



Грынчак В.А., Протасевич У.С.

Токсическое действие медицинских изделий в тест-моделях *in vitro* и *in vivo*

Государственное учреждение «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», 220099, Минск, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Введение. При разработке методических подходов к ускоренному установлению сроков годности новых изделий медицинского назначения актуально определение с использованием лабораторных животных и альтернативных тест-моделей токсических свойств изделий после их пребывания в специально создаваемых условиях «ускоренного старения» при повышенной температуре.

Материал и методы. Для оценки токсичности изделий медицинского назначения после ускоренного старения были отобраны одноразовые стерильные изделия, имеющие однократный кратковременный, длительный или постоянный контакт с внутренней средой пациентов, и нестерильные изделия отечественного и зарубежного производства, имеющие кратковременный контакт с поверхностью тела пациентов. Условия «ускоренного старения» моделировали путём термостатирования изделий. Опытные образцы подвергали старению при температуре плюс 80–95 °С в течение 3; 7; 11,2 и 18,7 сут. После термостатирования имитировали условия клинического применения, для чего из каждого медицинского изделия готовили вытяжки. Затем оценивали токсические свойства вытяжек на тест-моделях *in vitro* и *in vivo*: сенсibiliзирующее и пирогенное действия, гемосовместимость и цитотоксичность.

Результаты. Все изученные изделия медицинского назначения, имеющие различную продолжительность и способ контакта с пациентами, не оказывали сенсibiliзирующего действия в тест-модели опухания лапы мыши и соответствовали гигиеническим нормативам после пребывания в условиях «ускоренного старения». Установлены гибель клеток первичной культуры эмбриональных фибробластов в тест-модели *in vitro* после добавления к ней вытяжек из изделий, а также изменение пирогенных свойств изделий и снижение их совместимости с кровью.

Ограничения исследования связаны с применяемыми тест-моделями *in vitro* и *in vivo* для оценки токсических свойств изделий после «ускоренного старения», а также используемыми в экспериментах медицинскими изделиями.

Заключение. Токсическое действие медицинских изделий, имеющих различную продолжительность и способ контакта с пациентами, зависело от времени пребывания в условиях «ускоренного старения». Наибольшую выраженность токсического действия наблюдали у медицинских изделий, имеющих кратковременный контакт с поверхностью тела пациентов, а наименьшую – у изделий, контактирующих длительно или постоянно с внутренней средой пациентов. Высокой чувствительностью обладает первичная культура эмбриональных фибробластов белых крыс, применённая нами как тест-модель при изучении биологического действия медицинских изделий в условиях ускоренного старения. Для установления сроков годности новых медицинских изделий необходимо изучать их токсические свойства после моделирования «ускоренного старения».

Ключевые слова: изделия медицинского назначения; токсическое действие; тест-модели *in vitro* и *in vivo*; срок годности; условия «ускоренного старения»

Соблюдение этических стандартов. Получено положительное заключение комиссии по биоэтике Научно-исследовательского института гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии государственного учреждения «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья» (протокол от 22.08.2023 № 4), исследование проведено в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123), директивой Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 г. о защите животных, используемых для научных целей.

Для цитирования: Грынчак В.А., Протасевич У.С. Токсическое действие медицинских изделий в тест-моделях *in vitro* и *in vivo*. Токсикологический вестник. 2026; 34(1): 47–53. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2026-34-1-47-53> <https://elibrary.ru/hplupf>

Для корреспонденции: Грынчак Виталий Александрович, e-mail: ecoltox@rspch.by

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Участие авторов: Грынчак В.А. – концепция и дизайн исследования, обработка материала, редактирование; Протасевич У.С. – сбор и обработка данных, написание текста, статистический анализ, редактирование. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех её частей.

Финансирование. Оценка произведена в рамках выполнения подпрограммы «Безопасность среды обитания человека» ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг» – задание 02.15. «Разработать и внедрить метод определения сроков годности медицинских изделий одноразового применения» (номер государственной регистрации 2023166).

