МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СОВЕТ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ, МЕТРОЛОГИИ И СЕРТИФИКАЦИИ
(МГС)

INTERSTATE COUNCIL FOR STANDARDIZATION, METROLOGY AND CERTIFICATION
(ISC)

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

ГОСТ 32380— 2013

МЕТОДЫ ИСПЫТАНИЯ ПО ВОЗДЕЙСТВИЮ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Испытания по оценке токсического воздействия на пренатальное развитие

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2019

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

Цели, основные принципы и общие правила проведения работ по межгосударственной стандартизации установлены ГОСТ 1.0 «Межгосударственная система стандартизации. Основные положения» и ГОСТ 1.2 «Межгосударственная система стандартизации. Стандарты межгосударственные, правила и рекомендации по межгосударственной стандартизации. Правила разработки, принятия, обновления и отмены»

Сведения о стандарте

1 ПОДГОТОВЛЕН Федеральным бюджетным учреждением здравоохранения «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора), Федеральным государственным унитарным предприятием «Всероссийский научно-исследовательский центр стандартизации, информации и сертификации сырья, материалов и веществ» (ФГУП «ВНИЦСМВ») на основе собственного перевода на русский язык англоязычной версии документа, указанного в пункте 5

2 ВНЕСЕН Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии

3 ПРИНЯТ Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол от 18 октября 2013 г. № 60-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
Армения	AM	Минэкономики Республики Армения
Беларусь	BY	Госстандарт Республики Беларусь
Киргизия	KG	Кыргызстандарт
Молдова	MD	Молдова-Стандарт
Россия	RU	Росстандарт
Таджикистан	TJ	Таджикстандарт

4 Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 22 ноября 2013 г. № 814-ст межгосударственный стандарт ГОСТ 32380—2013 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 августа 2014 г.

5 Настоящий стандарт идентичен международному документу OECD, Test No. 414:2001 «Исследования токсичности для пренатального развития» («Prenatal Developmental Toxicity Study», IDT).

Наименование настоящего стандарта изменено относительно наименования указанного международного стандарта для приведения в соответствие с ГОСТ 1.5 (подраздел 3.6)

6 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

7 ПЕРЕИЗДАНИЕ. Апрель 2019 г.

Информация о введении в действие (прекращении действия) настоящего стандарта и изменений к нему на территории указанных выше государств публикуется в указателях национальных стандартов, издаваемых в этих государствах, а также в сети Интернет на сайтах соответствующих национальных органов по стандартизации.

В случае пересмотра, изменения или отмены настоящего стандарта соответствующая информация будет опубликована на официальном интернет-сайте Межгосударственного совета по стандартизации, метрологии и сертификации в каталоге «Межгосударственные стандарты»

© Стандартинформ, оформление, 2014, 2019

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

1 Область применения 1
2 Термины и определения 1
3 Принцип метода испытания 2
4 Подготовка 2
4.1 Выбор видов животных 2
4.2 Условия содержания и кормления 2
4.3 Подготовка животных 2
5 Процедура испытания 3
5.1 Количество и пол животных 3
5.2 Подготовка доз 3
5.3 Дозирование 3
5.4 Испытание с предельной дозой 4
5.5 Введение экспериментальной дозы 4
5.6 Обследование самок 4
5.7 Осмотр плодов 5
6 Данные и отчет о проведении испытания 5
6.1 Данные 5
6.2 Оценка результатов 6
6.3 Отчет о проведении испытания 6
6.4 Интерпретация результатов 7
Библиография 8

Введение

Изучение репродуктивной токсичности является обязательным элементом токсикологической оценки химических веществ. Целью данного метода является изучение влияния химических соединений на органогенез, процессы развития плода.

