МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СОВЕТ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ, МЕТРОЛОГИИ И СЕРТИФИКАЦИИ
(МГС)

INTERSTATE COUNCIL FOR STANDARDIZATION, METROLOGY AND CERTIFICATION
(ISC)

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

ГОСТ 32379— 2020

МЕТОДЫ ИСПЫТАНИЯ ПО ВОЗДЕЙСТВИЮ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Испытания по оценке репродуктивной/ онтогенетической токсичности (скрининговый метод)

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2020

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 государственным унитарным предприятием «Российский научно-технический центр информации по стандартизации, метрологии и оценке соответствия» (ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ») 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 30 июня 2020 г. № 131-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	ЗАО «Национальный орган по стандартизации и метрологии» Республики Армения
Беларусь	BY	Госстандарт Республики Беларусь
Казахстан	KZ	Госстандарт Республики Казахстан
Киргизия	KG	Кыргызстандарт
Россия	RU	Росстандарт
Таджикистан	TJ	Таджикстандарт

4 Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 22 октября 2020 г. № 907-ст межгосударственный стандарт ГОСТ 32379—2020 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 июля 2021 г.

5 Настоящий стандарт является модифицированным по отношению к международному документу OECD Test № 421:2016 «Руководство по испытанию химических веществ. Скрининговый метод испытания репродуктивной/онтогенетической токсичности» («Guideline for Testing of Chemicals. Reproduction/developmental Toxicity Screening Test», MOD) путем:

- включения дополнительного раздела 1, который выделен в тексте курсивом;
- изменения его структуры для приведения в соответствие с правилами, установленными в ГОСТ 1.5 (подразделы 4.2 и 4.3).

Сопоставление структуры настоящего стандарта со структурой указанного в нем международного документа приведено в дополнительном приложении ДА.

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

6 ВЗАМЕН ГОСТ 32379—2013

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, 2020

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 Основные положения 2
4 Принцип метода испытания 2
5 Описание метода 3
6 Проведение испытания 4
7 Данные и отчет 8
Приложение А (обязательное) Схема испытания на основе полного 14-дневного периода спаривания 11
Приложение В (справочное) Форма отчета для оценки воздействия 12
Приложение ДА (справочное) Сопоставление структуры настоящего стандарта со структурой примененного в нем международного документа 14
Библиография 17

Введение

Руководства Организации экономического сотрудничества и развития (OECD) по испытаниям химических веществ периодически пересматриваются в связи с научным прогрессом. Руководство OECD Test № 421 по оценке репродуктивной токсичности скрининговым методом было принято в 1995 г. на основе протокола «Предварительные исследования репродуктивной токсичности скрининговым методом» по результатам работы двух совещаний экспертного сообщества, проходивших в Лондоне в 1990 г.[1)] и в Токио в 1992 г.[2)].

Настоящее пересмотренное руководство дополнено информацией о соответствующих конечных точках, связанных с эндокринными разрушителями, как продолжение деятельности по обеспечению приоритетности, начатой OECD в 1998 г. с целью пересмотра существующих руководств по испытаниям и разработке новых для скрининга и исследования потенциальных эндокринных разрушителей[3)]. Например, руководство OECD Test № 407[4)] в 2008 г. было дополнено параметрами, способствующими обнаружению эндокринной активности исследуемых химических веществ. Целью пересмотра настоящего руководства является включение в скрининг некоторых конечных точек, относящихся к эндокринным разрушителям, когда периоды воздействия охватывают некоторые чувствительные периоды развития (пренатальный и ранний постнатальный).

Выбранные дополнительные конечные точки, относящиеся к нарушению работы эндокринной системы, являющиеся также частью OECD Test № 443[5)], включены в настоящее руководство на основе технико-экономического обоснования научных и технических вопросов, а также возможности адаптации плана исследования для их включения[6)].

Настоящее руководство предназначено для получения ограниченной информации, касающейся исследования воздействия химического вещества на репродуктивную функцию самцов и самок, таких как функции половых органов, поведение при спаривании, оплодотворение, развитие концептуса и роды. Настоящее руководство не является альтернативой и не заменяет существующие руководства по испытаниям OECD Test № 414[7)], OECD Test № 415[8)], OECD Test № 416[9)] или OECD Test № 443[10)].

---

1) См. [1].

2) См. [2].

3) См. [3].

4) Действует ГОСТ 32641—2014 «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Определение токсичности при повторном/многократном пероральном поступлении вещества на грызунах. 28-дневный тест» (OECD, Test № 407:2008, IDT).

5) OECD Test № 443:2018 «Guideline for the testing of chemicals. Extended one-generation reproductive toxicity study (Руководство по испытанию химических веществ. Расширенное исследование репродуктивной токсичности на одном поколении)».

6) См. [4].

7) Действует ГОСТ 32380—2020 «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Испытания по оценке токсического воздействия на пренатальное развитие» (OECD, Test № 414:2018, MOD).

8) Действует ГОСТ 32378—2013 «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Испытания по оценке репродуктивной токсичности одного поколения» (OECD, Test № 415:2007, IDT).

9) Действует ГОСТ 34554—2019 «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Испытания по оценке репродуктивной токсичности двух поколений» (OECD, Test № 416:2001, MOD).

10) OECD Test № 443:2018 «Guideline for the testing of chemicals. Extended one-generation reproductive toxicity study (Руководство по испытанию химических веществ. Расширенное исследование репродуктивной токсичности на одном поколении)».

Поправка к ГОСТ 32379—2020 Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Испытания по оценке репродуктивной/онтогенетической токсичности (скрининговый метод)

В каком месте	Напечатано	Должно быть
Предисловие. Таблица согласования	—	Узбекистан | UZ | Узстандарт

(ИУС № 2 2021 г.)

М Е Ж Г О С У Д А Р С Т В Е Н Н Ы Й С Т А Н Д А Р Т

МЕТОДЫ ИСПЫТАНИЯ ПО ВОЗДЕЙСТВИЮ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Испытания по оценке репродуктивной/онтогенетической токсичности (скрининговый метод)

Methods of testing the impact of chemical products on the human body. Reproductive/developmental toxicity assessment tests (screening method)

Дата введения — 2021—07—01

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает скрининговый метод оценки репродуктивной/онтогенетической токсичности химических веществ и порядок проведения испытаний репродуктивной функции самцов и самок: функции половых органов, поведения при спаривании, оплодотворении и онтогенезе.

2 Термины и определения

В настоящем стандарте применены следующие термины с соответствующими определениями:

2.1 **андрогенность** (androgenicity): Способность химического вещества действовать как естественный андрогенный гормон (например, тестостерон) в организме млекопитающего.