Поступила в редакцию: 19 декабря 2025 / Поступила после исправления: 26 января 2026 / Принята в печать: 02 февраля 2026 / Опубликовано: 18 марта 2026

Vitaly A. Hrynychak, Ulyana S. Protasevich

Toxic effects of medical devices in *in vitro* and *in vivo* test models

Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, 220099, Republic of Belarus

ABSTRACT

Introduction. During the development of methodological approaches to accelerated shelf life determination for new medical devices, it is important to determine the toxic properties of devices after their stay in specially created conditions of aggravated aging at elevated temperatures using laboratory animals and alternative test models.

Material and methods. To assess the toxicity of medical devices after accelerated aging, we selected disposable sterile devices subjected to single short-term, long-term, or continuous contact with the internal environment of patients, and both domestically and internationally manufactured non-sterile devices subjected to short-term contact with the patient's body surface. Aggravated aging conditions were simulated by thermostating the devices. The experimental samples were aged at temperature of plus 80–95 °C for 3.7, 11.2, and 18.7 days. After thermostating, clinical conditions were simulated, for which extracts were prepared from each medical device. The toxic properties of the extracts were subsequently assessed in *in vitro* and *in vivo* test models, including sensitizing and pyrogenic effects, hemocompatibility, and cytotoxicity.

Results. All studied medical devices, with varying durations and method of contact with patients, did not exhibit sensitizing effects in the mouse paw swelling test model and complied with hygiene standards after aging under aggravated conditions. Cell death of primary embryonic fibroblast cultures in the *in vitro* test model was observed after the addition of extracts from the devices, as well as changes in the pyrogenic properties of the devices and a decrease in their compatibility with blood.

Limitations. Are related to *in vitro* and *in vivo* test models used to assess the toxic properties of devices after accelerated aging, as well as the medical devices used in the experiments.

Conclusion. The toxic effects of medical devices with varying durations and method of contact with patients depended on the aging time under aggravated conditions. The highest toxic effects were demonstrated by medical devices with short-term contact with the patient's body surface, while the lowest were demonstrated by devices with prolonged or continuous contact with the patient's internal environment. The most sensitive test model for studying the biological effects of medical devices under accelerated aging conditions was the primary culture of embryonic fibroblasts from white rats. To establish the shelf life of new medical devices, it is necessary to study their toxic properties after modeling accelerated aging.

Keywords: *medical devices; toxic effects; in vitro and in vivo test models; shelf life; conditions of accelerated aging*

Compliance with ethical standards. A positive conclusion was received from the Bioethics Committee of the Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology, and Microbiology of the Republican Center for Hygiene, Epidemiology, and Public Health (Protocol No. 4 of August 22, 2023). The study was conducted in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (ETS N 123) and with the Directive 2010/63/EC of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the Protection of Animals Used for Scientific Purposes.

For citation: Hrynychak V.A., Protasevich U.S. Toxic effects of medical devices in *in vitro* and *in vivo* test models. *Toxikologicheskiy vestnik / Toxicological Review*. 2026; 34(1): 47–53. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2026-34-1-47-53> <https://elibrary.ru/hplupf> (in Russian)

For correspondence: Vitaly A. Hrynychak, e-mail: ecoltox@rspch.by

Authors' contributions: Hrynychak V.A. – study concept and design, material processing, editing; Protasevich U.S. – data collection and processing, writing, statistical analysis, editing. All co-authors are responsible for approving the final version of the article and ensuring the integrity of all its parts.

Conflict of interest. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest in connection with the publication of this article.

Funding. The evaluation was conducted as part of the "Human Environment Safety" subprogram of the State Scientific and Technical Program "Scientific and Technical Support for the Quality and Availability of Medical Services" – Task 02.15. "Develop and implement a method for determining the expiration dates of single-use medical devices" (state registration number 2023166).

