий в форме токсикологических исследований

Table 2

GOST ISO 10993 series standards for the assessment of the biological effect of medical devices in the form of toxicological studies

Биологические риски	Наименование стандарта
Цитотоксичность	ГОСТ ISO 10993-5–2024* [23]
Раздражение	ГОСТ ISO 10993-23–2024* [24]
Сенсибилизация	ГОСТ ISO 10993-10–2024* [25]
Пирогенность, опосредованная материалом	ГОСТ ISO 10993-11–2021, Приложение G [27]
Общая токсичность	ГОСТ ISO 10993-11–2021 [27]
Исследование местного действия после имплантации	ГОСТ ISO 10993-6–2021 [28]
Генотоксичность, канцерогенность, репродуктивная токсичность	ГОСТ ISO 10993-3–2018 [29] ГОСТ ISO/TR 10993-33–2018 [30]
Взаимодействие с кровью	ГОСТ ISO 10993-4–2020 [31]
Иммунотоксичность	ГОСТ ISO/TS 10993-20–2011 [32]
Пороговые значения для экстрагируемых веществ	ГОСТ ISO 10993-17–2011 [33]

* Дата введения — 01.06.2024

Таблица 3
Биологические риски для МИ/материалов,
контактирующих с кровью

Table 3
Biological risks for MD/materials in the contact with blood

1 Кратковременный контакт с кровью (не более 24 ч): — гемолиз, — активация тромбоцитов и лейкоцитов, — активация свертывающей системы крови, — активация системы комплемента, — локальное тромбообразование, — острая воспалительная реакция.
2 Длительный контакт с кровью (не более 30 сут): — развитие процессов тромбообразования, — развитие хронической воспалительной реакции.
3 Долговременный контакт с кровью (более 30 сут): — тромбоэмболия, — кальцификация, — биодеградация, — инфекция.

[4], что, например, относится практически ко всем медицинским материалам для стоматологии.

Оценка биологического действия МИ для установления его биосовместимости (биологической безопасности и функциональной эффективности) невозможна без информации о физических и химических свойствах МИ, основные параметры которых должны быть изложены производителем в соответствующей технической документации. Соответствующие методы исследования изложены в стандартах ГОСТ ISO 10993-18–2022 [37] и ГОСТ ISO/TS 10993-19–2024 [38].

Стандарты серии ISO 10993, в среднем, пересматриваются каждые пять лет, главным образом, относительно методов исследования, что связано с прогрессом в понимании механизма взаимодействия чужеродных материалов с тканями организма, включая МИ, предназначенных для контакта с кровью. Примерно с таким же периодом времени, но с задержкой примерно на 2–3 года, вводятся в действие идентичные стандарты серии ГОСТ ISO 10993. Наибольшие изменения со времени их первого введения претерпели ГОСТ ISO 10993-1 [6] и ГОСТ ISO 10993-4 [31]. Например, принято решение считать устаревшими или неприменимыми для оценки гемосовместимости *in vitro* методы определения активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового и тромбинового времени, метод активации системы комплемента по времени полу-

лизиса сенсibilизированных эритроцитов барана (СН50) после инкубации крови с МИ [31].

В отдельные стандарты в форме технических отчетов выделены руководства по испытаниям на генотоксичность [30], и пирогенность [26], которые вступят в действие в 2025 г. На стадии проекта в техническом комитете ISO № 194 (ISO/TC 194) рассматривается новая редакция ISO 10993-1. Еще большее внимание уделено анализу биологического риска для определения биологической безопасности функционирующего МИ при составлении программы испытаний.

Внесенные изменения в существующие стандарты могут потребовать внедрение в практику ИЛ/ИЛЦ новых методов оценки биологической безопасности. В новой редакции ГОСТ ISO 10993-4–2020 [31] для оценки гемосовместимых свойств МИ рекомендуется метод иммуноферментного анализа (метод ИФА) для количественной оценки степени активации адгезированных тромбоцитов и компонентов системы комплемента, индуцируемой контактом крови (плазмы) с поверхностью исследуемого образца МИ.

Специалисты ИЛ/ИЛЦ, в соответствии с ГОСТ Р 56262—2014 [39] должны определить эквивалентность стандартов в том случае, если они соответствуют достижению тех же поставленных задач. В случае доказанной эквивалентности стандартов новая редакция стандарта может применяться взамен отменного без дополнительного оснащения ИЛ/ИЛЦ испытательным оборудованием и средствами измерений, повышения квалификации специалистов, внесения изменений в процедуры и расширения области аккредитации. Обязательным условием является внедрение новой редакции стандарта в деятельность ИЛ/ИЛЦ.