2.2 **антиандрогенность** (antiandrogenicity): Способность химического вещества подавлять действие естественного андрогенного гормона (например, тестостерона) в организме млекопитающего.

2.3 **антиэстрогенность** (antioestrogenicity): Способность химического вещества подавлять действие естественного эстрогенного гормона [например,17-бета-эстрадиола (17β)] в организме млекопитающего.

2.4 **антитиреоидная активность** (antithyroid activity): Способность химического вещества подавлять действие естественного гормона щитовидной железы (например, Т3) в организме млекопитающего.

2.5 **онтогенетическая токсичность** (developmental toxicity): Токсическое действие на репродуктивную функцию, проявляющееся в пренатальных, перинатальных и постнатальных структурных или функциональных нарушениях у потомства.

2.6 **дозировка** (dosage): Обобщающий термин, включающий дозу, частоту и продолжительность введения.

2.7 **доза** (dose): Количество вводимого исследуемого вещества.

Примечание — Дозу выражают в виде массы исследуемого химического вещества на единицу массы подопытного животного (мг/кг массы тела в день) или в виде постоянной концентрации в пище (ppm).

2.8 **выраженная токсичность** (evident toxicity): Явные признаки токсичности, вызванные введением исследуемого вещества.

Примечание — Признаки должны быть достаточными для оценки опасности и такими, чтобы увеличение вводимой дозы вещества могло привести к развитию признаков серьезного отравления и возможной смерти.

2.9 **нарушение фертильности** (impairment of fertility): Расстройство мужских и женских репродуктивных функций или способностей.

Издание официальное

2.10 **материнская токсичность** (maternal toxicity): Неблагоприятное воздействие на беременных самок — как непосредственное (прямое воздействие), так и опосредованное (непрямое воздействие).

2.11 **NOAEL** (no-observed-adverse-effect level): Максимальный уровень дозы, при котором не наблюдается неблагоприятный эффект, связанный с воздействием.

2.12 **эстрогенность** (oestrogenicity): Способность химического вещества действовать как естественный эстрогенный гормон (например, эстрадиол 17β) в организме млекопитающего.

2.13 **репродуктивная токсичность** (reproduction toxicity): Неблагоприятное воздействие на потомство и/или ослабление мужских и женских репродуктивных функций или способностей.

2.14 **тироидная активность** (thyroid activity): Способность химического вещества действовать как естественный гормон щитовидной железы (например, Т3) в организме млекопитающего.

2.15 **валидация** (validation): Научный процесс, предназначенный для характеристики технических требований и ограничений метода испытаний и для демонстрации его надежности и соответствия конкретной цели.

3 Основные положения

3.1 Настоящий стандарт по скрининговым испытаниям можно использовать для получения предварительных данных о возможном воздействии химических веществ на размножение и/или онтогенетическое развитие и на ранние стадии жизни путем оценки токсикологических свойств известных либо вызывающих опасения химических веществ. Его также можно использовать как часть набора первоначальных скрининговых исследований химических веществ, для которых токсикологические данные ограничены или отсутствуют, исследования по определению уровня доз для более широкого изучения репродуктивной/онтогенетической токсичности или других обоснованных целей. При проведении исследования и оценке безопасности следует руководствоваться принципами и рекомендациями по распознаванию, оценке и использованию клинических признаков в качестве гуманных конечных точек для подопытных животных[1)].

3.2 Метод по настоящему стандарту не дает полной информации по всем аспектам репродуктивности и развития. Стандарт предлагает только ограниченные средства для обнаружения постнатальных проявлений пренатального воздействия. В связи с относительно небольшим числом животных в подопытных группах, избирательностью конечных точек и короткой продолжительностью исследования данный метод не позволяет предоставить достоверных доказательств отсутствия эффектов. Более того, в отсутствие данных других испытаний по репродуктивной/онтогенетической токсичности положительные результаты полезны для предварительной оценки опасности и помогают принятию решений о необходимости и длительности проведения дополнительного исследования.

3.3 Результаты, полученные с использованием параметров, связанных с эндокринной системой, следует рассматривать в контексте «Концептуальной основы ОЭСР для испытания и оценки химических веществ, разрушающих эндокринную систему»[2)]. В этой концептуальной основе пересмотренная редакция настоящего стандарта включена в 4-й уровень в качестве испытания *in vivo*, обеспечивающего данные о неблагоприятных воздействиях на соответствующие конечные точки для эндокринной системы. Однако сам по себе эндокринный сигнал не может считаться достаточным доказательством того, что исследуемое химическое вещество нарушает работу эндокринной системы.

3.4 В настоящем стандарте предусмотрено пероральное введение исследуемого химического вещества. При использовании другого способа введения может потребоваться модификация метода.

3.5 Перед использованием настоящего стандарта для смеси веществ с целью получения данных в целях регулирования следует рассмотреть вопрос о том, может ли испытание дать адекватные результаты для этой цели. Такие соображения не нужны, когда существует обязательное требование для испытания смеси.

4 Принцип метода испытания

4.1 Исследуемое химическое вещество вводят градуированными дозами нескольким группам самцов и самок. Самцам вводят дозу не менее четырех недель, вплоть до дня запланированного умерщвления (включая не менее двух недель до спаривания, время спаривания и приблизительно

[1)] См. [5].

[2)] См. [6].

две недели после спаривания). Ввиду ограниченного периода дозирования самцов перед спариванием фертильность может быть не особенно чувствительным показателем тестикулярной токсичности, поэтому обязательным является подробное гистологическое исследование яичек. Сочетание двухнедельного периода дозирования перед спариванием, последующих наблюдений за спариванием/фертильностью с общим периодом введения доз не менее четырех недель (с последующей подробной гистологией семенников у самцов) считают достаточным для обнаружения большинства эффектов на фертильность и сперматогенез самцов.

4.2 Самки получают дозы на протяжении всего испытания. Сюда включают две недели перед спариванием (с целью охвата не менее двух полных эстральных циклов), переменное время до зачатия, период беременности и не менее 13 дней после родов, вплоть до дня запланированного умерщвления.

4.3 Продолжительность испытания после акклиматизации и оценки эстрального цикла перед введением дозы зависит от состояния самки и составляет приблизительно 63 дня (не менее 14 дней до спаривания, 14 дней спаривания, 22 дня беременности и 13 дней лактации).

4.4 В период введения вещества животных каждый день тщательно обследуют на наличие признаков токсичности. Животных, которые погибли или были умерщвлены в ходе испытания, подвергают аутопсии. По завершении испытания выживших животных умерщвляют и подвергают аутопсии.

