МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СОВЕТ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ, МЕТРОЛОГИИ И СЕРТИФИКАЦИИ
(МГС)

INTERSTATE COUNCIL FOR STANDARDIZATION, METROLOGY AND CERTIFICATION
(ISC)

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

ГОСТ 32637— 2014

МЕТОДЫ ИСПЫТАНИЯ ПО ВОЗДЕЙСТВИЮ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Повторное исследование пероральной токсичности на грызунах: 90-дневное

(OECD, Test №408:1998, IDT)

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2015

Предисловие

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

Сведения о стандарте

1 ПОДГОТОВЛЕН Федеральным государственным унитарным предприятием «Всероссийский научно-исследовательский центр стандартизации, информации и сертификации сырья, материалов и веществ» (ФГУП «ВНИЦСМВ»); Техническим комитетом по стандартизации ТК 339 «Безопасность сырья, материалов и веществ» Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии на основе собственного аутентичного перевода на русский язык руководящего документа, указанного в пункте 5

2 ВНЕСЕН Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии (Росстандарт)

3 ПРИНЯТ Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол от 30 мая 2014 г. № 67-П)

За принятие проголосовали:

Краткое наименование страны по МК (ИСО 3166) 004—97	Код страны по МК (ИСО 3166) 004—97	Сокращенное наименование национального органа по стандартизации
Азербайджан	AZ	Азстандарт
Армения	AM	Минэкономики Республики Армения
Беларусь	BY	Госстандарт Республики Беларусь
Казахстан	KZ	Госстандарт Республики Казахстан
Киргизия	KG	Кыргызстандарт
Молдова	MD	Молдова-Стандарт
Россия	RU	Росстандарт
Таджикистан	TJ	Таджикстандарт
Туркменистан	TM	Туркменстандартлары
Узбекистан	UZ	Узстандарт
Украина	UA	Минэкономразвития Украины

4 Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 6 октября 2014 г. № 1273-ст межгосударственный стандарт ГОСТ 32637—2014 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 июня 2015 г.

5 Настоящий стандарт идентичен международному документу OECD Test № 408:1998 Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents (Повторное исследование пероральной токсичности на грызунах: 90-дневное).

Перевод с английского языка (en).

Степень соответствия — идентичная (IDT)

6 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодном информационном указателе «Национальные стандарты», а текст изменений и поправок— в ежемесячном информационном указателе «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ежемесячном информационном указателе «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет

© Стандартинформ, 2015

В Российской Федерации настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Содержание

Введение IV
1 Область применения 1
2 Термины и определения 1
3 Принцип тестирования 1
4 Описание метода 2
4.1 Животные 2
4.1.1 Выбор видов животных 2
4.1.2 Условия содержания и кормления 2
4.1.3 Подготовка животных 2
4.2 Подготовка доз вещества 2
4.3 Основное испытание 2
4.3.1 Количество и пол животных 2
4.3.2 Дозирование 2
4.3.3 Испытание предельной дозы 3
4.3.4 Введение доз вещества 3
4.4 Результаты наблюдений 3
4.4.1 Масса тела и потребление пищи/воды 4
4.4.2 Гематология и клиническая биохимия 4
4.5 Патология 5
4.5.1 Общая аутопсия 5
4.5.2 Гистопатология 5
5 Данные исследований и отчет 6
5.1 Данные исследований 6
5.2 Отчет по результатам исследования 6
Библиография 7

Введение

Руководство ОЭСР по тестированию химических веществ периодически пересматривается в свете последних достижений науки. Первоначальное руководство 408 было утверждено в 1981 г. В новую редакцию документа были внесены изменения с целью получения дополнительной информации, полученной на животных, используемых в исследовании.

Данная новая редакция Руководства 408 в значительной степени основывается на результатах Консультационной встречи экспертов ОЭСР по вопросам проведения испытаний субхронической и хронической токсичности, состоявшейся в Риме 2—3 ноября 1995 г.

