МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СОВЕТ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ, МЕТРОЛОГИИ И СЕРТИФИКАЦИИ
(МГС)
INTERSTATE COUNCIL FOR STANDARDIZATION, METROLOGY AND CERTIFICATION
(ISC)

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ
СТАНДАРТ

**ГОСТ
34637—
2020**

Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм человека

РАЗЪЕДАНИЕ КОЖИ IN VITRO

Метод чрескожного электрического сопротивления

(OECD 430:2015, Guideline for the testing of chemicals. In vitro skin corrosion: Transcutaneous Electrical Resistance Test Method (TER), MOD)

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2021

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 Республиканским унитарным предприятием «Белорусский государственный институт метрологии» (БелГИМ) на основе собственного перевода на русский язык англоязычной версии документа, указанного в пункте 5

2 ВНЕСЕН Государственным комитетом по стандартизации Республики Беларусь

3 ПРИНЯТ Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол от 30 января 2020 г. № 126-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
Узбекистан	UZ	Узстандарт

4 Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 18 мая 2021 г. № 377-ст межгосударственный стандарт ГОСТ 34637—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 430:2015 «Руководство по тестированию химической продукции. Разъедание кожи in vitro. Метод чрескожного электрического сопротивления (TER))» («Guideline for the testing of chemicals. In vitro skin corrosion: Transcutaneous Electrical Resistance Test Method (TER)», MOD) путем изменения его структуры для приведения в соответствие с требованиями, установленными в ГОСТ 1.5—2001 (подразделы 4.2 и 4.3).

Международный документ разработан Организацией экономического сотрудничества и развития OECD (Organisation for Economic Cooperation and Development).

Наименование настоящего стандарта изменено относительно наименования указанного международного документа для увязки с наименованиями, принятыми в существующем комплексе межгосударственных стандартов.

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

6 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

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, 2021

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

Введение

Разъедание кожи согласно определению, приведенному в Согласованной на глобальном уровне системе классификации и маркировки химических веществ Организации Объединенных Наций (СГС ООН) [1], представляет собой необратимое повреждение кожи, которое проявляется видимым некрозом эпидермиса и дермы, после нанесения на кожу исследуемой химической продукции. Обновленная редакция Руководства OECD по проведению испытаний № 430 (OECD 430), на основе которого подготовлен настоящий стандарт, устанавливает метод *in vitro*, позволяющий идентифицировать вещества и смеси, вызывающие или не вызывающие разъедание кожи, как это предусмотрено требованиями СГС ООН [1].

Оценка способности химической продукции вызывать разъедание кожи обычно предполагает использование для этой цели лабораторных животных (Руководство OECD по проведению испытаний № 404 (OECD 404); впервые принято в 1981 г., пересмотрено в 1992, 2002 и 2015 гг.) [2]. В дополнение к методу испытаний OECD 430 валидированы и приняты также другие методы испытаний *in vitro* для определения разъедающей способности химической продукции, которые приведены в OECD 431 [3] и OECD 435 [4] соответственно, аналогичным образом позволяющие при необходимости проводить классификацию разъедающей химической продукции с разделением на подклассы опасности. В OECD 439 [5] приведено несколько валидированных методов испытаний *in vitro*, которые следует применять при испытаниях на раздражение кожи. Специальный документ по интегрированным подходам к испытаниям и оценке (Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA)), распространяющийся на оценку раздражающего и разъедающего действия на кожу, включает в себя несколько модулей, в пределах которых сгруппированы разнообразные источники информации и методы исследования, и содержит необходимые указания, касающиеся: (1) обобщения и использования имеющихся данных, полученных в ходе испытаний или иным путем, для оценки способности химической продукции вызывать раздражение и разъедание кожи, а также (2) выбора оптимального подхода при возникновении потребности в дополнительных испытаниях [6].

В целях оценки испытаний на разъедание кожи *in vitro* с точки зрения возможности их применения в сфере государственного регулирования были проведены соответствующие исследования на этапе предварительной валидации [7], а также последующая валидация метода испытаний TER на образцах кожи крысы для оценки воздействия на кожу разъедающей химической продукции [8]—[11]. По итогам исследований были подготовлены рекомендации, в соответствии с которыми использование метода испытаний TER (обозначаемого как валидированный референтный метод (ВРМ)) допускается для оценки разъедающего действия на кожу *in vivo* в сфере государственного регулирования [12]—[14].

До начала применения в сфере государственного регулирования какого-либо подобного или модифицированного метода испытаний на разъедание кожи *in vitro* на основе TER, отличающегося от настоящего ВРМ, необходимо убедиться, что его надежность, релевантность (точность), а также ограничения, которые касаются условий его предполагаемого применения, сопоставимы с аналогичными показателями ВРМ, исходя из требований стандартов эффективности (СЭ) [15]. Присоединение к системе взаимного признания данных гарантируется только при условии, что предлагаемый новый или усовершенствованный метод испытаний, удовлетворяющий требованиям СЭ для ВРМ, одобрен и включен в OECD 430.

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм человека

РАЗЪЕДАНИЕ КОЖИ IN VITRO

Метод чрескожного электрического сопротивления

Methods for studying the effects of chemicals on the human body. In vitro skin damage.
Transcutaneous electrical resistance test method

Дата введения — 2021—07—01

1 Область применения

Настоящий стандарт распространяется на методы испытаний с целью выявления химической продукции, обладающей разъедающим действием на кожу, на основании ее способности приводить к нарушению целостности и барьерных функций рогового слоя эпидермиса. Данный метод испытаний основан на измерении чрескожного электрического сопротивления (Transcutaneous Electrical Resistance (TER)), в нем предусматривается использование фрагментов кожи в форме дисков для выявления химической продукции, разъедающей кожу.

2 Термины, определения и сокращения

В настоящем стандарте применены следующие термины и сокращения с соответствующими определениями:

2.1 **вещество** (substance): Химические элементы и их соединения, представленные в естественном состоянии или полученные при выполнении производственного процесса, включая любые добавки, необходимые для сохранения стабильности продукта, а также любые примеси, наличие которых обусловлено применяемым процессом, но исключая любые растворители, удаление которых не сказывается на стабильности вещества или на его составе.

2.2 **исследуемая химическая продукция** (test chemical): Продукция, которая подвергается испытаниям.

2.3 **IATA** (Integrated Approach on Testing and Assessment). Интегрированный подход к испытаниям и оценке.

2.4 **многокомпонентное вещество** (multi-constituent substance): Вещество, характеризуемое количественным составом, в котором две или более основные структурные составляющие содержатся в количестве ≥ 10 % (по массе), но < 80 % (по массе). Образование многокомпонентного вещества происходит в процессе производства. Различие между смесью и многокомпонентным веществом состоит в том, что смесь образуется путем соединения двух или более веществ при отсутствии химической реакции. Многокомпонентное вещество, напротив, образуется в результате химической реакции.

2.5 **надежность** (reliability): Показатель того, что метод испытаний может быть реализован с получением воспроизводимых результатов в рамках одной или различных лабораторий в разное время при применении одного и того же протокола. Он оценивается путем вычисления внутри- и межлабораторной воспроизводимости [20].

2.6 **НР** (NC — non corrosive): Неразъедающая.

Издание официальное

2.7 **ОП** (OD — optical density): Оптическая плотность.

2.8 **однокомпонентное вещество** (mono-constituent substance): Вещество, характеризуемое количественным составом, в котором одна основная структурная составляющая содержится в количестве не менее чем 80 % (по массе).

2.9 **ПК** (PC — positive control): Положительная контрольная проба, содержащая все компоненты исследуемой системы и обрабатываемая с использованием вещества, заведомо дающего положительный отклик. Чтобы обеспечить возможность учитывать изменчивость во времени отклика, получаемого для положительного контроля, этот положительный отклик не должен быть слишком завышенным.

