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

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

ГОСТ 34736— 2021

МЕТОДЫ ИСПЫТАНИЙ ПО ВОЗДЕЙСТВИЮ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Метод испытаний с использованием извлеченного глаза курицы для определения химической продукции, вызывающей серьезное повреждение глаз, и химической продукции, не требующей классификации опасности как вызывающей раздражение или серьезное повреждение глаз

(OECD 438:2018, Guidelines for the testing of chemicals. Isolated chicken eye test method for identifying i) chemicals inducing serious eye damage and ii) chemicals not requiring classification for eye irritation or serious eye damage, MOD)

Издание официальное

Москва
Российский институт стандартизации
2023

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 июня 2021 г. № 141-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
Киргизия	KG	Кыргызстандарт
Россия	RU	Росстандарт
Узбекистан	UZ	Узстандарт

4 Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 16 ноября 2023 г. № 1407-ст межгосударственный стандарт ГОСТ 34736—2021 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 мая 2024 г.

5 Настоящий стандарт является модифицированным по отношению к международному документу OECD 438:2018 «Руководство по тестированию химической продукции. Метод испытаний с использованием извлеченного глаза курицы для определения: 1) химической продукции, вызывающей серьезное повреждение глаз, и 2) химической продукции, не требующей классификации как вызывающей раздражение или серьезное повреждение глаз» («Guidelines for the testing of chemicals. Isolated chicken eye test method for identifying i) chemicals inducing serious eye damage and ii) chemicals not requiring classification for eye irritation or serious eye damage», MOD) путем изменения его структуры для приведения в соответствие с правилами, установленными в ГОСТ 1.5 (подразделы 4.2 и 4.3).

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

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

Сопоставление структуры настоящего стандарта со структурой примененного в нем 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»

© Оформление. ФГБУ «Институт стандартизации», 2023

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, определения и сокращения 1
3 Исходные положения 4
4 Подтверждение квалификации 6
5 Сущность метода испытаний 6
6 Методика испытаний 8
7 Данные и отчеты об испытаниях 13
Приложение А (обязательное) Химические вещества для проверки квалификации при проведении исследований по методу ICE 18
Приложение В (справочное) Химические вещества для проверки квалификации при проведении гистологических исследований, которыми может быть дополнен стандартный метод ICE в ограниченной области применения, включающей в себя моющие средства и сурфактанты, не характеризующиеся экстремальными значениями pH (2 < pH < 11,5) 20
Приложение С (справочное) Аппарат суперфузии 22
Приложение ДА (справочное) Сопоставление структуры настоящего стандарта со структурой международного документа 23
Библиография 26

Введение

Метод испытания с использованием извлеченного глаза курицы (Isolated Chicken Eye — ICE) прошел процедуру оценки Межведомственным координационным комитетом по валидации альтернативных методов (Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods — ICCVAM) при участии Европейского центра по валидации альтернативных методов (European Centre for the Validation of Alternative Methods — ECVAM) и Японского центра по валидации альтернативных методов (Japanese Center for the Validation of Alternative Methods — JaCVAM) дважды, в 2006 и 2010 гг. [1], [2], [3]. В первом случае применение метода ICE было признано научно обоснованным для проведения скрининговых испытаний с целью определения химической продукции (чистых веществ и смесей), способной вызывать серьезное повреждение глаз (класс опасности 1), в соответствии с требованиями Согласованной на глобальном уровне системы классификации и маркировки химической продукции (СГС) Организации Объединенных Наций (ООН) [1], [2], [4]. При повторном оценивании наборов данных, полученных в ходе проведения валидационных исследований *in vitro* и *in vivo*, был сделан вывод о допустимости применения метода исследования ICE также для определения химической продукции, не требующей классификации как вызывающей раздражение или серьезное повреждение глаз в рамках системы СГС ООН, что повлекло за собой подготовку пересмотренной редакции документа OECD 438, утвержденной в 2013 г. [4], [5]. За время, прошедшее с момента его утверждения, критерии принятия решений, которые должны применяться в процессе определения химической продукции, не требующей классификации в рамках СГС ООН, были дополнительно уточнены, исходя из последних действующих стандартов приемлемости [5], [6], [7], [8]. Кроме того, было убедительно доказано, что данные гистологического исследования могут содержать ценную вспомогательную информацию, полезную при определении моющих средств и сурфактантов, подлежащих отнесению к классу опасности 1 согласно СГС ООН и не характеризующихся экстремальными значениями pH ($2 < pH < 11{,}5$) [9], [10]. Документ OECD 438 (впервые принят в 2009 г. и актуализирован в 2013 и 2018 гг.) включает в себя последние рекомендации и ограничения по применению метода ICE, основанные на результатах описанных этапов оценки.

В настоящее время общепризнанно, что в обозримом будущем ни один метод *in vitro* на определение раздражающего воздействия на глаза не сможет заменить метод определения раздражающего воздействия на глаза Draize *in vivo* для прогнозирования всего диапазона раздражения для химической продукции различных классов. Тем не менее выверенное сочетание нескольких альтернативных методов исследований, реализуемое в рамках единой (многоуровневой) стратегии исследования и/или интегрированных подходов к испытаниям и оценке (Integrated Approaches to Testing and Assessment — IATA), вполне может оказаться способным заменить собой вышеупомянутый метод [7], [11]. Предполагается, что применение нисходящего подхода уместно для случаев, когда, исходя из уже имеющейся информации, химическая продукция, предположительно, должна обладать высокой раздражающей способностью, в то время как к восходящему подходу следует прибегать в ситуациях, когда способность этой химической продукции вызывать раздражение глаз, по всей вероятности, в недостаточной степени выражена для присвоения ей конкретного класса опасности [7], [11]. Метод ICE предназначен для проведения испытаний *in vitro* и может при соблюдении ряда условий и ограничений, согласно 3.3—3.7 настоящего стандарта, успешно применяться для классификации химической продукции по степени опасности и нанесения на нее соответствующей маркировки. При том что данный метод не следует рассматривать в качестве полноценной альтернативы методу *in vivo*, предусматривающему проведение испытаний на глазу кролика, его целесообразно применять на ранних этапах реализации общей стратегии исследования, включая испытания, проводимые в соответствии с нисходящим подходом, согласно [7] для определения химической продукции, вызывающей серьезное повреждение глаз, т. е. относящейся к классу опасности 1 согласно СГС ООН, без необходимости проведения дальнейших испытаний [4]. Метод ICE рекомендуется также для применения при определении химической продукции, которая не требует классификации как вызывающая раздражение или серьезное повреждение глаз согласно СГС ООН (класс опасности отсутствует), и может, таким образом, применяться на ранних этапах реализации исследовательской стратегии в рамках восходящего подхода [7]. Тем не менее, если при исследовании какой-либо химической продукции с применением метода ICE ее не удается достоверно отнести к химической продукции, способной вызывать серьезные повреждения глаз, либо к химической продукции, не классифицируемой как способной вызывать раздражение или серьезные повреждения глаз, то однозначная классификация этой химической продукции не представляется возможной без получения дополнительных сведений о ней. Выбор наиболее подходящего метода (методов) исследований, а также реализация положений настоящего метода должны осуществляться с учетом требований [7]. Кроме

того, всякое применение метода ICE в соответствии с восходящим подходом в рамках схем классификации, отличных от СГС ООН, должно быть заблаговременно согласовано для применения в сфере государственного регулирования.

Метод испытаний, установленный в OECD 438, периодически актуализируется с целью включения в него новой информации и данных. В дальнейшем в документ могут быть добавлены данные гистологических исследований для испытываемой химической продукции, кроме моющих средств и сурфактантов с неэкстремальными значениями pH. В связи с этим пользователям метода испытаний рекомендуется сохранять образцы глаз и получать из них образцы для гистологических исследований, которые впоследствии могут быть пригодны для формирования соответствующей базы данных и разработки критериев принятия решений, способствующих дальнейшему повышению точности метода. Организацией экономического сотрудничества и развития (OECD) разработан документ [12], который включает подробные процедуры отбора и подготовки образцов для проведения гистологических исследований.

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 ИСПЫТАНИЙ ПО ВОЗДЕЙСТВИЮ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Метод испытаний с использованием извлеченного глаза курицы для определения химической продукции, вызывающей серьезное повреждение глаз, и химической продукции, не требующей классификации опасности как вызывающей раздражение или серьезное повреждение глаз

Methods for studying the effects of chemicals on the human body
Test method using a removed chicken eye to determine chemicals that cause serious eye damage and chemicals that do not require classification as irritating or serious eye damage

Дата введения — 2024—05—01

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает метод испытаний для оценивания потенциальной опасности для глаз химической продукции, исходя из ее способности оказывать или не оказывать токсическое воздействие на образцы глаз курицы, предварительно извлеченных из тела птицы. Токсическое воздействие на роговицу определяется путем: (1) качественной оценки снижения ее прозрачности, (2) качественной оценки степени повреждения эпителия, выявляемого при обработке образца глаза флуоресцеином (способность удерживать флуоресцеин), (3) количественной оценки объемного увеличения тканей (отечности), а также (4) качественной оценки макроскопических морфологических повреждений наружных оболочек используемых образцов глаз. Помутнение, отечность и видимые повреждения роговицы после воздействия исследуемой химической продукцией оцениваются по отдельности, а затем используются для присвоения этой продукции соответствующего класса опасности по ее способности вызывать раздражение глаз. Кроме того, данные гистологических исследований могут также применяться в качестве дополнительного источника информации для улучшения прогнозирования отнесения к классу опасности 1 согласно СГС ООН моющих средств и сурфактантов, не обладающих экстремальными значениями pH ($2 < pH < 11{,}5$) (см. 3.4 и 7.2.3).

2 Термины, определения и сокращения

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

2.1 **валидированный метод испытаний** (validated test method): Метод испытаний, для которого завершены валидационные исследования с целью определения его ревалентности (включая точность) и надежности для конкретной цели. Важно отметить, что валидированный метод не обязательно обеспечивает достаточную результативность с точки зрения точности и надежности для признания его пригодным для конкретной цели.

2.2 **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 [4].

2.3 **восходящий подход** (bottom-up approach): Поэтапный подход, применяемый при исследовании химической продукции, предположительно не требующей классификации опасности как вызываю-

Издание официальное

щей раздражение или серьезное повреждение глаз, при котором в первую очередь определяется химическая продукция, не требующая классификации (отрицательный отклик), для выделения ее из числа прочей химической продукции (положительный отклик).

2.4 **доля ложноположительных заключений** (false positive rate): Доля всей химической продукции, дающей отрицательный отклик, которая ошибочно была идентифицирована как дающая положительный отклик. Это один из показателей результативности метода.

2.5 **доля ложноотрицательных заключений** (false negative rate): Доля всей химической продукции, дающей положительный отклик, которая ошибочно была идентифицирована как дающая отрицательный отклик. Это один из показателей результативности метода.

2.6 **исследуемая химическая продукция** (test chemical): Химическая продукция (вещества или смеси), которая подвергается испытаниям.

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

2.8 **многоуровневая стратегия исследования** (tiered testing strategy): Стратегия, предусматривающая поэтапное проведение исследования, при котором вся существующая информация об исследуемой химической продукции анализируется в определенном порядке, с рассмотрением на каждом уровне совокупности имеющихся свидетельств с целью определения достаточности доступной информации для принятия решения о классификации по степени опасности, перед переходом на следующий уровень. Если способность исследуемой химической продукции вызывать раздражение может быть подтверждена на основе существующей информации, дальнейшее исследование не требуется. Если способность химической продукции вызывать раздражение не может быть подтверждена на основе существующей информации, исследование продолжается в виде поэтапно выполняемой серии испытаний на животных до тех пор, пока исследуемая химическая продукция не будет однозначно классифицирована.

2.9 **моющие средства** (detergents): Смесь, содержащая один или несколько сурфактантов (исключая растворы одного отдельно взятого сурфактанта) с конечной концентрацией >3 % и предназначенная для использования при мытье и чистке. Моющие средства могут быть представлены в любой форме (в виде жидкости, порошка, пасты, бруска, таблетки, плитки, формованной фигурки и т. п.) и размещаться для использования в бытовых условиях, организациями или промышленными предприятиями.

2.10 **класс опасности 1 согласно СГС ООН** (UN GHS Category 1): См. термин «серьезные повреждения глаз» и/или термин «необратимые последствия для глаз».