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

МЕТОДЫ ИСПЫТАНИЯ ПО ВОЗДЕЙСТВИЮ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Испытания по оценке токсического воздействия на пренатальное развитие

Methods for testing of chemicals of human hazard. Prenatal development toxicity study

Дата введения — 2014—08—01

1 Область применения

Настоящий стандарт по испытаниям на репродуктивную токсичность предназначен для получения общей информации о воздействии на беременных экспериментальных животных и развивающиеся организмы на пренатальной стадии. Данное исследование включает изучение воздействия на материнский организм структурных аномалий или изменений в развитии плода. Рассмотрение функциональных дефектов, хотя и являющихся важной составляющей процесса развития, не входит в настоящий стандарт. Отклонения могут быть исследованы в отдельном испытании или в качестве дополнения к настоящему испытанию с использованием метода исследования на нейротоксичность развивающегося организма. Для получения информации об исследовании функциональных дефектов и послеродовых эффектов необходимо использовать стандарт по испытаниям на репродуктивную токсичность и токсичность на примере развития двух поколений, а также нейротоксичность развивающегося организма.

2 Термины и определения

В настоящем стандарте применены следующие термины с соответствующими определениями:

2.1 **выкидыш** (abortion): Преждевременное удаление из матки продукта оплодотворения — эмбриона или нежизнеспособного плода.

2.2 **изменение роста** (altered growth): Изменение массы или размеров органов потомства.

2.3 **изменения (аномалии)** (alterations (anomalies)): Структурные изменения в развитии, в том числе пороки и отклонения в развитии.

2.4 **имплантация** (implantation (nidation)): Прикрепление бластоцисты к эпителиальной оболочке матки, в том числе проникновение через эпителий матки и встраивание в эндометрий.

2.5 **концептус** (conceptus): Объединенное название производных оплодотворенной яйцеклетки на любой стадии развития от оплодотворения до рождения, в том числе внезародышевые оболочки, а также эмбрион или плод.

2.6 **негативный эффект** (adverse effect): Изменение исходного состояния, приводящее к снижению способности организма к выживанию, воспроизводству или адаптации в окружающей среде. В терминах токсикологии развития в широком значении данное понятие включает в себя любые эффекты, препятствующие нормальному развитию концептуса как до, так и после рождения.

2.7 **отклонения/малые аномалии** (variation/minor abnormality): Структурные изменения, оказывающие незначительное влияние или практически не оказывающие пагубного влияния на животных, могут быть временными и происходить довольно часто в контрольной группе.

2.8 **плод** (foetus): Нерожденное потомство в постэмбриональный период.

2.9 **поздняя резорбция** (late resorption): Мертвый эмбрион или плод с внешними дегенеративными изменениями.

2.10 **пороки/основные аномалии** (malformation/major abnormality): Структурные изменения, считающиеся губительными для животных (могут приводить к летальному исходу), и, как правило, редкие.

Издание официальное

2.11 **ранняя резорбция** (early resorption): Подтверждение имплантации без распознания эмбриона/плода.

2.12 **резорбция** (resorption): Концептус, который был имплантирован в матку, впоследствии погиб и в настоящее время резорбируется или был резорбирован.

2.13 **токсикология развития (тератология)** (developmental toxicology): Изучение негативных эффектов в развивающемся организме, возникающих в результате воздействия до зачатия, в период внутриутробного развития или постнатально ко времени полового созревания. Основные проявления токсичности на развивающийся организм включают: 1) гибель организма, 2) структурные аномалии, 3) изменение роста, 4) функциональные дефекты.

2.14 **фетотоксичность (токсичность для плода)** (foetotoxicity): Губительное влияние на нормальную структуру, развитие, рост и/или жизнеспособность плода.

2.15 **эмбрион** (embryo): Ранняя или развивающая стадия любого организма, в частности развивающийся продукт оплодотворения яйцеклетки после появления длинной оси и до формирования всех основных структур.

2.16 **эмбриотоксичность** (embryotoxicity): Губительное влияние на нормальную структуру, развитие, рост и/или жизнеспособность эмбриона.

2.17 **NOAEL** (аббревиатура): Наивысший уровень воздействия, при котором не наблюдается вредный эффект.