5 Описание метода

5.1 Выбор видов животных

Настоящий стандарт предназначен для проведения испытаний на крысах. При использовании других видов животных необходимо подробное обоснование. В международной программе валидации для выявления эндокринных нарушений по нормативному документу[1)] крыса была единственным использованным видом. Линии животных с низкой плодовитостью или хорошо известной высокой частотой дефектов развития не используют. Используют здоровых, не спаривавшихся и не подвергавшихся ранее экспериментальным процедурам животных. Подопытные животные должны быть охарактеризованы по виду, полу, весу и возрасту. В начале испытания разница в массе тела подопытных животных должна быть минимальной и не превышать 20 % средней массы тела животных каждого пола. Если испытание проводят в качестве предварительного исследования перед долгосрочным испытанием или для исследования полного поколения, в обоих исследованиях предпочтительно использовать животных одной линии из одного источника.

5.2 Условия содержания и кормления

5.2.1 Все процедуры должны соответствовать стандартам ухода за лабораторными животными. Температура в помещении с подопытными животными должна быть (22 ± 3) °С. Относительная влажность должна быть не менее 30 % и не превышать 70 %, за исключением времени уборки помещения, оптимальная влажность составляет от 50 % до 60 %. Освещение должно быть искусственным с чередованием периодов света (12 ч) и темноты (12 ч). Для кормления можно использовать обычные лабораторные рационы с неограниченной подачей питьевой воды. На выбор пищи может влиять необходимость добавления к ней исследуемого вещества, если введение осуществляют таким способом.

5.2.2 Животных содержат в клетках небольшими группами одного пола, и они могут быть размещены индивидуально, если это научно обосновано. При групповом содержании в одну клетку помещают не более пяти животных. Спаривание проводят в клетках, подходящих для этой цели. Беременных самок содержат в клетках индивидуально и обеспечивают их материалами для создания гнезда. Кормящих самок содержат в клетках индивидуально со своим потомством.

5.2.3 Регулярно проводят анализ корма на наличие загрязнений. Образец пищи сохраняют до завершения отчета.

5.3 Подготовка животных

Молодых, здоровых, половозрелых животных случайным образом распределяют на контрольную и подопытную группы. Клетки размещают таким образом, чтобы свести к минимуму возможное влияние их размещения. Перед началом испытания каждому животному присваивают уникальный идентификационный номер и содержат в клетках не менее 5 дней для акклиматизации к лабораторным условиям.

[1)] Действует ГОСТ 32641—2014 «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Определение токсичности при повторном/многократном пероральном поступлении вещества на грызунах. 28-дневный тест».

5.4 Подготовка доз

5.4.1 Исследуемое химическое вещество рекомендуется вводить перорально, если другой путь введения не считается более подходящим. Если выбран пероральный путь, исследуемое химическое вещество обычно вводят принудительно через зонд, однако в качестве альтернативного варианта исследуемое химическое вещество можно вводить с пищей или питьевой водой.

5.4.2 При необходимости исследуемое химическое вещество растворяют или суспендируют в подходящем носителе (растворителе). Рекомендуется в первую очередь использовать водные растворы/суспензии, затем раствор/эмульсию в масле (например, в кукурузном масле) и потом — растворы в других носителях. Для носителей (кроме воды) должны быть известны токсические характеристики. Следует определить стабильность и гомогенность исследуемого химического вещества в носителе.

6 Проведение испытания

6.1 Число и пол животных

В начале испытания каждая группа должна состоять не менее чем из 10 самцов и 12—13 самок. Перед воздействием оценивают эстральный цикл самок. Животных, не имеющих типичных четырех-, пятидневных циклов, не включают в испытание, поэтому для получения групп из 10 самок рекомендуется иметь дополнительное число животных. За исключением случаев выраженных токсических эффектов, предполагают, что это обеспечит получение не менее восьми беременных самок в группе, что обычно является минимально приемлемым числом в группе. Целью является получение достаточного числа беременностей и потомства для обеспечения значимой оценки потенциальной возможности исследуемого химического вещества воздействовать на фертильность, беременность, поведение матери и детеныша, а также на рост и развитие потомства (обозначают F1) с момента зачатия до 13-го дня после родов.

6.2 Дозировка

6.2.1 Как правило, используют не менее трех подопытных групп и контрольную группу. Уровни доз могут быть основаны на данных исследований острой токсичности или на результатах исследований повторных доз. За исключением введения исследуемого химического вещества, с животными контрольной группы обращаются так же, как с животными подопытной группы. Если для введения исследуемого химического вещества используют носитель, контрольная группа должна получать его в максимально используемом объеме.

6.2.2 Уровни доз следует выбирать с учетом любых имеющихся данных о токсичности и токсикокинетике исследуемого вещества. Следует также учитывать различия в чувствительности между беременными и небеременными животными. Максимальный уровень дозы выбирают с целью вызвать токсические эффекты, а не смерть или мучительные страдания. После этого выбирают нисходящую последовательность уровней дозы, чтобы продемонстрировать любой связанный с дозой ответ и отсутствие наблюдаемых неблагоприятных эффектов (NOAEL) при самом низком уровне дозы. Двух-, четырехкратные интервалы оптимальны для установления уровней нисходящей дозы, и часто предпочтительно добавление четвертой подопытной группы, чем использование очень больших интервалов (например, более чем в 10 раз) между дозами.

6.2.3 При наличии наблюдаемой общей токсичности (например, снижения массы тела, воздействия на печень, сердце, легкие или почки и т. д.) или других изменений, которые могут не быть токсическими реакциями (например, снижение потребления пищи, увеличение печени), наблюдаемое влияние на чувствительные конечные точки эндокринной системы следует интерпретировать с осторожностью.

6.3 Испытание предельной дозы

Если при пероральном введении одного уровня дозы не менее 1000 мг/кг массы тела в день или при потреблении эквивалентного процентного содержания вещества с пищей или питьевой водой (с использованием процедур, описанных для этого испытания) не наблюдают заметных токсических эффектов и на основании данных о структурно родственных веществах токсичность не ожидается, то проведение полного испытания с использованием нескольких уровней доз может не считаться необходимым. Испытание предельной дозы применяют исключительно в тех случаях, когда воздействие на человека указывает на необходимость использования более высокого уровня пероральной дозы. При других спо-

собах воздействия, таких как ингаляционный или нанесение на кожу, физико-химические свойства исследуемых веществ часто являются основными в определении максимально возможной концентрации.