2.11 **класс опасности 2 согласно СГС ООН** (UN GHS Category 2): См. термин «раздражение глаз» и/или термин «обратимые последствия для глаз».

2.12 **класс опасности согласно СГС ООН отсутствует** (UN GHS No Category): Химическая продукция, не удовлетворяющая критериям классификации для химической продукции класса опасности 1 или 2 (подклассы опасности 2А или 2В) согласно СГС ООН. Синоним термина «не требует классификации».

2.13 **контрольная проба растворителя/вещества-носителя** (solvent/vehicle control): Ничем не обработанная проба, содержащая все компоненты испытательной системы, включая растворитель или вещество-носитель, и используемая наряду с пробами, содержащими исследуемую химическую продукцию, и другими контрольными пробами для определения базового отклика для образцов, обработанных исследуемой химической продукцией, разведенной в том же растворителе или в веществе-носителе. При параллельном использовании с отрицательной контрольной пробой также позволяет выяснить, взаимодействует ли растворитель или вещество-носитель с испытательной системой.

2.14 **необратимые последствия для глаз** (irreversible effects on the eye): См. термин «серьезные повреждения глаз» и класс опасности 1 согласно СГС ООН.

2.15 **надежность** (reliability): Показатель того, что метод испытаний может быть реализован с получением воспроизводимых результатов в рамках одной или различных лабораторий, в течение продолжительного времени, при применении одного и того же протокола. Он оценивается путем вычисления внутри- и межлабораторной воспроизводимости и внутрилабораторной повторяемости.

2.16 **не требует классификации** (Not Classified): Химическая продукция, которая не подлежит классификации как вызывающая раздражение (класс опасности 2, подклассы опасности 2А или 2В согласно СГС ООН) или серьезное повреждение глаз (класс опасности 1 согласно СГС ООН). Синоним термина «класс опасности согласно СГС ООН отсутствует».

2.17 **непрозрачность роговицы** (corneal opacity): Поддающаяся измерению степень помутнения роговицы после воздействия на нее исследуемой химической продукции. Повышение непрозрачности роговицы является характерным признаком ее повреждения.

2.18 **нисходящий подход** (top-down approach): Поэтапный подход, применяемый при исследовании химической продукции, предположительно вызывающей серьезное повреждение глаз, при котором в первую очередь определяется химическая продукция, способная быть причиной серьезного повреждения глаз (положительный отклик), для выделения ее из числа прочей химической продукции (отрицательный отклик).

2.19 **обратимые последствия для глаз** (reversible effects on the eye): См. термины «раздражение глаз» и «класс опасности 2 согласно СГС ООН».

2.20 **способность удерживать флуоресцеин** (fluorescein retention): Субъективно воспринимаемый показатель, определяемый при проведении исследования по методу ICE и характеризующий количество флуоресцеина натрия, удерживаемого эпителиальными клетками роговицы после воздействия исследуемой химической продукции. Степень удерживания флуоресцеина свидетельствует о степени повреждения эпителия роговицы.

2.21 **опасность** (hazard): Изначально присущее свойство конкретной химической продукции или ситуации, заключающееся в их потенциальной способности вызывать деструктивные последствия в случаях, когда организм, система или субпопуляция подвергаются их воздействию.

2.22 **отечность роговицы** (corneal swelling): Объективно воспринимаемый показатель, определяемый при проведении исследования по методу ICE и характеризующий набухание роговицы после воздействия на нее исследуемой химической продукции. Она выражается в процентах и рассчитывается, исходя из результатов исходных (до нанесения продукции) измерений толщины роговицы и результатов измерений ее толщины, выполняемых с равными временными интервалами после контакта с исследуемой химической продукцией в ходе проведения испытаний по методу ICE. Степень отечности роговицы свидетельствует о степени ее повреждения.

2.23 **отрицательная контрольная проба** (negative control): Ничем не обработанная, используемая параллельно проба, включающая в себя все компоненты исследуемой системы. Данная проба используется наряду с пробами, содержащими исследуемую химическую продукцию, а также другими контрольными пробами, служащими для выяснения того, взаимодействует ли используемый растворитель с исследуемой системой.

2.24 **оценивание по совокупности имеющихся свидетельств** (weight-of-evidence): Процесс рассмотрения преимуществ и недостатков различной имеющейся информации при подготовке и обосновании заключения о потенциальной опасности исследуемой химической продукции.

2.25 **положительная контрольная проба** (positive control): Используемая параллельно проба, содержащая все компоненты исследуемой системы и обрабатываемая известной химической продукцией, заведомо дающей положительный отклик. Чтобы обеспечить возможность учитывать изменчивость во времени отклика, получаемого для данной пробы, этот положительный отклик не должен быть слишком завышенным.

2.26 **раздражение глаз** (eye irritation): Изменения, происходящие в глазах после воздействия на их поверхность исследуемой химической продукции, которые являются полностью обратимыми по истечении 21 дня с момента такого воздействия. Синоним терминов: «обратимые последствия для глаз» или «класс опасности 2 согласно СГС ООН» [4].

2.27 **роговица** (cornea): Прозрачная часть передней оболочки глазного яблока, закрывающая радужную оболочку и зрачок и пропускающая лучи света внутрь глаза.

2.28 **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 [4].

2.29 **серьезные повреждения глаз** (serious eye damage): Развитие повреждений глазных тканей либо обусловленное физическими причинами существенное ухудшение зрения после воздействия на поверхность глаза испытуемой химической продукцией, которые не являются полностью обратимыми

по истечении 21 дня с момента такого воздействия. Синоним терминов: «необратимые последствия для глаз» или «класс опасности 1 согласно СГС ООН» [4].

2.30 **смесь** (mixture): Смесь или раствор, состоящие из двух или более веществ, в которых они не вступают в реакцию друг с другом [4].

2.31 **сурфактанты** (surfactants): Известны также как поверхностно-активные вещества, представляющие собой вещества и/или их растворы (в соответствующем растворителе/веществе-носителе), содержащие в своей химической структуре одну или несколько гидрофильных или гидрофобных групп, которые способны вызывать уменьшение поверхностного натяжения жидкости, и формировать диффузные или адсорбционные монослои на границе раздела «вода — воздух», и/или образовывать эмульсии, и/или микроэмульсии, и/или мицеллы, и/или адсорбироваться на границе раздела «жидкость — твердое тело».

2.32 **точность** (accuracy): Близость результата испытаний, полученного с применением соответствующего метода испытаний, к принятому эталонному значению величины. Точность является показателем результативности метода и одним из аспектов релевантности. Данный термин часто применяется как взаимозаменяемый термину «согласованность» для указания доли корректных результатов, полученных с применением соответствующего метода испытаний.

2.33 **щелевая лампа с микроскопом** (slit-lamp microscope): Прибор, служащий для выполнения непосредственных измерений на образцах глаз, увеличение в котором обеспечивается бинокулярным микроскопом, способным давать прямое стереоскопическое изображение. Метод ICE предусматривает использование данного прибора при визуальном изучении структур передней части образцов глаз курицы, а также при выполнении объективных измерений толщины роговицы с помощью соответствующего глубиномерного приспособления

2.34 **эталонная химическая продукция** (benchmark chemical): Химическая продукция, используемая как эталон для сравнения с испытуемой химической продукцией. Эталонная химическая продукция должна (1) происходить из стабильного и надежного источника (источников); обладать следующими свойствами: (2) структурным и функциональным сходством с классом исследуемой продукции; (3) хорошо изученными физико-химическими характеристиками; (4) наличием подтверждающих данных об известных воздействиях, а также (5) известным уровнем активности в диапазоне ожидаемого отклика.

3 Исходные положения

3.1 В основе требований настоящего стандарта лежат пункты протокола, который был рекомендован документом [12], впервые принятым в 2011 г. и впоследствии актуализированным в 2017 и 2018 гг. Протокол составлен с учетом информации, взятой из ранее опубликованных протоколов [13], [14], [15], [16], [17].

3.2 При подготовке метода настоящего стандарта был исследован широкий диапазон различной химической продукции, который включает 184 наименования химической продукции, в том числе 75 веществ и 109 смесей [5]. Метод настоящего стандарта применим для исследований твердой и жидкой химической продукции, в том числе эмульсий и гелей. Жидкая химическая продукция может иметь водную или неводную основу; твердая химическая продукция может быть растворимой или нерастворимой в воде. Работы по валидации данного метода испытаний для газов и аэрозолей не проводились.

3.3 Метод ICE может применяться для определения химической продукции, способной вызывать серьезные повреждения глаз, т. е. химической продукции, которая согласно СГС ООН должна быть отнесена к классу опасности 1 [4]. В этом случае ограничения, применяемые к методу ICE, основываются на высокой доле ложноположительных заключений для спиртов и высокой доле ложноотрицательных заключений для твердых веществ и сурфактантов [1], [3], [18]. Более того, существует риск занижения оценки опасности для такой исследуемой химической продукции, воздействие которой приводит к менее тяжелым, но при этом устойчивым последствиям *in vivo* [22]. Доля ложноотрицательных заключений при применении метода ICE (когда химическая продукция, подлежащая отнесению к классу опасности 1 согласно СГС ООН, не была отнесена к данному классу опасности) ввиду описанных выше обстоятельств сама по себе не играет критической роли, так как вся химическая продукция, для которой были сделаны отрицательные заключения, должна подвергаться дальнейшим исследованиям с применением другого, надлежащим образом валидированного метода (методов) *in vitro* либо, при отсутствии иного выбора, проверяться на подопытных кроликах, в зависимости от конкретных действующих нормативных требований и с использованием последовательной исследовательской стратегии, ориентированной на оценивание по совокупности полученных свидетельств. Также установлено, что

данные гистологических исследований могут содержать ценную вспомогательную информацию, способствующую уменьшению доли ложноотрицательных заключений при определении моющих средств (а также сурфактантов) [9], [10], [19], подлежащих отнесению к классу опасности 1 согласно СГС ООН и не характеризующихся экстремальными значениями pH (2 < pH < 11,5), с доказанной способностью вызывать преимущественно устойчивые менее тяжелые последствия при воздействии *in vivo*. Следует иметь в виду, что условия химического воздействия при исследованиях подобной твердой продукции путем проведения тестов Дрейза на раздражение глаз *in vivo*, могут в отдельных случаях быть охарактеризованы как нестабильные или экстремальные и могут, таким образом, явиться причиной неверного прогноза действительной раздражающей способности данной продукции [20]. Исследователи могут применять данный метод для оценивания опасности любых видов химической продукции; при этом положительный результат должен восприниматься как убедительное свидетельство способности исследуемой химической продукции вызывать серьезные повреждения глаз, т. е. как основание для отнесения к классу опасности 1 согласно СГС ООН без проведения дальнейших испытаний. В то же время к положительным результатам, получаемым для спиртов, следует относиться с осторожностью, с учетом риска завышения оценки их потенциальной опасности при проведении исследований в соответствии с данным методом.

3.4 При определении химической продукции, способной вызывать серьезные повреждения глаз (класс опасности 1 согласно СГС ООН), метод ICE (без проведения гистологического исследования) демонстрирует общую точность на уровне 83 % (142/172), долю ложноположительных заключений — на уровне 7 % (9/127) и долю ложноотрицательных заключений — на уровне 47 % (21/45) относительно метода испытаний, предусматривающего проведение испытаний на глазу кролика *in vivo* для целей классификации согласно СГС ООН [4], [5]. Если результаты гистологического исследования используются в качестве дополнительного источника информации для отнесения к классу опасности 1 согласно СГС ООН моющих средств и сурфактантов с экстремальными значениями pH (2 < pH < 11,5), доля ложноотрицательных заключений для метода ICE уменьшается (с 64 до 27 % (n = 22)), а его точность повышается (с 53 до 77 % (n = 30)), при этом соблюдаются приемлемые значения доли ложноположительных заключений (от 0 до 12,5 % (n = 8)) [10].

3.5 Метод ICE также может применяться для определения химической продукции, не подлежащей классификации как вызывающей раздражение или серьезное повреждение глаз в рамках СГС ООН [4]. Данный метод пригоден для испытаний всех видов химической продукции, для которой отрицательный результат может рассматриваться как основание для невключения химической продукции в классификацию по способности вызывать раздражение или серьезное повреждение глаз. Тем не менее один из результатов, представленных в базе данных по валидации, позволяет сделать вывод о возможности получения заниженной оценки опасности для лакокрасочных материалов, обладающих антиобрастающими свойствами, содержащих органические растворители [5].