3 Принцип метода испытания

Обычно исследуемое вещество вводят беременным животным начиная с момента имплантации до дня, предшествующего дню запланированного умерщвления животных, который должен быть как можно ближе к дню нормальных родов и не приводящий к риску потери данных в результате досрочных родов. Настоящий стандарт предназначен не только для изучения периода органогенеза (дни 5—15 у грызунов, дни 6—18 у кроликов), но и эффектов, начиная с момента преимплантации, при необходимости, на протяжении всего периода беременности до проведения кесарева сечения. Незадолго до проведения кесарева сечения женских особей умерщвляют, изучают содержимое матки и оценивают изменения мягких тканей и скелета плода.

4 Подготовка

4.1 Выбор видов животных

Рекомендуется проводить испытания на наиболее подходящих видах животных. Как правило, используются стандартные лабораторные виды, которые обычно применяются в испытаниях пренатальной токсичности. Наиболее предпочтительным видом грызунов является крыса, негрызунов — кролик. Использование других видов должно быть обосновано.

4.2 Условия содержания и кормления

Температура в лабораторном помещении должна составлять (22±3) °С для грызунов и (18±3) °С кроликов. Относительная влажность должна быть как минимум 30 % и не превышать 70 %, за исключением времени уборки помещения, оптимальное значение составляет 50—60 %. Освещение должно быть искусственным в последовательности: 12 часов — свет, 12 часов — Ытемнота. При кормлении может быть использована обычная лабораторная диета с неограниченным количеством питьевой воды.

Процедуры спаривания должны проводиться в клетках, подходящих для этой цели. Индивидуальное содержание оплодотворенных животных предпочтительней, однако содержание небольшими группами также приемлемо.

4.3 Подготовка животных

В испытании используются здоровые интактные особи, прошедшие процесс адаптации к лабораторным условиям в течение 5 дней. Экспериментальных животных необходимо идентифицировать по виду, источнику, полу, массе и возрасту. Животные всех экспериментальных групп должны по возможности быть одинаковой массы и возраста. Для каждого уровня дозы должны использоваться молодые взрослые нерожавшие женские особи. Женские особи должны быть спарены с мужскими особями

того же вида, инбридинга (спаривания особей из одного потомства) следует избегать. Для грызунов за день 0 беременности принимается день, когда у животного обнаруживается вагинальная пробка и/или сперма; для кроликов за день 0, как правило, принимается день полового акта или искусственного оплодотворения, если используется данный метод. Оплодотворенные самки должны быть произвольно распределены на экспериментальные и контрольные группы. Клетки должны быть установлены таким образом, чтобы возможное влияние, связанное с размещением клетки, было минимизировано. Каждому животному должен быть присвоен уникальный идентификационный номер. Если самок оплодотворяют по партиям, животные из каждой партии должны быть произвольно распределены по группам.

5 Процедура испытания

5.1 Количество и пол животных

Каждая экспериментальная и контрольная группы должны содержать достаточное число женских особей для получения примерно 20 самок с имплантацией для аутопсии. Группы, состоящие из менее чем 16 животных с имплантацией, могут быть неприемлемы. Материнская смертность, не превышающая 10 %, не влияет на результаты исследования.

5.2 Подготовка доз

При использовании растворителя или других добавок для облегчения дозирования необходимо уделять внимание следующим его характеристикам: влияние на поглощение, распределение, метаболизм и удержание/выведение исследуемого вещества, влияние на химические свойства исследуемого вещества, которые могут изменить его токсические свойства; влияние на потребление воды и пищи или режим питания животных. Растворитель не должен обладать репродуктивной токсичностью или токсичностью для развивающегося организма.

5.3 Дозирование

Как правило, исследуемое вещество необходимо вводить ежедневно после имплантации (на 5-й день после спаривания) до дня, предшествующего дню запланированного кесарева сечения. Если проведенные предварительные исследования не указывают на высокий потенциал предимплантационной гибели, исследование может быть продлено на весь период беременности, от спаривания до дня, предшествующего запланированному умерщвлению. Хорошо известно, что ненадлежащее обращение и стресс во время беременности могут привести к пренатальной потере (выкидышу). Поэтому следует избегать воздействия факторов, не связанных с экспериментом, таких как: ненадлежащее обращение с беременными животными, стрессы от внешних факторов, шум и др.