Общая схема и программа токсикологических исследований медицинских изделий с позиций биологического риска

Биологическая оценка медицинского изделия относительно биологической безопасности и функциональности является одной из обязательных стадий его государственной регистрации в Российской Федерации. Процедура государственной регистрации осуществляется Росздравнадзором и обеспечивает допуск качественных и безопасных МИ на внутренний российский рынок, и осуществляется Росздравнадзором. В целом процедура государственной регистрации МИ по национальному законодательству предполагает заявительный порядок, включает в себя проведение исследований



Рис. 3. Схема оценки биологического действия медицинских изделий в рамках/форме токсикологических исследований.

Fig. 3. A scheme for evaluating the biological effect of medical devices in the framework/form of toxicological studies.

(испытаний) (технических, токсикологических, клинических) регистрируемого МИ и оформление подтверждающей документации с внесением данных в Единый реестр медицинских изделий.

На рис. 3 приведена общая схема оценки биологического действия МИ, проводимой в аккредитованных ИЛ/ИЛЦ в форме токсикологических исследований, состоящая из 5 самостоятельных, но взаимосвязанных этапов.

На этапе I специалисты ИЛ/ИЛЦ, обладающие экспертными знаниями, проводят проверку полноты и достоверности представленных документов согласно положениям, установленным Приказом МЗ РФ от 30 августа 2021 г. № 885н.

Разработка программы токсикологических исследований (этап II) заключается в выборе специалистами ИЛ/ИЛЦ методов для оценки биологической безопасности МИ.

Последующие три этапа состоят из проведения испытаний МИ по определяемым (программой) показателям и оформления протокола испытаний (этап III); оценки соответствия полученных результатов нормативным документам (этап IV); оформления заключения по результатам исследований (испытаний), включая описание проведенных исследований, полученных результатов и выводов о соответствии нормативным требованиям (этап V).

Следует отметить, что протоколы испытаний должны содержать только результаты, выводы о соответствии изделия требованиям безопасности делает специалист экспертного уровня в организации, находящейся в реестре Росздравнадзора.

Ключевым этапом оценки биологического действия МИ (рис. 3) является разработка программы токсикологических исследований (этап II), требующая междисциплинарного подхода, высокой квалификации специалистов ИЛ/ИЛЦ и непосредственного участия в ней разработчиков (производителей) МИ.

Блок-схема программы токсикологических исследований состоит в выборе адекватных методов для оценки безопасности МИ с позиций биологического риска (рис. 4). Программа, составленная на основании собранной из технической и эксплуатационной документации производителя МИ информации, данных литературных источников по биологической безопасности аналогичных МИ, включая информацию о клиническом применении, а также требований нормативно-технической документации, должна содержать все исследовательские этапы *in vitro* и *in vivo* с адекватными методами, подходящими для оценки конкретного МИ. От вида метода испытания с учетом имеющегося оборудования зависит определение количества образцов МИ, необходимого для получения достоверных результатов.

На выбор методов оценки биологического действия МИ в форме токсикологических исследований (испытаний) влияют:

- назначение МИ;
- категория МИ (вид и длительность контакта с организмом);
- способ стерилизации;
- упаковка, находящаяся в контакте с МИ.

Программа испытаний биологической безопасности может не включать в себя долгосрочные и трудновыполнимые методики, которые были описаны в отчетах и представлены заявителем, но она может содержать относительно простые, но информативные методы, подтверждающие данные заявителя.

ГОСТ ISO 10993-1 [6] устанавливает основные положения оценки биологического действия МИ для конечного продукта, прошедшего все стадии производственного процесса, включая упаковку и стерилизацию. Хорошо известно, что стерилизация может менять физико-химические и механические свойства МИ [4], вплоть до его разрушения, и тем самым, существенно влиять на биологическую безопасность МИ. В связи с этим, токсикологические



Рис. 4. Блок-схема программы токсикологических исследований.

Fig. 4. A flowchart of the toxicological research program.

исследования (испытания) на стадии регистрации или выпускаемого на рынок МИ, функционирование которого требует его стерильности, проводят только для образцов конечного продукта после стерилизации.

После составления программы специалист ИЛ/ИЛЦ согласовывает её с заказчиком исследований (испытаний). Если ИЛ/ИЛЦ не обладает всеми необходимыми ресурсами для выполнения полного объема методов испытаний, указанных в программе, могут быть привлечены другие аккредитованные лаборатории.

Анализ биологических рисков, используемый при составлении программы (системы методов) исследования биологического действия нового или модифицированного МИ, также целесообразно применять для установления возможной его биологической эквивалентности аналогичному выпускаемому МИ с доказанной биологической безопасностью.