Received: December 19, 2025 / Revised: January 26, 2026 / Accepted: February 2, 2026 / Published: March 18, 2026

Введение

Использование последних достижений науки и технологий путём внедрения в клиническую практику новых изделий медицинского назначения способствует решению актуальных задач здравоохранения [1–8]. Новые медицинские изделия при постановке на производство и дальнейшей реализации должны сохранять свои функциональные свойства и соответствовать требованиям безопасности в течение всего предполагаемого срока годности. Применение изделий медицинского назначения с неправильно установленным сроком годности может снижать эффективность оказания медицинской помощи, вызывать осложнения и приводить к инвалидизации пациентов [9–13].

При регистрации новых медицинских изделий изготовители используют различные условия «ускоренного старения» для быстрого установления сроков годности^{1,2}. По окончании моделирования старения производители изучают только технические характеристики изделий и не оценивают их потенциальные токсические свойства – важную составляющую гигиенической безопасности медицинских изделий [14–18]. Метод определения сроков годности медицинских изделий в настоящее время отсутствует.

Для научного обоснования методических подходов к ускоренному установлению сроков годности новых изделий медицинского назначения определяют их токсические свойства после пребывания в условиях «ускоренного старения», используя лабораторных животных и альтернативные тест-модели.

Цель исследования – изучить токсическое действие медицинских изделий, имеющих различную продолжительность и способ контакта с пациентами, в тест-моделях *in vitro* и *in vivo* после пребывания в условиях «ускоренного старения».

Материал и методы

Для оценки токсичности изделий медицинского назначения после «ускоренного старения» были отобраны одноразовые стерильные изделия, имеющие однократный кратковременный ($n = 28$), длительный или постоянный ($n = 22$)

¹ О комплексе предварительных технических работ, предшествующих государственной регистрации медицинских изделий: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23 апр. 2015 г. № 55; с изм. от 9 июня 2022 г. № 52. *ilex*: информационно-правовая система.

² О правилах регистрации и экспертизы безопасности, качества и эффективности медицинских изделий: решение Совета Евразийской экономической комиссии от 12 февр. 2016 г. № 46; с изм. от 19 мая 2022 г. № 84. *ilex*: информационно-правовая система.

контакт с внутренней средой пациентов, и нестерильные изделия, имеющие кратковременный ($n = 21$) контакт с поверхностью тела пациентов. Исследовали медицинские изделия производства следующих стран: США, Республика Беларусь, Индия, Малайзия, Российская Федерация, Китай, Дания, Турция, Германия, Великобритания, Коста-Рика, Бельгия и Пуэрто-Рико. Заявленный изготовителем срок годности изделий составлял 5 лет. В начале эксперимента (этап «ускоренного старения») период хранения изделий с даты производства составлял до 30 дней.

Условия «ускоренного старения» моделировали путём термостатирования медицинских изделий в универсальном сушильном шкафу. Опытные группы изделий подвергали «ускоренному старению» при температуре плюс 80–95 °С в течение 18,7 суток при моделировании срока хранения 5 лет, 11,2 суток – при моделировании срока 3 года, 3,7 суток – 1 год. Температура для «ускоренного старения» изделий на 50 °С превышала заявленный производителем показатель. Длительность была рассчитана по формуле, описанной в стандарте ASTM F1980–21³. Медицинские изделия группы сравнения не подвергали старению, а хранили соответствующее время в рекомендованных производителем условиях.

Для каждого медицинского изделия после пребывания в условиях «ускоренного старения» имитировали его клиническое применение. Готовили вытяжки из изделий в 0,9%-й раствор натрия хлорида при температуре плюс 37 °С в зависимости от площади поверхности или массы медицинского изделия к объёму модельной среды и времени контакта медицинского изделия с организмом человека⁴.

Затем оценивали токсические свойства вытяжек из контрольных и опытных изделий. Для этого использовали 201 нелинейную белую мышь массой тела 18–22 г, 212 рандомбредных белых крыс массой тела 180–250 г и 19 кроликов породы шиншилла массой тела 2,0–3,5 кг. Животных содержали в условиях, соответствующих установленным требованиям, и после 14-дневного карантина использовали повторно.