Необходимо использовать, как минимум, три уровня доз и параллельную контрольную группу. Здоровые животные должны быть произвольно распределены на экспериментальные и контрольные группы. Уровни доз должны выбираться с учетом возможности дальнейшей градации токсических эффектов. Если не ограничиваться физико-химическими или биологическими свойствами исследуемого вещества, наиболее высокая доза должна выбираться с целью индуцировать определенную токсичность для развивающегося организма и/или материнской особи (клинические признаки или снижение массы тела), но не смерть или тяжелые страдания. Как минимум, один промежуточный уровень дозы должен приводить к появлению минимальных наблюдаемых токсичных эффектов. Наименьший уровень дозы не должен приводить к появлению каких-либо признаков токсичности для развития плода или материнской особи. Убывающая последовательность доз должна быть выбрана так, чтобы продемонстрировать любое соотношение доза—ответ и уровень, при котором не наблюдаются негативные эффекты (NOAEL), или доз близких пределу обнаружения эффекта, которые позволяют определить критическую дозу. Двух/четырехкратные интервалы, как правило, являются оптимальным для установления убывающей последовательности доз, и добавление четвертой тестовой группы часто предпочтительнее использования очень больших интервалов (более чем 10-кратных) между дозами. Несмотря на то, что получение NOAEL для материнской особи является целью испытания, исследования, в которых не определяется данный показатель, могут также быть приемлемы.

Уровни доз следует выбирать с учетом любых существующих данных о токсичности, а также дополнительной информации о метаболизме и токсикокинетике исследуемого вещества или близких к нему веществ. Подобная информация будет способствовать демонстрации соответствия режима дозирования.

В испытании необходимо использовать параллельную контрольную группу. Данная группа должна подвергаться фиктивному воздействию или воздействию растворителем, если растворитель используется для введения исследуемого вещества. Для всех групп должен использоваться одинаковый объем исследуемого вещества или растворителя. Животные из контрольной группы (групп) должны содержаться идентично животным из экспериментальных групп. Для контрольных групп, подвергающихся воздействию растворителя, необходимо использование самой высокой дозы растворителя (как для группы с наименьшей дозой исследуемого вещества).

5.4 Испытание с предельной дозой

Если испытание с одной дозой в 1000 мг/кг массы тела в день, вводимой перорально, с использованием представленных процедур, не приводит к появлению признаков токсичности и появления эффекта не ожидается согласно существующим данным (например, при исследовании структурно и/или метаболически родственных соединений), то полное исследование с использованием трех доз не является необходимым. Ожидаемое воздействие на организм человека может указывать на необходимость использования более высокого уровня пероральной дозы в испытании с предельной дозой. Для других способов введения дозы, таких как ингаляционный или дермальный, физико-химические свойства исследуемого вещества часто могут указывать на максимально достижимый уровень воздействия (например, дермальное нанесение не должно вызвать серьезные местные поражения).

5.5 Введение экспериментальной дозы

Исследуемое вещество или растворитель, как правило, вводят перорально посредством интубации. Если используется другой способ введения, необходимо представить обоснование и аргументировать выбор. Исследуемое вещество следует вводить каждый день примерно в одно и то же время.