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

МЕТОДЫ ИСПЫТАНИЯ ПО ВОЗДЕЙСТВИЮ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Повторное исследование пероральной токсичности на грызунах: 90-дневное

Testing methods on impact of chemical production on a human body.
Repeated dose 90-day oral toxicity study in rodents

Дата введения — 2015—06—01

1 Область применения

При оценке и исследовании токсических характеристик химического вещества, определение субхронической пероральной токсичности при многократном введении возможно после получения исходной информации о токсичности при проведении 28-дневного многократного введения вещества. Исследование многократного 90-дневного введения вещества предоставляет информацию о возможной опасности для здоровья, вероятной при повторяющемся воздействии в течение продолжительного времени, охватывающего период развития после отъема от матери и период полового созревания.

Исследование позволит получить информацию об основных токсических эффектах, выявить органы-мишени и возможности накопления вещества, а также позволит оценить подпороговый уровень воздействия вещества, что может быть использовано при подборе доз для исследования хронического отравления и определения критериев безопасности при воздействии на организм человека.

В пересмотренном Руководстве дополнительное внимание уделяется ожидаемым результатам неврологических исследований и дается представление о воздействии на иммунную и репродуктивную системы. В Руководстве также подчеркивается необходимость тщательных клинических наблюдений за животными и получения максимального объема информации. Данное исследование позволит определить химические вещества, способные оказывать нейротоксическое, иммунное воздействие или влиять на репродуктивную систему организма, что может обусловить необходимость проведения дальнейших углубленных исследований.

2 Термины и определения

В настоящем стандарте применены следующие термины с соответствующими определениями:

2.1 **доза** (Dose): это количество вводимого тестируемого вещества. Доза указывается как масса (г, мг), или как масса тестируемого вещества на единицу массы подопытного животного (например, мг/кг), или как постоянная концентрация вещества в пище (ppm).

2.2 **дозировка** (Dosage): это общий термин, обозначающий дозу, частоту и продолжительность ее ввода.

2.3 **NOAEL** (no-observed-adverse-effect level): это аббревиатура уровня отсутствия наблюдаемого вредного воздействия после введения вещества, и является максимальной дозой, не вызывающей обнаруживаемого вредного воздействия на здоровье.

3 Принцип тестирования

Тестируемое вещество вводится ежедневно перорально, дозами, нескольким группам подопытных животных, при этом каждой группе вводится одинаковая доза вещества в течение 90 дней. На протяжении периода приема вещества животные находятся под тщательным наблюдением с целью выявления признаков токсического воздействия. Животные, умершие или умерщвленные в ходе тестирования, подлежат вскрытию; после завершения тестирования выжившие животные также умерщвляются и подвергаются аутопсии.

Издание официальное

4 Описание метода

4.1 Животные

4.1.1 Выбор видов животных

Предпочтительным видом животных являются крысы, хотя возможно использование других видов грызунов, например, мышей. В тестировании следует использовать обычные лабораторные породы молодых здоровых половозрелых животных. Особи женского пола должны быть нерожавшими и небеременными. Введение доз вещества должно начинаться сразу же после отлучения от матери, но в любом случае, до того, как животным исполнится девять недель. В начале исследования отклонение в массе тела используемых животных должно быть минимальным и не превышать ± 20 % средней массы особей обоего пола. В случае, если исследование проводится в качестве предварительного перед долгосрочным исследованием хронической токсичности, в обоих исследованиях должны использоваться животные одной породы и одного и того же происхождения.

4.1.2 Условия содержания и кормления

Температура в помещении с подопытными животными должна быть 22 °С (± 3 °С). Несмотря на то, что относительная влажность воздуха не должна быть ниже 30 % и, предпочтительно, не превышать 70 %, за исключением периода уборки помещения, целевое значение относительной влажности составляет 50 %—60 %. Освещение в помещении должно быть искусственное, с чередованием 12 часов света, 12 часов темноты. В кормлении могут использоваться обычный лабораторный рацион с неограниченной подачей воды для питья. Выбор рациона может быть обусловлен необходимостью обеспечить соответствующую смесь тестируемого вещества при его введении в соответствии с данным методом. Животные могут содержаться отдельно или в клетках небольшими группами особей одного пола [3], [4], [5].

