МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СОВЕТ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ, МЕТРОЛОГИИ И СЕРТИФИКАЦИИ
(МГС)

INTERSTATE COUNCIL FOR STANDARDIZATION, METROLOGY AND CERTIFICATION
(ISC)

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ
СТАНДАРТ

**ГОСТ
34558—
2019**

МЕТОДЫ ИСПЫТАНИЯ ПО ВОЗДЕЙСТВИЮ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Исследование отдаленного нейротоксического действия фосфорорганических соединений при повторном 28-дневном введении

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2019

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

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

Сведения о стандарте

1 ПОДГОТОВЛЕН Федеральным государственным унитарным предприятием «Российский научно-технический центр информации по стандартизации, метрологии и оценке соответствия» (ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ») на основе собственного перевода на русский язык англоязычной версии документа, указанного в пункте 5

2 ВНЕСЕН Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии

3 ПРИНЯТ Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол от 30 июля 2019 г. № 120-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
Беларусь	BY	Госстандарт Республики Беларусь
Киргизия	KG	Кыргызстандарт
Россия	RU	Росстандарт
Таджикистан	TJ	Таджикстандарт
Узбекистан	UZ	Узстандарт

4 Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 8 августа 2019 г. № 476-ст межгосударственный стандарт ГОСТ 34558—2019 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 июня 2020 г.

5 Настоящий стандарт является модифицированным по отношению к международному документу OECD Test № 419:1995 «Руководство по испытанию химических веществ. Исследование отдаленного нейротоксического действия фосфорорганических соединений при 28-дневном повторном введении» («Guideline for the testing of chemicals. Delayed neurotoxicity of organophosphorus substances: 28-day repeated dose study», MOD) путем:

- включения дополнительного раздела 1, дополнительных фраз, слов, сокращений, выделенных в тексте курсивом;
- изменения его структуры для приведения в соответствие с правилами, установленными в ГОСТ 1.5 (подразделы 4.2, 4.3).

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

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

6 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

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

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

© Стандартинформ, оформление, 2019



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

Содержание

1 Область применения 1
2 Термины, определения и сокращения 1
3 Основные положения 1
4 Принцип испытания 2
5 Описание метода 2
6 Проведение испытаний 3
7 Наблюдения 3
8 Данные и отчет об исследовании 4
9 Отчет о результатах исследований 4
Приложение ДА (рекомендуемое) Сопоставление структуры настоящего стандарта со структурой примененного в нем международного документа 6
Библиография 8

Введение

Руководства OECD (Организации экономического сотрудничества и развития — ОЭСР) периодически пересматриваются с учетом последних достижений научного прогресса и изменяющихся правил гуманного обращения с животными. В руководстве ОЭСР № 419 были пересмотрены методы по измерению ингибирования эстеразы (ранее нейротоксичная эстераза, NTE), позволяющие устанавливать эффекты воздействия исследуемого вещества [1]—[3]. Ингибирование NTE в головном и спинном мозге в течение 24—48 ч после введения препарата коррелирует с клиническими и морфологическими эффектами отдаленного нейротоксического действия. Было установлено, что модель испытания NTE применима для всех сложных эфиров фосфорорганических кислот, являющихся причиной отдаленных невропатий человека [4]. Количественные данные ингибирования NTE позволяют значительно повысить точность интерпретации полученных поведенческих и гистопатологических данных, определить потенциальное отдаленное действие нейротоксиканта и выявить уровень отсутствия наблюдаемого вредного воздействия (NOAEL) [1]—[4]. Новая версия настоящего руководства предусматривает введение исследуемого вещества в течение 28 дней вместо 90-дневного введения. Для многих пестицидов 28 дней также могут лучше соответствовать фактической продолжительности воздействия аппликаторов, чем 90 дней [4], [5].

Новая версия настоящего руководства стала результатом работы консультационного заседания экспертов специальной рабочей группы по общей краткосрочной и отдаленной нейротоксичности, состоявшегося в феврале 1992 г. в Париже [6]. Предложение по пересмотру руководства было внесено ранее на заседании Специальной рабочей группой ОЭСР по испытаниям нейротоксичности в марте 1990 г. в пригороде Вашингтона и в дальнейшем переработано на основании полученных замечаний [7].

МКС 75.080
11.020
11.120.01

Поправка к ГОСТ 34558—2019 Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Исследование отдаленного нейротоксического действия фосфорорганических соединений при повторном 28-дневном ведении

В каком месте	Напечатано	Должно быть		
Предисловие. Таблица согласования	—	Казахстан	KZ	Госстандарт Республики Казахстан

(ИУС № 8 2020 г.)

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

МЕТОДЫ ИСПЫТАНИЯ ПО ВОЗДЕЙСТВИЮ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Исследование отдаленного нейротоксического действия фосфорорганических соединений при повторном 28-дневном введении

Methods of testing the chemicals of human hazard. Study of delayed neurotoxic effects of organophosphorus substances with repeated 28-day dose

Дата введения — 2020—06—01

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает общие требования к получению информации об отдаленном нейротоксическом действии фосфорорганических соединений при повторном 28-дневном воздействии на лабораторных животных для оценки и классификации веществ в соответствии с Согласованной на глобальном уровне системой классификации и маркировки химических веществ (СГС).

2 Термины, определения *и сокращения*

2.1 В настоящем стандарте применены следующие термины с соответствующими определениями:

2.1.1 **отдаленная нейротоксичность** (delayed neurotoxicity): Синдром, связанный с длительной задержкой проявления атаксии, дистальной аксонопатии спинного мозга и периферических нервов, а также ингибированием и снижением нейротоксической (нейропатической) эстеразы-мишени в нервной ткани.