3.6 При определении химической продукции, не требующей классификации как вызывающей раздражение или серьезное повреждение глаз согласно СГС ООН, метод ICE демонстрирует общую точность на уровне 88 % (161/184), долю ложноположительных заключений — на уровне 24 % (20/83) и долю ложноотрицательных заключений — на уровне 3 % (3/101) относительно метода, предусматривающего проведение испытаний на глазу кролика *in vivo* [4], [5]. Если исключить из базы данных по валидации исследуемую химическую продукцию, принадлежащую к определенному классу (т. е. лакокрасочные материалы, обладающие антиобрастающими свойствами, содержащие органический растворитель), метод ICE демонстрирует общую точность на уровне 88 % (159/181), долю ложноположительных заключений — на уровне 24 % (20/83) и долю ложноотрицательных заключений — на уровне 2 % (2/99) при классификации согласно СГС ООН [4].

3.7 Применение метода ICE не рекомендуется для химической продукции, которая подлежит классификации как вызывающая раздражение глаз (т. е. относящаяся к классу опасности 2, подклассу опасности 2А согласно СГС ООН), или химической продукции, которая подлежит классификации как обладающая слабым раздражающим воздействием на глаза (относящаяся к подклассу опасности 2В согласно СГС ООН), ввиду значительного количества химической продукции класса опасности 1 согласно СГС ООН, отнесенной к классу опасности 2 (подклассам опасности 2А или 2В), а также химической продукции, для которой класс опасности отсутствует согласно СГС ООН, но отнесенной к классу опасности 2 (подклассам опасности 2А или 2В согласно СГС ООН). В данном случае может быть оправданным получение дополнительной информации, а также, если потребуется, проведение дальнейших исследований с применением другого подходящего метода.

3.8 Все операции с образцами глаз курицы должны выполняться с соблюдением действующих национальных норм и требований, применяемых в испытательной лаборатории при работе с материалами человеческого или животного происхождения, в том числе тканями и тканевыми жидкостями. Рекомендуется руководствоваться общими положениями о мерах безопасности, установленными для всех лабораторий [21].

3.9 Метод ICE не рассматривает вероятные сопутствующие повреждения конъюнктивы и радужной оболочки, как при испытаниях на глазу кролика, и пригоден только для изучения воздействия химической продукции на роговицу глаза, характер и выраженность которого являются главным основанием для классификации химической продукции *in vivo*, проводимой в рамках СГС ООН. Следует отметить, что оценка последствий воздействия химической продукции на радужную оболочку не имеет решающего значения при проведении классификации в соответствии с требованиями СГС ООН [8], [22]. Несмотря на то что обратимость повреждений роговицы как таковых с помощью метода ICE не может быть оценена, было доказано, что гистологические исследования могут способствовать идентификации химической продукции, вызывающей необратимые последствия, не связанные с высоким уровнем первичных повреждений, как в случае моющих средств, не характеризующихся экстремальными значениями pH ($2 < pH < 11,5$) [9]. Кроме того, метод ICE не позволяет оценивать потенциальный уровень системной токсичности веществ, связанной с воздействием на глаза.

4 Подтверждение квалификации

Все лаборатории, которые впервые внедряют у себя стандартный метод ICE, должны использовать перечень химических веществ, приведенных в приложении А, для проверки квалификации. Каждая такая лаборатория должна использовать данные вещества для подтверждения своей технической компетентности, прежде чем начать предоставлять данные, полученные с помощью метода ICE, для целей официальной классификации химической продукции по степени ее опасности. Если лаборатория имеет намерение использовать гистологический анализ в рамках применения метода ICE при исследовании моющих средств и сурфактантов, не обладающих экстремальными значениями pH, для целей их официальной классификации по степени опасности, то ей следует при этом руководствоваться Атласом ICE и рекомендациями, приведенными в [12]. Для обеспечения согласованных, целостных и воспроизводимых результатов гистологических исследований рекомендуется принятие комплексных мер по обучению специалистов, обеспечению переносимости результатов метода и оцениванию компетентности лаборатории. Кроме того, следует проводить внутреннюю независимую экспертизу патологических изменений в соответствии с действующими рекомендациями [23], с учетом положений [24] и придерживаясь порядка, описанного в 6.4.10. Процесс данной независимой экспертизы позволяет подтвердить надлежащий контроль и повысить надежность, достоверность заключений и интерпретаций, касающихся патологии. Прежде чем начать предоставлять соответствующие данные для целей официальной классификации моющих средств и сурфактантов, не обладающих экстремальными значениями pH, лаборатория должна проводить исследования химической продукции (см. приложение В) для подтверждения своей компетентности в части оценки результатов гистологических исследований в рамках применения метода ICE.

5 Сущность метода испытаний

Метод ICE предполагает использование органотипической модели, обеспечивающей кратковременное поддержание жизнеспособности образца глаза курицы *in vitro*. В соответствии с данным методом повреждение после воздействия исследуемой химической продукцией оценивают исходя из степени отечности роговицы, изменения ее прозрачности и способности удерживать флуоресцеин. В дополнение могут проводиться гистологические исследования для повышения чувствительности метода для отнесения моющих средств и сурфактантов, не обладающих экстремальными значениями pH ($2 < pH < 11,5$), к классу опасности 1 согласно СГС ООН [10]. В то время как определение отечности роговицы является количественной оценкой, сведения об изменении прозрачности, способности удерживать флуоресцеин и появляющихся гистологических изменениях тканей используются для качественной оценки наблюдаемого воздействия. Результат каждого определения либо преобразуется в количество баллов, учитываемое в ходе присвоения химической продукции определенного класса ICE (от I до IV), либо используется непосредственно для отнесения ее по качественному признаку на

основании испытаний *in vitro* к классу опасности по воздействию на глаза, т. е. принадлежащей к классу опасности 1 согласно СГС ООН или к химической продукции, для которой класс опасности отсутствует согласно СГС ООН (см. критерии принятия решений). В то же время при применении метода ICE не представляется возможным спрогнозировать степень опасности в отношении химической продукции, которую не идентифицируют как относящуюся к классу опасности 1 согласно СГС ООН или как не имеющую класса опасности согласно СГС ООН (см. 3.7). В этих случаях полученный результат испытаний по методу ICE «Прогнозирование не представляется возможным» подразумевает необходимость сбора дополнительной информации для дальнейшей классификации исследуемой продукции (подробнее см. [7]).

5.1 Происхождение образцов глаз курицы и возраст особей, используемых для получения образцов

5.1.1 Согласно установившейся практике для испытаний обычно используются образцы глаз, отбираемые при убое птицы, который производится с целью последующего потребления мяса птицы человеком, что избавляет от необходимости задействовать для этой цели лабораторных животных. Источником образцов могут служить только здоровые птицы, мясо которых пригодно для включения в рацион человека.

5.1.2 Поскольку контролируемые исследования по определению оптимального возраста кур для отбора у них образцов глаз до настоящего времени не проводились, возраст и масса используемых птиц должны соответствовать возрасту цыплят-бройлеров, подлежащих убою в традиционной практике птицеводства (т. е. приблизительно 7 недель, 1,5—2,5 кг).

5.2 Отбор образцов глаз и их транспортировка в лабораторию

5.2.1 Голову птицы следует отделять от тушки сразу после того, как курица была каким-либо из доступных гуманных способов оглушена и горло ее было перерезано с целью обескровливания. Упомянутые гуманные способы включают в себя оглушение электрическим током, а также оглушение в контролируемой атмосфере, при условии, что может быть доказано отсутствие отрицательного влияния данного процесса на качество получаемых образцов глаз. Бойня, поставляющая образцы, должна быть расположена таким образом, чтобы доставка голов в лабораторию могла осуществляться в достаточно короткий срок, снижающий вероятность их порчи и/или бактериального заражения. Промежуток времени между отбором куриных голов и помещением извлеченных из них образцов глаз в камеру суперфузии должен быть минимальным (обычно не более двух часов), чтобы гарантировать соблюдение критериев приемлемости. Все образцы глаз, используемые при испытаниях, должны представлять одну и ту же группу образцов, отобранных в один и тот же день.

5.2.2 Поскольку препарирование глаз осуществляется непосредственно в лаборатории, взятые на бойне неповрежденные головы транспортируют при температуре окружающего воздуха (обычно от 18 °С до 25 °С) в пластиковых боксах, используя для увлажнения ткань, смоченную изотоническим физиологическим раствором.

5.3 Критерии выбора и количество образцов глаз для проведения исследования по методу ICE

5.3.1 Образцы глаз, которые после извлечения демонстрируют высокое исходное значение показателя способности удерживать флуоресцеин (т. е. >0,5) или показателя непрозрачности (т. е. >0,5), отбраковывают.

5.3.2 Каждая обрабатываемая исследуемой химической продукцией «опытная» группа образцов и параллельно используемая положительная контрольная проба должны состоять не менее чем из трех образцов глаз. Для отрицательной контрольной пробы или контроля растворителя (если в качестве растворителя не используется физиологический раствор) используют как минимум один образец.

5.3.3 В случае если исследуется твердая химическая продукция и полученный для нее результат позволяет отнести ее к химической продукции, для которой класс опасности согласно СГС ООН отсутствует, испытания рекомендуется провести повторно на трех дополнительных образцах глаз, чтобы окончательно подтвердить или опровергнуть данное отрицательное заключение.

6 Методика испытаний

6.1 Подготовка образцов глаз

6.1.1 Веки аккуратно срезают, чтобы не повредить при этом роговицу. Для быстрой проверки целостности роговицы на ее поверхность на время, не превышающее несколько секунд, наносят одну каплю 2 % (масса/объем) раствора флуоресцеина натрия, затем смывают ее при помощи изотонического физиологического раствора. Обработанные флуоресцеином натрия образцы глаз подвергают внешнему осмотру, используя щелевую лампу с микроскопом, чтобы убедиться, что их роговица не имеет повреждений (т. е. показатель способности удерживать флуоресцеин и показатель непрозрачности для них ≤0,5).

6.1.2 Если повреждений не обнаружено, препарирование образцов глаз продолжают, отделяя их от черепа и все так же стараясь не повредить при этом роговицу. Глазное яблоко освобождают из орбиты, прочно удерживая за мигательную перепонку хирургическим пинцетом и разрезая глазные мышцы при помощи изогнутых ножниц с тупыми концами. На этом этапе важно не допустить повреждений роговицы, вызываемых приложением избыточного усилия (так называемым дефектом сдавливания).

6.1.3 К глазу, извлеченному из орбиты, следует оставить прикрепленным фрагмент зрительного нерва визуально различимых размеров. После извлечения образец глаза выкладывают на гигроскопическую салфетку и срезают с него мигательную перепонку и другие соединительные ткани.

6.1.4 Извлеченный образец глаза помещают в держатель (изготовленный из нержавеющей стали или другого подходящего материала) так, чтобы роговица располагалась вертикально, при этом следят за тем, чтобы давление держателя на глаз не было чрезмерным (благодаря тому что глазное яблоко курицы снабжено довольно плотной склерой, для его устойчивой фиксации в держателе достаточно самого легкого усилия). Далее держатель переносят в камеру аппарата суперфузии [25]. Держатели размещают внутри аппарата суперфузии таким образом, чтобы вся площадь роговицы увлажнялась изотоническим физиологическим раствором (3—4 капли в минуту или от 0,1 до 0,15 мл/мин). Температура в камерах аппарата суперфузии должна регулироваться на уровне (32 ± 1,5) °С. В приложении С приведен эскиз типового аппарата суперфузии и держателей для образцов глаз, которые можно приобрести или изготовить самостоятельно. Конструкция аппарата может дорабатываться в целях адаптации его возможностей к нуждам конкретной лаборатории (например, для использования его с отличающимся количеством образцов).