4.1.3 Подготовка животных

Для тестирования используются здоровые животные, прошедшие акклиматизацию к лабораторным условиям в течение не менее 5 дней, и не использовавшиеся ранее в каких-либо экспериментах. Подопытные животные характеризуются по виду, породе, происхождению, полу, массе тела и/или возрасту. Животные распределяются в контрольную и экспериментальную группы в произвольном порядке. Клетки с животными располагаются таким образом, чтобы свести к минимуму потенциальное воздействие размещения клеток. Каждому животному присваивается уникальный идентификационный номер.

4.2 Подготовка доз вещества

Тестируемое вещество вводится через желудочный зонд или с пищей или питьевой водой. Способ перорального введения зависит от цели исследования и физических/химических свойств тестируемых соединений.

В необходимых случаях тестируемое вещество растворяется или суспендируется в подходящем растворителе. Рекомендуется, при наличии возможности, в первую очередь использовать водный раствор/суспензию, затем масляный раствор/эмульсию (например, на основе кукурузного масла), и потом возможные растворы в прочих растворителях. Для любых растворителей, кроме воды, должны быть известны их токсические характеристики. Необходимо определить стабильность тестируемого вещества.

4.3 Основное испытание

4.3.1 Количество и пол животных

Для приема каждой дозы вещества используются не менее 20 животных (10 самок и 10 самцов). Если запланировано промежуточное умерщвление, число подопытных животных должно быть увеличено на количество животных, которых предусматривается умертвить до завершения исследования. Основываясь на предварительных знаниях о химическом веществе или его ближайшем аналоге, следует предусмотреть включение дополнительной сопутствующей группы из десяти животных (по пять особей каждого пола) в контрольную группу и группу, получающую максимальную дозу, с целью наблюдения после периода введения вещества за обратимостью или устойчивостью токсического эффекта. Продолжительность такого периода после введения вещества определяется с учетом наблюдаемых эффектов.

4.3.2 Дозирование

При тестировании следует использовать не менее трех уровней доз вещества и осуществлять параллельный контроль, за исключением случаев, когда проводятся испытания предельной дозы (см. пункт 4.3.3). Уровни доз могут быть основаны на данных исследований многократного применения вещества или исследований по поиску/подбору/определению диапазона доз, учитывая все существующие токсикологические и токсикокинетические данные, имеющиеся по тестируемому веществу или его про-

изводным. За исключением случаев ограничений, обусловленных физико-химическими свойствами или биологическим воздействием, максимальная доза должна подбираться с целью вызвать интоксикацию, а не смерть или жестокие страдания животного. Убывающая последовательность уровней дозы должны подбираться с намерением продемонстрировать реакцию на вводимую дозу и уровень отсутствия наблюдаемого вредного воздействия (NOAEL) при минимальной дозе. Часто двух – четырехкратный интервал является оптимальным для установления снижения уровней дозы, а добавление четвертой тестируемой группы является предпочтительным при использовании очень больших интервалов (например, превышающий показатель в диапазоне 6—10) между дозировками.

Контрольная группа должна быть интактной или являться контрольной группой, получающей растворитель, если он применяется для введения тестируемого вещества. Кроме введения тестируемого вещества с животными контрольной группы следует обращаться также, как и с группами подопытных животных. В случае использования растворителя, контрольная группа должна получать растворитель в максимальном объеме. Если испытываемое вещество вводится с пищей и обусловливает сокращение принимаемой пищи, то тогда ведение контрольной группы животных, получающих одинаковое питание, может быть полезно для выявления различий в уменьшении принимаемой пищи в результате изменения вкусовых качеств или токсикологических изменений в модели испытаний.

Следует учитывать следующие свойства растворителя и прочих добавок, таких как: влияние на всасывание, распределение, метаболизм или накопление тестируемого вещества; воздействие на химические свойства тестируемого вещества, которое может изменить его токсичные свойства, и влияние на потребление пищи или воды, или пищевой статус животных.