Сенсибилизирующее действие медицинских изделий изучали в тест-модели опухания лапы мыши (ТОЛМ). Оценка осуществлялась по тол-

³ ASTM F1980-21. Standard guide for accelerated aging of sterile barrier systems and medical devices. Доступно: <https://store.astm.org/f1980-21.html>

⁴ Методы гигиенической оценки медицинских изделий: инструкция по применению № 020-1118; утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 25.04.2019. РУП «Научно-практический центр гигиены»; И.И. Ильюкова, С.Ю. Петрова, Т.Н. Гомолко, О.А. Борис, М.В. Анисович, В.А. Грынчак. Минск; 2019.

щине лапы мыши после введения внутрикожно вытяжек из изделий и величине отёка. Изучение пирогенных реакций проводили путём анализа изменения температуры тела кроликов после внутривенной инъекции стерильной вытяжки из изделий в ушную вену. Для расчёта использовали максимальные значения повышения температуры каждого лабораторного животного. Оценку совместимости с кровью медицинских изделий в опытных и контрольной группах проводили с помощью гемолитической тест-модели *in vitro*, основанной на изменении уровней гемолиза эритроцитарной взвеси венозной крови крыс. Исследование цитотоксических свойств вытяжек из изделий осуществляли в МТТ-тесте *in vitro* на первичной культуре эмбриональных фибробластов белых крыс, которая считается наиболее чувствительной тест-моделью при изучении биологического действия медицинских изделий в условиях «ускоренного старения». Цитотоксическое действие оценивали по количеству выживших клеток после добавления к ним вытяжек из изделий медицинского назначения⁴.

Статистическую обработку полученных экспериментальных данных выполняли стандартными методами с использованием *U*-критерия Манна – Уитни и двустороннего точного критерия Фишера. Количественные значения представляли в виде медианы (*Me*) в интерквартильном диапазоне [P25; P75] и считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Полученные результаты сравнивали с гигиеническими нормативами (ГН), принятыми для изделий медицинского назначения⁵.

Результаты

Изучение токсических свойств изделий медицинского назначения, имеющих различную продолжительность и способ контакта с пациентами, в контрольных группах показало отсутствие пирогенного и гемолитического действий *in vitro*, а также сенсibiliзирующего действия вытяжек на лабораторных животных. Об отсутствии цитотоксического действия свидетельствовала выживаемость клеток на уровне 91,11–93,93%.

Оценка аллергенной опасности на модели *in vitro* при воспроизведении гиперчувствительности замедленного типа вытяжек из всех опытных

медицинских изделий, подвергавшихся термостатированию на протяжении 3,7 суток, не выявила влияния на величины среднegrupповых показателей ТОЛМ. Увеличение периода «ускоренного старения» изделий способствовало повышению у белых мышей показателя ТОЛМ в абсолютных единицах, что позволяло дать балльную оценку. Так, групповая ТОЛМ у 7,1% ($p > 0,05$) и 21,4% ($p < 0,05$) медицинских изделий, имеющих кратковременный контакт с внутренней средой пациентов, после термостатирования в течение 11,2 и 18,7 суток составляла 0,1 и 0,2 балла соответственно по сравнению с контролем (см. таблицу). Также статистически значимые изменения выявлены у 23,8% изделий, имеющих кратковременный контакт с поверхностью тела пациентов, после 18,7 суток «ускоренного старения», их балльная оценка составила 0,2. Следует отметить повышение ТОЛМ у 9,1% изделий, имеющих длительный или постоянный контакт с внутренней средой пациентов, до 0,15 балла при $p > 0,05$ на фоне отсутствия такового после 11,2 суток термостатирования.