6.1.5 После помещения в аппарат суперфузии образцы глаз снова подвергают внешнему осмотру при помощи щелевой лампы с микроскопом (например, модели Haag-Streit BP900), чтобы убедиться, что они не были повреждены в процессе препарирования. На данном этапе желательно также провести измерения толщины роговицы в верхушечной области, используя для этого соответствующее глубиномерное приспособление, устанавливаемое на щелевой лампе с микроскопом. Образцы с (1) показателем способности удерживать флуоресцеин >0,5; (2) непрозрачностью >0,5; или (3) любыми другими признаками повреждения подлежат замене. Среди образцов глаз, которые не были отбракованы на основе одного из перечисленных выше критериев, определяют и отбраковывают отдельные образцы, толщина роговицы которых более чем на 10 % отличается от среднего значения для всех образцов. Для щелевой лампы Haag-Streit BP900, оборудованной глубиномерной насадкой № 1, значение ширины щели при этом следует установить на 9 ½, что соответствует 0,095 мм. Альтернативный подход предполагает, что измерения выполняют при помощи щелевой лампы Haag-Streit BQ900 во всех случаях, когда их выполнение возможно с установленной глубиномерной насадкой и заданным значением ширины щели, равным 0,095 мм (см. также 7.1). Пользователям следует иметь в виду, что щелевые лампы с микроскопами могут давать несовпадающие значения при измерениях толщины роговицы, если используется разное заданное значение ширины щели.

6.1.6 После проверки всех и отбраковки несоответствующих образцов глаз оставшиеся образцы инкубируют в течение от 45 до 60 мин для установления равновесия с испытательной системой перед нанесением химической продукции. По окончании периода установления равновесия измеряют и фиксируют значения толщины и непрозрачности роговицы, используемые в дальнейшем как исходные (т. е. временная отметка для них = 0). Для показателя способности удерживать флуоресцин в качестве исходных принимают значения, полученные ранее на этапе препарирования образцов.

6.2 Нанесение исследуемой химической продукции

6.2.1 Сразу после определения соответствующих исходных показателей образец глаза (вместе с держателем) извлекают из аппарата суперфузии, располагают горизонтально и наносят на его роговицу исследуемую химическую продукцию.

6.2.2 Жидкую исследуемую химическую продукцию при проведении испытаний обычно не разбавляют, хотя при необходимости ее разбавление допускается (например, если этого требует схема проведения исследования). В качестве разбавителя исследуемой химической продукции предпочтительно использовать физиологический (изотонический) раствор. Тем не менее при соблюдении контролируемых условий испытаний могут использоваться другие разбавители, если была подтверждена их пригодность для данной цели.

6.2.3 Жидкую исследуемую химическую продукцию наносят на роговицу таким образом, чтобы ее слой равномерно покрывал всю ее поверхность; стандартное количество жидкости, необходимое для этого, составляет 0,03 мл.

6.2.4 Твердую исследуемую химическую продукцию по возможности следует измельчить как можно лучше в ступке пестиком или с использованием другого приспособления для измельчения. Полученный порошок наносят на роговицу таким образом, чтобы он был равномерно распределен по поверхности роговицы; стандартное количество химической продукции для этой цели составляет 0,03 г.

6.2.5 Исследуемую химическую продукцию (жидкую или твердую) наносят на 10 с, а затем смывают ее изотоническим физиологическим раствором (приблизительно 20 мл) при комнатной температуре. После этого образец глаза (вместе с держателем) возвращают в аппарат суперфузии, располагая его в исходном строго вертикальном положении. Если образец нуждается в дополнительной промывке, то ее можно проводить как непосредственно после такого 10-секундного воздействия, так и на более поздних этапах (например, после обнаружения остаточных количеств химической продукции на поверхности образца). В целом количество физиологического раствора, используемого для дополнительной промывки, не играет критической роли, но важно следить за тем, чтобы остатки химической продукции не прилипали к роговице.

6.3 Контрольная химическая продукция

6.3.1 Для каждого испытания исследуемой химической продукции следует предусматривать наличие параллельно используемых отрицательных контрольных проб либо контрольных проб растворителя/вещества-носителя и положительных контрольных проб.

6.3.2 При испытаниях жидкостей (100 %) или твердых веществ в качестве параллельно используемой отрицательной контрольной пробы в методе ICE применяют физиологический (изотонический) раствор для выявления неспецифических изменений в тест-системе, чтобы убедиться, что вероятное раздражающее действие в действительности не связано с ненадлежащими условиями проведения испытания.

6.3.3 При испытаниях разбавляемых жидкостей параллельно используют контрольные пробы растворителя/вещества-носителя, чтобы выявить возможные неспецифические изменения в испытательной системе и убедиться, что вероятное раздражающее действие в действительности не связано с ненадлежащими условиями их проведения. Согласно 6.2.2 только растворитель/вещество-носитель, для которого подтверждено отсутствие отрицательного влияния на испытательную систему, может использоваться в процессе испытаний.

6.3.4 В качестве параллельно используемых положительных контрольных проб в каждое испытание также включают химическую продукцию с известными свойствами, заведомо способную оказывать раздражающее воздействие на глаза, чтобы убедиться в возможности получения соответствующего отклика. Поскольку метод ICE должен применяться для определения химической продукции, вызывающей серьезные повреждения глаз, в качестве положительной контрольной пробы следует использовать такую эталонную химическую продукцию, отклик на которую отвечает критериям для отнесения ее по результатам применения данного метода к классу опасности 1 согласно СГС ООН. Тем не менее для того чтобы учитывать вариабельность во времени отклика положительной контрольной пробы, величина отклика не должна быть завышенной. Необходимо располагать достаточным объемом данных, полученных in vitro, в отношении положительной контрольной пробы, для того чтобы рассчитывать достоверно диапазон его приемлемых значений. При отсутствии надлежащих данных по применению метода ICE для конкретной химической продукции, выбираемой в качестве положительной контрольной пробы, может потребоваться проведение отдельных исследований с целью получения этой информации.

6.3.5 Примерами положительной контрольной пробы для жидкостей может служить раствор с массовой долей 10 % уксусной кислоты или раствор с массовой долей 5 % бензалкония гидрохлорида, а для твердой продукции — соответственно, натрия гидроксид или имидазол.

6.3.6 Эталонную химическую продукцию целесообразно использовать для оценки раздражающей способности неизвестной химической продукции, представляющей определенный класс химической продукции, или для оценки относительной раздражающей способности товарной продукции, вызывающей раздражение глаз в пределах заданного диапазона раздражающего воздействия.

6.4 Оцениваемые показатели

6.4.1 Показатели образцов роговицы оценивают непосредственно перед обработкой, а также спустя 30, 75, 120, 180 и 240 мин (±5 мин) после их промывки. Данные временные точки в совокупности обеспечивают проведение необходимого количества определений в течение четырехчасового периода наблюдения, оставляя при этом достаточно времени в промежутках между определениями для организации надлежащего наблюдения за всеми образцами роговицы.

6.4.2 К оцениваемым показателям относятся: непрозрачность роговицы, отечность, способность удерживания флуоресцеина, а также морфологические изменения (например, изъязвление или отслоение эпителия). Все показатели, за исключением способности удерживания флуоресцеина (оценивание которой выполняется только перед обработкой и спустя 30 мин после воздействия исследуемой химической продукцией), определяют в каждой из указанных выше временных точек.

6.4.3 Полученные сведения о непрозрачности роговицы, способности удерживания флуоресцеина, морфологических изменениях, данные гистологических исследований, если такие исследования выполняются, желательно подкреплять фотографиями.

6.4.4 После завершающей оценки, по истечении четырех часов, исследуемые образцы глаз рекомендуется поместить в соответствующий фиксатор (например, нейтральный забуференный раствор формалина) для возможных последующих гистологических исследований, в особенности, если объектом исследования являются моющие средства и сурфактанты, не характеризующиеся экстремальными значениями pH (2 <pH < 11,5) (см. 3.3, 3-й абзац введения и 7.2.3). При проведении гистологических исследований образцы глаз фиксируют, обрезают, заливают парафином, а затем делают срезы и окрашивают в соответствии с процедурами сбора и обработки образцов, описанными в [12].

6.4.5 Отечность роговицы определяют путем измерения ее толщины с помощью оптического пахиметра на щелевой лампе с микроскопом. Ее выражают в процентах и рассчитывают на основе измерений толщины роговицы по следующей формуле:

$$\left(\frac{\textit{толщина роговицы на момент измерений } t - \textit{толщина роговицы на момент измерений} = 0}{\textit{толщина роговицы на момент измерений} = 0} \right) \times 100. \quad (1)$$

6.4.6 Среднее арифметическое значение отечности роговицы в процентах всех исследуемых образцов глаз вычисляют для всех временных точек. В зависимости от наибольшего среднего значения отечности, зафиксированного в любой временной точке, каждой исследуемой химической продукции присваивают соответствующий класс ICE (см. 7.1).

6.4.7 При оценке непрозрачности роговицы ориентируются на участки роговицы, в которых обнаруживается наиболее интенсивное помутнение, присваивая баллы в соответствии с критериями, приведенными в таблице 1. Усредненный показатель непрозрачности роговицы всех исследуемых образцов глаз определяют для всех временных точек. В зависимости от наибольшего значения усредненного показателя непрозрачности, зафиксированного в любой временной точке, каждой исследуемой химической продукции присваивают соответствующий класс ICE (см. 7.1).

Таблица 1 — Показатели непрозрачности роговицы

Показатель (количество баллов)	Наблюдаемое состояние
0	Роговица полностью прозрачная
0,5	Очень слабое помутнение
1	Присутствуют разрозненные или диффузные участки помутнения; рисунок радужной оболочки глаза хорошо просматривается

Окончание таблицы 1

Показатель (количество баллов)	Наблюдаемое состояние
2	Отчетливо выделяется участок с частичной потерей прозрачности; рисунок радужной оболочки просматривается нечетко
3	Сильное помутнение; отдельные элементы рисунка радужной оболочки неразличимы; размеры зрачка определяются с трудом
4	Роговица полностью утратила прозрачность; радужная оболочка не видна

6.4.8 Способность к удерживанию флуоресцеина оценивают только для временной точки, соответствующей 30 мин наблюдения, присваивая баллы в соответствии с критериями, приведенными в таблице 2. Усредненный показатель способности удерживать флуоресцеин для всех исследуемых образцов глаз определяют по результатам, полученным по истечении 30-минутного периода, и используют его для присвоения каждой исследуемой химической продукции соответствующего класса ICE (см. 7.1).

Таблица 2 — Показатели способности удерживать флуоресцеин

Показатель (количество баллов)	Наблюдаемое состояние
0	Признаки окрашивания флуоресцеином отсутствуют
0,5	Очень слабое окрашивание одиночных клеток
1	Окрашивание разрозненных одиночных клеток по всей площади обработанной роговицы
2	Очаговое или сливающееся интенсивное окрашивание отдельных клеток
3	Присутствуют сливающиеся обширные участки роговицы, окрашенные флуоресцеином

6.4.9 Морфологические изменения включают изъязвление или отслаивание эпителия роговицы, загрубление ее поверхности, а также прилипание к ней остатков исследуемой химической продукции. Данные изменения могут иметь различную степень выраженности и могут проявляться одновременно. Классификация этих изменений осуществляется в соответствии с интерпретацией исследователя.

6.4.10 При проведении гистологических исследований следует применять соответствующую полуколичественную систему оценивания согласно таблице 3. Важно уметь отличать, например, случаи вакуолизации эпителия, фактические последствия обработки от дефектов, которые могут возникать при гистологических исследованиях, и/или от особенностей строения органа птицы. Для этого при подготовке заключения следует тщательно сверяться с данными специализированного атласа, опубликованного в приложении II [12]. Кроме того, для исследования необходимо использовать оригинальные срезы (а не микрофотографии), поскольку некоторые эффекты требуют трехмерной оценки тканей. Баллы при оценке присваиваются только за действительно наблюдаемые последствия воздействия химической продукции. Вынесение предположительных заключений не допускается (например, если верхний слой эпителия отсутствует, то, соответственно, не могут быть выставлены баллы за вакуолизацию в этом слое). Деструктивные проявления/изменения, наблюдаемые на участках, примыкающих к лимбу роговицы, следует учитывать только при условии сохранения ненарушенной структуры тканей. С другой стороны, не следует учитывать аналогичного рода проявления/изменения внутри области, ограниченной лимбом, если они вызваны процессами, не связанными с воздействием химической продукции. Следует использовать систему внутренней независимой экспертизы патологических изменений в соответствии с действующими рекомендациями [23], с учетом положений [24]. В рамках данного процесса специалист-патолог (имеющий опыт работы с исследуемыми тканями) проводит независимый анализ ряда срезов и соответствующих патологических данных (например, для 1 из каждых 3 образцов глаз), способствуя тем самым усовершенствованию диагностирования и интерпретаций патологии, которые подготавливаются специалистом, непосредственно выполняющим исследования. Такая независимая экспертиза способствует подтверждению и повышению точности и надежности диагностирования и интерпретаций. Кроме того, для получения согласованных, целостных и воспроизводимых данных оценки рекомендуется проведение совместных гистологических наблюдений.