4.3.3 Испытание предельной дозы

Если испытание одной дозы, эквивалентной не менее чем 1000 мг/кг массы тела животных/сутки, с применением процедур, описанных в настоящем исследовании, не приводит к наблюдаемому неблагоприятному воздействию, и если токсичность не предполагается, исходя из данных о структурно родственных веществах, в этом случае проведение полного исследования с использованием трех уровней дозы может быть необязательным. Испытание предельной дозы применимо за исключением тех случаев, когда воздействие на организм человека указывает на необходимость применения более высоких доз вещества.

4.3.4 Введение доз вещества

Животным вводятся дозы тестируемого вещества ежедневно семь дней в неделю в течение 90 дней. Использование любого другого режима введения вещества требует обоснования. При введении тестируемого вещества через принудительное кормление, вещество следует вводить животным в однократной дозе, используя желудочный зонд или подходящий интубационный катетер. Максимальный объем жидкости, который может быть введен за один раз, зависит от размера подопытного животного. Этот объем не должен превышать 1 мл/100 г массы тела, за исключением случаев с водными растворами, когда может использоваться объем из расчета 2 мл/100 г массы тела. Кроме вызывающих раздражение или разъедающих веществ, которые в обычных условиях будут проявлять усугубляющее действие при повышенных концентрациях, вариабельность испытательного объема следует сводить к минимуму, корректируя концентрацию вещества для обеспечения постоянного объема при всех уровнях доз.

Для веществ, вводимых с пищей или питьевой водой, важно обеспечить, чтобы применяемое количество тестируемого вещества не нарушало обычного питания или водного баланса. При введении тестируемого вещества с пищей может использоваться постоянная концентрация (ppm) или постоянный уровень дозы в пересчете на массу тела животного; при использовании альтернативного варианта он должен быть подробно описан. Для вещества, вводимого через желудочный зонд, дозу следует вводить ежедневно в одно и то же время, корректируя ее по мере необходимости для поддержания постоянного уровня дозы в пересчете на массу тела. В случае, когда 90-дневное исследование является предварительным перед долгосрочным исследованием хронической токсичности, в обоих исследованиях должен использоваться аналогичный пищевой рацион.

4.4 Результаты наблюдений

Период наблюдений должен составлять не менее 90 дней. Животные в сопутствующей группе, предназначенные для последующего наблюдения, должны содержаться в течение соответствующего периода без введения тестируемого вещества с целью выявления устойчивости токсического воздействия или восстановления от токсического воздействия.

Общие клинические наблюдения должны проводиться не реже одного раза в день, желательно в одно и то же время ежедневно, с учетом пикового периода предполагаемого воздействия после введе-

ния дозы вещества. Клиническое состояние животных должно фиксироваться документально. Не реже двух раз в сутки, обычно утром и вечером, все животные проверяются на признаки клинических проявлений заболевания и летальность.

По крайней мере, один раз до первого воздействия (для внутригрупповых сравнений), и один раз спустя неделю после него, должны проводиться подробные клинические наблюдения всех животных. Такие наблюдения следует проводить вне жилой клетки, желательно в стандартной обстановке, и каждый раз в одно и то же время. Результаты наблюдений должны быть тщательно задокументированы, желательно с использованием системы бальных оценок, четко определенной лабораторией, проводящей тестирование. Должны быть приняты меры, обеспечивающие минимальные отклонения в условиях наблюдений. Отмеченные признаки должны включать, но не ограничиваться, изменениями кожи, меха, глаз, слизистых оболочек, наличием выделений или экскреции и автономной деятельности (например, слезотечение, пилоаррекция, изменения размера зрачков, необычная дыхательная деятельность). Изменения походки, положения тела и реакции на обращение, а также наличие клонических или тонических движений, стереотипное (например, избыточная чистка шерсти, повторяющееся движение по кругу) или необычное поведение (например, нанесение себе увечий, хождение, пятясь задом) также должны документироваться [6].

Офтальмологическое исследование с использованием офтальмоскопа или другого подходящего оборудования следует проводить до введения тестируемого вещества и после прекращения эксперимента, желательно у всех животных, или, по крайней мере, в группах, в которых животным вводятся высокие дозы вещества, и в контрольных группах. При выявлении изменений глаз должны быть исследованы все животные.