С позиций менеджмента биологического риска данный подход приемлем, если любые раз-

личия между исследуемым МИ и выпускаемым МИ (объекту сравнения) по следующим показателям:

- химический состав;
- физико-химические свойства;
- материалы, входящие в состав МИ, включая производственный процесс, упаковку и стерилизацию;
- назначению (вид биологической ткани, контактирующей с МИ и продолжительность контакта),

не приводят к каким-либо новым или повышенным биологическим рискам.

Если биологическая эквивалентность установлена, то специалист ИЛ/ИЛЦ вправе делать вывод о биологической безопасности нового или модифицированного МИ или биоматериала.

Несмотря на то, что стандарты серии ГОСТ ISO 10993 являются основой для оценки биологического действия МИ в форме токсикологических исследований, нередко возникает необходимость учитывать требования и других стандартов.

С введением в 1993 г. системы сертификации в общую систему регулирования МИ потребовались не только критерии оценки биологической безопасности (токсичности) МИ, но и пороги токсической опасности. В 2011 г. в России был введен межгосударственный стандарт ГОСТ ISO 10993-17 [33], идентичный ISO 10993-17:2002, в котором даны основные принципы установления пороговых значений (предельно допустимых концентраций — ПДК) для вымываемых (экстрагируемых) субстанций, но не содержащего информации о ПДК для конкретных веществ.

В 2007 г. Всероссийский научно-исследовательский и испытательный институт медицинской техники разработал ГОСТ Р 52770 [11], который был востребован контрольными лабораториями, специалистами ИЛ/ИЛЦ, разработчиками (производителями). В нем были собраны известные ПДК для основных материалов, применяемых при изготовлении МИ. В ряде случаев требования стандарта были невыполнимы в связи с тем, что многие значения ПДК для экстрагируемых примесей были взяты из санитарной химии без анализа их применимости для МИ, но, тем не менее, в своих нормативных документах специалисты ИЛ/ИЛЦ и производители должны были ссылаться на данный стандарт.

В 2013 г. международная организация International Organization for Standardization (ISO) предприняла попытку создать подобный документ, но в 2022 г. была вынуждена признать сложность и нецелесообразность этого проекта. Проблема работы заключается в следующем. В состав конкретного МИ от разных производителей могут входить материалы, совпадающие по названию, но отличающиеся по содержанию вредных посторонних и технологических примесей, пороговые значения которых возможно будут влиять на биологическую безопасность МИ.

Технический комитет по стандартизации ТК 422/МТК 547 “Оценка биологического действия медицинских изделий”, за которым был закреплен ГОСТ Р 52770, по инициативе и спонсорской поддержке АНО “Институт медико-биологических исследований и технологий” (АНО “ИМБИИТ”) сформировал в 2021 г. рабочую группу для разработки новой редакции стандарта. В состав группы вошли специалисты из различных организаций и ведомств, имеющих большой опыт по разработке и применению методов биологической оценки МИ/материалов. Результатом совместной работы стало опубликование в январе 2024 г. национального стандарта ГОСТ Р 52770-2023 “Изделия медицин-

ские. Система оценки биологического действия. Общие требования биологической безопасности” [18] с введением его в действие в марте 2024 г.

Для уменьшения обязательного соответствия концентрации вредных примесей в МИ приведенным показателям токсичности экстрагируемых примесей, значения ПДК из основных требований были перенесены в рекомендуемые, а ответственность за выполнение требований стандарта была возложена на производителей МИ. При выявленном превышении ПДК биологическая безопасность МИ должна быть подтверждена в соответствии с положениями стандартов серии ГОСТ ISO 10993.

Итогом деятельности этой же группы стали разработки и введение в действие ГОСТ ISO/TS 21726 “Изделия медицинские. Система оценки биологического действия. Руководство по применению порога токсической опасности для оценки биосовместимости компонентов медицинских изделий” [16] и ГОСТ 34901 “Изделия медицинские. Система оценки биологического действия. Общие требования к проведению исследований (испытаний)” [17]. На стадии разработки находится новый ГОСТ “Изделия медицинские. Система оценки биологического действия. Термины и определения”.

Введение в действие новых стандартов серии “Изделия медицинские. Система оценки биологического действия” вместе со стандартами серии ГОСТ ISO 10993 позволит конкретизировать оценку биологических рисков при применении МИ в клинической практике и повысить надежность испытаний биологической безопасности МИ, выходящих на рынок.