Таблица 3 — Полуколичественная система оценивания гистологических данных, применяемая для извлеченных образцов глаз курицы после их фиксации, иссечения, заливки парафином, приготовления и окрашивания срезов

Параметр	Наблюдаемое состояние	Количество баллов	Описание[1)]
Эпителий: разъедание	Очень слабое	½	От нескольких отдельных клеток до отдельного поверхностного слоя
	Слабое	1	До 3 поверхностных слоев
	Умеренное	2	До 50 % эпителиального слоя[1)]
	Сильное	3	Эпителиальный слой поврежден вплоть до базальной мембраны
Эпителий: вакуолизация Отдельно оценивается состояние верхней, средней и нижней части эпителия[2)]	Очень слабая	½	От одной до нескольких разрозненных клеток
	Слабая	1	Группы вакуолизированных клеток или одиночная цепочка клеток с небольшими вакуолями
	Умеренная	2	До 50 % эпителиального слоя состоит из вакуолизированных клеток[1)]
	Сильная	3	От 50 % до 100 % эпителиального слоя состоит из вакуолизированных клеток
Эпителий: некроз[3)]	В норме	—	<10 омертвевших клеток[4)]
	Очень слабый	½	10—20 омертвевших клеток[4)]
	Слабый	1	20—40 омертвевших клеток[4)]
	Умеренный	2	Большое количество омертвевших клеток, при этом затронуто <50 % эпителиального слоя
	Сильный	3	50 % — 100 % эпителиального слоя омертвело
Строма: пикнотизация клеточных ядер[5), 6)] В верхней или нижней части	В норме	—	<5 пикнотических ядер
	Слабая	1	5—10 пикнотических ядер
	Умеренная	2	>10 пикнотических ядер
Разупорядоченная структура волокон стромы[6)]	Присутствует	Р	Волокна располагаются в беспорядке
Эндотелий: некроз	Присутствует	Р	Поскольку эндотелий состоит только из одного слоя, степени тяжести поражения тканей в этом случае не рассматриваются

Примечание — В приложение II [12] включен специализированный атлас с микрофотографиями типичных примеров обработанных и необработанных образцов глаз курицы, иллюстрирующими различные возможные гистологические последствия химического воздействия, указанные выше.

[1)] По всей поверхности роговицы, за исключением случаев обработки такой исследуемой химической продукции (например, из числа представленной твердой продукции), при воздействии которой, несмотря на равномерное нанесение ее в соответствии с требованиями данного стандарта, возникают лишь разрозненные деструктивные изменения. В подобной ситуации оценивание должно основываться на сведениях о локальных последствиях воздействия химической продукции на том участке (участках), где они проявились.

[2)] Верхняя, средняя и нижняя части эпителия представляют собой его равные трети по толщине соответственно. При отсутствии верхнего слоя эпителия его средний слой не должен рассматриваться как новый верхний, а по-прежнему считается средним слоем (подробнее см. в приложение II [12]).

[3)] Только некроз описанных клеток/тканей.

Окончание таблицы 3

[4] Подсчет количества омертвевших клеток производится на всей протяженности роговицы (необходимость в выборе конкретной фиксированной длины участка для подсчета отсутствует, в силу того что общая длина роговицы на каждом срезе остается практически постоянной, поскольку размеры глаз курицы и, соответственно, размеры подвергаемых микроскопическому исследованию образцов варьируются в минимальных пределах). Применяемая система начисления баллов оперирует либо абсолютными значениями количества клеток для оценок от «в норме» до «слабый», либо значениями в процентах для «умеренный» и «сильный». Указанное различие связано с особенностями характеристик, оцениваемых исследователем: омертвевшие клетки рассматриваются как отдельные объекты. Если их много, то они, как правило, разрознены и исследователю приходится осуществлять их подсчет, для того чтобы составить представление о масштабах некроза. Напротив, при наблюдении за разъеданием первое, на что обращает внимание исследователь, это утрата определенной части эпителия, в связи с чем данном случае логично использовать процентную оценку выявленных потерь.

[5] Метод ICE уже включает выполнение прецизионных измерений толщины роговицы при помощи щелевой лампы с микроскопом. Поэтому отечность стромы не рассматривается отдельно и за нее не начисляются баллы при проведении последующих гистологических исследований.

[6] К учитываемым изменениям в строме относятся [1] пикнотизация клеточных ядер, как это предусматривает система оценивания, взятая на вооружение Мауером (2001) и сформированная исходя из результатов его собственных наблюдений за реакцией роговицы глаза кролика на воздействие при испытаниях *in vivo* (эта реакция была описана как утрата кератоцитов/некроз), и [2] разупорядочная структура волокон. Что касается случая [1], то присутствие пикнотизированных клеточных ядер обнаруживается лишь в определенных ситуациях, а вероятность их появления предлагается увязывать с глубиной повреждений и/или интенсивностью воспалительного процесса в роговице (*in vivo*). Кроме того, с учетом удлиненной формы стромальных фибробластов существует вероятность ошибочного распознавания нормальных клеточных ядер как пикнотизированных в зависимости от направления сечения клеток. По случаю [2] следует отметить, что адекватное наблюдение и оценивание нарушенного расположения волокон может оказаться непростой задачей, потому что для структуры волокон стромы сама по себе характерна некоторая естественная разупорядоченность. Обработка роговицы, проводимая перед микроскопическим исследованием, также может усугублять их беспорядочное расположение.

В обоих случаях (пикнотизация ядер или разупорядоченная структура волокон) предполагается, что такие свидетельства должны согласовываться со сведениями о сильных деструктивных изменениях в роговице, полученными к этому моменту путем осмотра при помощи щелевой лампы с микроскопом, а также сведениями о видимом воздействии, которое химическая продукция оказала на средние и нижние слои эпителия.

6.4.11 Требования метода предусматривают равномерное нанесение исследуемой химической продукции на поверхность извлеченных образцов глаз курицы. Таким образом, воздействие исследуемой химической продукции обычно влечет за собой однородные изменения в роговице наблюдаемых образцов, что позволяет предположить о возможности формирования усредненного результата гистологического исследования по всему срезу, пригодного для последующего присвоения оценки. С другой стороны, при воздействии отдельной исследуемой химической продукции такие изменения могут локализоваться вокруг нескольких центров, принимая вид разрозненных пятен, независимо от того, насколько равномерно химическая продукция была распределена по поверхности образца (например, некоторая твердая исследуемая химическая продукция). Если при применении метода ICE были выявлены множественные очаговые поражения такого рода, то в дальнейшем на это следует обратить внимание специалиста, выполняющего гистологические исследования, чтобы в его оценке могли быть учтены указанные локальные повреждения, вызванные воздействием исследуемой химической продукции. Кроме того, при появлении сомнений (например, в случае возникновения расхождений между результатами, полученными по методу ICE, и результатами гистологического анализа), дополнительно могут быть приготовлены срезы других участков роговицы, подтверждающие присутствие локально выраженных изменений в изученном сечении.

7 Данные и отчеты об испытаниях

7.1 Оценивание данных

Соответствующий класс ICE исследуемой химической продукции присваивается по результатам оценки отдельно по каждому из следующих показателей: непрозрачности, отечности роговицы и ее способности удерживать флуоресцеин. После этого установленные классы ICE по отдельным показателям объединяют для прогнозирования класса опасности, который должен быть присвоен исследуемой

химической продукции исходя из результатов испытаний *in vitro*. Аналогичным образом отдельно проводят оценивание результатов гистологических исследований, если такие наблюдения выполнялись, для использования их при подготовке заключения в соответствии с требованиями 7.2.2, 7.2.3.

7.2 Критерии принятия решений

7.2.1 Результаты, полученные для каждого показателя, позволяют присвоить исследуемой химической продукции соответствующие классы ICE, исходя из предварительно заданного диапазона значений. Интерпретация данных об отечности роговицы (см. таблицу 4), ее непрозрачности (см. таблицу 5) и способности удерживать флуоресцеин (см. таблицу 6) с применением четырех классов ICE с соответствующими значениями шкал приведена ниже. Важно отметить, что шкала оценки отечности роговицы согласно таблице 4 применима только при условии использования для измерения ее толщины щелевой лампы с микроскопом модели Haag-Streit BP900 (либо модели Haag-Streit BQ900), с глубиномерной насадкой № 1 и со значением ширины щели, установленным на 9½, что соответствует 0,095 мм. Пользователям следует иметь в виду, что использование щелевых ламп с другими заданными значениями ширины щели могут быть получены не совпадающие значения при измерениях толщины роговицы.

Таблица 4 — Критерии классификации ICE по отечности роговицы

Среднее арифметическое значение отечности роговицы, (%) *	Класс ICE
0 по 5:	I
>5 по 12	II
>12 по 18 (>75 мин после обработки)	II
>12 по 18 (=75 мин после обработки)	III
>18 по 26	III
>26 по 32 (>75 мин после обработки)	III
>26 по 32 (=75 мин после обработки)	IV
>32	IV
* Наибольшее среднее арифметическое значение, полученное в любой из временных точек.	

Таблица 5 — Критерии классификации ICE по непрозрачности роговицы

Максимальное усредненное значение показателя непрозрачности *	Класс ICE
0,0—0,5	I
0,6—1,5	II
1,6—2,5	III
2,6—4,0	IV
* Максимальное усредненное значение показателя, полученное в любой из временных точек (в соответствии со значениями показателя непрозрачности, приведенными в таблице 1).	

Таблица 6 — Критерии классификации ICE по способности удерживать флуоресцеин

Усредненное значение показателя способности удерживать флуоресцеин через 30 мин после обработки *	Класс ICE
0,0—0,5	I
0,6—1,5	II
1,6—2,5	III
2,6—3,0	IV
* На основе значений показателя, установленных в таблице 2.	

7.2.2 Классификацию *in vitro* исследуемой химической продукции проводят, выбирая такой класс опасности согласно СГС ООН, который соответствует сочетанию классов опасности, полученных в отношении отечности роговицы, непрозрачности роговицы и способности удерживать флуоресцеин в соответствии с таблицей 7.

Таблица 7 — Итоговая классификация *in vitro*

Класс опасности в соответствии с требованиями СГС ООН	Сочетание 3 показателей
Класс опасности отсутствует	3 × I 2 × I, 1 × II 2 × II, 1 × I
Прогнозирование не представляется возможным	Другие возможные сочетания
Класс опасности 1	3 × IV 2 × IV, 1 × III 2 × IV, 1 × II* 2 × IV, 1 × I* Непрозрачность роговицы = 3 через 30 мин (не менее чем на 2 образцах глаз) Непрозрачность роговицы = 4 в любой временной точке (не менее чем на 2 образцах глаз) Интенсивное отслоение эпителия (как минимум на 1 образце глаз)
* Сочетания, с меньшей вероятностью встречающиеся на практике.	

7.2.3 В случае проведения гистологических исследований при испытаниях моющих средств и сурфактантов, не обладающих экстремальными значениями pH (2 < pH < 11,5), должны использоваться критерии принятия решений, приведенные в таблице 8. Кроме того, если пикнотизация клеточных ядер стромы ≥ «слабая» (1 балл) не менее чем у 2 из 3 образцов глаз или если не менее чем у 2 из 3 образцов глаз обнаружены повреждения эндотелия, такие проявления должны отмечаться как результаты, полученные путем наблюдений, чтобы указать на опасность воздействия.