6.4 Введение доз

6.4.1 Животным вводят исследуемое химическое вещество ежедневно в течение 7 дней в неделю. Когда исследуемое химическое вещество вводят животным принудительно, это должно быть сделано одной дозой с использованием желудочного зонда или подходящей интубационной канюли. Максимальный объем жидкости, который можно вводить за один раз, зависит от размера подопытного животного. Объем не должен превышать 1 $см^3$/100 г массы тела животного, при введении водных растворов можно использовать 2 $см^3$/100 г массы тела. Изменение объема вводимого вещества следует свести к минимуму, за исключением химических веществ, вызывающих раздражение или разъедание, которые обычно проявляют более выраженный эффект при более высоких концентрациях. Для обеспечения постоянного объема вводимого вещества при всех уровнях дозы регулируют концентрацию.

6.4.2 При введении веществ с пищей или питьевой водой важно, чтобы количество вводимого исследуемого вещества не нарушало нормального пищевого или водного баланса. При введении исследуемого вещества с пищей можно использовать постоянную концентрацию в пище (мг/кг или ppm) или постоянный уровень дозы на массу тела животного, использование альтернативного способа должно быть обосновано. При принудительном введении вещества дозу вводят ежедневно в одно и то же время и корректируют не менее одного раза в неделю для поддержания постоянного уровня дозы по отношению к массе тела животного.

6.5 Схема исследования

6.5.1 Введение доз животным обоих полов начинают не менее чем за две недели до спаривания, после акклиматизации не менее 5 дней и проверки эстрального цикла у самок (в течение двух недель перед введением вещества). Исследование планируют таким образом, чтобы оценка эстрального цикла начиналась вскоре после достижения животными полной половой зрелости, которая может незначительно отличаться для разных линий крыс в разных лабораториях, например для крыс линии Спраг Доули (Sprague Dawley) — 10 недель, для крыс линии Вистар (Wistar) — приблизительно 12 недель. Самок с потомством умерщвляют на 13-й день после родов или вскоре после этого. День родов (когда роды завершены) обозначают как 0-й день после родов. Самок, у которых отсутствуют признаки спаривания (беременности), умерщвляют через 24—26 дней после последнего дня спаривания. В период спаривания продолжают введение доз животным обоих полов. Самцам продолжают введение доз после спаривания до достижения минимального общего периода введения доз — 28 дней. Затем их умерщвляют или (в качестве альтернативы) оставляют и продолжают введение доз для возможности проведения второго спаривания, если это считают целесообразным.

6.5.2 Ежедневное введение доз беременным самкам продолжают всю беременность и не менее чем до 13-го дня после родов включительно или за день до умерщвления. При проведении испытаний с применением ингаляционного воздействия или нанесения на кожу дозировку исследуемого химического вещества продолжают до 19-го дня беременности включительно и возобновляют максимально быстро — не позднее 4-го дня после родов (PND 4).

6.5.3 Схема проведения испытаний приведена в приложении А.

6.6 Процедура спаривания

Обычно при проведении испытания используют спаривание 1:1 (один самец и одна самка). Исключения возникают в случае незапланированной смерти самцов. Самка находится с одним и тем же самцом, пока не будут обнаружены признаки спаривания или в течение двух недель. Каждое утро самок обследуют на наличие спермы или вагинальной пробки. Днем беременности «0» считают день, в который подтверждается спаривание (обнаружена вагинальная пробка или сперма). В случае неудачного спаривания можно рассмотреть вопрос о повторном спаривании самок с проверенными самцами той же группы.

6.7 Размер помета

6.7.1 На 4-й день после родов (PND 4) размер каждого помета можно скорректировать путем удаления случайным отбором лишних детенышей, чтобы получить, по возможности, по четыре или пять детенышей каждого пола в помете, в зависимости от обычного размера помета в используемой линии

крыс. У двух лишних детенышей берут образцы крови, объединяют и используют для определения уровня Т4 в сыворотке. Выборочное удаление детенышей, например на основе массы тела или аногенитального расстояния (AGD), не используют. Если число детенышей, самцов или самок, не позволяет получить четыре или пять детенышей каждого пола на помет, приемлема частичная корректировка (например, шесть детенышей-самцов и четыре детеныша-самки). Детенышей не удаляют, если размер помета ниже целевого значения (8 или 10 детенышей в помете). Если имеется только один лишний детеныш, то только одного детеныша удаляют и используют для сбора крови и оценки уровня гормонов щитовидной железы (Т4) в сыворотке.

6.7.2 Если размер помета не корректируют, на 4-й день после рождения умерщвляют двух детенышей из помета и отбирают образцы крови для определения содержания гормонов щитовидной железы в сыворотке крови. Желательно, чтобы оба детеныша из помета были детенышами-самками, чтобы зарезервировать детенышей-самцов для оценки удержания сосков, за исключением случая, когда удаление этих детенышей не оставляет детенышей-самок для оценки при завершении испытания. Не удаляют ни одного детеныша, если в помете 8 или 10 детенышей (в зависимости от обычного размера помета используемой линии крыс). Если имеется только один детеныш сверх нормального размера помета, то только одного детеныша удаляют и используют для сбора крови и оценки уровня Т4 в сыворотке.

6.8 Прижизненные наблюдения

6.8.1 Клинические наблюдения

В течение всего периода испытания проводят общее клиническое наблюдение не менее одного раза в день и чаще — при обнаружении признаков токсичности. Наблюдения проводят ежедневно, предпочтительно в одно и то же время, учитывая пиковый период предполагаемых эффектов после введения дозы. Фиксируют соответствующие изменения поведения, признаки трудных или продолжительных родов и все другие проявления токсичности, включая летальный исход. Записи должны включать время появления, степень и продолжительность признаков токсичности.

6.8.2 Масса тела и потребление пищи и воды

6.8.2.1 Самцов и самок взвешивают в первый день введения дозы и далее не менее одного раза в неделю и по окончании испытания. Во время беременности самок взвешивают в 0-й, 7-й, 14-й и 20-й дни, в течение 24 ч после родов (0-й день или 1-й день после родов), на 4-й и 13-й дни после родов. Все наблюдения фиксируют индивидуально для каждого взрослого животного.

6.8.2.2 Во время периодов перед спариванием, беременности и кормления не менее одного раза в неделю измеряют потребление пищи. Измерение потребления пищи в период спаривания необязательно. При введении исследуемого вещества с питьевой водой в эти периоды измеряют потребление воды.