В конце периода воздействия, но, в любом случае, не ранее, чем на 11 неделе, должна проводиться оценка сенсорной реактивности на различные раздражители [6] (например, слуховые, визуальные и проприоцептивные раздражители) [7], [8], [9], оценка силы схвата [10] и двигательной активности [11]. Дальнейшее описание применимой методики дается в соответствующем списке литературы. Тем не менее, возможным является использование альтернативной методики, описываемой в приводимых ссылках.

Функциональные наблюдения, проводимые в конце исследований, могут не проводиться в случае, если данные функциональных наблюдений доступны из других источников, а ежедневные клинические наблюдения не выявили никаких функциональных нарушений.

В порядке исключения, функциональные наблюдения могут также не проводиться для групп, в которых иным образом проявились признаки токсичности в той степени, в которой они могли бы существенно воспрепятствовать проведению функциональных наблюдений.

4.4.1 Масса тела и потребление пищи/воды

Все животные подлежат взвешиванию не реже одного раза в неделю. Замеры потребляемой пищи должны проводиться не реже одного раза в неделю. Если тестируемое вещество вводится с питьевой водой, замеры потребления воды должны также проводиться не реже одного раза в неделю. Потребление воды может также учитываться при исследованиях с введением вещества с пищей или через принудительное питание, во время которых может быть изменена интенсивность питья.

4.4.2 Гематология и клиническая биохимия

Забор образцов крови должен производиться в вышеупомянутом месте проведения исследования и храниться, в случае необходимости, при соответствующих условиях. В конце периода испытаний забор образцов производится непосредственно перед или в ходе процедуры умерщвления животных.

Следующие гематологические исследования должны проводиться в конце периода испытаний и во время забора промежуточных образцов крови: определение гематокрита, концентрации гемоглобина, количества эритроцитов, общего количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, подсчет числа тромбоцитов и определение времени свертываемости /способности свертывания крови.

Клинические биохимические исследования для выявления обширного токсического воздействия в тканях и, особенно, воздействие на почки и печень, проводятся на образцах крови, полученных от каждого животного, непосредственно перед или в ходе процедуры умерщвления животных (за исключением животных, обнаруженных в состоянии агонии и/или промежуточно умерщвленных). Аналогично гематологическим исследованиям может проводиться промежуточный забор образцов для клинических биохимических анализов. Рекомендуется брать образцы крови животных утром натощак [2]. При анализе плазмы или сыворотки крови необходимо определять содержание натрия, калия, глюкозы, общее содержание холестерина, мочевины, азота в составе мочевины крови, креатинина, общего белка и уровня

альбумина, и более двух ферментов, указывающих на гепатоцеллюлярные эффекты (таких, как аланин-аминотрансфераза, аспартат-аминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза и сорбитолдегидрогеназа). Анализ может также включать определение дополнительных ферментов (гепатического или прочего происхождения) и желчных кислот, которые могут дать полезную информацию при определенных обстоятельствах.

Дополнительно в течение последней недели исследований можно провести общий анализ мочи, используя собранный объем мочи за фиксированный промежуток времени, для определения следующих характеристик: внешний вид, объем, осмоляльность, удельный вес, уровень кислотности, содержание простого белка, глюкозы и крови/эритроцитов.

Кроме того, следует учитывать возможность проведения исследований для выявления сывороточных маркеров общего повреждения тканей. Другие исследования, которые следует проводить, если известные свойства тестируемого вещества могут, или предполагается, что могут воздействовать на связанные особенности обмена веществ, включают анализ на кальций, фосфор, триглицериды натощак, специфические гормоны, метгемоглобин и холинэстеразу. Эти анализы должны проводиться для определенных классов веществ или в зависимости от конкретного случая.

В целом, необходимо использовать гибкий подход, в зависимости от биологического вида и наблюдаемого и/или ожидаемого воздействия вещества.

Если исходных данных за прошлые периоды недостаточно, следует рассмотреть необходимость анализа переменных гематологического исследования или клинической биохимии до начала введения препарата; как правило, не рекомендуется, чтобы эти данные формировались до начала воздействия вещества [12].