Выводы

1. Медицинское изделие будет соответствовать определению “биосовместимый”, если при исследованиях (испытаниях) будет установлена его биологическая безопасность и функциональная эффективность в соответствующих экспериментальных моделях на лабораторных животных. Если МИ используется не по назначению, оно может и не отвечать требованиям безопасности и, тем самым, не быть биосовместимым.

2. Исходя из многофакторности определения “биосовместимость”, нельзя делать вывод не только о биосовместимости МИ, но и о биологической безопасности, например, для имплантируемого МИ только по отсутствию цитотоксичности *in vitro*. Как и ошибкой является использование термина “биосовместимость” для характеристики

исходного сырья для МИ (например, гранулы или растворы полимера, заготовки из металлов или сплавов), вместо данных о классе (степени) их чистоты или токсичности.

3. Руководствуясь требованиями и рекомендациями стандартов серии ГОСТ ISO 10993, оценку биосовместимости МИ может проводить любая лаборатория, имеющая необходимый приборный парк, виварий и квалифицированных сотрудников. Если целью работы является государственная регистрация МИ, то целесообразнее проводить исследования в аккредитованных ИЛ/ИЛЦ, имеющих соответствующие валидированные методы испытаний. При получении положительных результатов протоколы исследований могут быть оформлены как протоколы испытаний, что позволит существенно сократить время и материальные затраты исследователя (разработчика) на регистрацию МИ.

4. Токсикологические исследования на стадии государственной регистрации или выпускаемого на рынок МИ проводят для образцов конечного продукта, прошедшего все стадии производственного процесса. Для МИ, функционирование которого требует его стерильности, в соответствии с положениями ГОСТ ISO 10993 испытания проводят только для образцов после стерилизации.

5. Испытания с целью регистрации МИ или установления соответствия параметров биологической безопасности промышленных партий МИ обязательным требованиям нормативных документов проводят ИЛ/ИЛЦ, аккредитованные в установленном порядке Росаккредитацией и получившие разрешение Росздравнадзора.

6. Использование исследователями и разработчиками вместе со стандартами серии ГОСТ ISO 10993 комплекса стандартов “Изделия медицинские. Система оценки биологического действия” разработанных российскими специалистами: ГОСТ Р 52770-2023 “Общие требования биологической безопасности”; ГОСТ 34901 “Общие требования к проведению исследований (испытаний)”; ГОСТ ISO/TS 21726 “Руководство по применению порога токсической опасности для оценки биосовместимости компонентов медицинских изделий”, позволит конкретизировать биологические риски применения МИ в клинической практике и повысить надежность оценки биологической безопасности МИ, выходящих на рынок.

7. На стадии согласования находится межгосударственный стандарт “Термины и определения” из комплекса стандартов “Изделия медицинские. Система оценки биологического действия”.

Литература/References

1. Biomaterial-tissue interfaces. Proceedings of the Ninth European Conference on Biomaterials, Chester, U.K., September 9-11, 1991. Elsevier, 1992, 533 p.
2. Полимеры медицинского назначения. Под ред. Сэноо Манубу (пер. с японск.). М.: Медицина, 1981, 248 с.
 - Polimery medicinskogo naznacheniya. Ed. Senoo Manubu [Polymers for medical purposes. Edited by Senoo Manubu] (translated from Japanese). Moscow, Medicine Publ., 1981, 248 p. (In Russ.).
3. Хенч Л., Джонс Д. Биоматериалы, искусственные органы и инжиниринг тканей (пер. с англ.). Серия “Мир биологии и медицина”. М.: Техносфера, 2007, 304 с.
 - Hench L., Jones D. Biomaterials, artificial organs and tissue engineering (Woodhead Publishing Series in Biomaterials). Woodhead Publishing, 2005, 312 p.
4. Севастьянов В.И., Кирпичников М.П., Биосовместимые материалы. МИА, 2011, 544 с.
 - Sevastianov V.I., Kirpichnikov M.P. Biosovmestimye materialy [Biocompatible materials. Moscow, MIA Publ., 2011, 544 p. (In Russ.)]
5. Roger Narayan. Biomedical Materials. Springer Nature Switzerland AG., 2021, 734 p.
6. 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.
 - GOST ISO 10993-1-2021. Medical products. Assessment of the biological effect of medical devices. Part 1. Assessment and research in the process of risk management. Moscow, Russian Institute of Standardization, 2021. (In Russ.).
7. ГОСТ ISO 14971–2021. Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям. М., Российский институт стандартизации, 2021.
 - GOST ISO 14971-2021. Medical devices. Application of risk management to medical devices. Moscow, Russian Institute of Standardization, 2021. (In Russ.).
8. ASTM F756-00. Standard practice for assessment of hemolytic properties of materials.
9. BS 5736-6:1983. Evaluation of medical devices for biological hazards, Methods of test for sensitization; assessment of the potential of medical devices to produce delayed contact dermatitis.
10. ГОСТ Р 51148–98. Изделия медицинские. Требования к образцам и документации, представляемым на токсикологические, санитарно-химические испытания, испытания на стерильность и пирогенность. М., Стандартинформ, 1998.
 - GOST R 51148-98. Medical devices. Requirements for samples and documentation submitted for toxicological, sanitary and chemical tests, sterility and pyrogenicity tests. Moscow, Standartinform Publ., 1998. (In Russ.).