6.8.3 Эстральные циклы

Эстральные циклы контролируют перед отбором самок для испытаний. Используют только самок с регулярной цикличностью (см. 6.1). Ежедневно проверяют мазки влагалища с начала периода воздействия до появления признаков спаривания. При опасениях, что острые стрессовые эффекты, вызванные началом введения доз, могут изменить эстральные циклы, лаборатории могут подвергать подопытных животных воздействию исследуемого вещества в течение двух недель и ежедневно собирать вагинальные мазки для мониторинга эстрального цикла перед спариванием, с продолжение мониторинга в период спаривания до появления признаков спаривания. При получении клеток влагалища/шейки матки следует соблюдать аккуратность для предотвращения нарушений слизистой оболочки, которые могут спровоцировать псевдобеременность[1)].

6.8.4 Параметры потомства

6.8.4.1 Срок беременности фиксируют и вычисляют с 0-го дня беременности. Каждый помет должен быть исследован максимально быстро после родов, чтобы определить число и пол детенышей, число случаев мертворождений, живорождений и рант (детеныши, которые значительно меньше, чем детеныши соответствующих контрольных групп), а также наличие серьезных патологий.

6.8.4.2 Живых детенышей подсчитывают и определяют их пол, а приплод — взвешивают в течение 24 ч после родов (0-й день или 1-й день после родов) и как минимум на 4-й и 13-й день после родов. В дополнение к наблюдениям, приведенным в 6.8.1, регистрируют любое аномальное поведение потомства.

[1)] См. [7], [8].

6.8.4.3 Измеряют AGD у каждого детеныша в один и тот же день после рождения между PND 0 и PND 4. Массу тела определяют в день измерения AGD, которое нормализуют по массе тела детеныша, предпочтительно по кубическому корню из массы тела[1]. Число сосков/ареолов у детенышей-самцов вычисляют в 12-й или 13-й PND[2].

6.9 Клиническая биохимия

6.9.1 Пробы крови отбирают из установленного места по следующему плану:

- не менее двух детенышей из помета на 4-й день после рождения, если позволяет число детенышей (см. 6.7.1 и 6.7.2);
- от всех самок и не менее чем от двух детенышей из помета на 13-й день при завершении испытания и
- от всех взрослых самцов при завершении испытания.

Все образцы крови хранят в соответствующих условиях. В образцах крови 13-дневных детенышей и взрослых самцов оценивают уровни гормонов щитовидной железы (Т4) в сыворотке крови. При необходимости проводят дальнейшую оценку Т4 в образцах крови самок и четырехдневных детенышей. Факультативно могут быть измерены другие гормоны. Кровь детенышей одного помета может быть объединена для анализа гормонов щитовидной железы. Гормоны щитовидной железы (Т4 и TSH) предпочтительно определяют как «общие».

6.9.2 На изменчивость и абсолютные концентрации определения гормонов влияют следующие факторы:

- время умерщвления из-за суточных колебаний концентрации гормонов;
- метод умерщвления для предотвращения чрезмерного стресса для животных, который может повлиять на концентрацию гормонов;
- тест-системы для определения гормона, которые могут отличаться по своим стандартным кривым.

6.9.3 Образцы плазмы, специально предназначенные для определения гормонов, должны быть получены в аналогичное время суток. Численные значения, полученные при анализе содержания гормонов, отличаются в зависимости от разных коммерческих тест-систем.

6.10 Патология

6.10.1 Общая некропсия

6.10.1.1 После умерщвления или гибели во время исследования взрослых животных обследуют макроскопически на наличие аномальных или патологических изменений. Особое внимание уделяют органам репродуктивной системы. Фиксируют число мест имплантации. Утром в день вскрытия исследуют мазки влагалища для определения стадии эстрального цикла, обеспечивающие корреляцию с гистопатологией яичников.

6.10.1.2 У всех взрослых самцов должны быть соответствующим образом обрезаны от любой прилипшей ткани яички и придатки яичек, а также простаты и семенные пузырьки с коагулирующими железами в целом и взвешены во влажном состоянии максимально быстро после вскрытия, не допуская высыхания. Кроме того, для дополнительного измерения массы органов могут быть включены: мышечный комплекс поднимающей ани (levator ani), бульбокавернозный мышечный комплекс (bulbocavernosus muscle complex), железы Купера и головки полового члена у самцов и парные яичники (масса во влажном состоянии) и матка (включая шейку матки) у самок, массы этих органов должны быть получены максимально быстро после вскрытия.

6.10.1.3 Погибших детенышей и детенышей, умерщвленных на 13-й день после родов или вскоре после этого, тщательно осматривают снаружи на наличие серьезных внешних патологий. Особое внимание уделяют наружным репродуктивным органам, которые обследуют на наличие признаков нарушения развития. На 13-й день сохраняют щитовидную железу от одного детеныша-самца и одного детеныша-самки из помета.

6.10.1.4 Сохраняют яичники, яички, добавочные половые железы (матку и шейку матки, придатки яичка, предстательную железу, семенные пузырьки и свертывающие железы), щитовидную железу и все органы всех взрослых животных с макроскопическими поражениями. Для рутинного обследования яичек и придатков яичек не рекомендуется фиксация формалином. Для сохранения этих тканей при-

[1] См. [9].

[2] См. [10].

емлемым является использование фиксатора Буэна или модифицированного фиксатора Дэвидсона[1]. Для обеспечения быстрого проникновения фиксатора в белковую оболочку органа можно аккуратно и неглубоко сделать прокол иглой на обоих полюсах.

6.10.2 Гистопатология

Проводят подробное гистологическое исследование яичников, яичек и придатков яичек (уделяя особое внимание этапам сперматогенеза и гистопатологии интерстициальной ткани яичка) животных группы с самой высокой дозой и контрольной группы. При необходимости могут быть исследованы другие сохраненные органы, включая щитовидную железу детенышей и взрослых животных. Массу щитовидной железы можно определить после фиксации. Иссечение проводят очень осторожно и только после фиксации, чтобы избежать повреждения ткани. Повреждение ткани может поставить под угрозу гистопатологический анализ. Если наблюдают изменения в группе с самой высокой дозой, обследованию подвергают животных других дозовых групп. Подробная дополнительная информация по препарированию, фиксации, изготовлению срезов и гистопатологии эндокринных тканей приведена в нормативном документе[1].

7 Данные и отчет

7.1 Данные

7.1.1 Данные по каждому животному должны быть предоставлены отдельно. Дополнительно все данные должны быть сведены в табличную форму, отражающую для каждой подопытной группы: число животных на начало испытания; число животных, погибших во время испытания или умерщвленных по гуманным соображениям (и время смерти или гуманного умерщвления); число животных, способных к размножению; число беременных самок; число животных с признаками токсичности; описание наблюдаемых признаков токсичности, включая время начала, продолжительность и тяжесть любых проявлений токсичности; типы гистопатологических изменений и все соответствующие данные о помете. Рекомендуемая табличная форма отчета для оценки воздействия на репродуктивность/онтогенетическое развитие приведена в приложении В.