4.5 Патология

4.5.1 Общая аутопсия

Все животные, участвовавшие в исследовании, подлежат полной детальной общей аутопсии, которая включает тщательное исследование внешней поверхности тела, всех отверстий, внутричерепной, грудной и брюшной полостей и их содержимого. Печень, почки, надпочечники, яички, эпидидимис, матка, яичники, вилочковая железа, селезенка, мозг и сердце всех животных (за исключением животных, обнаруженных в состоянии агонии и/или промежуточно умерщвленных) должны быть отделены от всех прилегающих тканей, в зависимости от конкретного случая, и взвешены во влажном состоянии сразу же после вскрытия для того, чтобы избежать высыхания.

Следующие ткани должны сохраняться в наиболее оптимальной фиксирующей среде как для анализа тканевых культур, так и для предполагаемого последующего гистопатологического исследования: общее макроскопическое поражение, мозг (типичные области, включая головной мозг, мозжечок, мозговое вещество/варолиев мозг), спинной мозг (на трех уровнях: затылочный, средне-грудной и поясничный), гипофиз, щитовидная железа, околощитовидная железа, вилочковая железа, пищевод, слюнные железы, желудок, тонкая и толстая кишка (включая пейеровы бляшки), печень, поджелудочная железа, почки, надпочечники, селезенка, сердце, трахея и легкие (сохраненные путем наполнения фиксатором и последующим погружением в него), аорта, гонады, матка, добавочные половые железы, молочные железы самок, предстательная железа, мочевой пузырь, желчный пузырь (мышь), лимфатические узлы (желательно один лимфатический узел, охватывающий путь введения вещества, и еще один — удаленный от пути введения, охватывающий системное действие вещества), периферический нерв (седалищный или большеберцовый), желательно в непосредственной близости от мышцы, срез костного мозга (и/или свежий пунктат костного мозга), кожа и глаза (если в ходе офтальмологического исследования были выявлены какие-либо изменения). Клинические и прочие данные могут обусловить необходимость исследования дополнительных тканей. Кроме того, должны быть сохранены все органы, которые считаются вероятными поражаемыми органами исходя из известных свойств тестируемого вещества.

4.5.2 Гистопатология

Следует провести полное гистопатологическое исследование сохраненных органов и тканей всех животных в контрольной группе и группе, получавшей максимальную дозу. Эти исследования должны распространяться на животных всех прочих групп дозировки вещества, если связанные с проводимым введением вещества изменения наблюдаются в группе, получающей высокую дозу.

Исследованию подлежат все макроскопические повреждения.

Если используется сопутствующая группа животных, гистопатологическое исследование должно проводиться на тканях и органах, воздействие на которые было выявлено в исследуемых группах.

5 Данные исследований и отчет

5.1 Данные исследований

Необходимо предоставлять индивидуальные данные. Кроме того, все данные должны быть представлены в табличной форме с указанием количества животных в каждой экспериментальной группе на дату начала исследований, количества животных, умерших во время проведения исследования или умерщвленных по причине гуманности, и времени смерти или умерщвления, количества проявления признаков токсичности, описания наблюдавшихся признаков токсичности, включая время начала проявления, продолжительности и серьезности всех признаков токсичности, количества животных, у которых проявились поражения, типа поражения, и процентного соотношения животных, у которых проявились поражения каждого типа.

Где это применимо, численные результаты должны оцениваться в соответствии с подходящими и общепринятыми статистическими методами. Статистические методы и данные для анализа должны определяться на стадии планирования исследования.

5.2 Отчет по результатам исследования

Отчет по результатам исследования должен включать следующую информацию:

Исследуемое вещество:

- физическая природа, чистота и физико-химические свойства;
- идентификационные данные.

Растворитель (в соответствующем случае):

- обоснование выбора растворителя, кроме воды.

Подопытные животные:

- используемый биологический вид и порода;
- количество, возраст и пол животных;
- источник, условия содержания, кормления и т. д.;
- индивидуальная масса животных в начале исследования.