11. ГОСТ Р 52770–2007. Изделия медицинские. Требования безопасности. Методы санитарно-химических и токсикологических испытаний. М., Стандартинформ, 2007.
- GOST R 52770-2007. Medical products. Safety requirements. Methods of sanitary-chemical and toxicological tests. Moscow, Standartinform Publ., 2007.
12. Лаппо В.Г. Методологические и методические вопросы гигиены и токсикологии полимерных материалов и изделий медицинского назначения: научный обзор. М., ВНИИИМТ, 1982, 68 с.
- Lappo V.G. Metodologicheskie i metodicheskie voprosy gigieny i toksikologii polimernyh materialov i izdelij medicinskogo naznacheniya (nauchnyj obzor) [Methodological and methodological issues of hygiene and toxicology of polymer materials and medical devices (scientific review)]. Moscow, VNIIMT, 1982, 68 p. (In Russ.).
13. 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, 97 с.
- Lappo V.G., Lanina S.Ya., Noskova T.I., et al. Sbornik rukovodyashchih metodicheskikh materialov po toksikologo-gigienicheskim issledovaniyam polimernyh materialov i izdelij na ih osnove medicinskogo naznacheniya [Guidelines on toxicological and hygienic studies of polymer materials and products based on them for medical purposes]. Moscow, VNIIMT, 1987, 97 p. (In Russ.).
14. Добрава Н.Б., Носкова Т.И., Новикова С.П., Севастьянов В.И. Сборник методических рекомендаций по оценке биосовместимых свойств искусственных материалов, контактирующих с кровью. М., ВНИТИПРИБОР, 1991, 70 с.
- Dobrova N.B., Noskova T.I., Novikova S.P., Sevastyanov V.I. Methodological recommendations for assessing the biocompatible properties of artificial materials in contact with blood. Moscow, VNITIPRIBOR Publ., 1991, 70 p. (In Russ.).
15. ГОСТ EN 556-1—2014. Стерилизация медицинских изделий. Требования к медицинским изделиям категории “стерильные”. Часть 1. Требования к медицинским изделиям, подлежащим финишной стерилизации. М., Стандартинформ, 2014.
- GOST EN 556-1-2014. Sterilization of medical devices. Requirements for medical devices of the “sterile” category. Part 1. Requirements for medical products subject to final sterilization. Moscow, Standartinform Publ., 2014. (In Russ.).
16. ГОСТ ISO/TS 21726-2021. Изделия медицинские. Система оценки биологического действия. Руководство по применению порога токсической опасности для оценки биосовместимости компонентов медицинских изделий. М., Российский институт стандартизации, 2021.
- GOST ISO/TS 21726-2021. Medical products. A system for evaluating biological effects. Guidelines for the application of the toxic hazard threshold for assessing the biocompatibility of medical device components. Moscow, Russian Institute of Standardization, 2021. (In Russ.).
17. ГОСТ 34901-2022. Изделия медицинские. Система оценки биологического действия. Общие требования к проведению исследований (испытаний). М., Российский институт стандартизации, 2022.
- GOST 34901-2022. Medical devices. A system for evaluating biological effects. General requirements for conducting research (tests). Moscow, Russian Institute of Standardization, 2022. (In Russ.).
18. ГОСТ Р 52770–2023. Изделия медицинские. Система оценки биологического действия. Общие требования безопасности. М., Российский институт стандартизации, 2021.
- GOST R 52770-2023. Medical products. A system for evaluating biological effects. General safety requirements. Moscow, Russian Institute of Standardization, 2021. (In Russ.).
19. Перова Н.В. Система регистрации и подтверждение соответствия медицинских изделий. В книге: Биосовместимые материалы. Под ред. В.И. Севастьянова и М.П. Кирпичникова. М., МИА, 2011, 29 с.
- Perova N.V. Sistema registracii i podtverzhdenie sootvetstviya medicinskih izdelij. V knige: Biosovmestimye materialy (uchebnoe posobie). Pod red. V.I. Sevast'yanova i M.P. Kirpichnikova [In the book: Biocompatible materials (textbook). Edited by V.I. Sevastyanov and M.P. Kirpichnikov]. Moscow, MIA Publ., 2011, 29 p.
20. Перова Н.В., Довжик И.А., Севастьянов В.И. Оценка биологического действия медицинских изделий (токсикологические исследования). Вестник Росздравнадзора, 2015, № 3, с. 26 – 28.
- Perova N.V., Dovzhik I.A., Sevastyanov V.I. Ocenka biologicheskogo dejstviya medicinskih izdelij (toksikologicheskie issledovaniya) [Assessment of the biological effect of medical devices (toxicological studies)]. Vestnik Roszdravnadzora [Bulletin of Roszdravnadzor], 2015, no. 3, pp. 26 – 28. (In Russ.).
21. Барбараш Л.С., Антонова Л.В. Биodeградируемые сосудистые графты. Методы и подходы к модификации. Новосибирск, ФГБНУ “НИИ КПССЗ”, 2016, 128 с.
- Barbarash L.S., Antonova L.V. Biodegradiruemye sosudistye grafty. Metody i podhody k modifikacii [Biodegradable vascular grafts. Methods and approaches to modification]. Novosibirsk, Federal State Budgetary Research Institution “NII KPSSZ”, 2016, 128 p.
22. Севастьянова В.В., Кривкина Е.О., Антонова Л.В. Подходы к антитромботической модификации сосудистых имплантатов. Казанский медицинский журнал, 2020, т. 101, № 2, с. 232 – 242.