Цитотоксические свойства изделий медицинского назначения оценивали во всех группах независимо от продолжительности и способа контакта с пациентами. Термостатирование в течение 18,7 суток изделий, имеющих длительный или постоянный контакт с внутренней средой пациентов, инициировало статистически значимую гибель 7,8% клеток по сравнению с контролем. Аналогичные изменения выявлены после 11,2 и 18,7 суток «ускоренного старения» изделий, имеющих кратковременный контакт с внутренней средой пациентов. Выживаемость клеток снижалась на 12,8 и 20,8 % при $p < 0,001$ соответственно, в том числе у 21,4% изделий после термостатирования в течение 18,7 суток количество живых клеток составляло менее 70,0%, что определяло их цитотоксические свойства и несоответствие ГН. Наиболее выраженное цитотоксическое действие проявляли медицинские изделия, имеющие кратковременный контакт с поверхностью тела пациентов. Статистически значимая гибель 3,3% клеток по сравнению с контрольной группой изделий фиксировалась уже через 3,7 суток нахождения в условиях «ускоренного старения» и продолжала нарастать до 21,5% с увеличением периода термостатирования до 18,7 сут. При этом 9,5 и 33,3% изделий после 11,2 и 18,7 сут ускоренного старения соответственно не отвечали требованиям ГН.

Вытяжки из стерильных изделий медицинского назначения, имеющих однократный кратковременный, длительный или постоянный контакт с внутренней средой пациентов, после

⁵ Гигиенический норматив «Показатели безопасности и безвредности для здоровья человека изделий медицинского назначения, медицинской техники и материалов, применяемых для их изготовления»: утв. постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 25 янв. 2021 г. № 37. Доступно: <https://rspch.by/Docs/post-37-2021.pdf>

Токсикологические показатели безопасности стерильных медицинских изделий, имеющих однократный кратковременный контакт с внутренней средой пациентов, после моделирования ускоренного старения
Toxicological safety indicators of sterile medical devices having a single short-term contact with the internal environment of patients after modeling accelerated aging

Показатель Indicator	Группы сравнения, период «ускоренного старения» (сутки) / Comparison groups, period of accelerated aging, days											
	Контроль / Control			3,7			11,2			18,7		
	Me [P25; P75]	изделия, products, %	изменения, changes, %	Me [P25; P75]	изделия products	изменения, changes, %	Me [P25; P75]	изделия products	изменения, changes, %	Me [P25; P75]	изделия products	изменения, changes, %
Сенсибилизирующее действие, баллы Sensitizing effect, points	0,0	-	-	0,0	-	-	0,1 [0,1; 0,1]	7,1	-	0,2 [0,1; 0,2]	21,4*	-
Пирогенное действие, °C Pyrogenic effect, °C	0,20 [0,10; 0,30]	100,0	-	0,20 [0,10; 0,35]	100,0	-	0,35 [0,15; 0,50]*	100,0	75,0	0,40 [0,30; 0,60]**	100,0	100,0
Гемолитическое действие, % Hemolytic action, %	0,301 [0,168; 0,442]	100,0	6,9	0,322 [0,251; 0,467]	100,0	6,9	0,355 [0,291; 0,467]	100,0	17,9	0,442 [0,301; 0,586]*	100,0	46,7
Цитотоксическое действие, % Cytotoxic effect, %	91,11 [89,62; 92,56]	100,0	-2,4	88,90 [86,65; 91,45]	100,0	-2,4	79,46 [75,90; 80,92]**	100,0	-12,8	72,14 [70,11; 73,05]**	100,0	-20,8

Примечание: «-» – отсутствие изменения показателя; * – статистически значимые различия с контролем при $p < 0,05$; ** – статистически значимые различия с контролем при $p < 0,001$.

Note. – no change in the indicator; * – statistically significant differences with the control at $p < 0,05$; ** – statistically significant differences with the control at $p < 0,001$.

3,7 сут пребывания в условиях «ускоренного старения» оставались апирогенными. Однако после 18,7 сут вытяжки из изделий, контактирующих длительно или постоянно с внутренней средой пациентов, статистически значимо повышали температуру тела кроликов на 50,0% относительно контроля. После 11,2 и 18,7 суток «ускоренного старения» изделий, кратковременно контактирующих с внутренней средой пациентов, было выявлено повышение температуры тела кроликов в 1,75 ($p = 0,007$) раза и 2,0 раза ($p < 0,001$) соответственно по сравнению с контролем. При этом для 7,1% изделий, инкубированных в течение 18,7 суток, значения температуры тела кроликов после введения вытяжек превышали ГН на 1,4 °C, что указывает на их пирогенные свойства.