Дозы для каждого животного выбираются на основании последнего индивидуального определения массы тела животного. Тем не менее, следует соблюдать осторожность при определении дозы в течение последнего триместра беременности. Для предотвращения появления избыточной токсичности для материнской особи при выборе дозы необходимо использовать существующие данные. Однако, если в ходе эксперимента отмечается чрезвычайно высокое токсическое воздействие на самок, их необходимо гуманно умертвить. Если несколько беременных животных проявляют признаки избыточной токсичности, следует рассмотреть возможность прекращения дозирования группы. При введении вещества через желудочный зонд дозирование необходимо проводить с использованием желудочной трубки или подходящей интубационной канюли в виде разовой дозы. Максимальный объем жидкости, которая может быть введена за один раз, зависит от размера экспериментального животного. Объем не должен превышать 1 мл на 100 г массы тела, за исключением водных растворов, когда можно использовать 2 мл на 100 г массы тела. Если в качестве растворителя используется кукурузное масло, объем не должен превышать 0,4 мл на 100 г массы тела. Изменения тестового объема должны быть сведены к минимуму путем регулирования концентрации для обеспечения постоянного объема для всех уровней доз.

5.6 Обследование самок

Клинические наблюдения должны проводиться и регистрироваться, как минимум, один раз в день, предпочтительно в одно и то же время с учетом пикового периода ожидаемых эффектов после введения дозы. Состояние животных должно быть зарегистрировано, включая смертность, состояние агонии, соответствующие изменения в поведении и все признаки очевидной токсичности.

5.6.1 Масса тела и потребление пищи

Животных необходимо взвешивать в день 0 или не позднее дня 3, если оплодотворенные животные поставляются от стороннего производителя, в первый день воздействия, а затем каждые три дня в течение эксперимента и в день запланированного умерщвления.

Потребление пищи необходимо регистрировать с трехдневным интервалом, совпадающим с интервалом определения массы животных.

5.6.2 Обследование после вскрытия

Самки должны быть умерщвлены за один день до предполагаемых родов. Самок, у которых наблюдаются признаки выкидыша или признаки преждевременных родов до запланированного времени умерщвления, необходимо умертвить и подвергнуть тщательному макроскопическому обследованию.

В момент умерщвления или смерти во время исследования самки должны быть осмотрены макроскопически на наличие любых структурных аномалий или патологических изменений. Осмотр самок

во время кесарева сечения и последующего анализа плода должен проводиться без информации о принадлежности к исследуемой группе в целях объективности.

5.6.3 Изучение содержимого матки

Незамедлительно после умерщвления или как можно скорее после смерти матки животных должны быть удалены и установлен статус беременности. Для маток, которые выглядят неоплодотворенными, необходимо проводить дальнейшие исследования (например, окрашивание сульфидом аммония для грызунов и окрашивание Салевски или альтернативный метод для кроликов) для подтверждения отсутствия беременности.

Беременные матки, в том числе шейки матки, должны быть взвешены. Масса беременных маток не определяется для животных, обнаруженных мертвыми в ходе исследования.

Для беременных животных необходимо определять количество желтых тел.

Содержание матки должно быть осмотрено на наличие погибших эмбриональных клеток или плодов и жизнеспособных плодов. Необходимо определять степень резорбции для оценки относительного времени смерти концептуса.

5.7 Осмотр плодов

Необходимо определить пол и массу каждого плода.

Каждый плод должен быть осмотрен на наличие внешних изменений.

Плоды должны быть осмотрены на наличие изменений мягких тканей и скелета (отклонения или пороки развития, или аномалии). Классификация изменений плода предпочтительна, но не обязательна. Если классификация проводится, то критерии для определения каждой категории должны быть четко установлены. Особое внимание следует обратить на изменения половых путей, которые необходимо осмотреть на наличие признаков изменений в развитии.

Для грызунов примерно половина плодов из каждого помета должны быть препарированы и осмотрены на наличие изменений скелета. Оставшиеся плоды должны быть препарированы и осмотрены на наличие изменений мягких тканей с использованием принятых или соответствующих методов последовательного сечения или методов аккуратного общего вскрытия.

Для негрызунов, например кроликов, каждый плод необходимо осматривать на наличие изменений мягких тканей и скелета. Органы каждого плода после вскрытия осматривают на наличие изменений мягких тканей, при вскрытии могут использоваться процедуры для дальнейшего изучения структуры сердца. Головы половины осматриваемых плодов должны быть удалены и препарированы для проведения оценки изменений мягких тканей (глаза, головной мозг, носовые ходы и язык) с использованием стандартного последовательного метода сечений или равного чувствительного метода. Органы поврежденных и неповрежденных плодов должны быть препарированы и осмотрены на наличие изменений скелета.