2.10 **Р** (C — Corrosive): Разъедающая.

2.11 **разъедание кожи *in vivo*** (skin corrosion *in vivo*): Возникновение необратимого повреждения кожи, которое проявляется видимым некрозом эпидермиса и дермы и возникает после нанесения исследуемой химической продукции на срок до 4 ч. Разъедающее действие классифицируется по наличию язв, кровотечений, кровавых струпьев, а через 14 сут — по изменению оттенка кожи, вызванному ее обесцвечиванием, появлению участков выпадения волос (алопеция) и шрамов. В сомнительных случаях должно проводиться гистопатологическое исследование пораженных участков.

2.12 **релевантность** (relevance): Описание соответствия метода испытаний результату, полученному при исследованиях, а также его обоснованности и пригодности для определенных целей применения. Данная характеристика указывает пределы, в которых метод испытаний позволяет правильно измерить или спрогнозировать исследуемый биологический эффект. Релевантность включает рассмотрение точности (соответствия) метода испытаний [20].

2.13 **СГС (Согласованная на глобальном уровне система классификации и маркировки химической продукции (ООН))** (GHS (Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (UN))): Система, предусматривающая классификацию химической продукции (веществ и смесей) в зависимости от характерных видов и уровней физической опасности, опасности для здоровья человека или опасности для окружающей среды с применением соответствующих средств информирования, таких как пиктограммы, сигнальные слова, краткая характеристика опасности, меры по предупреждению опасности и паспорта безопасности, чтобы обеспечить информацией о ее негативном воздействии с целью защиты людей (в том числе сотрудников, работников, перевозчиков, потребителей и представителей аварийных служб) и окружающей среды [1].

2.14 **серия (испытаний)** ((testing) run): Параллельные испытания одной и той же химической продукции на трех или более дискообразных фрагментах кожи.

2.15 **смесь** (mixture): Смесь или раствор, состоящие из двух или более веществ, в которых они не вступают в реакцию друг с другом.

2.16 **согласованность** (concordance): Показатель эффективности метода испытаний, применимый к тем методам, которые позволяют получить однозначные результаты, и являющийся одним из аспектов релевантности. Данный термин, иногда применяемый взамен термина «точность», обозначает долю химической продукции, достоверно классифицированную как дающую при испытаниях положительный или отрицательный результат. Согласованность в значительной степени зависит от преобладания среди исследуемой химической продукции таких видов продукции, которая при испытании дает положительный результат [20].

2.17 **специфичность** (specificity): Доля всей дающей отрицательный результат/неактивной химической продукции, которая была правильно классифицирована с применением соответствующего метода испытаний. Этот показатель является мерой точности для метода испытаний, позволяющего получать однозначные результаты, и служит важной отправной точкой при оценке релевантности такого метода [20].

2.18 **стандарты эффективности;** СЭ (Performance standards (PS)): Стандарты, основанные на применении валидированного метода испытаний и служащие для сравнительной оценки других предлагаемых методов испытаний, подобных ему с механистической и функциональной точки зрения. Стандарты устанавливают: (1) важнейшие составляющие метода испытаний, (2) минимальный перечень стандартных химических веществ, отобранных из числа веществ, которые применялись для подтверждения пригодности валидированного метода испытаний, а также (3) аналогичные уровни надежности и точности по результатам использования валидированного метода испытаний, которые предлагаемый метод испытаний должен демонстрировать при его оценке с использованием этого минимального перечня стандартных химических веществ.

2.19 **точность** (accuracy): Близость результата испытаний, полученного с применением соответствующего метода испытаний, к принятому эталонному значению величины. Точность является показа-

телем эффективности метода и одним из аспектов релевантности. Данный термин часто применяется как взаимозаменяемый с термином «согласованность» для указания доли корректных результатов, полученных с применением соответствующего метода испытаний [20].

2.20 **химическая продукция** (chemical): Вещество или смесь веществ.

2.21 **чрескожное электрическое сопротивление;** TER (Transcutaneous Electrical Resistance (TER)). Величина электрического сопротивления кожи, выраженная в килоомах. Простой и надежный метод оценки барьерных функций кожи путем снятия показаний прохождения через кожу ионов с использованием измерительного моста Уитстона.

2.22 **чувствительность** (sensitivity): Доля всей дающей положительный результат/активной химической продукции, которая была правильно классифицирована с применением соответствующего метода испытаний. Этот показатель является мерой точности для методов испытаний, позволяющих получать однозначные результаты, и служит важной отправной точкой при оценке релевантности таких методов [20].

2.23 **UVCB** (unknown, of variable composition, or of biological origin): Вещества неизвестного или переменного состава, продукты комплексных реакций или вещества биологического происхождения.

3 Исходные положения

3.1 Исследование с целью валидации метода испытаний настоящего стандарта [10] наряду с другими исследованиями, результаты которых также появлялись в публикациях [16], [17], показало, что метод испытаний TER на образцах кожи крысы позволяет различать известные разъедающие и неразъедающие вещества с общим уровнем чувствительности 94 % (51/54) и специфичности 71 % (48/68) для базы данных, включающей 122 вещества.

3.2 Настоящий стандарт распространяется на испытания с целью оценки разъедающего действия на кожу *in vitro*. Данные испытания обеспечивают идентификацию разъедающей и не разъедающей кожу химической продукции в соответствии с положениями СГС ООН [1]. Применение настоящего стандарта, как свидетельствуют результаты валидационных исследований [8]—[11], не позволяет классифицировать разъедающие кожу вещества и смеси на подклассы опасности, как это предусмотрено СГС ООН [1]. Конкретный порядок применения стандарта на территории государств-участников определяется требованиями, действующими в сфере государственного регулирования этих стран. Поскольку настоящий стандарт не содержит необходимой информации для определения раздражающего действия на кожу с точки зрения его влияния на здоровье человека, на исследования такого воздействия на кожу *in vitro* распространяется отдельное руководство OECD 439 [5]. Полные сведения по оценке местного однократного воздействия химической продукции на кожу приведены в Руководящем документе по интегрированным подходам к испытаниям и оценке (IATA) № 203 [6].

3.3 В процессе валидации метода испытаний настоящего стандарта было исследовано большое количество химической продукции, являющейся в основном веществами; всего эмпирическая база для валидации насчитывала 60 химических веществ, соответствующих широкому спектру классов химических соединений [8], [9]. Насколько позволяет судить объем собранных данных, метод испытаний настоящего стандарта может применяться для исследования веществ, относящихся к широкому спектру классов химических соединений и агрегатных состояний, включая жидкости, полутвердые, твердые и воскоподобные вещества. В то же время для определенных агрегатных состояний отсутствуют доступные образцы с соответствующими справочными данными, и поэтому при валидации удалось проанализировать лишь сравнительно небольшое количество разъедающих воскоподобных и твердых веществ. Жидкости могут иметь водную или неводную основу; твердые вещества могут быть растворимыми или нерастворимыми в воде. При наличии свидетельств, подтверждающих неприменимость настоящего стандарта для конкретного вида химической продукции, он не должен применяться при исследованиях данной продукции. Кроме того, в случае пригодности метода настоящего стандарта для исследований отдельных веществ он может применяться для смеси таких веществ. Тем не менее, поскольку понятие «смесь» покрывает широкий диапазон видов и составов химической продукции, количество доступной информации об испытаниях различных смесей в настоящее время ограничено, в случае получения возможных свидетельств, указывающих на неприменимость положений стандарта к определенному виду таких смесей (например, в соответствии со стратегией, предложенной в публикации Eskes и др., 2012) [18], настоящий стандарт не должен применяться для исследований данных смесей. Перед применением настоящего стандарта для смесей веществ с целью получения информации, применяемой в сфере государственного регулирования, следует изучить вопрос, может ли (а если может, то почему)

его применение обеспечить достижение приемлемых с точки зрения поставленной цели результатов. Изучение вопроса не требуется, если необходимость испытаний соответствующей смеси веществ прямо установлена действующими требованиями. Оценка воздействия газов и аэрозолей не проводилась в рамках валидационных исследований [8], [9]. Это означает, что, невзирая на теоретическую осуществимость испытаний газов и аэрозолей с применением метода TER, настоящим стандартом такая возможность не предусмотрена.