Таблица 8 — Критерии принятия решений при проведении гистологических исследований дополнительно к испытаниям, проведенным в соответствии со стандартным валидированным методом ICE для идентификации моющих средств и сурфактантов, не обладающих экстремальными значениями pH (2 < pH < 11,5), подлежащих отнесению к классу опасности 1 согласно СГС ООН

Слой ткани	Изменения, служащие основанием для идентификации продукции, вызывающей серьезные повреждения глаз (класс опасности 1 согласно СГС)
Эпителий	- разъедание = «умеренное» (2 балла) не менее чем у 2 из 3 образцов глаз; - и/или, любые проявления вакуолизации (= «очень слабая», ½ балла), наблюдаемые в средней и/или нижней части эпителия не менее чем у 2 из 3 образцов глаз; - или, разъедание = «умеренное» (2 балла) у 1 из 3 образцов глаз + вакуолизация = «очень слабая» в средней и/или нижней части эпителия (½), наблюдаемая не меньше чем на еще одном из 3 образцов глаз; - и/или, некроз = «умеренный» (2 балла), наблюдаемый на 2 из 3 образцов глаз

7.2.4 Далее должна использоваться модель построения прогнозов согласно таблице 9. Критерии гистологического анализа ICE и модель построения прогнозов, приведенные в таблицах 8 и 9 соответственно, применимы только для идентификации моющих средств и сурфактантов класса опасности 1 согласно СГС ООН, не обладающих экстремальными значениями pH (2 < pH < 11,5).

Таблица 9 — Модель построения прогнозов для идентификации моющих средств и сурфактантов, не обладающих экстремальными значениями pH (2 < pH < 11,5), на основе результатов гистологического анализа

Заключение по методу ICE	Критерии гистологических исследований для метода ICE согласно таблице 8	Класс опасности согласно СГС ООН
Прогнозирование не представляется возможным	Критерии выполнены	Класс опасности 1 согласно СГС ООН
	Критерии не выполнены	Прогнозирование не представляется возможным

7.3 Критерии приемлемости для результатов исследований

Результаты испытания рассматривают как достоверные, если параллельно используемые отрицательная контрольная проба или контрольная проба разбавителя/вещества-носителя и положительная контрольная проба идентифицируются как не требующая классификации и относящаяся к классу опасности 1 согласно СГС ООН, соответственно.

7.4 Отчет об испытаниях

Отчет об испытаниях должен включать в себя следующую информацию.

Исследуемая и контрольная химическая продукция:

- химическое наименование, а именно название (названия) по IUPAC или CAS, регистрационный номер (номера) CAS, коды SMILES или InChI, структурную формулу и/или другие идентифицирующие признаки;
- все доступные сведения о степени чистоты и составе исследуемого/контрольного вещества или смеси (в процентах по массе);
- для многокомпонентного вещества, вещества неопределенного или переменного состава (UVCB): как можно более полное химическое описание (см. выше), количественное содержание и соответствующие физико-химические характеристики компонентов (см. выше), его составляющих;
- сведения о физико-химических характеристиках, включая агрегатное состояние, летучесть, показатель pH, стабильность, класс химической продукции, растворимость в воде, важных для целей исследования;
- способ обработки исследуемой/контрольной химической продукции перед началом испытаний, если такая обработка проводилась (например, подогрев, измельчение);
- сведения об условиях хранения и стабильности, если таковые имеются.

Информация об организации, осуществлявшей финансирование, и лаборатории, проводившей испытания:

- наименование и адрес организации/лица, осуществлявших финансирование, лаборатории, где проводились испытания, имя руководителя исследования; а также имя специалиста-патолога, если таковой принимал участие в исследовании;
- сведения об источнике, из которого поступили образцы глаз (например, о предприятии, на котором они были отобраны).

Условия испытаний в соответствии с применяемым методом:

- описание использованной испытательной системы;
- сведения об использованных щелевой лампе с микроскопом и пахиметре (например, модель) и настройках, которые для них применялись;
- ссылки на результаты прошлых испытаний отрицательной и положительной контрольных проб, а также, при наличии, данные прошлых наблюдений, подтверждающие диапазоны приемлемости для параллельно используемых эталонных веществ;
- описание процедуры, применявшейся для подтверждения того, что метод испытаний продолжает обеспечивать достоверность (т. е. точность и надежность) результатов с течением времени (например, периодические испытания химических веществ для проверки квалификации);
- описание применявшегося способа фиксации тканей для гистологического анализа, если такие наблюдения выполнялись.

Отбор и подготовка образцов глаз:

- возраст и массу птиц, использованных в качестве доноров, а также другие отличительные характеристики особей, у которых были отобраны образцы глаз для исследования, если эти характеристики известны (например, пол, порода);

- условия хранения и транспортирования образцов глаз (например, дата и время отбора, продолжительность периода времени между отбором куриных голов и помещением извлеченных глаз в камеру аппарата суперфузии);

- сведения о процессе подготовки образцов глаз и установки их в держатели, в том числе что касается их качества, температуры камер и критериев выбора конкретных образцов для испытаний.

Порядок испытаний:

- количество параллельно обрабатываемых образцов;

- сведения об использованных отрицательной и положительной контрольных пробах (если требуется, также о контрольных пробах разбавителя/вещества-носителя и эталонных веществ);

- использованную дозировку химической продукции, порядок нанесения и время воздействия;

- временные точки, в которых выполнялись наблюдения (предварительная и последующая обработка образцов);

- описание применявшихся критериев оценки и принятия решений, в том числе для гистологического анализа, если такой анализ был предусмотрен;

- описание независимой экспертизы для гистологических исследований, если такие наблюдения выполнялись;

- описание применявшихся критериев приемлемости результатов испытаний;

- описание любых изменений, внесенных в методику испытаний;

- дополнительно, если соответствующие сведения не нашли отражения, например, в применявшейся стандартной операционной процедуре или если подобная процедура отсутствует, в отчете должна быть представлена также следующая информация:

- описание комплексных мер по обучению специалистов и обеспечению переносимости результатов метода;

- сведения об использованных фиксирующих, обезвоживающих и осветляющих реактивах и соответствующих протоколах;

- сведения об использованных материалах для заливки образца и инфильтрирующих растворителях вместе с соответствующими значениями концентрации;

- толщина срезов тканей;

- сведения об использованном красителе (согласно отчету) и соответствующем применявшемся протоколе окрашивания;

- информация об использованном оборудовании.

Результаты*:*

- представление в табличной форме значений показателей отечности и непрозрачности роговицы и способности удерживать флуоресцеин, полученных для каждого отдельного образца глаз в каждой временной точке за период наблюдений, а также средних арифметических значений в каждой временной точке для всех использованных образцов;

- описание любых других морфологических изменений, выявленных в ходе испытаний;

- наибольшие средние арифметические значения отечности и непрозрачности роговицы и способности удерживать флуоресцеин (в любой временной точке) и присваиваемый в соответствии с ними класс ICE;

- представление в табличной форме полуколичественных результатов гистологических анализов и заключений, сделанных на их основе, если такие наблюдения выполнялись;

- сведения о том, учитывались ли при оценке гистологические локально выраженные изменения, если такие изменения имели место;

- описание прочих явлений, наблюдавшихся в ходе испытаний;

- присвоенные классы опасности согласно СГС ООН по итогам исследования *in vitro*;

- фотографии отрицательной и положительной контрольных проб глаз, если предоставление таких свидетельств целесообразно;

- дополнительно также цифровые снимки или сканированные изображения срезов образцов, использовавшихся для гистологических исследований.

Анализ результатов.

Заключение и выводы.

Приложение А
(обязательное)

Химические вещества для проверки квалификации при проведении исследований по методу ICE

До того как приступить к регулярному применению метода настоящего стандарта, лаборатории должны подтвердить свою техническую компетентность, правильно классифицировав по степени опасности для глаз 13 химических веществ, рекомендованных в таблице А.1. Результаты применения метода ICE демонстрируют различные примеры отклика на воздействие химической продукции, которые наблюдались в процессе оценочных исследований и с большой вероятностью могут иметь место в дальнейшем [5], [18]. Эти химические вещества были выбраны таким образом, чтобы они представляли весь спектр степеней опасности для глаз, определяемой на основе результатов испытаний *in vivo* на глазу кролика [26] и отраженной в градации классов опасности согласно системе классификации СГС ООН (т. е. класс опасности 1, подклассы опасности 2А, 2В, класс опасности отсутствует согласно СГС ООН) [4], [26]. Дополнительными критериями, которые учитывались при выборе, являются получение с использованием этих химических веществ воспроизводимых результатов при применении метода ICE, их доступность для коммерческого приобретения, а также наличие для них достоверных справочных данных, полученных *in vivo*. С этими справочными данными можно ознакомиться в соответствующем обобщающем документе (SSD) [5]. В случаях когда лаборатория не располагает химическим веществом, приведенном в перечне, или оно не может быть использовано в силу каких-либо иных уважительных причин, вместо него допускается использовать другое химическое вещество, удовлетворяющее критериям, приведенным выше, например, из числа химических веществ, с использованием которых проводилась оценка и валидация метода ICE. Для таких отступлений от общего правила должно быть представлено убедительное обоснование.

Таблица А.1 — Перечень рекомендованных химических веществ для проверки квалификации при проведении исследований по методу ICE

Химическое вещество	Регистрационный номер CAS	Класс химических веществ[1)]	Агрегатное состояние	Результат классификации согласно СГС ООН по итогам исследований *in vivo*[2)]	Результат классификации согласно СГС ООН при применении метода ICE[3),4)]
Бензалкония хлорид (10 %)	8001-54-5	Ониевые соединения	Жидкое	Класс опасности 1	Класс опасности 1
Хлоргексидин	55-56-1	Амины, амидины	Твердое	Класс опасности 1	Класс опасности 1
Натрия гидроксид (10 %)	1310-73-2	Щелочи	Жидкое	Класс опасности 1	Класс опасности 1
Имидазол	288-32-4	Гетероциклические соединения	Твердое	Класс опасности 1	Класс опасности 1
Трихлоруксусная кислота (30 %)	76-03-9	Карбоновые кислоты	Жидкое	Класс опасности 1	Класс опасности 1
2,6-дихлоробензоил хлорид	4659-45-4	Ацилгалоиды	Жидкое	Подкласс опасности 2А	Прогнозирование не представляется возможным[4)]
Аммония нитрат	6484-52-2	Неорганические соли	Твердое	Подкласс опасности 2А[5)]	Прогнозирование не представляется возможным[4)]
Натрия гидроксид (1 %)	1310-73-2	Щелочи	Жидкое	Подкласс опасности 2В	Прогнозирование не представляется возможным [4)]
Диметилсульфоксид	67-68-5	Органические соединения серы	Жидкое	Класс опасности отсутствует	Класс опасности отсутствует

Окончание таблицы А.1

Химическое вещество	Регистрационный номер CAS	Класс химических веществ[1)]	Агрегатное состояние	Результат классификации согласно СГС ООН по итогам исследований *in vivo*[2)]	Результат классификации согласно СГС ООН при применении метода ICE[3),4)]
Этилтриметил-ацетат	3938-95-2	Эфиры	Жидкое	Класс опасности отсутствует	Класс опасности отсутствует
Метилциклопентан	96-37-7	Углеводороды (циклические)	Жидкое	Класс опасности отсутствует	Класс опасности отсутствует
н-гексан	110-54-3	Углеводороды (ациклические)	Жидкое	Класс опасности отсутствует	Класс опасности отсутствует
Триацетин	102-76-1	Липиды	Жидкое	Класс опасности отсутствует	Класс опасности отсутствует

CAS — Реферативная служба по химии (Chemical Abstracts Service).

[1)] Соответствующий класс присвоен каждому химическому веществу на основе стандартной схемы классификации, которая реализована в системе классификации Национальной медицинской библиотеки США, принятой для медицинских предметных заголовков (Medicine Medical Subject Headings — MeSH) (доступна по адресу: gost.e-ecolog.ru).

[2)] На основе результатов испытаний на глазу кролика *in vivo* [26], с учетом СГС ООН [4].

[3)] На основе результатов испытаний по методу ICE, как указано в таблице 7.

[4)] Сочетание значений показателей ICE, отличное от проведенных в таблице 6, для определения веществ, которые должны рассматриваться как вещества, у которых класс опасности отсутствует, или относящиеся к классу опасности 1 согласно СГС (см. таблицу 7).