- Sevostianova V.V., Krivkina E.O., Antonova L.V. Podhody k antitromboticheskoj modifikacii sosudistykh implantatov [Approaches to antithrombotic modification of vascular implants]. Kazanskij medicinskij zhurnal [Kazan' Med. J.], 2020, v. 101, no. 2, pp. 232 – 242. (In Russ.).
- 23. 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.
- GOST ISO 10993-5-2023. Medical products. Assessment of the biological effect of medical devices. Part 5. Cytotoxicity studies: in vitro methods. Moscow, Russian Institute of Standardization, 2023. (In Russ.).
- 24. ГОСТ ISO 10993-23–2023. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 23. Исследования на раздражение. М., Российский институт стандартизации, 2023.
- GOST ISO 10993-23-2023. Medical products. Assessment of the biological effect of medical devices. Part 23. Studies on irritation. Moscow, Russian Institute of Standardization, 2023. (In Russ.).
- 25. ГОСТ ISO 10993-10-2023. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 10. Исследования сенсibiliзирующего действия. М., Российский институт стандартизации, 2023.
- GOST ISO 10993-10-2023. Medical products. Assessment of the biological effect of medical devices. Part 10. Studies of the sensitizing effect. Moscow, Russian Institute of Standardization, 2023. (In Russ.).
- 26. ГОСТ ISO/TR 21582. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Принципы и методы исследования на пирогенность. М., Российский институт стандартизации, (введение в действие 2025 г.).
- GOST ISO/TR 21582. Medical products. Assessment of the biological effect of medical devices. Principles and methods of pyrogenicity research. Moscow, Russian Institute of Standardization. Effective 2025. (In Russ.).
- 27. ГОСТ ISO 10993-11-2021. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 11. Исследования общетоксического действия. М., Стандартинформ, 2021.
- GOST ISO 10993-11-2021. Medical products. Assessment of the biological effect of medical devices. Part 11. Studies of general toxic effects. Moscow, Standartinform Publ., 2021. (In Russ.).
- 28. ГОСТ ISO 10993-6-2021. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследования местного действия после имплантации. М., Российский институт стандартизации, 2021.
- GOST ISO 10993-6-2021. Medical products. Assessment of the biological effect of medical devices. Part 6. Studies of local action after implantation. Moscow, Russian Institute of Standardization, 2021. (In Russ.).
- 29. ГОСТ ISO 10993-3-2018. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 3. Исследования генотоксичности, канцерогенности и токсического действия на репродуктивную функцию. М., Стандартинформ, 2021.
- GOST ISO 10993-3-2018. Medical products. Assessment of the biological effect of medical devices. Part 3. Studies of genotoxicity, carcinogenicity and toxic effects on reproductive function. Moscow, Standartinform Publ., 2021.
- 30. ГОСТ ISO/TR 10993-33-2018. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 33. Руководство по испытаниям на генотоксичность. Дополнение к ISO 10993-3, М., Стандартинформ, 2019.
- GOST ISO/TR 10993-33-2018. Medical products. Assessment of the biological effect of medical devices. Part 33. Guidelines for genotoxicity testing. Supplement to ISO 10993-3, Moscow, Standartinform Publ., 2019.
- 31. ГОСТ ISO 10993-4—2020 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 4. Исследования изделий, взаимодействующих с кровью. М., Российский институт стандартизации, 2020.
- GOST ISO 10993-4-2020 Medical devices. Assessment of the biological effect of medical devices. Part 4. Research of products interacting with blood. Moscow, Russian Institute of Standardization, 2020. (In Russ.).
- 32. ГОСТ ISO/TS 10993-20-2011. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 20. Принципы и методы исследования иммунотоксичности медицинских изделий. М., Стандартинформ, 2011.
- GOST ISO/TS 10993-20-2011. Medical products. Assessment of the biological effect of medical devices. Part 20. Principles and methods of research on immunotoxicity of medical devices. Moscow, Standartinform Publ., 2011. (In Russ.).
- 33. ГОСТ ISO 10993-17-2011. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 17. Установление пороговых значений для вымываемых веществ. М., Стандартинформ, 2011.
- GOST ISO 10993-17-2011. Medical products. Assessment of the biological effect of medical devices. Part 17. Setting thresholds for leachable substances. Moscow, Standartinform Publ., 2011. (In Russ.).
- 34. ГОСТ ISO 10993-13-2016. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 13. Идентификация и количественное определение продуктов деградации полимерных медицинских изделий. М., Стандартинформ, 2016.
- GOST ISO 10993-13-2016. Medical products. Assessment of the biological effect of medical devices. Part 13. Identification and quantitative determination of degradation products of polymer medical devices. Moscow, Standartinform Publ., 2016. (In Russ.).