4 Сущность метода испытаний

4.1 Исследуемая химическая продукция наносится на срок до 24 ч на поверхность эпидермиса дискообразных фрагментов кожи в двухкамерной тест-системе, где фрагменты кожи выполняют функцию разделительных барьеров между камерами. Дискообразные фрагменты кожи отбираются у умерщвленных гуманным способом крыс, достигших возраста 28—30 дн. Химическая продукция, разъедающая кожу, идентифицируется по ее способности приводить к утрате нормальные целостность и барьерные функции рогового слоя, которая может быть измерена как уменьшение значения TER ниже определенного порогового уровня [16] (см. 6.1.9.2). Для показателя TER кожи крысы такое пороговое значение выбрано равным 5 кОм в соответствии с подробными данными, полученными для широкого перечня веществ, подавляющее большинство из которых демонстрирует значения существенно выше (зачастую > 10 кОм) или существенно ниже (зачастую < 3 кОм) указанного значения [16]. Как правило, исследуемая химическая продукция, не оказывающая разъедающего действия на кожу животных и обладающая либо не обладающая при этом раздражающим действием, не вызывает снижения уровня TER до значения ниже порогового. Кроме того, использование кожи другого вида или другого испытательного оборудования может означать изменение установленного порогового значения, что влечет за собой необходимость дополнительной валидации.

4.2 В последовательности операций для подтверждения положительных результатов испытаний по методу TER, в том числе значений, близких к 5 кОм, предусмотрен этап с проверкой образцов кожи на связывание ими красителя. Данный этап позволяет удостовериться в том, что повышение ионной проницаемости действительно обусловлено физическим разрушением рогового слоя. Было доказано, что метод TER с использованием кожи крысы позволяет прогнозировать разъедающее действие на кожу кролика *in vivo*, оцениваемое в соответствии с положениями руководства OECD 404 [2].

5 Подтверждение квалификации

До того как приступить к регулярному применению метода испытаний TER на образцах кожи крысы, лаборатории должны подтвердить свою техническую компетентность, правильно классифицировав двенадцать специально отобранных веществ, рекомендованных в таблице 1. В случаях если лаборатория не располагает каким-либо веществом, указанным в перечне, а также при наличии иных уважительных причин вместо него допускается использовать другое вещество, для которого имеются соответствующие справочные данные по испытаниям *in vivo* и *in vitro* (например, взятое из перечня стандартных веществ [16]), при условии, что к его выбору применяются те же самые критерии, что и в таблице 1.

Таблица 1 — Перечень веществ, рекомендованных для проверки квалификации [1)]

Вещество	Регистрационный номер CAS	Класс химических веществ[2)]	Класс опасности согласно СГС ООН по результатам испытаний *in vivo*[3)]	Класс опасности согласно ВРМ по результатам испытаний *in vitro*	Агрегатное состояние	pH[4)]
Разъедающие вещества *in vivo*						
N,N'-Диметил дипропилентриамин	10563-29-8	Органическое основание	1A	6 · P	Ж	8,3
1,2-Диаминопропан	78-90-0	Органическое основание	1A	6 · P	Ж	8,3
Серная кислота (10 %)	7664-93-9	Неорганическая кислота	(1A/)1B/1C	5 · P 1 · HP	Ж	1,2

Окончание таблицы 1

Вещество	Регистрационный номер CAS	Класс химических веществ[2)]	Класс опасности согласно СГС ООН по результатам испытаний *in vivo*[3)]	Класс опасности согласно ВРМ по результатам испытаний *in vitro*	Агрегатное состояние	pH[4)]
Гидроксид калия (10 %-ный водный раствор)	1310-58-3	Неорганическое основание	(1A/)1B/1C	6 · P	Ж	13,2
Октановая (каприловая) кислота	124-07-2	Органическая кислота	1B/1C	4 · P 2 · HP	Ж	3,6
2-Трет-бутилфенол	88-18-6	Фенол	1B/1C	4 · P 2 · HP	Ж	3,9
Неразъедающие вещества *in vivo*						
Изостеариновая кислота	2724-58-5	Органическая кислота	HP	6 · HP	Ж	3,6
4-Амино-1,2,4-триазол	584-13-4	Органическое основание	HP	6 · HP	Т	5,5
Фенетил бромид	103-63-9	Электрофильное вещество	HP	6 · HP	Ж	3,6
4-(Метилтио)-бензальдегид	3446-89-7	Электрофильное вещество	HP	6 · HP	Ж	6,8
1,9-Декадиен	1647-16-1	Нейтральное органическое вещество	HP	6 · HP	Ж	3,9
Тетрахлорэтилен	127-18-4	Нейтральное органическое вещество	HP	6 · HP	Ж	4,5

Сокращения: CAS — реферативная служба по химии; СГС ООН — Согласованная на глобальном уровне система классификации и маркировки химической продукции Организации Объединенных Наций [1]; ВРМ — валидированный референтный метод; HP — неразъедающая.

[1)] В перечень веществ, которые рекомендованы к использованию для целей проверки квалификации, упорядоченный по признаку повреждения, затем по подклассам повреждающей опасности, а также по принадлежности к тому или иному классу химических веществ, были включены вещества, которые использовались в ходе валидационных исследований, проводившихся ECVAM для метода испытаний TER на образцах кожи крысы [8], [9]. Если не указано иное, степень чистоты исследуемых веществ соответствовала предлагаемой их коммерческими поставщиками [8]. Для испытаний по возможности были отобраны такие вещества, которые:

(1) являются представителями градации разъедающего действия (т. е. не обладающие разъедающим действием вещества, вещества со слабым и с сильным разъедающим действием), для оценки или прогнозирования свойств которых адаптирован ВРМ;

(2) относятся к классам химических веществ, использованным в валидационных исследованиях;

(3) отражают характеристики эффективности ВРМ;

(4) обладают хорошо изученной химической структурой;

(5) позволяют получить однозначные результаты при использовании соответствующего референтного метода испытаний *in vivo*;

(6) доступны для коммерческого приобретения;

(7) не требуют неоправданных затрат на их последующую утилизацию.

[2)] Химический класс — согласно Barratt и др. [8].

[3)] Подклассы опасности 1A, 1B и 1C согласно СГС ООН соответствуют группам I, II и III по классификации ООН соответственно.

[4)] Значения pH взяты у Fentem и др. [9] и Barratt и др. [8].

6 Описание метода испытаний

6.1 Для метода испытаний TER на разъедание кожи на образцах кожи крысы разработаны стандартные операционные процедуры (СОП) [19]. При применении метода испытаний TER, описанного в настоящем стандарте, должны выполняться следующие требования:

6.1.1 Требования к выбору животных

6.1.1.1 В качестве подопытных животных должны использоваться крысы, потому что чувствительность их кожи к исследуемым веществам уже была доказана ранее [12] и эта кожа представляет собой единственный официально валидированный материал для исследований [8], [9]. Особое внимание уделяют возрасту (в котором производится отбор кожи) и генетической линии используемых крыс, для того чтобы гарантировать, что их волосяные фолликулы находятся в стадии покоя перед началом формирования шерстного покрова, соответствующего половозрелым животным.