[5)] Присвоение подкласса опасности 2А или 2В зависит от интерпретации соответствия критериям согласно СГС ООН для различения этих двух подклассов, то есть от того, необходимо ли для присвоения подкласса опасности 2А подтверждать наличие деструктивных последствий на 7 день после проведения эксперимента у 1 из 3 или у 2 из 3 подопытных животных. Исследованиям *in vivo* подвергались 3 животных. Все показатели помимо покраснения конъюнктивы у одного из животных вернулись к норме на 7 день или ранее. Единственному животному, которое не смогло полностью восстановиться за 7 дней, был присвоен 1 балл по покраснению конъюнктивы (на 7 день), которое окончательно исчезло на 10 день.

Приложение В
(справочное)

Химические вещества для проверки квалификации при проведении гистологических исследований, которыми может быть дополнен стандартный метод ICE в ограниченной области применения, включающей в себя моющие средства и сурфактанты, не характеризующиеся экстремальными значениями pH (2 < pH < 11,5)

До того как приступить к регулярным гистологическим исследованиям дополнительно к стандартному методу ICE применительно к моющим средствам и сурфактантам, не обладающим экстремальными значениями pH (2 < pH < 11,5), в соответствии с методом настоящего стандарта лаборатории должны подтвердить свою техническую компетентность, правильно классифицировав по степени опасности для глаз 6 химических веществ, перечисленных в таблице В.1. Эти химические вещества были выбраны таким образом, чтобы они представляли весь диапазон степеней опасности для глаз, определяемой на основе результатов испытаний *in vivo* на глазу кролика [26] и отраженной в градации классов опасности согласно системе классификации СГС ООН (а именно, класс опасности 1, подклассы опасности 2А, 2В или класс опасности отсутствует согласно СГС ООН) [4], [26]. Дополнительными критериями, которые учитывались при выборе, являются получение при использовании данных химических веществ воспроизводимых результатов при проведении гистологических исследований в рамках применения метода ICE, их доступность для коммерческого приобретения, а также наличие для них достоверных данных, полученных *in vivo*. В случаях когда лаборатория не располагает химическим веществом, приведенным в перечне, или оно не может быть использовано в силу каких-либо иных уважительных причин, вместо него допускается использовать другое химическое вещество, удовлетворяющее критериям, приведенным выше, например, из числа химических веществ, с использованием которых проводилась оценка гистологических исследований в рамках применения метода ICE [10]. Для таких отступлений от общего правила должны быть убедительные обоснования.

Таблица В.1 — Перечень рекомендованных химических веществ для проверки квалификации при проведении гистологического анализа в рамках применения метода ICE

Химическое вещество	Регистрационный номер CAS	Вид сурфактантов	Агрегатное состояние	Результат классификации по итогам исследований *in vivo*[1)]	Результат классификации согласно СГС ООН при применении метода ICE[3),4)]	Результат классификации согласно СГС ООН по итогам гистологических исследований в рамках применения метода ICE
Бензалкония хлорид (5 %)	8001-54-5	Катионные	Жидкое	Класс опасности 1	Класс опасности 1	Класс опасности 1 (разъедание) по данным 3 (из 3) лабораторий
Бензолсульфонилхлорид	98-09-9	Анионные	Жидкое	Класс опасности 1	Класс опасности 1	Класс опасности 1 (некроз и вакуолизация) по данным 3 (из 3) лабораторий
Цетилпиридиния бромид (10 %)	140-72-7	Катионные	Жидкое	Класс опасности 1	Прогнозирование не представляется возможным	Класс опасности 1 (вакуолизация) по данным 3 (из 3) лабораторий
Цетилпиридиния бромид (1 %)	140-72-7	Катионные	Жидкое	Класс опасности 2А	Прогнозирование не представляется возможным	Прогнозирование не представляется возможным по данным 3 (из 3) лабораторий
N-лауроилсаркозина натриевая соль	137-16-6	Анионные	Жидкое	Класс опасности 2А	Прогнозирование не представляется возможным	Прогнозирование не представляется возможным по данным 3 (из 3) лабораторий
Цетилпиридиния бромид (0,1 %)	140-72-7	Катионные	Жидкое	Класс опасности отсутствует	Прогнозирование не представляется возможным	Прогнозирование не представляется возможным по данным 3 (из 3) лабораторий

CAS — Реферативная служба по химии (Chemical Abstracts Service).

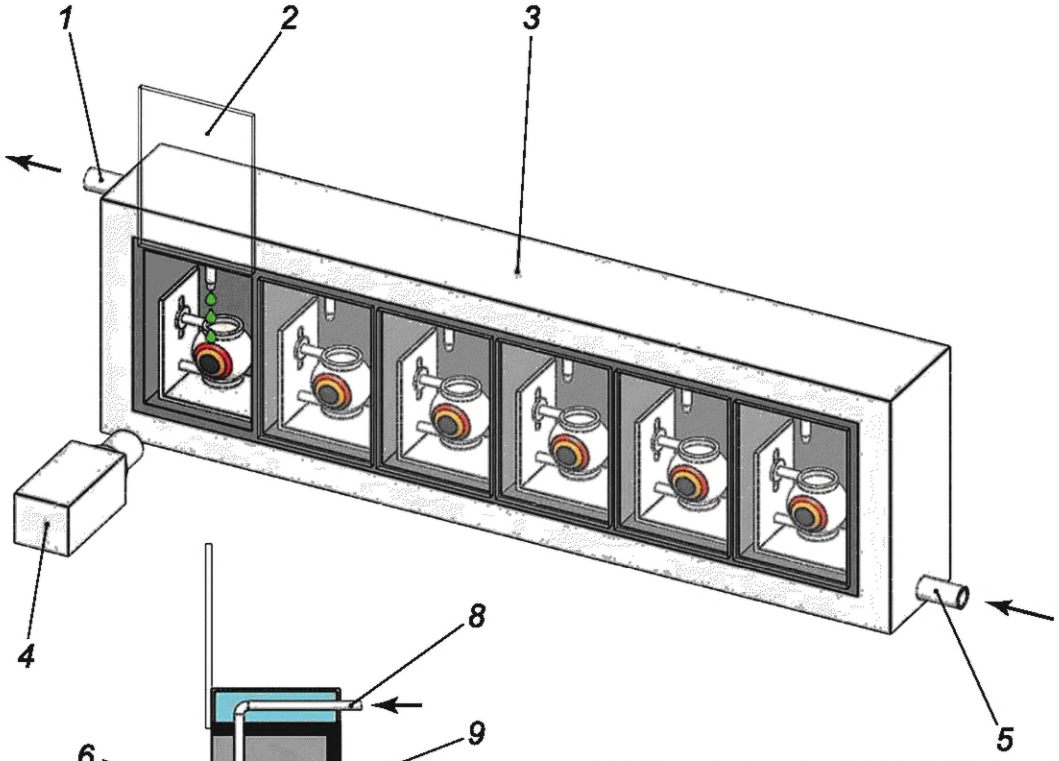
[1)] На основе результатов испытаний на глазу кролика *in vivo* [26] с учетом СГС ООН [4].

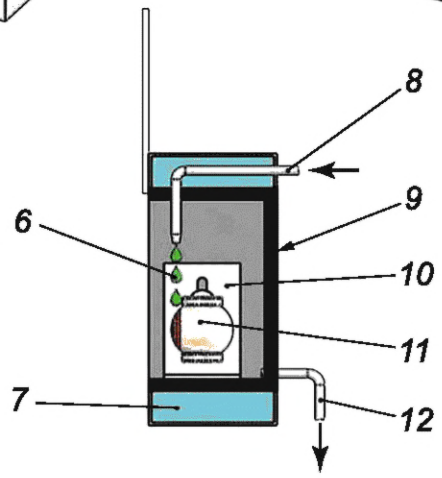
[2)] На основе результатов испытаний по методу ICE, как указано в таблице 7.

[3)] На основе критериев гистологического анализа для метода ICE, как показано в таблицах 8 и 9 и описано в пересмотренной редакции [12].

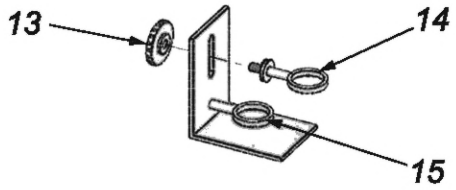
Приложение С
(справочное)

Аппарат суперфузии





Отсек камеры в поперечном сечении



Держатель образца глаза

Позиция	Описание
1	Выходной патрубок для теплой воды
2	Выдвижная дверца
3	Аппарат суперфузии
4	Оптический измерительный прибор
5	Входной патрубок для теплой воды
6	Физиологический раствор
7	Теплая вода
8	Входной патрубок для физиологического раствора
9	Отдельный отсек камеры
10	Держатель образца
11	Глаз курицы
12	Выходной патрубок для физиологического раствора
13	Установочный винт
14	Верхняя регулируемая консоль
15	Нижняя фиксированная консоль

Рисунок С.1 — Эскизы аппарата суперфузии и держателей для образцов глаз, используемых при проведении исследований по методу ICE

Примечание — Более подробное описание общей конструкции аппарата суперфузии и держателей для образцов глаз см. в [25].

Приложение ДА
(справочное)

Сопоставление структуры настоящего стандарта со структурой международного документа

Таблица ДА.1

Структура настоящего стандарта			Структура международного документа	
Разделы	Пункты	Перечисления	Пункты	Перечисления
Введение			1, 2, 14	—
1	—	—	3	—
2	—	—	4	—
	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	—
	2.20	—	Приложение 1	—
	2.21	—	Приложение 1	—
	2.22	—	Приложение 1	—
	2.23	—	Приложение 1	—
	2.24	—	Приложение 1	—
	2.25	—	Приложение 1	—
	2.26	—	Приложение 1	—
	2.27	—	Приложение 1	—
	2.28	—	Приложение 1	—

Продолжение таблицы ДА.1

Структура настоящего стандарта			Структура международного документа	
Разделы	Пункты	Перечисления	Пункты	Перечисления
	2.29	—	Приложение 1	—
	2.30	—	Приложение 1	—
	2.31	—	Приложение 1	—
	2.32	—	Приложение 1	—
	2.33	—	Приложение 1	—
	2.34	—	Приложение 1	—
3	3.1	—	5	—
	3.2	—	6	—
	3.3	—	7	—
	3.4	—	8	—
	3.5	—	9	—
	3.6	—	10	—
	3.7	—	11	—
	3.8	—	12	—
	3.9	—	13	—
4		—	15	—
5		—	16	—
	5.1.1	—	17	—
	5.1.2	—	18	—
	5.2.1	—	19	—
	5.2.2	—	20	—
	5.3.1	—	21	—
	5.3.2	—	22	—
	5.3.3	—	23	—
6	6.1.1	—	24	—
	6.1.2	—	25	—
	6.1.3	—	26	—
	6.1.4	—	27	—
	6.1.5	—	28	—
	6.1.6	—	29	—
	6.2.1	—	30	—
	6.2.2	—	31	—
	6.2.3	—	32	—
	6.2.4	—	33	—

Окончание таблицы ДА.1

Структура настоящего стандарта			Структура международного документа	
Разделы	Пункты	Перечисления	Пункты	Перечисления
	6.2.5	—	34	—
	6.3.1	—	35	—
	6.3.2	—	36	—
	6.3.3	—	37	—
	6.3.4	—	38	—
	6.3.5	—	39	—
	6.3.6	—	40	—
	6.4.1	—	41	—
	6.4.2	—	42	—
	6.4.3	—	43	—
	6.4.4	—	44	—
6	6.4.5	—	45	—
	6.4.6	—	46	—
	6.4.7	—	47	—
	6.4.8	—	48	—
	6.4.9	—	49	—
	6.4.10	—	50	—
	6.4.11	—	52	—
7	7.1	—	53	—
	7.2.1	—	54	—
	7.2.2	—	55	—
	7.2.3	—	56	—
	7.2.4	—	57	—
	7.3	—	58	—
	7.4	—	59	—
	Приложение А	—	Приложение 2	—
	Приложение В	—	Приложение 3	—
	Приложение С	—	Приложение 4	—
Библиография			Литература	

Библиография

[1] ICCVAM (2007) Test Method Evaluation Report - In Vitro Ocular Toxicity Test Methods for Identifying Ocular Severe Irritants and Corrosives. Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM) and the National Toxicology Program (NTP) Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM). NIH Publication No.: 07-4517. Available at: [gost.e-ecolog.ru htm] (Отчет об оценке методов испытаний. Методы анализа офтальмологической токсичности in vitro для определения химической продукции, вызывающей серьезное раздражение и разъедание глаз). Межведомственный координационный комитет по валидации альтернативных методов (ICCVAM) и Межведомственный центр Национальной токсикологической программы (NTP) по оценке альтернативных токсикологических методов