35. ГОСТ ISO 10993-14-2011. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 14. Идентификация и количественное определение продуктов деградации изделий из керамики. М., Стандартинформ, 2011.
- GOST ISO 10993-14-2011. Medical products. Assessment of the biological effect of medical devices. Part 14. Identification and quantitative determination of degradation products of ceramic products. Moscow, Standartinform Publ., 2011. (In Russ.).
36. ГОСТ ISO 10993-15-2023. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 15. Идентификация и количественное определение продуктов деградации изделий из металлов и сплавов. М., Российский институт стандартизации, 2024.
- GOST ISO 10993-15-2023. Medical products. Assessment of the biological effect of medical devices. Part 15. Identification and quantitative determination of degradation products of products made of metals and alloys. Moscow, Russian Institute of Standardization, 2024. (In Russ.).
37. ГОСТ ISO 10993-18-2022. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 18. Исследование химических свойств материалов. М., Российский институт стандартизации, 2022.
- GOST ISO 10993-18-2022. Medical products. Assessment of the biological effect of medical devices. Part 18. Research of chemical properties of materials. Moscow, Russian Institute of Standardization, 2022. (In Russ.).
38. ГОСТ ISO/TS 10993-19-2024. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 19. Исследования физико-химических, морфологических и топографических свойств материалов. М., Российский институт стандартизации, 2024.
- GOST ISO/TS 10993-19-2024. Medical products. Assessment of the biological effect of medical devices. Part 19. Investigations of physico-chemical, morphological and topographic properties of materials. Moscow, Russian Institute of Standardization, 2024. (In Russ.).
39. ГОСТ Р 56262-2014. Надлежащая практика регулирования. Руководство по оценке эквивалентности требований (переиздание). М., Стандартинформ, 2020.
- GOST R 56262-2014. Good regulatory practice. Guidelines for assessing the equivalence of requirements (reissue). Moscow, Standartinform Publ., 2020. (In Russ.).
40. ГОСТ ISO 10993-17-2011. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 17. Установление пороговых значений для вымываемых веществ. М., Стандартинформ, 2013.
- GOST ISO 10993-17-2011. Medical products. Assessment of the biological effect of medical devices. Part 17. Setting thresholds for leachable substances. Moscow, Standartinform Publ., 2013. (In Russ.).

Статья поступила в редакцию — 10.01.2024 г.
после доработки — 25.01.2024 г.
принята к публикации — 26.01.2024 г.

Севастьянов Виктор Иванович — Автономная некоммерческая организация “Институт медико-биологических исследований и технологий” (123557, Москва, Б. Тишинский пер., 43/20, стр. 2), профессор, доктор биологических наук, директор, специалист в области биоматериалов, систем доставки лекарственных средств, тканевой инженерии и регенеративной медицины, разработки стандартов. E-mail: viksev@imbiit.com.