6.1.1.2 Шерсть на спине и боках молодых (в возрасте приблизительно 22 дня) особей крыс мужского или женского пола (породы Вистар или аналогичной породы) тщательно выстригают небольшими ножницами. Затем животных моют, тщательно протирая кожу и окуная ее остриженные участки в раствор антибиотика (содержащий, например, стрептомицин, пенициллин, хлорамфеникол и амфотерицин в концентрации, эффективной для подавления роста бактерий). На третий или четвертый день после первого мытья, дождавшись восстановления рогового слоя, целостность которого могла быть нарушена при удалении шерсти, животных снова моют с применением раствора антибиотиков и в течение 3 дней после второго мытья используют их для исследований.

6.1.2 Подготовка дискообразных фрагментов кожи

6.1.2.1 Животных гуманно умерщвляют по достижении ими возраста 28—30 дня; этот возраст является критическим. Затем снимают кожу со спины и боков каждого животного и очищают от излишков подкожного жира, осторожно соскабливая его с внутренней поверхности кожи. Вырезают фрагменты кожи в форме дисков диаметром приблизительно 20 мм каждый. Хранение образцов кожи перед испытанием допускается, если было подтверждено, что получаемые на них результаты положительного и отрицательного контроля не отличаются от тех, которые могли бы быть получены на свежих образцах.

6.1.2.2 Каждый дискообразный фрагмент кожи располагают на одном из торцов трубки из политетрафторэтилена (ПТФЭ), убедившись в том, что он прилегает к трубке поверхностью эпидермиса. Чтобы зафиксировать фрагмент, на торец трубки натягивают резиновое кольцо с круглым сечением; выступающие наружу участки кожи обрезают. Стык между резиновым кольцом и торцом трубки тщательно герметизируют, промазывая его вазелином. Трубку на пружинном зажиме размещают в приемной камере с раствором $MgSO_4$ (154 ммоль/дм^3) (см. рисунок 1). Дискообразный фрагмент кожи должен быть полностью погружен в раствор $MgSO_4$. Из кожи одной крысы может быть получено до 10—15 таких дискообразных фрагментов. Размеры трубки и резинового кольца с круглым сечением приведены на рисунке 2.

6.1.2.3 До начала испытаний в целях контроля качества процедуры измеряют значение TER двух фрагментов кожи каждого животного. Если оба фрагмента кожи имеют значение электрического сопротивления более 10 кОм, остальные фрагменты кожи используют при испытаниях в соответствии с описанным методом. Если значение сопротивления составляет менее 10 кОм, фрагменты кожи соответствующего животного выбраковывают.

6.1.3 Нанесение исследуемой химической продукции и контрольных веществ

6.1.3.1 Чтобы гарантировать приемлемую эффективность применяемой экспериментальной модели, в каждой отдельной серии (эксперименте) параллельно применяют положительный и отрицательный контроль. В пределах каждой серии (эксперимента) применяют дискообразные фрагменты, полученные из кожи одного и того же животного. Химическими веществами, рекомендованными для проведения положительного и отрицательного контроля, являются раствор соляной кислоты с концентрацией 10 моль/дм^3 и дистиллированная вода соответственно.

6.1.3.2 Жидкую исследуемую химическую продукцию (150 мм^3) равномерным слоем наносят на поверхность эпидермиса внутри трубки. При испытаниях твердой продукции ее соответствующее количество равномерно распределяют по всей площади диска так, чтобы обеспечить покрытие всей площади эпидермиса. Поверх твердой продукции наносят деионизированную воду (150 мм^3) и осторожно встряхивают трубку. В целях достижения максимально полного контакта с кожей твердую химическую продукцию может потребоваться предварительно разогреть до 30 °С для ее расплавления или размягчения либо перемолоть до зернистого или порошкообразного состояния.

6.1.3.3 В каждой серии испытаний (эксперименте) для каждой исследуемой и контрольной химической продукции используют три дискообразных фрагмента кожи. Исследуемая химическая продукция должна оставаться на коже в течение 24 ч при температуре 20 °С—23 °С. Исследуемую химическую продукцию удаляют, направляя на нее струю воды из крана с температурой, не превышающей комнатную, и выдерживают до полного смывания.

6.1.4 Измерения TER

6.1.4.1 Измерения значения сопротивления кожи как значения TER осуществляют с помощью низковольтного измерительного моста Уитстона для переменного тока [18]. Измерительный мост должен обладать следующими основными характеристиками: рабочее напряжение 1—3 В, переменный синусоидальный или прямоугольный ток частотой 50—1 000 Гц, диапазон измерений не менее 0,1—30 кОм. Мост, который применялся при валидации метода, обеспечивал измерения индуктивности, емкости и сопротивления до значений 2 000 Гн, 200 мкФ и 2 МОм соответственно на частоте 100 Гц или 1 кГц с использованием последовательных или параллельных значений. Для целей измерений повреждающего воздействия TER при проведении исследований фиксируют данные электрического сопротивления на частоте 100 Гц с использованием последовательных значений. Перед началом измерений сопротивления растяжение поверхности кожи уменьшают путем нанесения на нее 70 % раствора этанола в количестве, достаточном, чтобы покрыть весь эпидермис. Выдержав несколько секунд, этанол удаляют из трубки и подвергают ткани гидратации путем добавления 3 $см^3$ раствора $MgSO_4$ (154 ммоль/$дм^3$). Электроды измерительного моста размещают по обе стороны дискообразного фрагмента кожи для измерения его индивидуального электрического сопротивления в кОм (см. рисунок 1). Размеры электродов и длина их открытых участков ниже прикрепления к ним зажимов типа «крокодил» показаны на рисунке 2. Зажим, крепящий внутренний электрод и в процессе измерений сопротивления находящийся сверху трубки из ПТФЭ, позволяет отрегулировать одинаковую глубину погружения электрода в раствор $MgSO_4$. Наружный электрод устанавливают внутри приемной камеры таким образом, чтобы он опирался на ее дно. Значение расстояния между пружинным зажимом и нижним краем трубки из ПТФЭ должно оставаться постоянным (см. рисунок 2), поскольку от этого расстояния зависит получаемое значение сопротивления. Соответственно, зазор между внутренним электродом и дискообразным фрагментом кожи также должен быть постоянным и иметь минимальный размер (1—2 мм).

6.1.4.2 Если измеренное значение сопротивления составляет более 20 кОм, это может быть вызвано остатками исследуемой химической продукции на поверхности эпидермиса дискообразного фрагмента кожи. Чтобы избавиться от этих остатков, можно (например, прикрывая верхний конец трубки из ПТФЭ большим пальцем в перчатке) потрясти трубку в течение приблизительно 10 с, после чего слить использованный раствор $MgSO_4$ и повторить измерения сопротивления уже со свежим раствором.

6.1.4.3 Характеристики и размеры испытательного оборудования и используемая методика проведения эксперимента могут оказывать влияние на получаемые значения TER. Пороговое значение разъедающего действия на уровне 5 кОм было определено с учетом данных, собранных с использованием конкретной конфигурации оборудования и конкретной методики испытаний, которые описаны в настоящем стандарте. Если условия проведения испытаний или характеристики применяемого оборудования отличаются от описанных, то в качестве пороговых и контрольных могут приниматься другие отличающиеся значения. Соответственно, на практике существует необходимость в соответствующей стандартизации методики и пороговых значений электрического сопротивления путем проведения испытаний ряда веществ, предназначенных для проверки квалификации, — из числа тех, которые были использованы при валидации [8], [9] или которые относятся к тому же классу, что и исследуемые вещества. Список подходящих веществ для проверки квалификации приведен в таблице 1.