6 Данные и отчет о проведении испытания

6.1 Данные

Данные должны быть представлены индивидуально и сведены в табличную форму, демонстрирующую для каждой экспериментальной группы и каждого поколения количество животных в начале испытания, количество животных, обнаруженных мертвыми в ходе испытания или умерщвленных из гуманных соображений, время любой гибели или умерщвления, количество беременных особей, количество животных с признаками токсичности, описание наблюдаемых признаков токсичности, в том числе время появления, продолжительность и тяжесть любых токсических эффектов, тип наблюдений плода и все соответствующие данные для помета.

Количественные результаты должны быть оценены соответствующим статистическим методом с использованием помета в качестве единицы для анализа данных. Должен использоваться общепринятый статистический метод; статистический метод необходимо выбирать как часть общей структуры испытания. Данные о животных, которые не доживают до запланированного умерщвления, также должны быть представлены. Эти данные могут быть включены в значения для групп в соответствующих случаях. Актуальность данных для таких животных и, следовательно, включение или исключение из значений для любой группы, должны рассматриваться на индивидуальной основе.

6.2 Оценка результатов

Результаты испытаний токсичности для пренатального развития должны оцениваться с точки зрения наблюдаемых эффектов. Оценка будет включать в себя следующую информацию:

- результаты испытаний для материнской особи и плода, в том числе оценка соотношения, или его отсутствие, между воздействием исследуемого вещества на животных и частотой и тяжестью всех эффектов;
- критерии, используемые для классификации внешних изменений, изменений мягких тканей и скелета плода, если такая классификация проводилась;
- при необходимости, контрольные данные предшествующих исследований для улучшения интерпретации результатов;
- численность, используемая для расчета всех показателей;
- приемлемый статистический анализ результатов исследования, при необходимости, который должен включать достаточную информацию о методе анализа, используя которую независимый эксперт может пересмотреть и реконструировать анализ.

Для любого испытания, в котором демонстрируется отсутствие токсических эффектов, должно быть предусмотрено проведение дальнейших исследований для оценки поглощения и биологической доступности исследуемого вещества.

6.3 Отчет о проведении испытания

Отчет о проведении испытания должен содержать следующую информацию:

Исследуемое вещество:

- физическая природа и, при необходимости, физико-химические свойства;
- идентификация, в том числе номер CAS, если он известен и / или установлен;
- чистота.

Растворитель (при необходимости):

- обоснование выбора растворителя, за исключением воды.

Экспериментальные животные:

- используемый вид;
- количество и возраст животных;
- источник, условия содержания и кормления и пр.;
- индивидуальная масса животных в начале испытания.

Условия проведения испытания:

- обоснование выбора уровня доз;
- подробности приготовления исследуемого вещества, подготовки диеты, достигаемые концентрации, стабильность и однородность вводимого препарата;
- подробности введения исследуемого вещества;
- перевод содержания исследуемого вещества в пище/питьевой воде (ppm) в фактическую дозу (мг/кг массы тела в день), при необходимости;
- условия окружающей среды;
- качество пищи и воды.

Результаты испытания:

Реакция материнской особи на вводимые дозы, включая, но не ограничиваясь:

- количество животных в начале испытания, количество выживших животных, количество беременных животных, количество выкидышей и преждевременных родов;
- день гибели во время испытания или количество животных, доживших до умерщвления;
- данные о животных, которые не доживают до запланированного умерщвления, необходимо сообщать, но не использовать для статистических сравнений между группами,
- день наблюдения любого аномального клинического признака и его последующее развитие;
- масса тела, изменение массы тела и массы беременной матки, в том числе, при необходимости, изменение массы тела с поправкой на массу беременной матки;
- потребление пищи и воды, если проводились такие оценки;
- результаты аутопсии, в том числе масса матки;
- значения NOAEL токсичности для материнской особи и токсичности для развивающегося организма.