Условия проведения исследований:

- обоснование выбора уровня доз вещества;
- подробный состав тестируемого вещества/режим приема вещества, полученная концентрация, устойчивость и однородность вещества;
- подробная информация о введении тестируемого вещества;
- фактические дозы (мг/кг массы тела/сутки) и коэффициент пересчета концентрации тестируемого вещества, вводимого с пищей/питьевой водой (мг/л), в фактическую дозу, в соответствующих случаях;
- подробная информация о качестве пищи и воды.

Результаты:

- масса тела и изменения массы тела;
- потребление пищи и потребление воды, в соответствующих случаях;
- данные о токсическом действии в разбивке по полу и уровню дозы, включая проявления влияния токсичности;
- характер, серьезность и продолжительность клинических проявлений (обратимых или необратимых);
- результаты офтальмологических исследований;
- сенсорная активность, сила схвата и оценка двигательной деятельности (по мере доступности);
- гематологические исследования с соответствующими исходными показателями;
- клинические биохимические исследования с соответствующими исходными показателями;
- конечная масса тела, масса органов и соотношение массы органов/тела;
- результаты аутопсии;
- подробное описание результатов гистопатологических исследований;
- данные поглощения (если имеются);
- статистическая обработка результатов, в соответствующих случаях.

Обсуждение результатов.

Выводы.

Библиография

[1] Руководящий документ OECD Test № 408 «Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents»

[2] OECD (Rome, 1995). Report of the Consultation Meeting on Sub-chronic and Chronic Toxicity/Carcinogenicity Testing.

[3] EEC Council Directive 86/609/EEC on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. Official Journal, 29, L358, 18th December 1986

[4] National Research Council, 1985. Guide for the care and use of laboratory animals. NIH Publication No. 86-23. Washington D.C., US. Dept. of Health and Human Services

[5] GV-SOLAS (Society for Laboratory Animal Science, Gesellschaft für Versuchstierkunde, December, 1989). Publication on the Planning and Structure of Animal Facilities for Institutes Performing Animal Experiments. ISBN 3-906255-06-9

[6] IPCS (1986). Principles and Methods for the Assessment of Neurotoxicity Associated with Exposure to Chemicals. Environmental Health Criteria Document No. 60

[7] Tupper, D.E., Wallace, R.B. (1980). Utility of the Neurologic Examination in Rats. Acta Neurobiol. Exp., 40, 999—1003

[8] Gad, S.C. (1982). A Neuromuscular Screen for Use in Industrial Toxicology. J. Toxicol Environ. Health, 9, 691—704

[9] Moser, V.C., McDaniel, K.M., Phillips, P.M. (1991). Rat Strain and Stock Comparisons Using a Functional Observational Battery: Baseline Values and Effects of Amitraz. Toxicol. Appl. Pharmacol., 108, 267—283

[10] Meyer O.A., Tilson H.A., Byrd W.C., Riley M.T. (1979). A Method for the Routine Assessment of Fore-and Hind-limb Grip Strength of Rats and Mice. Neurobehav. Toxicol., 1, 233—236

[11] Crofton K.M., Howard J.L., Moser V.C., Gill M.W., Reiter L.W., Tilson H.A., MacPhail R.C. (1991). Interlaboratory Comparison of Motor Activity Experiments: Implication for Neurotoxicological Assessments. Neurotoxicol. Teratol., 13, 599—609

[12] Weingand K, Brown G, Hall R et al. (1996). «Harmonisation of Animal Clinical Pathology Testing in Toxicity and Safety Studies», Fundam. & Appl. Toxicol., 29: 198—201

УДК 661:615.099:006.354 МКС 13.020.01 Т58 IDT

Ключевые слова: химическая продукция, воздействие на организм человека, метод испытаний, повторное исследование, пероральная токсичность, грызуны, 90-дней

Технический редактор *Е.В. Беспрозванная*
Корректор *Ю.М. Прокофьева*
Компьютерная верстка *В.И. Грищенко*

Сдано в набор 19.01.2015. Подписано в печать 26.01.2015. Формат 60×84 1/8. Гарнитура Ариал. Усл. печ. л. 1,40. Уч.-изд. л. 1,03. Тираж 34 экз. Зак. 407.

Издано и отпечатано во ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ», 123995 Москва, Гранатный пер., 4.
www.gostinfo.ru info@gostinfo.ru