6.1.5 Методы проверки на связывание красителя

6.1.5.1 Воздействие определенной химической продукции, не обладающей разъедающим действием, также может снижать сопротивление кожи до уровней ниже установленного порогового значения 5 кОм вследствие возможности прохождения ионов через роговой слой, что и означает падение его электрического сопротивления [9]. Например, это могут быть некоторые нейтральные органические вещества или химическая продукция, обладающая поверхностно-активными свойствами (в том числе моющие средства, эмульгаторы или иные поверхностно-активные вещества), которые смывают с кожи липидный слой и делают эпидермальный барьер более проницаемым для ионов. Если измеренные значения TER для химической продукции подобного рода составляют менее 5 кОм или приближаются к этому значению и вместе с тем на дискообразных фрагментах кожи отсутствуют видимые повреждения, то контрольные и рабочие образцы тканей должны быть подвергнуты исследованиям с целью оценки проникающей способности красителя, чтобы определить, обусловлены ли низкие значения повышени-

ем проницаемости кожи или ее повреждением [7], [9]. В последнем случае при нарушении целостности рогового слоя краситель сульфородамин В, нанесенный на поверхность кожи, быстро проникает вглубь и задерживается в нижележащих тканях. Данный краситель устойчив к воздействиям широкого спектра веществ, и процесс экстрагирования, описанный ниже, не влияет на правильность оценки его концентрации.

6.1.6 Порядок нанесения и удаления сульфородамина В

6.1.6.1 После определения значения TER раствор сульфата магния сливают из трубки и тщательно проверяют образец кожи на наличие видимых повреждений. Если существенные видимые повреждения (например, перфорация тканей) не обнаружены, на поверхность эпидермиса каждого дискообразного фрагмента кожи наносят 150 мм^3 10 %-ного (масса/объем) раствора красителя сульфородамина В (кислотный красный 52; C.I. 45100; CAS № 3520-42-1) в дистиллированной воде и выдерживают в течение 2 ч. По прошествии этого времени фрагменты кожи промывают водой из-под крана при температуре, не превышающей комнатную, в течение приблизительно 10 с, чтобы удалить несвязанные излишки красителя. Каждый дискообразный фрагмент осторожно извлекают из ПФТЭ-трубки и помещают в отдельный флакон (например, в стеклянный сцинтилляционный флакон вместимостью 20 см^3), содержащий деионизированную воду (8 см^3). Флаконы осторожно встряхивают в течение 5 мин для удаления возможных остатков несвязанного красителя. Этот процесс промывания повторяют еще раз, после чего фрагменты кожи извлекают и помещают во флаконы, каждый из которых содержит 5 см^3 30 %-ного (масса/объем) раствора додецилсульфата натрия (SDS) в дистиллированной воде, и оставляют на ночь при температуре 60 °С.

6.1.6.2 После этого дискообразные фрагменты кожи извлекают из флаконов и выбрасывают, а оставшийся раствор центрифугируют в течение 8 мин при температуре 21 °С (относительное центробежное ускорение ~175 · g). Пробу надосадочной жидкости объемом 1 см^3 разбавляют в соотношении 1:5 (по объему) [т. е. 1 см^3 + 4 см^3] 30 %-ным (масса/объем) раствором SDS в дистиллированной воде. Измеряют оптическую плотность (ОП) полученного раствора на длине волны 565 нм.

6.1.7 Вычисление содержания красителя

6.1.7.1 Содержание красителя сульфородамина В в дискообразном фрагменте определяют исходя из значений ОП [9] (молярный коэффициент поглощения сульфородамина В при длине волны 565 нм = 8,7 · 10^4; молекулярный вес = 580). Содержание красителя устанавливают для каждого отдельного дискообразного фрагмента кожи с использованием соответствующей градуировочной кривой, а затем вычисляют среднее арифметическое его содержания для совокупности параллельных определений.

6.1.8 Критерии приемлемости

6.1.8.1 Среднее арифметическое значение TER признается достоверным, если результаты параллельно испытываемых отрицательной и положительной контрольных проб находятся в диапазонах приемлемых значений, установленных для данного метода в испытательной лаборатории. Диапазоны приемлемых значений электрического сопротивления с учетом применения описанных выше методики и оборудования приведены в следующей таблице:

Контроль	Вещество	Диапазон значений сопротивления, кОм
Положительный	Раствор соляной кислоты, 10 моль/дм^3	0,5—1,0
Отрицательный	Дистиллированная вода	10—25

6.1.8.2 Среднее арифметическое значение содержания связанного красителя признается достоверным при условии, что результаты параллельно испытываемых контрольных проб находятся в диапазонах приемлемых значений, установленных для данного метода. Предполагаемые диапазоны приемлемых значений содержания красителя для контрольных проб с учетом применения описанных выше методики и оборудования приведены в следующей таблице:

Контроль	Вещество	Диапазон содержания красителя (мкг/дискообразный фрагмент)
Положительный	Раствор соляной кислоты, 10 моль/дм^3	40—100
Отрицательный	Дистиллированная вода	15—35

6.1.9 Интерпретация результатов

6.1.9.1 Пороговое значение TER для различения разъедающей и не разъедающей кожу исследуемой химической продукции было определено в процессе работ по оптимизации метода на этапе предварительной валидации и подтверждено при последующей валидации.

6.1.9.2 Модель построения прогнозов для метода испытаний TER на разъедание кожи на образцах кожи крысы [9], [19] на основе системы классификации СГС ООН [1] представлена ниже:

Исследуемая химическая продукции признается неразъедающей для кожи:

1) если среднее арифметическое значение TER, полученное для исследуемой химической продукции, составляет > 5 кОм или

2) если среднее арифметическое значение TER, полученное для исследуемой химической продукции, меньше или равно 5 кОм, дискообразные фрагменты кожи не имеют видимых повреждений (например, перфорации тканей) и среднее арифметическое значение содержания красителя в дискообразных фрагментах при этом менее, чем среднее арифметическое значение содержания красителя во фрагментах кожи для параллельно испытываемой положительной контрольной пробы в растворе HCl, 10 моль/дм^3 (см. значения для положительной контрольной пробы в 6.1.8.2).

Исследуемая химическая продукция признается разъедающей для кожи:

1) если среднее арифметическое значение TER, полученное для исследуемой химической продукции, меньше или равно 5 кОм и дискообразные фрагменты кожи имеют видимые повреждения (например, перфорацию тканей) или

2) среднее арифметическое значение TER, полученное для исследуемой химической продукции, меньше или равно 5 кОм и

- дискообразные фрагменты кожи не имеют видимых повреждений (например, перфорации тканей), но

- среднее арифметическое значение содержания красителя в дискообразных фрагментах больше или равно среднему арифметическому значению содержания красителя во фрагментах кожи в случае параллельно испытываемой положительной контрольной пробы в растворе HCl, 10 моль/дм^3 (см. значения для положительной контрольной пробы в 6.1.8.2).

6.1.9.3 Серии испытаний (эксперимента), в которой параллельно испытано не менее трех дискообразных фрагментов кожи, должно быть достаточно для оценки свойств исследуемой химической продукции, если полученные при этом результаты обеспечивают ее однозначную классификацию. Тем не менее в ситуации, когда полученные результаты носят пограничный характер, в том числе когда результаты измерений на различных образцах не обладают достаточной согласованностью и/или среднее арифметическое значение TER составляет 5 ± 0,5 кОм, может быть принято решение о проведении как второй независимой серии испытаний (эксперимента), так и третьей в случае расхождения результатов в первой и второй сериях (экспериментах).