7.1.2 Из-за ограниченных масштабов исследования статистический анализ в форме испытаний на «достоверность» для многих конечных точек имеет ограниченную ценность, особенно для репродуктивных конечных точек. При использовании статистического анализа выбранный метод должен соответствовать распределению исследуемой переменной и должен быть выбран до начала исследования. Статистический анализ AGD и удержания сосков должен быть основан на данных отдельных детенышей с учетом влияния помета. При необходимости единицей анализа является помет. Статистический анализ массы тела детеныша должен основываться на индивидуальных данных детенышей с учетом размера помета. Из-за небольшого размера группы использование исторических контрольных данных (например, для размера помета), при наличии, также может быть полезным в качестве вспомогательного средства для интерпретации результатов испытания.

7.2 Оценка результатов

7.2.1 Результаты настоящего испытания токсичности следует оценивать с точки зрения наблюдаемых эффектов, данных некропсии и микроскопического исследования. Оценка будет включать зависимость между дозой исследуемого химического вещества и наличием или отсутствием, частотой и серьезностью нарушений, включая макроскопические поражения, выявление органов-мишеней, бесплодие, клинические патологии, влияние на репродуктивность и характеристики помета, изменение массы тела, влияние на смертность и любые другие токсические эффекты.

7.2.2 В связи с коротким периодом проведения испытаний по оценке воздействия вещества на репродуктивность самцов наряду с данными о фертильности самцов следует учитывать результаты гистопатологии яичек и придатков яичек. При интерпретации результатов исследования может помочь использование исторических контрольных данных о репродуктивности/онтогенезе (например, размере помета, AGD, удержании сосков, уровнях Т4 в сыворотке), при наличии.

7.2.3 Для контроля качества рекомендуется собирать данные исторического контроля и вычислять коэффициенты вариации для численных данных, особенно для параметров, связанных с обнару-

[1] См. [11].

жением эндокринных нарушений. Эти данные могут быть использованы для сравнения результатов при оценке реальных исследований.

7.3 Отчет об испытании

Отчет об испытании должен содержать следующую информацию:

7.3.1 Исследуемое химическое вещество:

- источник, номер партии, предельная дата использования (при наличии);
- стабильность исследуемого химического вещества, если известна.

7.3.2 Однокомпонентное вещество:

- физические свойства, растворимость в воде и соответствующие дополнительные физико-химические свойства;
- идентификация химического вещества, например наименование по IUPAC или CAS, номер CAS, код SMILES или InChI, структурная формула, чистота, идентификация химических примесей (при необходимости и практической возможности) и т. д.

7.3.3 Многокомпонентное вещество, UVBC и смеси:

- характеризуют, по возможности, идентификацией химических веществ (см. выше), количественным содержанием и соответствующими физико-химическими свойствами компонентов.

7.3.4 Носитель (растворитель) (при необходимости):

- обоснование выбора носителя, кроме воды.

7.3.5 Подопытные животные:

- используемый вид/линия;
- число, возраст и пол животных;
- происхождение, условия содержания, питание и т. д.;
- индивидуальная масса животных в начале испытания;
- обоснование вида, если это не крысы.

7.3.6 Условия испытаний:

- обоснование выбора уровня дозы;
- подробная информация о составе исследуемого химического вещества/подготовке пищи, достигнутых концентрациях, стабильности и однородности препарата;
- подробности введения исследуемого химического вещества;

пересчет концентрации химического вещества в пище/питьевой воде (ppm) в фактическую дозу (мг/кг массы тела животного в сутки), при использовании;

- подробные данные о качестве пищи и воды;
- подробное описание процедуры рандомизации для выбора детенышей при отборе, если отбраковывали.

7.3.7 Результаты:

- масса тела/изменения массы тела;
- потребление пищи и потребление воды (при наличии);
- данные о токсической реакции в зависимости от пола и дозы, включая фертильность, беременность и любые другие проявления токсичности;
- длительность беременности;
- токсическое или иное влияние на репродуктивную функцию, потомство, послеродовое развитие и т. д.;
- характер, серьезность и продолжительность наблюдаемых клинических результатов (независимо от обратимости или необратимости);
- число взрослых самок с нормальным или аномальным эстральными циклами и продолжительность цикла;
- число живорожденных и постимплантационные потери;
- данные о массе тела детеныша;
- AGD у всех детенышей (и масса тела в день измерения AGD);
- удержание сосков у детенышей-самцов;
- уровни гормонов щитовидной железы у детенышей на 13-й день и у взрослых самцов (и у самок и детенышей на 4-й день, если измерены);
- число детенышей с видимыми невооруженным глазом патологиями, общая оценка наружных половых органов, число малорослых детенышей;

- время гибели во время испытания или умерщвления животных, доживших до его окончания;
- число имплантаций, размер помета и масса помета на момент регистрации;
- масса тела при умерщвлении и данные о массе органа для родительских особей;
- данные аутопсии;
- подробное описание результатов гистопатологии;
- данные об абсорбции (при наличии);
- статистическая обработка результатов (при необходимости).

7.3.8 Обсуждение результатов.

7.3.9 Выводы.