Показатели токсичности для развития помета с имплантатами, в том числе:

- количество желтых тел;
- количество имплантаций, количество и процент живых и мертвых плодов и резорбций;
- количество и процент потерь до и после имплантации.

Показатели токсичности по дозам для развития помета с живым плодом, в том числе:

- количество и процент живого потомства;
- соотношение полов;
- масса тела плода, предпочтительно, с разбивкой по полу;
- пороки внешнего развития, развития мягких тканей и скелета и другие соответствующие изменения;
- критерии для классификации, при необходимости;
- общее количество и процент плодов и помета с любыми внешними изменениями, изменениями мягких тканей или скелета, а также виды и случаи отдельных аномалий и других соответствующих изменений.

Обсуждение результатов.

Выводы.

6.4 Интерпретация результатов

Исследование токсичности в период пренатального развития позволит получить информацию о влиянии повторного перорального воздействия вещества в период беременности. Результаты исследования должны рассматриваться в совокупности с результатами испытаний субхронической токсичности, репродуктивной токсичности, токсикокинетических и других исследований. Поскольку внимание уделяется как общей токсичности, так и токсичности для развивающегося организма, результаты исследования позволят разделять эффекты, наблюдаемые при развитии организма, происходящие в отсутствие общей токсичности, и эффекты, проявляющиеся только на уровнях, которые также являются токсичными для материнских особей.

Библиография

[1] Руководящий документ ОЭСР Test № 414 «Prenatal Development Toxicity Study»

[2] Organisation for Economic Co-operation and Development (1995). Report of the OECD Ad Hoc Working Group on Reproduction and Developmental Toxicity. Copenhagen, Denmark, (13th—14th June 1995)

[3] Kavlock R.J. et al. (1996). A Simulation Study of the Influence of Study Design on the Estimation of Benchmark Doses for Developmental Toxicity. Risk Anal. 16, 399—410

[4] Kimmel, C.A. and Francis, E.Z. (1990). Proceedings of the Workshop on the Acceptability and Interpretation of Dermal Developmental Toxicity Studies. Fundam. Appl. Toxicol. 14, 386—398

[5] Wong, B.A., et al. (1997). Developing Specialized Inhalation Exposure Systems to Address Toxicological Problems. CIIT Activities 17, 1—8

[6] US Environmental Protection Agency (1985). Subpart E -Specific Organ/Tissue Toxicity, 40 CFR 798.4350: Inhalation Developmental Toxicity Study

[7] Salewski, E. (1964). Faerbermethode zum Makroskopischen Nachweis von Implantations Stellen am Uterus der Ratte. Naunyn-Schmeidebergs Arch. Pharmakol. Exp. Pathol. 247, 367

[8] Edwards, J.A. (1968). The External Development of the Rabbit and Rat Embryo. In: Adv. Teratol. D.H.M. Woolam (ed.), Vol. 3. Academic Press, NY

[9] Inouye, M. (1976). Differential Staining of Cartilage and Bone in Fetal Mouse Skeleton by Alcian Blue and Alizarin Red S. Congen. Anom. 16, 171—173

[10] Igarashi, E. et al. (1992). Frequency of Spontaneous Axial Skeletal Variations Detected By the Double Staining Technique for Ossified and Cartilaginous Skeleton in Rat Foetuses. Congen. Anom. 32, 381—391

[11] Kimmel, C.A. et al. (1993). Skeletal Development Following Heat Exposure in the Rat. Teratology 47, 229—242

[12] Marr, M.C. et al. (1988). Comparison of Single and Double Staining for Evaluation of Skeletal Development: The Effects of Ethylene Glycol (EG) in CD Rats. Teratology 37, 476

[13] Barrow, M.V. and Taylor, W.J. (1969). A Rapid Method For Detecting Malformations in Rat Foetuses. J. Morphol. 127, 291-306