7 Данные и отчеты об испытаниях

7.1 Данные

Значения сопротивления (кОм), а также при необходимости содержание красителя (мкг/диск) для исследуемой химической продукции, наряду с аналогичными данными для положительной и отрицательной контрольных проб представляют в табличной форме, включая данные для каждого отдельно взятого параллельно испытываемого дискообразного фрагмента кожи в каждой серии испытаний (эксперименте) и их средние арифметические значения ± стандартное отклонение. Приводят сведения обо всех проведенных повторных экспериментах. Приводят записи о видимых повреждениях дискообразных фрагментов кожи при испытаниях каждой исследуемой химической продукции.

7.2 Отчет об испытаниях

Отчет об испытаниях должен включать в себя следующую информацию:

Исследуемая химическая продукция и контрольные вещества:

- однокомпонентное вещество: химическое наименование, а именно по IUPAC или CAS, номер CAS, код SMILES или InChI, структурная формула, степень чистоты, химическое наименование примесей (в случае возможности и практической целесообразности) и т. п.;

- многокомпонентное вещество, вещества неизвестного или переменного состава (UVCB) или смесь веществ: как можно более полное химическое описание (см. выше), количественное содержание и соответствующие физико-химические характеристики составляющих компонентов;

- физические свойства, растворимость в воде, а также любые другие значимые физико-химические показатели;

- происхождение, номер серии (при наличии сведений);

- способ обработки исследуемой химической продукции/контрольного вещества перед началом испытаний, если такая обработка проводилась (например, подогрев, измельчение);

- стабильность исследуемой химической продукции, предельные сроки использования или сроки проведения повторного анализа, если они известны;

- условия хранения.

Подопытные животные:

- генетическая линия и пол используемых животных;

- возраст животных, используемых в качестве доноров;

- происхождение, условия содержания, питания и т. п.;

- подробное описание порядка получения дискообразных фрагментов кожи.

Условия испытаний:

- калибровочные кривые для испытательного оборудования;

- градуировочные кривые для испытаний на связывание красителя, полоса пропускания для измерений значений ОП, диапазон линейности средства измерений (например, спектрофотометра), если требуется;

- подробное описание процедуры испытаний при измерениях TER;

- подробное описание процедуры испытаний при проверке на связывание красителя, если требуется;

- использованные тест-дозы, длительность(и) периода воздействия и значение(я) температуры, при которых осуществлялось это воздействие;

- подробное описание способа промывания образцов после окончания периода воздействия;

- количество параллельно испытываемых дискообразных фрагментов кожи, использованных для каждой исследуемой химической продукции и каждой контрольной пробы (положительной и отрицательной);

- описание любых изменений, внесенных в методику испытаний;

- ссылки на результаты предыдущих наблюдений за моделью. Эта информация, в частности, должна включать в себя данные, касающиеся:

1) приемлемости значений TER для положительных и отрицательных контрольных проб (в кОм) с указанием диапазонов сопротивления для этих проб;

2) приемлемости значений содержания красителя (в мкг/диск) для положительных и отрицательных контрольных проб с указанием диапазонов содержания красителя для этих проб;

3) приемлемости результатов испытаний с учетом вариабельности характеристик параллельно испытываемых дискообразных фрагментов кожи по данным прошлых наблюдений;

- описание применявшихся критериев принятия решений/модели построения прогнозов.

Результаты:

- таблица данных с результатами измерений TER и испытаний на связывание красителя (при необходимости) для конкретной исследуемой химической продукции и контрольных проб для каждой серии испытаний (эксперимента), каждого параллельно испытанного дискообразного фрагмента (конкретного подопытного животного и отдельно взятого образца кожи) с указанием средних арифметических значений, стандартных отклонений и коэффициентов вариации;

- описание других явлений, наблюдавшихся в ходе испытаний;

- результаты классификации со ссылкой на применявшуюся модель построения прогнозов/критерии принятия решений.

Анализ результатов.

Выводы.