7.4 Интерпретация результатов

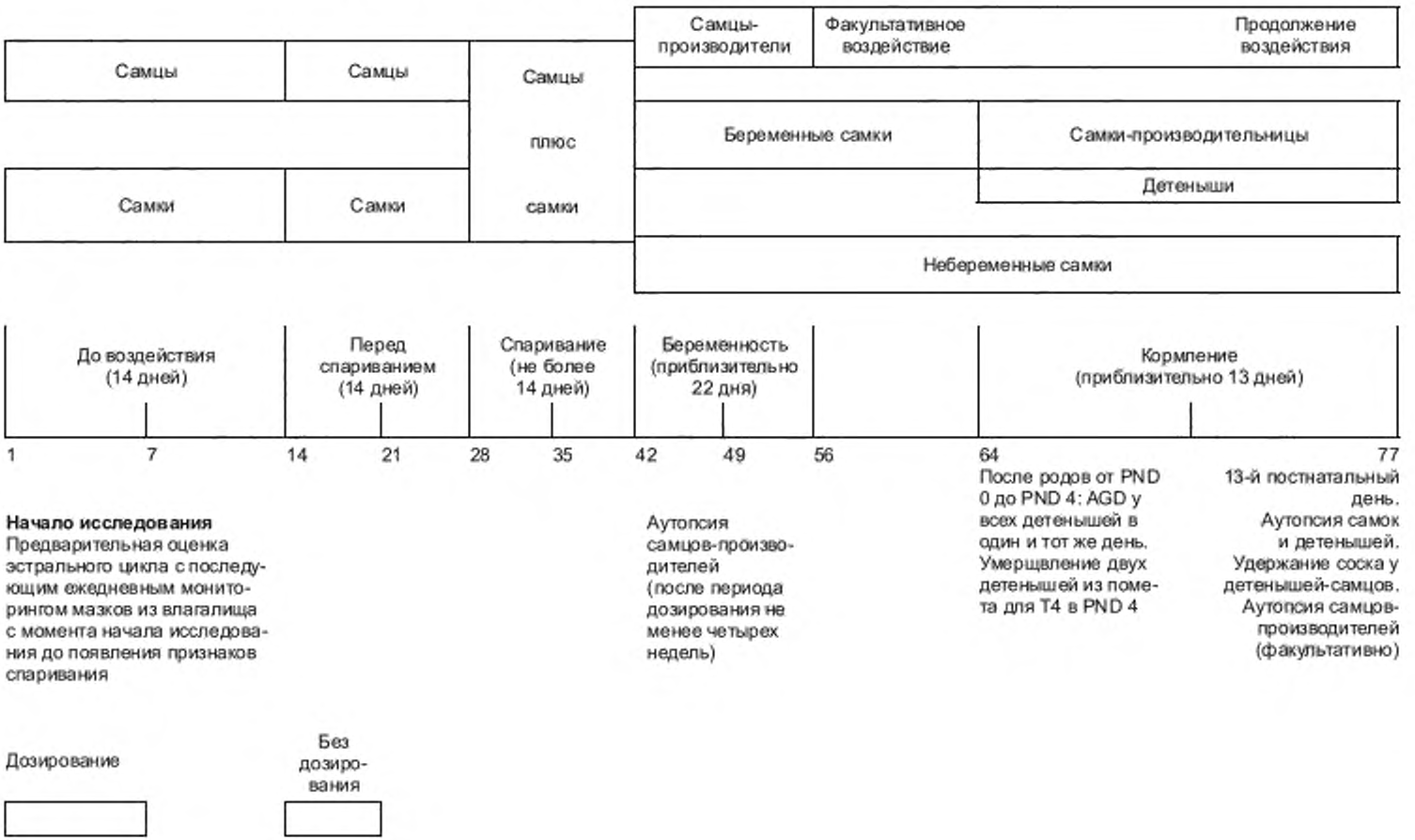
Исследование предусматривает оценку репродуктивной/онтогенетической токсичности, вызванной введением повторных доз (см. 3.1 и 3.2). Это может служить указанием на необходимость проведения дальнейших исследований и являться руководством при планировании последующих исследований. Подробная интерпретация результатов испытаний репродуктивности и онтогенеза приведена в нормативном документе[1)]. Информация о подготовке и оценке органов эндокринной системы и мазков влагалища приведена в нормативном документе[2)].

[1)] См. [12].

[2)] См. [11].

Приложение А
(обязательное)

Схема испытания на основе полного 14-дневного периода спаривания



Приложение В
(справочное)

Форма отчета для оценки воздействия

Таблица В.1 — Форма отчета для оценки воздействия на репродуктивность/онтогенетическое развитие

Наблюдаемый параметр	Уровень дозы (единицы измерения)				
	0 (контроль)				
Число пар в начале испытания, N*					
Эстральный цикл (средняя продолжительность и частота нерегулярных циклов)					
Число самок с признаками спаривания, N*					
Дни зачатия с 1-го по 5-й, число самок, N*					
Дни зачатия с 6-го по **, число самок, N*					
Число самок с беременностью менее или равной 21 дню, N*					
Число самок с беременностью 22 дня, N*					
Число самок с беременностью, равной или более 23 дней, N*					
Число самок-производительниц с живорожденными детенышами, N*					
Число самок-производительниц с живыми детенышами на четвертый день постнатального периода (pp), N*					
Число имплантов на самку-производительницу (среднее значение)					
Число живых детенышей на самку-производительницу при рождении (среднее значение)					
Число живых детенышей на самку-производительницу на 4-й день (среднее значение)					
Соотношение полов детенышей (самцы/самки) при рождении (среднее значение)					
Соотношение полов детенышей (самцы/самки) на 4-й день (среднее значение)					
Масса помета при рождении (среднее значение)					
Масса помета на 4-й день (среднее значение)					
Масса детеныша при рождении (среднее значение)					
Масса детеныша во время измерения AGD (средние значения для самцов и средние значения для самок)					
AGD детеныша в постнатальный день, 4-й день (средние значения для самцов, средние значения для самок, записать PND)					
Масса детеныша на 4-й день (среднее значение)					
Удержание сосков у детенышей самцов на 13-й день (среднее значение)					
Масса детеныша на 13-й день (среднее значение)					
Детеныши с патологиями					
Число самок-производительниц с детенышами без патологий					

Окончание таблицы В.1

Наблюдаемый параметр	Уровень дозы (единицы измерения)				
	0 (контроль)				
Число самок-производительниц с одним детенышем с патологиями					
Число самок-производительниц с двумя или более детенышами с патологиями					
Потеря детенышей					
Пренатальные/постимплантационные потери (имплантация минус живорожденные)					
Число самок без потерь имплантации					
Число самок с потерей одной имплантации					
Число самок с потерей двух имплантаций					
Число самок с потерей трех или более имплантаций					
Постнатальные потери (живорожденные детеныши минус живые детеныши на 13-й постнатальный день)					
Число самок без потерь детенышей					
Число самок с потерей одного детеныша					
Число самок с потерей двух детенышей					
Число самок с потерей трех или более детенышей					

N* — численное значение.
** — последний день периода спаривания.