Перова Надежда Викторовна — Автономная некоммерческая организация “Институт медико-биологических исследований и технологий” (123557, Москва, Б. Тишинский пер., 43/20, стр. 2), доктор биологических наук, заместитель директор по научно-практической работе, специалист в области разработки стандартов, доклинических испытаний медицинских изделий и лекарственных средств. E-mail: 89266076625@mail.ru.

Арзуманянц Елена Владимировна — Автономная некоммерческая организация “Институт медико-биологических исследований и технологий” (123557, Москва, Б. Тишинский пер., 43/20, стр. 2), заведующий отделом нормативно-технической документации, специалист в области доклинических испытаний медицинских изделий. E-mail: elenaimbiit@mail.ru

Перова Нина Михайловна — Автономная некоммерческая организация “Институт медико-биологических исследований и технологий” (123557, Москва, Б. Тишинский пер., 43/20, стр. 2), кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела нормативно-технической документации, специалист в области доклинических испытаний медицинских изделий и разработки стандартов. E-mail: perova-37@mail.ru.

Каминская Надежда Валентиновна — Автономная некоммерческая организация “Институт медико-биологических исследований и технологий” (123557, Москва, Б. Тишинский пер., 43/20, стр. 2), ведущий инженер отдела нормативно-технической документации, специалист в области доклинических испытаний медицинских изделий и разработки стандартов. E-mail: tk422@imbiit.com.

Довжик Игорь Александрович — Автономная некоммерческая организация “Институт медико-биологических исследований и технологий” (123557, Москва, Б. Тишинский пер., 43/20, стр. 2), заместитель директор стандартизации и качеству, специалист в области разработки стандартов и доклинических испытаний медицинских изделий. E-mail: 10993@imbiit.com.

Evaluation of the biological effect of medical devices: general requirements for biological safety (analytical review)

**V. I. Sevastianov, N. V. Perova, E. V. Arzumanyants,
N. M. Perova, N. V. Kaminskaya, I. A. Dovzhik**

The main goal of the article is to familiarize specialists working in the field of medical devices (MD) with existing approaches to the study of their biocompatibility, set out in the standards of the GOST ISO 10993 series. The concept of the GOST ISO 10993 series of standards is to establish the biological safety and functional effectiveness of MD in the terms of biological risk, as necessary and sufficient conditions for biocompatibility of MD in the clinical application. The main attention in the general scheme of assessing the biological safety of MD is paid to the program of toxicological studies (tests), consisting of a set of methods that take into account the category, purpose and duration of MD functioning.

Keywords: GOST ISO 10993, medical device, biocompatibility, biological safety, functional efficacy, toxicological studies, biological risk.

Sevastianov Victor — Autonomous non-profit organization “Institute of Biomedical Research and Technology” (123557, Moscow, B. Tishinsky Lane, 43/20, p. 2), professor, Doctor of Biological Sciences, Director, specialist in the field of biomaterials, drug delivery systems, tissue engineering and regenerative medicine, standards development. E-mail: viksev@imbiit.com.

Perova Nadezhda — Autonomous non-profit organization “Institute of Biomedical Research and Technology” (123557, Moscow, B. Tishinsky Lane, 43/20, p. 2), Doctor of Biological Sciences, Deputy Director for scientific and practical work, specialist in the field of standards development, preclinical testing of medical devices and medicines. E-mail: 89266076625@mail.ru

Arzumanyants Elena — Autonomous non-profit organization “Institute of Biomedical Research and Technology” (123557, Moscow, B. Tishinsky Lane, 43/20, p. 2), head of the Department of regulatory and technical documentation, specialist in the field of preclinical testing of medical devices. E-mail: elenaimbiit@mail.ru.

Perova Nina — Autonomous non-profit organization “Institute of Biomedical Research and Technology” (123557, Moscow, B. Tishinsky Lane, 43/20, p. 2), PhD of Medical Sciences, senior researcher at the Department of regulatory and Technical documentation, specialist in the field of preclinical testing of medical devices and development of standards. E-mail: perova-37@mail.ru.

Kaminskaya Nadezhda — Autonomous non-profit organization “Institute of Biomedical Research and Technology” (123557, Moscow, B. Tishinsky Lane, 43/20, p. 2), leading engineer of the department of regulatory and technical documentation, a specialist in the field of preclinical testing of medical devices and the development of standards. E-mail: tk422@imbiit.com.

Dovzhik Igor — Autonomous non-profit organization “Institute of Biomedical Research and Technology” (123557, Moscow, B. Tishinsky Lane, 43/20, p. 2), Deputy Director of standardization and quality, specialist in the field of standards development and preclinical testing of medical devices. E-mail: 10993@imbiit.com.