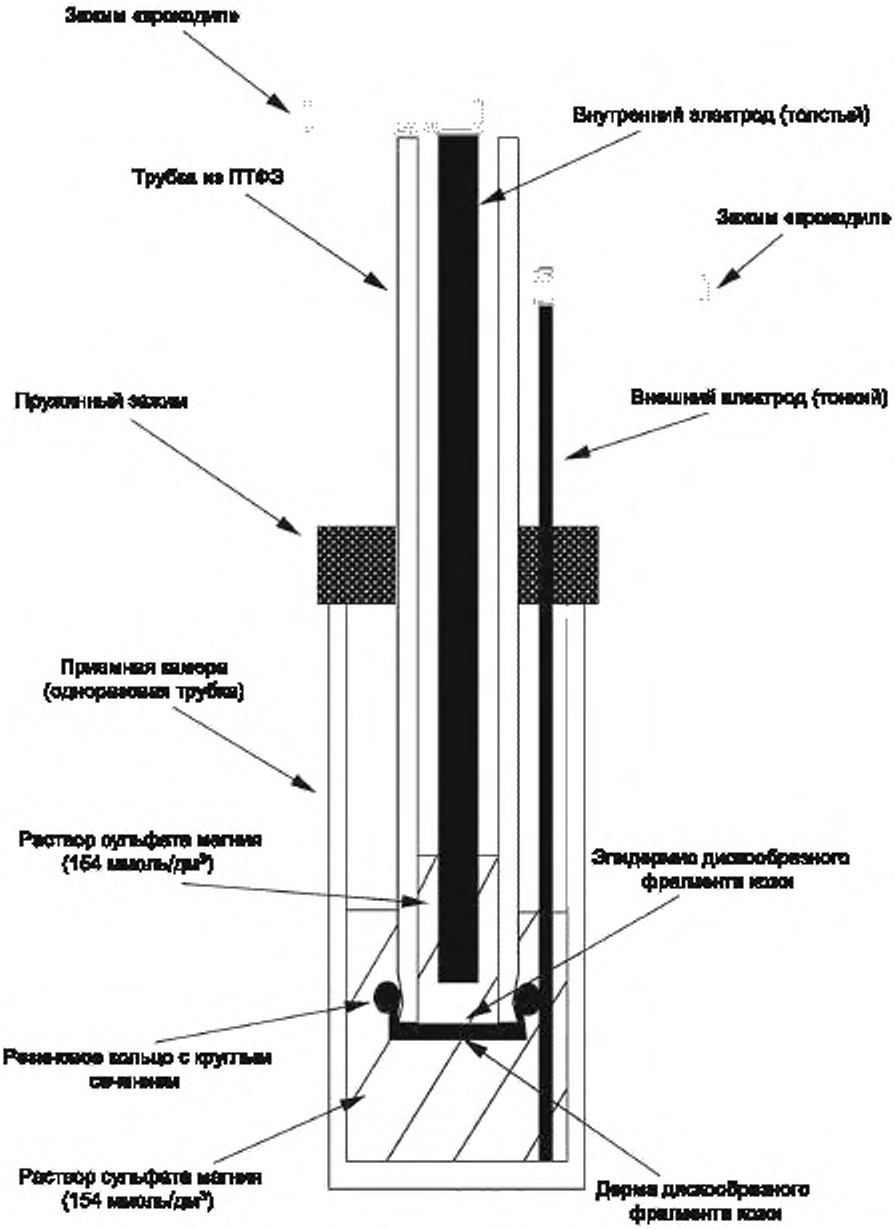


Рисунок 1 — Оборудование для измерений TER на образцах кожи крысы

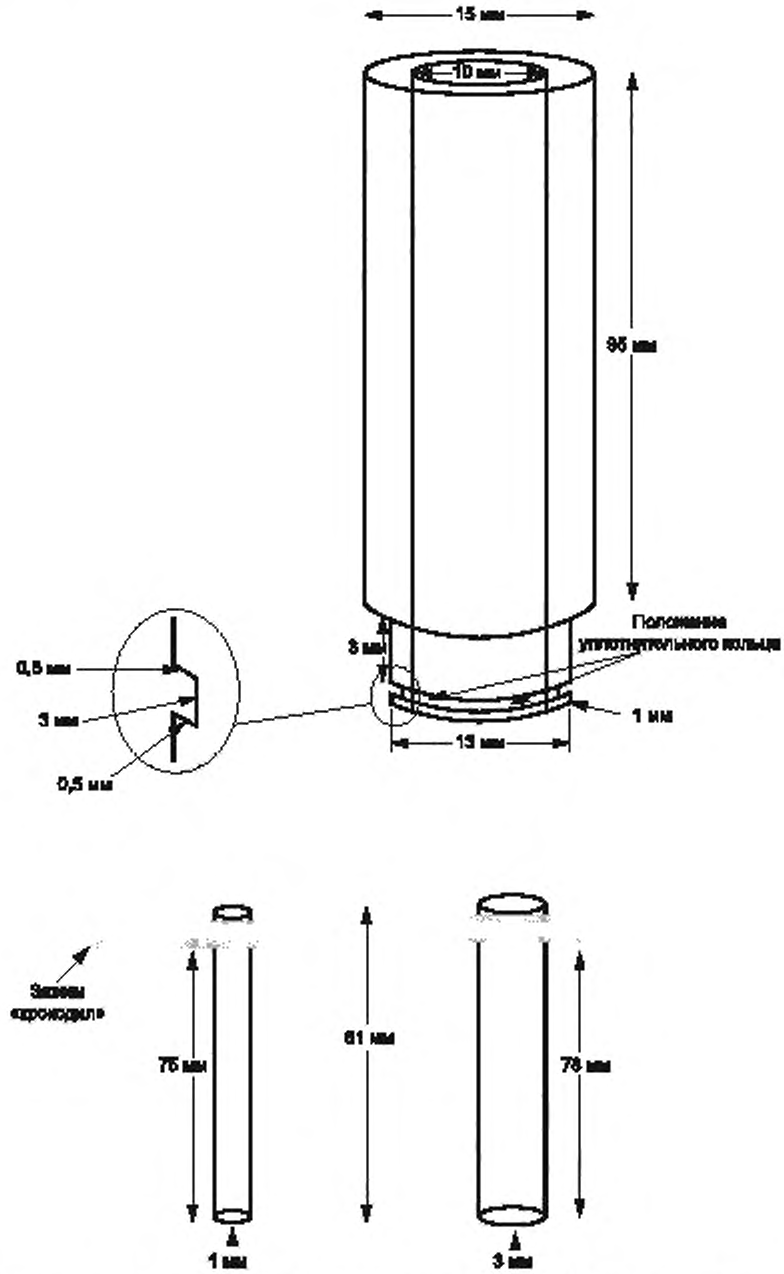


Рисунок 2 — Размеры используемой трубки из политетрафторэтилена (ПТФЭ), приемной трубки и электродов

Для оборудования, приведенного выше, критически важными являются следующие параметры:

- внутренний диаметр трубки из ПТФЭ;
- длина электродов по отношению к размерам трубки из ПТФЭ и приемной трубки, которая должна быть такой, чтобы дискообразные фрагменты кожи не касались электродов, но при этом электрод стандартной длины контактировал с раствором $MgSO_4$;

- количество раствора $MgSO_4$ в приемной трубке должно обеспечивать такой уровень жидкости относительно ее уровня в трубке из ПТФЭ, как показано на рисунке 1;

- дискообразные фрагменты кожи должны быть достаточно плотно прижаты к торцу трубки из ПТФЭ, чтобы измеренное значение электрического сопротивления было достоверным показателем свойств кожи.

Приложение ДА
(справочное)

Сопоставление структуры настоящего стандарта со структурой примененного в нем международного документа

Таблица ДА.1

Структура настоящего стандарта			Структура международного документа OECD 430.2015	
Разделы	Подразделы	Перечисления	Разделы	Перечисления
Введение			1, 2, 4, 5	—
1	—	—	3	—
	—	—	6	—
2	2.1	—	Приложение 1	—
	2.2	—	Приложение 1	—
	2.3	—	Приложение 1	—
	2.4	—	Приложение 1	—
	2.5	—	Приложение 1	—
	2.6	—	Приложение 1	—
	2.7	—	Приложение 1	—
	2.8	—	Приложение 1	—
	2.9	—	Приложение 1	—
	2.10	—	Приложение 1	—
	2.11	—	Приложение 1	—
	2.12	—	Приложение 1	—
	2.13	—	Приложение 1	—
	2.14	—	Приложение 1	—
	2.15	—	Приложение 1	—
	2.16	—	Приложение 1	—
	2.17	—	Приложение 1	—
	2.18	—	Приложение 1	—
	2.19	—	Приложение 1	—

Окончание таблицы ДА.1

Структура настоящего стандарта			Структура международного документа OECD 430:2015	
Разделы	Подразделы	Перечисления	Разделы	Перечисления
	2.20	—	Приложение 1	—
	2.21	—	Приложение 1	—
	2.22	—	Приложение 1	—
	2.23	—	Приложение 1	—
3	3.1	—	7	—
	3.2	—	8	—
	3.3	—	9	—
4	4.1	—	10	—
	4.2	—	11	—
5	—	—	12	—
6	6.1	—	13	—
	6.1.1.1	—	14	—
	6.1.1.2	—	15	—
	6.1.2.1	—	16	—
	6.1.2.2	—	17	—
	6.1.2.3	—	18	—
	6.1.3.1	—	19	—
	6.1.3.2	—	20	—
	6.1.3.3	—	21	—
	6.1.4.1	—	22	—
	6.1.4.2	—	23	—
	6.1.4.3	—	24	—
	6.1.5.1	—	25	—
	6.1.6.1	—	26	—
	6.1.6.2	—	27	—
	6.1.7.1	—	28	—
	6.1.8.1	—	29	—
	6.1.8.2	—	30	—
	6.1.9.1	—	31	—
	6.1.9.2	—	32	—
	6.1.9.3	—	33	—
7	7.1	—	34	—
	7.2	—	35	—
Библиография			Литература	

Библиография

[1] United Nations (UN) (2013). Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS), Second Revised Edition, UN New York and Geneva, 2013. Available at: http://gost.e-ecolog.ru rev05/05files e.html] (Согласованная на глобальном уровне система классификации и маркировки химической продукции (СГС). Второе издание, пересмотренное)

[2] OECD (2015). Guideline for Testing of Chemicals (№ 404): Acute Dermal Irritation, Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris (Руководство по проведению испытаний химической продукции (№ 404). Острое раздражение кожи. Организация экономического сотрудничества и развития, Париж)

[3] OECD (2015). Guideline for the Testing of Chemicals (№ 431): *In Vitro* Skin Model, Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris (Руководство по проведению испытаний химической продукции (№ 431) Модель кожи *in vitro*. Организация экономического сотрудничества и развития, Париж)

[4] OECD (2015). Guideline for the Testing of Chemicals (№ 435): *In Vitro* Membrane Barrier Test Method, Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris (Руководство по проведению испытаний химической продукции (№ 435). Метод мембранного барьера *in vitro*. Организация экономического сотрудничества и развития, Париж)

[5] OECD (2015). Guideline for the Testing of Chemicals (№ 439): *In Vitro* Skin Irritation, Reconstructed Human Epidermis Test Method (Руководство по проведению испытаний химической продукции (№ 439). Раздражение кожи. Метод испытаний на реконструированном человеческом эпидермисе)

[6] OECD (2014). Guidance document on Integrated Approaches to Testing and Assessment for Skin Irritation/Corrosion. Environment, Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment (№ 203), Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris (Руководящий документ по интегрированным подходам к испытаниям и оценке повреждения кожи. Публикации по охране труда, окружающей среды и технике безопасности. Серия по испытаниям и оценке (№ 203). Организация экономического сотрудничества и развития, Париж)