[14] Fritz, H. (1974). Prenatal Ossification in Rabbits as Indicative of Foetal Maturity. Teratology 11, 313-320

[15] Gibson, J.P. et al. (1966). Use of the Rabbit in Teratogenicity Studies. Toxicol. Appl. Pharmacol. 9, 398—408

[16] Kimmel, C.A. and Wilson, J.G. (1973). Skeletal Deviation in Rats: Malformations or Variations? Teratology 8, 309—316

[17] Marr, M.C. et al. (1992). Developmental Stages of the CD (Sprague-Dawley) Rat Skeleton after Maternal Exposure to Ethylene Glycol. Teratology 46, 169-181

[18] Monie, I.W. et al. (1965). Dissection Procedures for Rat Foetuses Permitting Alizarin Red Staining of Skeleton and Histological Study of Viscera. Supplement to Teratology Workshop Manual, pp. 163—173

[19] Spark, C. and Dawson, A.B. (1928). The Order and Time of Appearance of Centers of Ossification in the Fore and Hind Limbs of the Albino Rat, With Special Reference to the Possible Influence of the Sex Factor. Am. J. Anat. 41, 411—445

[20] Staples, R.E. and Schnell, V.L. (1964). Refinements in Rapid Clearing Technique in the KOH-Alizarin Red S Method for Fetal Bone. Stain Technol. 39, 61—63

[21] Strong, R.M. (1928). The Order, Time and Rate of Ossification of the Albino Rat (Mus norvegicus albinus) Skeleton. Am. J. Anat. 36, 313—355

[22] Stuckhardt, J.L. and Poppe, S.M. (1984). Fresh Visceral Examination of Rat and Rabbit Foetuses Used in Teratogenicity Testing. Teratogen. Carcinogen. Mutagen. 4, 181—188

[23] Walker, D.G. and Wirtschafter, Z.T. (1957). The Genesis of the Rat Skeleton. Thomas, Springfield, IL

[24] Wilson, J.G. (1965) Embryological Considerations in Teratology. In: Teratology: Principles and Techniques, J.G. Wilson and J. Warkany (eds.), University of Chicago, Chicago, IL, pp 251—277

[25] Wilson, J.G. and Fraser, F.C. (eds.) (1977). Handbook of Teratology, Vol. 4. Plenum, NY

[26] Varnagy, L. (1980). Use of Recent Fetal Bone Staining Techniques in the Evaluation of Pesticide Teratogenicity. Acta Vet. Acad. Sci. Hung. 28, 233-239

[27] Staples, R.E. (1974). Detection of Visceral Alterations in Mammalian Foetuses. Teratology 9, 37—38

[28] Van Julsingha, E.B. and C.G. Bennett (1977). A Dissecting Procedure For the Detection of Anomalies in the Rabbit Foetal Head. In: Methods in Prenatal Toxicology (eds. D. Neubert, H.J. Merker and T.E. Kwasigroch). University of Chicago, Chicago, IL, pp. 126—144

[29] (US Environmental Protection Agency (1991). Guidelines for Developmental Toxicity Risk Assessment. Fed. Register 56, 63798—63826

[30] Wise, D.L. et al. (1997). Terminology of Developmental Abnormalities in Common Laboratory Mammals (Version 1). Teratology 55, 249—292

УДК 661:615.099:006.354 МКС 71.100.01

Ключевые слова: химическая продукция, воздействие на организм человека, метод испытаний, пренатальное развитие

Редактор *Е.И. Мосур*
Технический редактор *И.Е. Черепкова*
Корректор *М.С. Кабашова*
Компьютерная верстка *Л.А. Круговой*

Сдано в набор 08.04.2019. Подписано в печать 25.04.2019. Формат 60×84 1/8 Гарнитура Ариал
Усл. печ. л. 1,68. Уч.-изд. л. 1,49.
Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

Создано в единичном исполнении во ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ» для комплектования Федерального информационного фонда стандартов, 117418 Москва, Нахимовский пр-т, д. 31, к. 2.
gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru

gost.e-ecolog.ru