Изучение гемосовместимости *in vitro* изделий медицинского назначения, контактирующих кратковременно, длительно или постоянно с внутренней средой пациентов, после моделирования в условиях «ускоренного старения» на протяжении 18,7 суток показало статистически значимое повышение гемолиза эритроцитов на 39,6–46,7% относительно контрольных групп. Также выявлено, что у 3,6% изделий, имеющих однократный кратковременный контакт с внутренней средой пациентов, значения гемолиза были более 2,0%, что обуславливало их недостаточную совместимость с кровью и несоответствие ГН.

Обсуждение

Все изученные одноразовые изделия медицинского назначения, имеющие различную продолжительность и способ контакта с пациентами, не оказывали сенсибилизирующего действия в тест-модели опу-

хания лапы мыши и соответствовали ГН после пребывания в условиях «ускоренного старения». Однако установлено, что с увеличением периода «ускоренного старения» статистически значимо увеличивалось количество изделий с изменением ТОЛМ.

Статистически значимая гибель клеток первичной культуры эмбриональных фибробластов на тест-модели *in vitro* после добавления к ней вытяжек может быть инициирована химическими веществами, мигрирующими из изделий вследствие деградации материалов, из которых они изготовлены, после «ускоренного старения», что и объясняет несоответствие ГН. Появление пирогенных свойств изделий также может быть обусловлено миграцией химических веществ в вытяжки или следствием нарушения целостности упаковки в процессе термостатирования.

Различная степень снижения совместимости с кровью *in vitro* и превышение ГН некоторыми медицинскими изделиями после моделирования в условиях «ускоренного старения» указывали на невысокое качество материалов, применяемых для изготовления медицинских изделий, предназначенных для взаимодействия с внутренней средой организма пациентов.

Ограничения исследования связаны с применяемыми тест-моделями *in vitro* и *in vivo* для оценки токсических свойств изделий после ускоренного старения, а также используемыми в экспериментах медицинскими изделиями.

Заключение

1. Токсическое действие медицинских изделий, имеющих различную продолжительность и способ контакта с пациентами, зависело от времени пребывания в условиях «ускоренного старения».

2. Наибольшая степень выраженности токсического действия установлена для медицинских изделий, имеющих кратковременный контакт с поверхностью тела пациентов, а наименьшая — изделий, контактирующих длительно или постоянно с внутренней средой пациентов.

3. Подтверждена высокая эффективность первичной культуры эмбриональных фибробластов белых крыс как тест-модели для изучения биологического действия медицинских изделий в условиях «ускоренного старения».

4. Для установления сроков годности новых медицинских изделий необходимо изучать их токсические свойства после моделирования «ускоренного старения».

ЛИТЕРАТУРА

(п.п. 5–7, 12, 15, 17, 18 см. References)