[7] Botham P.A., Chamberlain M., Barratt M.D., Curren R.D., Esdaile D.J., Gardner J.R., Gordon V.C., Hildebrand B., Lewis R.W., Liebsch M., Logemann P., Osborne R., Ponec M., Regnier J.F., Steilling W., Walker A.P., and Balls M. (1995). A Prevalidation Study on In Vitro Skin Corrosivity Testing. The report and Recommendations of ECVAM Workshop 6.ATLA 23, 219—255 (Исследование в целях предварительной валидации методов испытаний на повреждение кожи *in vitro*. Отчет и рекомендации по итогам семинара ECVAM)

[8] Barratt M.D., Brantom P.G., Fentem J.H., Gerner I., Walker A.P., and Worth A.P. (1998). The ECVAM International Validation Study on *In Vitro* Tests for Skin Corrosivity. 1. Selection and Distribution of the Test Chemicals. *Toxic.In Vitro* 12, 471—482 (Международное исследование ECVAM по вопросам валидации методов испытаний на повреждение кожи *in vitro*. 1. Выбор и распределение исследуемых химических веществ)

[9] Fentem J.H., Archer G.E.B., Balls M., Botham P.A., Curren R.D., Earl L.K., Esdaile D.J., Holzhutter H-G., and Liebsch M. (1998). The ECVAM International Validation Study on *In Vitro* Tests For Skin Corrosivity. 2. Results and Evaluation by the Management Team. *Toxic.In Vitro* 12, 483—524 (Международное исследование ECVAM по вопросам валидации методов испытаний на повреждение кожи *in vitro*. 2. Результаты и оценка руководящей группы)

[10] Balls M., Blaauboer B.J., Fentem J.H., Bruner L., Combes R.D., Ekwall B., Fielder R.J., Guillouzo A., Lewis R.W., Lovell D.P., Reinhardt C.A., Repetto G., Sladowski D., Spielmann H., and Zucco F. (1995). Practical Aspects of the Validation of Toxicity Test Procedures. The Report and Recommendations of ECVAM Workshops ATLA23, 129—147 (Практические аспекты валидации методик испытаний на токсичность. Отчет и рекомендации по итогам семинаров ECVAM)

[11] ICCVAM (Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods) (1997). Validation and Regulatory Acceptance of Toxicological Test Methods. NIH Publication № 97-3981. National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA. Available at: [http://www.iccvam.niehs.nih.gov/docs/guidelines/validate.pdf] (Валидация и законодательное признание методик испытаний на токсичность. Отчет и рекомендации по итогам семинаров ECVAM)

[12] EC-ECVAM (1998). Statement on the Scientific Validity of the Rat Skin Transcutaneos Electrical Resistance (TER) Test (an *In Vitro* Test for Skin Corrosivity), Issued by the ECVAM Scientific Advisory Committee (ESAC10), 3 April 1998. Available at: [gost.e-ecolog.ru] (Заключение о научной обоснованности применения метода чрескожного электрического сопротивления (TER) на образцах кожи крысы (метода испытаний *in vitro* на повреждение кожи))

[13] ECVAM (1998). ECVAM News & Views. ATLA 26, 275—280 (Новости и точки зрения ECVAM)

[14] ICCVAM (Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods) (2002). ICCVAM Evaluation of EpiDerm™ (EPI-200), EPISKIN™ (SM), and the Rat Skin Transcutaneous Electrical Resistance (TER) Assay: *In Vitro* Test Methods for Assessing Dermal Corrosivity Potential of Chemicals. NIH Publication № 02-4502. National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods, National Institute of

Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA. Available at: lhttp://gost.e-ecolog.ru mcthods/cpiddocs/cpis brd.pdf] (Анализ характеристик EpiDermTM (EPI-200), EPISKINTM (SM) и метода измерений чрескожного электрического сопротивления (TER) на образцах кожи крысы. Методы испытаний *in vitro* для оценки способности химической продукции вызывать разъедание кожных покровов)

[15] OECD (2015). Performance Standards for the Assessment of Proposed Similar or Modified *In Vitro* Transcutaneous Electrical Resistance (TER) Test Method for Skin Corrosion in Relation to TG 430. Environmental Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment № 218. Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris (Стандарты результативности для оценки предлагаемых аналогичных или модифицированных методов испытаний *in vitro*, основанных на измерениях чрескожного электрического сопротивления (TER). Методы испытаний на разъедание кожи согласно TG 430. Публикации по охране труда, окружающей среды и технике безопасности. Серия по испытаниям и оценке № 218. Организация экономического сотрудничества и развития, Париж)

[16] Oliver G.J.A., Pemberton M.A., and Rhodes C. (1986). An *In Vitro* Skin Corrosivity Test — Modifications and Validation. Fd. Chem. *Toxicol.* 24, 507—512 (Испытания на разъедание кожи *in vitro*. Внесение изменений и валидация)

[17] Botham P.A., Hall T.J., Dennett R., McCall J.C., Basketter D.A., Whittle E., Cheeseman M., Esdaile D.J., and Gardner J. (1992). The Skin Corrosivity Test *In Vitro:* Results of an Interlaboratory Trial. *Toxicol.In* Vitro 6, 191—194 (Испытания на разъедание кожи *in vitro*. Результаты межлабораторных сличений)

[18] Eskes C., Detappe V., Koeter H., Kreysa J., Liebsch M., Zuang V., Amcoff P., Barroso J., Cotovio J., Guest R., Hermann M., Hoffmann S., Masson P., Alepee N., Arce L.A., Bruschweiler B., Catone T., Cihak R., Clouzeau J., D'Abrosca F., Delveaux C., Derouette J.P., Engelking O., Facchini D., Frohlicher M., Hofmann M., Hopf N., Molinari J., Oberli A., Ott M., Peter R., Sa-Rocha V.M., Schenk D., Tomicic C., Vanparys P., Verdon B., Wallenhorst T., Winkler G.C. and Depallens O. (2012). Regulatory Assessment of *In Vitro* Skin Corrosion and Irritation Data Within the European Framework: Workshop Recommendations. *Regul.Toxicol.Pharmacol.* 62, 393—403 (Оценка данных испытаний *in vitro* на разъедание и раздражение кожи в рамках европейской системы законодательного регулирования. Рекомендации семинара)

[19] TER SOP (December 2008). *INVITTOX*Protocol (No. 115.) Rat Skin Transcutaneous Electrical Resistance (TER) Test. Available at: [gost.e-ecolog.ru] (Протокол *INVITTOX* (№ 115). Испытания, основанные на измерениях чрескожного электрического сопротивления (TER) на образцах кожи крысы)

[20] OECD (2005). Guidance Document on the Validation and International Acceptance of New or Updated Test Methods for Hazard Assessment. Environment, Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment (No. 34.), Organisation for Economic Cooperation and Devlopment, Paris (Руководящий документ по валидации и международному признанию новых или актуализированных методов испытаний для оценки опасностей. Публикации по охране труда, окружающей среды и технике безопасности. Серия по испытаниям и оценке (№ 34). Организация экономического сотрудничества и развития, Париж)

УДК 613.63.086.4:616.5-001.21(083.74)(476) МКС 71.040.10; 13.020.01 MOD

Ключевые слова: химическая продукция, воздействие на организм человека, разъедание кожи in vitro, метод чрескожного электрического сопротивления, TER

Технический редактор *В.Н. Прусакова*
Корректор *Л.С. Лысенко*
Компьютерная верстка *И.А. Налейкиной*

Сдано в набор 19.05.2021. Подписано в печать 27.05.2021. Формат 60×84¼. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 2,32. Уч.-изд. л. 2,10.

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