[2] ESAC (2007) Statement on the conclusion of the ICCVAM retrospective study on organotypic in vitro assays as screening tests to identify potential ocular corrosives and severe eye irritants. Available at: [gost.e-ecolog.ru] (Заявление по результатам ретроспективного исследования ICCVAM, посвященного применению органотипических методов исследований in vitro при проведении скрининговых испытаний химических веществ, потенциально способных вызывать разъедание и серьезное раздражение глаз)

[3] ICCVAM (2010) ICCVAM Test Method Evaluation Report — Current Status of In Vitro Test Methods for Identifying Mild/Moderate Ocular Irritants: The Isolated Chicken Eye (ICE) Test Method. Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM) and the National Toxicology Program (NTP) Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM). NIH Publication No.: 10- 7553A. Available at: [http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/ocutox/MildMod-TMER.htm] (Отчет об оценке методов исследований. Текущий статус методов анализа офтальмологической токсичности in vitro для определения химических веществ, вызывающих умеренное/слабое раздражение глаз. Метод исследования с использованием извлеченного глаза курицы (ICE))

[4] United nations (UN) (2017). Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS), Seventh revised edition, UN New York and Geneva, 2017. Available at: gost.e-ecolog.ru trans/danger/publi/ghs/ghs_rev07/English/03e_part3.pdf (Согласованная на Глобальном уровне Система классификации и маркировки химической продукции (СГС). Седьмое пересмотренное издание)

[5] OECD (2018) Streamlined Summary Document Supporting OECD Test Guideline 438 on the Isolated Chicken Eye for Eye Irritation/Corrosion. Series on Testing and Assessment No 188. ENV Publications, OECD, Paris (Оптимизированный обобщающий вспомогательный документ к Руководству по проведению испытаний 438 с использованием извлеченного глаза курицы для определения раздражающего/разъедающего воздействия на глаза. Серия по испытаниям и оценке № 188)

[6] OECD (2018) Test Guideline 492. OECD Guideline for Testing of Chemicals. Reconstructed human Cornea-like Epithelium (RhCE) test method for identifying chemicals not requiring classification and labelling for eye irritation or serious eye damage. Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris, France. Available at: gost.e-ecolog.ru rary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health- effects_20745788 (Руководство по испытаниям 492. Руководство по проведению испытаний химической продукции. Метод испытаний на раздражение кожи с использованием реконструированной модели эпителия роговицы человеческого глаза (RhCE) для определения химической продукции, не требующей классификации как вызывающей раздражение или серьезное повреждение глаз)

[7] OECD (2018) Guidance Document on an Integrated Approaches on Testing and Assessment for Serious Eye Damage and Eye irritation. Series on Testing and Assessment 263. ENV Publications, Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris (Руководящий документ по интегрированным подходам к испытаниям и оценке серьезного повреждения и раздражения глаз. Серия по испытаниям и оценке № 263)

[8] Adriaens E., Barroso J., Eskes C., Hoffmann S., McNamee P., Alépée N., Bessou-Touya S., De Smedt A, de Wever B., Pfannenbecker U., Tailhardat M., Zuang V. (2014). Draize test for serious eye damage/eye irritation: importance of the endpoints evaluated with regard to UN GHS / EU CLP classification. Archives of Toxicology 88, 701-723 (Тест Дрейза для оценивания серьезного повреждения/раздражения глаз. Значимость определяемых показателей с точки зрения применяемой классификации СГС ООН/EU CLP)

[9] Cazelle E., Eskes C., Hermann M., Jones P., McNamee P., Prinsen M., Taylor H., Wijnands M.V.W. (2014). Suitability of histopathology as an additional endpoint to the isolated chicken eye test for classification of non-extreme pH detergent and cleaning products. Toxicology In Vitro 28, 657-666 (Применимость данных гистологического анализа как дополнительного источника информации при проведении исследований с использованием извлеченных образцов глаза курицы с целью классификации моющих и чистящих средств с неэкстремальными значениями pH по степени их опасности для глаз)

[10] Reproducibility and predictive capacity of the Isolated Chicken Eye Test for the identification of non-extreme pH detergents and surfactants causing serious eye damage (Воспроизводимость и достоверность прогнозирования при проведении исследований с использованием извлеченных образцов глаза курицы для определения моющих средств и поверхностно-активных веществ с неэкстремальными значениями pH, способных вызывать серьезное повреждение глаз) (готовится рукопись)

[11] Scott L, Eskes C, Hoffman S, Adriaens E, Alepee N, Bufo M, Clothier R, Facchini D, Faller C, Guest R, Hamernik K, Harbell J, Hartung T, Kamp H, Le Varlet B, Meloni M, Mcnamee P, Osborn R, Pape W, Pfannenbecker U, Prinsen M, Seaman C, Spielmann H, Stokes W, Trouba K, Vassallo M, Van den Berghe C, Van Goethem F, Vinardell P, Zuang V (2010). A proposed Eye Irritation Testing Strategy to Reduce and Replace in vivo Studies Using Bottom-Up and Top-Down Approaches. Toxicology In Vitro 24, 1-9 (Предлагаемая стратегия проведения испытаний на раздражение глаз, позволяющая ограничить или исключить необходимость проведения исследований in vivo и предусматривающая реализацию восходящего и нисходящего подходов)

[12] OECD (2018) Guidance Document on “The Bovine Corneal Opacity and Permeability (BCOP) and Isolated Chicken Eye (ICE) Test Methods: Collection of Tissues for Histological Evaluation and Collection of Data on Non-Severe Irritants. Series on Testing and Assessment No. 160. Available at: gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru дящий документ по применению метода исследования помутнения и проницаемости роговицы глаза (BCOP) и метода исследования на извлеченных образцах глаз курицы (ICE). Отбор тканей для проведения гистологического анализа и получение данных о веществах с раздражающим действием от слабого до умеренного. Серия по испытаниям и оценке № 160)

[13] Prinsen, M.K. and Koëter, B.W.M. (1993). Justification of the enucleated eye test with eyes of slaughterhouse animals as an alternative to the Draize eye irritation test with rabbits. Fd. Chem. Toxicol. 31, 69-76 (Обоснование применимости метода исследования на извлеченных из тела образцах глаз, полученных от убойных животных, в качестве альтернативы тесту Дрейза на раздражение глаз, проводимого на глазу кролика)

[14] DB-ALM (INVITTOX) (2009). Protocol 80: Chicken enucleated eye test (CEET) / Isolated Chicken Eye Test, 13pp. Available at: [gost.e-ecolog.ru] (Протокол 80. Испытания на извлеченных из тела глазах курицы (CEET) / Исследования с использованием извлеченного глаза курицы)

[15] Balls, M., Botham, P.A., Bruner, L.H. and Spielmann H. (1995). The EC/HO international validation study on alternatives to the Draize eye irritation test. Toxicol. In Vitro 9, 871-929 (Международные валидационные исследования ЕС/НО по определению альтернатив тесту Дрейза на раздражение глаз)

[16] Prinsen, M.K. (1996). The chicken enucleated eye test (CEET): A practical (pre)screen for the assessment of eye irritation/corrosion potential of test materials. Food Chem. Toxicol. 34, 291-296 (Испытания на извлеченных глазах курицы (CEET). Практический (пред)скрининговый анализ для оценки раздражающего/разъедающего потенциала исследуемых материалов)

[17] Chamberlain, M., Gad, S.C., Gautheron, P. and Prinsen, M.K. (1997). IRAG Working Group I: Organotypic models for the assessment/prediction of ocular irritation. Food Chem. Toxicol. 35, 23-37 (Органотипические модели для оценивания/прогнозирования раздражающего воздействия на глаза)

[18] CCVAM. (2006) Background review document: Current Status of In Vitro Test Methods for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants: Isolated Chicken Eye Test Method. NIH Publication No.: 06-4513. Research Triangle Park: National Toxicology Program. Available at: [gost.e-ecolog.ru niehs.nih.gov/methods/ocutox/ivocutox/ocu_brd_ice.htm] (Справочный обзорный документ. Текущий статус методов исследований in vitro для определения веществ, вызывающих разъедание и серьезное раздражение глаз. Метод исследования с использованием извлеченного глаза курицы)

[19] Cazelle E., Eskes C., Hermann M., Jones P., McNamee P., Prinsen M., Taylor H., Wijnands M.V.W. (2015). Suitability of the Isolated Chicken Eye Test for Classification of Extreme pH Detergents and Cleaning Products. Toxicology In Vitro 29, 609-616 (Пригодность метода с использованием извлеченного глаза курицы для классификации моющих и чистящих средств с экстремальными значениями pH)

[20] Prinsen, M.K. (2006). The Draize Eye Test and in vitro alternatives; a left-handed marriage? Toxicology in Vitro 20,78-81 (Глазной тест Дрейза и его альтернативы in vitro. Неравные преимущества?)

[21] Siegel, J.D., Rhinehart, E., Jackson, M., Chiarello, L., and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (2007). Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings. Available at: [gost.e-ecolog.ru] (Руководство по мерам предосторожности при извлечении образцов. Предотвращение переноса возбудителей инфекционных заболеваний в медицинских учреждениях)

[22] Barroso J., Pfannenbecker U., Adriaens E., Alépée N., Cluzel M., De Smedt A., Hibatallah J., Klaric M., Mewes K.R., Millet M., Templier M., McNamee P. (2017). Cosmetics Europe compilation of historical serious eye damage/eye irritation in vivo data analysed by drivers of classification to support the selection of chemicals for development and evaluation of alternative methods/strategies: the Draize eye test Reference Database (DRD). Archives of Toxicology 91, 521-547 (Подборка данных Cosmetics Europe за истекший период, посвященная серьезному повреждению/раздражению глаз in vivo и подготовленная по итогам анализа, проведенного разработчиками системы классификации химических веществ с целью облегчить выбор веществ, используемых при создании и оценивании альтернативных методов/стратегий. Эталонная база данных для теста Дрейза (DRD) для оценивания раздражения глаз)

[23] Morton D., Sellers R.S., Barale-Thomas E., Bolon B., George C., Hardisty J.F., Irizarry A., McKay J.S., Odin M., Teranishi M. (2010). Recommendations for Pathology Peer Review. Toxicol. Pathol. 38, 1118-1127 (Рекомендации по проведению независимой экспертной оценки в гистопатологии)

[24] OECD (2014). Advisory document n. 16. Guidance on the good laboratory practice (GLP) Requirements for Peer Review of Histopathology. OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring. Advisory document of the working group on GLP. ENV/JM/MONO(2014)30. Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris. Available at gost.e-ecolog.ru acticegl pandcompliancemonitoring.htm. (Рекомендательный документ № 16. Руководство по надлежащей лабораторной практике (GLP). Требования к экспертной оценке в гистопатологии. Серия документов OECD по принципам надлежащей лабораторной практики и мониторингу соответствия)

[25] Burton, A.B.G., M. York and R.S. Lawrence (1981). The in vitro assessment of severe irritants. Fd. Cosmet. Toxicol. 19, 471-480 (Оценивание веществ с сильным раздражающим действием in vitro)

[26] OECD (2017). Test Guideline 405. OECD Guideline for Testing of Chemicals. Acute eye irritation/corrosion. Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris, France. Available at: http://gost.e-ecolog.ru chemicals-section-4-health-effects_20745788 (Руководство по проведению испытаний химической продукции. Острое раздражение/разъедание глаз)

УДК 661:615,099:006.354 МКС 71.040.10; 13.020.01 MOD

Ключевые слова: химическая продукция, роговица глаза курицы, токсическое воздействие на роговицу, раздражающая способность *in vitro*

Редактор *Г.Н. Симонова*
Технический редактор *И.Е. Черепкова*
Корректор *О.В. Лазарева*
Компьютерная верстка *М.В. Малеевой*

Сдано в набор 17.11.2023. Подписано в печать 30.11.2023. Формат 60×84⅛. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 4,18. Уч.-изд. л. 3,55.

Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

Создано в единичном исполнении в ФГБУ «Институт стандартизации»
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