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. <https://doi.org/10.30791/1028-978X-2024-4-17-30> <https://elibrary.ru/tirldy>
2. Мельникова Г.Н., Матвеева Е.А., Никольская Ю.В. Некоторые аспекты обеспечения безопасных условий применения современных медицинских изделий для защиты пациентов при оказании медицинской помощи. *Медицинский алфавит*. 2018; 2(35): 29–32. <https://elibrary.ru/yxxulz>
3. Чубирко М.И., Косолапов В.П., Чубирко Ю.М., Сыч Г.В. Современное состояние проблемы регистрации медицинских изделий и их эксплуатации на территории Российской Федерации. *Вестник новых медицинских технологий*. 2021; 28(4): 124–8. <https://doi.org/10.24412/1609-2163-2021-4-124-128> <https://elibrary.ru/cnomyd>
4. Пайгин Ф.Р., Гладунова Е.П., Тимошук В.В. Анализ проблем в сфере обращения медицинских изделий в медицинских организациях. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2020; (1-2): 171–8. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.171-178> <https://elibrary.ru/npfoob>
5. Рожнова О.М., Павлов В.В., Садовой М.А. Биологическая совместимость медицинских изделий на основе металлов, причины формирования патологической реактивности (обзор иностранной литературы). *Бюллетень сибирской медицины*. 2015; 14(4): 110–8. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2015-4-110-118> <https://elibrary.ru/umsksb>
6. Лаппо Л.Г., Сычик С.И., Грынчак В.А. Оптимальные условия хранения образцов крови для оценки гемосовместимости медицинских изделий *in vitro*. *Вестн. Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук*. 2025; 22(2): 169–76. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-2-169-176> <https://elibrary.ru/erinjg>
7. Грынчак В.А., Сычик С.И. Особенности токсического действия диэнонилфталата и его регламентирование в полимерных материалах и изделиях медицинского назначения. *Анализ риска здоровью*. 2020; (1): 118–25. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.1.13> <https://elibrary.ru/khexhm>
8. Лось Д.М., Шаповалов В.М., Зотов С.В. Применение полимерных материалов для изделий медицинского назначения. *Проблемы здоровья и экологии*. 2020; (2): 5–13. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2020-17-2-1> <https://elibrary.ru/myimwr>
9. Грынчак В.А., Сычик С.И. Особенности токсического действия пластификатора диэнонилфталата на экспериментальных моделях. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(5): 474–7. <https://elibrary.ru/rviqub>
10. Вейнов В.П., Мусин И.Н., Лисаневич М.С., Хубатхузин А.А., Абдуллин Р.Р. Получение биосовместимого покрытия на титановые импланты из порошкового гидроксипатита. *Бутлеровские сообщения*. 2022; 72(10): 49–56.
11. Быркина Т.С., Ловецкий К.П., Олтаржевская Н.Д. Методика ускоренного прогнозирования срока годности гидрогелей медицинского назначения на основе полисахаридов. *Biomedical Chemistry: Research and Methods*. 2018; 1(4): e00081. <https://doi.org/10.18097/BMCRM00081> <https://elibrary.ru/mirbal>

REFERENCES

1. Sevastianov V.I., Perova N.V., Arzumanyants E.V., Perova N.M., Kaminskaya N.V., Dovzhik I.A. Evaluation of the biological effect of medical devices: general requirements for biological safety (analytical review). *Perspektivnye materialy*. 2024; (4): 17–30. <https://doi.org/10.30791/1028-978X-2024-4-17-30> <https://elibrary.ru/tirldy> (in Russian)
2. Melnikova G.N., Matveeva E.A., Nikolskaya U.V. Some aspects of estimation of safe application of modern medical devices for protection of patients in the delivery of health care. *Meditsinskii alfavit*. 2018; 2(35): 29–32. <https://elibrary.ru/yxxulz> (in Russian)
3. Chubirko M.I., Kosolapov V.P., Chubirko Y.M., Sych G.V. Current state of the registration problem of medical devices and its use in the territory of the Russian Federation. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*. 2021; 28(4): 124–8. <https://doi.org/10.24412/1609-2163-2021-4-124-128> <https://elibrary.ru/cnomyd> (in Russian)
4. Paigin F.R., Gladunova E.P., Timoshchuk V.V. Analysis of the problems in the field of medical devices circulation in healthcare organizations. *Aspirantskii vestnik* *Povolzh'ya*. 2020; (1-2): 171–8. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.171-178> <https://elibrary.ru/npfoob> (in Russian)
5. Wayne B.N. *Accelerated Testing: Statistical Models, Test Plans, and Data Analyses*. New York: John Wiley & Sons; 2004.
6. Hemmerich K.J. General aging theory and simplified protocol for accelerated aging of medical devices. Available at: <https://mddionline.com/design-engineering/general-aging-theory-and-simplified-protocol-for-accelerated-aging-of-medical-devices>
7. Chakraborty S., Liu A., Ball R., Markatou M. On the use of the likelihood ratio test methodology in pharmacovigilance. *Stat. Med.* 2022; 41(27): 5395–420. <https://doi.org/10.1002/sim.9575>
8. Rozhnova O.M., Pavlov V.V., Sadovoy M.A. Biocompatibility of medical devices based on metals, causes formation of pathological reactivity (a review of foreign literature). *Byulleten' sibirskoi meditsiny*. 2015; 14(4): 110–8. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2015-4-110-118> <https://elibrary.ru/umsksb> (in Russian)