Приложение ДА
(справочное)

Сопоставление структуры настоящего стандарта со структурой примененного в нем международного документа

Таблица ДА.1

Структура настоящего стандарта	Структура международного документа OECD Test № 421:2016
Введение (1—4)	Введение 1 2 3 4
1 Область применения	
2 Термины и определения (приложение 1)	
3 Основные положения (5—10) 3.1 3.2 3.3 3.4 3.5	Основные положения 5 6 7 8 9 10
4 Принцип метода испытания (11—14) 4.1 4.2 4.3 4.4	Принцип метода испытания 11 12 13 14
5 Описание метода (15—21) 5.1 Выбор видов животных 5.2 Условия содержания и кормления 5.2.1 5.2.2 5.2.3 5.3 Подготовка животных 5.4 Подготовка доз 5.4.1 5.4.2	Описание метода Выбор видов животных 15 Условия содержания и кормления 16 17 18 Подготовка животных 19 Подготовка доз 20 21
6 Проведение испытания (22—49) 6.1 Число и пол животных 6.2 Дозировка 6.2.1 6.2.2 6.2.3 6.3 Испытание предельной дозы 6.4 Введение доз 6.4.1 6.4.2 6.5 Схема исследования 6.5.1 6.5.2 6.5.3	Проведение испытания Число и пол животных 22 Дозировка 23 24 25 Испытание предельной дозы 26 Введение доз 27 28 Схема исследования 29 30 31

Продолжение таблицы ДА.1

Структура настоящего стандарта	Структура международного документа OECD Test № 421:2016
6.6 Процедура спаривания	Процедура спаривания 32
6.7 Размер помета 6.7.1 6.7.2	Размер помета 33 34
6.8 Прижизненные наблюдения 6.8.1 Клинические наблюдения	Прижизненные наблюдения Клинические наблюдения 35
6.8.2 Масса тела и потребление пищи и воды 6.8.2.1 6.8.2.2	Масса тела и потребление пищи и воды 36 37
6.8.3 Эстральные циклы	Эстральные циклы 38
6.8.4 Параметры потомства 6.8.4.1 6.8.4.2 6.8.4.3	Параметры потомства 39 40 41
6.9 Клиническая биохимия 6.9.1 6.9.2 6.9.3	Клиническая биохимия 42 43 44
6.10 Патология 6.10.1 Общая некропсия 6.10.1.1 6.10.1.2 6.10.1.3 6.10.1.4 6.10.2 Гистопатология	Патология Общая некропсия 45 46 47 48 Гистопатология 49
7 Данные и отчет (50—56) 7.1 Данные 7.1.1 7.1.2 7.2 Оценка результатов 7.2.1 7.2.2 7.2.3 7.3 Отчет об испытании 7.3.1 7.3.2 7.3.3 7.3.4 7.3.5 7.3.6 7.3.7 7.3.8 7.3.9 7.4 Интерпретация результатов	Данные и отчет Данные 50 51 Оценка результатов 52 53 54 Отчет об испытании 55 Интерпретация результатов 56
*	Библиография
**	Приложение 1 Термины и определения
Приложение А Схема испытания на основе полного 14-дневного периода спаривания	Приложение 2 Схема испытания на основе полного 14-дневного периода спаривания и форма отчета
Приложение В Форма отчета для оценки воздействия	

Окончание таблицы ДА.1

Структура настоящего стандарта	Структура международного документа OECD Test № 421:2016
Приложение ДА Сопоставление структуры настоящего стандарта со структурой примененного в нем международного документа	
Библиография	

* Библиография размещена в конце настоящего стандарта.

** Приложение 1 размещено в разделе 2 настоящего стандарта.

Примечание — После заголовков разделов настоящего стандарта приведены в скобках номера аналогичных им параграфов международного документа.

Библиография

[1] OECD (1990). Room Document № 1 for the 14th Joint Meeting of the Chemicals Group and Management Committee. Available upon request at Organisation for Economic and Cooperation and Development, Paris

[2 OECD (1992). Chairman's Report of the ad hoc Expert Meeting on Reproductive Toxicity Screening Methods, Tokyo, 27th—29th October, 1992. Available Upon Request at Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris

[3] OECD (1998). Report of the First Meeting of the OECD Endocrine Disrupter Testing and Assessment (EDTA) Task Force, 10th—11th March 1998. Available Upon Request at Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris

[4] OECD (2015). Feasibility Study for Minor Enhancements of TG 421/422 with ED Relevant Endpoints. Environment, Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment (№ 217), Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris

[5] OECD (2000). Guidance Document on the Recognition, Assessment, and Use of Clinical Signs as Humane Endpoints for Experimental Animals Used in Safety Evaluations. Series on Testing and Assessment, (No. 19), Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris

[6] OECD (2011). Guidance Document on Standardised Test Guidelines for Evaluating Chemicals for Endocrine Disruption. Environment, Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment (№ 150), Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris

[7] Goldman, J.M., Murr A.S., Buckalew A.R., Ferrell J.M. and Cooper R.L. (2007). The Rodent Estrous Cycle: Characterization of Vaginal Cytology and its Utility in Toxicological Studies, Birth Defects Research, Part B, 80 (2), 84—97

[8] Sadleir R.M.F.S (1979). Cycles and Seasons, in Auston C.R. and Short R.V. (eds.), Reproduction in Mammals: I. Germ Cells and Fertilization, Cambridge, New York

[9] Gallavan R.H. Jr , Holson J.F., Stump D.G., Knapp J.F. and Reynolds V.L. (1999). Interpreting the Toxicologic Significance of Alterations in Anogenital Distance: Potential for Confounding Effects of Progeny Body Weights, Reproductive Toxicology, 13, 383—390

[10] OECD (2013). Guidance Document in Support of the Test Guideline on the Extended One Generation Reproductive Toxicity Study. Environment, Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment (№ 151), Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris

[11] OECD (2009). Guidance Document for Histologic Evaluation of Endocrine and Reproductive Tests in Rodents. Environment, Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment (№ 106), Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris

[12] OECD (2008). Guidance Document on Mammalian Reproductive Toxicity Testing and Assessment. Environment, Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment (№ 43), Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris

УДК 615.038/615.012/615.014/615.2:006.354 МКС 75.080
11.020
11.120.01 MOD

Ключевые слова: методы испытания, воздействие химической продукции на организм человека, оценка репродуктивной/онтогенетической токсичности, скрининговый метод

БЗ 11—2020/257

Редактор *Г.Н. Симонова*
Технический редактор *И.Е. Черепкова*
Корректор *Л.С. Лысенко*
Компьютерная верстка *Л.А. Круговой*

Сдано в набор 23.10.2020. Подписано в печать 16.11.2020. Формат 60×84 1/8. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 2,79. Уч.-изд. л. 2,37.
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

Поправка к ГОСТ 32379—2020 Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Испытания по оценке репродуктивной/онтогенетической токсичности (скрининговый метод)

В каком месте	Напечатано	Должно быть
Предисловие. Таблица согласования	—	Узбекистан | UZ | Узстандарт

(ИУС № 2 2021 г.)

gost.e-ecolog.ru