9. Lappo L.G., Sychik S.I., Hrynchak V.A. Optimal conditions for storing blood samples for assessing the hemocompatibility of medical devices *in vitro*. *Vesci Nacyyanal'naj akademii navuk Belarusi. Seryya medycynskih navuk*. 2025; 22(2): 169–76. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-2-169-176> <https://elibrary.ru/erinjg> (in Russian)
10. Hrynchak V.A., Sychik S.I. Peculiarities of toxic effects produced by diisononyl phthalate and regulation over it in polymer materials and medical products. *Health Risk Analysis*. 2020; (1): 118–25. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.1.13> <https://elibrary.ru/ofzaof>
11. Los' D.M., Shapovalov V.M., Zotov S.V. The use of polymer materials for medical applications. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2020; (2): 5–13. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2020-17-2-1> <https://elibrary.ru/myimwr> (in Russian)
12. Sündermann J., Bitsch A., Kellner R., Doll T. Is read-across for chemicals comparable to medical device equivalence and where to use it for conformity assessment? *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2024; 149: 105622. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2024.105622>
13. Grynchak V.A., Sychik S.I. Peculiarities of the toxic effect of diisononyl phthalate plasticizer phthalate on experimental models. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2018; 97(5): 474–7. <https://elibrary.ru/rviquh> (in Russian)
14. Veinov V.P., Musin I.N., Lisanevich M.S., Hubatkhuzin A.A., Abdullin R.R. Obtaining a biocompatible coating on titanium implants from powdered hydroxyapatite. *Butlerovskie soobshcheniya*. 2022; 72(10): 49–56. (in Russian)
15. Delgado L.M., Pandit A., Zeugolis D.I. Influence of sterilisation methods on collagen-based devices stability and properties. *Expert Rev. Med. Devices*. 2014; 11(3): 305–14. <https://doi.org/10.1586/17434440.2014.900436>
16. Byrkina T.S., Loveckij K.P., Oltarzhetskaya N.D. Methods of accelerated prediction of the shelf life of medical polysaccharide-based hydrogels. *Biomedical Chemistry: Research and Methods*. 2018; 1(4): e00081. <https://doi.org/10.18097/BMCRM00081> <https://elibrary.ru/mirbal> (in Russian)
17. Saylor D.M., Young J.A. Implications of variability on medical device chemical equivalence assessment. *Reg. Toxicol. Pharmacol.* 2024; 149: 105612. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2024.105612>
18. Kulkarni P., Shoff M., Lucas A. Comparison of test methods to screen for residual chemical contamination on medical device surfaces. *Biomed. Instrum. Technol.* 2012; 46(5): 388–94. <https://doi.org/10.2345/0899-8205-46.5.388>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Грынчак Виталий Александрович – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией профилактической и экологической токсикологии Научно-исследовательского института гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии государственного учреждения «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», 220012, г. Минск, Республика Беларусь. E-mail: ecoltox@rspch.by

Протасевич Ульяна Сергеевна – научный сотрудник лаборатории прикладной токсикологии и безопасности изделий медицинского назначения Научно-исследовательского института гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии государственного учреждения «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», 220012, г. Минск, Республика Беларусь. E-mail: us.toxlab@gmail.com

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Vitaly A. Hrynchak – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Laboratory of Preventive and Environmental Toxicology at the Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology of the Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, 220012, Republic of Belarus, <https://orcid.org/0000-0002-4119-1793> E-mail: ecoltox@rspch.by

Ulyana S. Protasevich – Researcher, Laboratory of Applied Toxicology and Safety of Medical Devices, Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology of the Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, 220012, Republic of Belarus, <https://orcid.org/0009-0002-3783-7093> E-mail: us.toxlab@gmail.com