2.1.2 **фосфорорганические соединения** (organophosphorus substances): Эфиры и тиоэфиры фосфорорганических кислот, ангидриды или амиды органических производных фосфорной и фосфоновой кислот, органические производные тиофосфорной и тиофосфоновой кислот или амиды тиофосфоновых кислот или другие вещества, которые могут вызывать нейротоксическое действие.

2.2 В настоящем стандарте использованы следующие сокращения:

NTE — нейротоксичная эстераза;

NOAEL — максимальная доза, которая не вызывает никаких неблагоприятных эффектов;

AChE — ацетилхолинэстераза.

3 Основные положения

3.1 Настоящий стандарт используют для характеристики и оценки токсического действия фосфорорганических соединений. Потенциал отдаленной нейротоксичности после повторных воздействий определяют обычно после испытаний на острую токсичность*. Информация по острой токсичности может быть использована при планировании дальнейших исследований отдаленной нейротоксичности при многократном воздействии [8]—[10].

* OECD Test № 418:1995 «Руководство по испытанию химических веществ. Отдаленная нейротоксичность химических веществ. После острого воздействия» («Guideline for testing of chemicals. Delayed neurotoxicity of organophosphorus substances. Following acute exposure»).

Издание официальное

3.2 Настоящий стандарт, предусматривающий 28-дневное исследование отдаленной нейротоксичности, обеспечивает получение информации о потенциальной опасности для здоровья, которая может возникнуть в результате повторных воздействий в течение ограниченного времени. Он позволяет получить информацию о зависимости «доза — ответ» и дать оценку уровня отсутствия наблюдаемых отрицательных эффектов, который может быть важен для установления критериев безопасности при воздействии [4].

3.3 На основе используемых моделей для некоторых веществ (например, пластификаторов) могут потребоваться более длительные периоды воздействия, т. е. 90 дней. В некоторых случаях может потребоваться дальнейшее исследование для принятия решения о данных, которые трудно интерпретировать, или для более четкой характеристики схемы использования конкретного вещества.

4 Принцип испытания

Исследуемое вещество вводят ежедневно перорально домашним курам в течение 28 дней. Ежедневное наблюдение за животными для изучения нарушений поведенческих реакций, атаксии и параличей проводят не менее 14 дней после введения последней дозы. Биохимические измерения, особенно NTE [1]—[3], проводят на курах, выбранных случайным образом из каждой группы (обычно через 24 и 48 ч) после введения последней дозы. Через две недели после введения последней дозы исследуемого вещества оставшихся кур подвергают эвтаназии, и их нервные ткани (ткани мозга) подвергают гистопатологическому исследованию.

5 Описание метода

5.1 Выбор вида животных

Рекомендуется использовать молодых взрослых домашних кур-несушек (Gallus gallus domesticus) в возрасте от 8 до 12 мес. В исследовании используют кур стандартных размеров для породы и линии, выращенных в условиях свободного перемещения.

5.2 Условия содержания и кормления

Подопытных птиц содержат в достаточно больших клетках или вольерах, обеспечивающих свободное перемещение курам и возможность наблюдать за их движениями. В помещениях с искусственным освещением соблюдают последовательность 12 ч света, 12 ч темноты. Должно быть предусмотрено соответствующее питание с неограниченным количеством питьевой воды.

5.3 Подготовка животных

Молодые и здоровые взрослые куры (без вирусных заболеваний, без применения лекарственных препаратов и без нарушения координации движений), выбранные случайным образом в подопытные и контрольные группы, должны пройти адаптацию не менее 5 дней до начала исследования.

Допускается лишать животных корма на четыре часа до и после введения исследуемого вещества, при этом не следует ограничивать потребление воды.

5.4 Пути введения и подготовки доз исследуемых веществ

Исследуемое вещество вводят ежедневно перорально (7 дней в неделю) предпочтительно с помощью желудочного зонда или с использованием желатиновых капсул. Жидкости могут быть введены как в неразбавленном виде, так и растворены в соответствующем растворителе (носителе), таком как кукурузное масло; твердые вещества должны быть растворены, если это возможно, так как большие дозы твердых веществ в желатиновых капсулах могут не абсорбироваться эффективно. Токсикологические характеристики неводных растворителей должны быть известны или их следует определить до начала исследования.

6 Проведение испытаний

6.1 Число животных и подопытные группы

6.1.1 В каждой группе должно быть достаточное количество кур, чтобы шесть особей могли быть подвергнуты эвтаназии для биохимического анализа (по три особи на каждую из двух временных точек) и шесть кур могли остаться для наблюдений в течение 14 дней после введения последней дозы.

6.1.2 Как правило, используют не менее трех подопытных групп и контрольную группу для введения используемого растворителя. Если на основании имеющихся данных (т. е. исследования однократной дозы (см. сноску в 3.1), скрининговых оценок *in vitro* [10]—[12] или зависимости «структура — активность» [8], [9]) не ожидается никаких эффектов для дозы 1000 мг/кг массы тела в день, может быть проведено испытание на предельное содержание (пороговое значение).

6.1.3 В контрольной группе для испытания воздействия растворителя и в каждой из подопытных групп должно быть не менее шести кур для биохимических исследований и шести кур — для гистопатологических исследований. Контрольную группу подвергают тем же процедурам и вводят растворитель, но не вводят исследуемое вещество.

6.2 Выбор дозы

Уровни дозы следует выбирать с учетом результатов острого испытания на отдаленную нейротоксичность (см. сноску в 3.1) и других доступных данных о токсичности или кинетике исследуемого вещества. Самый высокий уровень дозы должен вызывать у подопытных животных токсические эффекты (предпочтительно отдаленную нейротоксичность), но не приводить к гибели или тяжелым страданиям птиц. После этого выбирают убывающую последовательность уровней дозы, чтобы продемонстрировать зависимость «доза — ответ» и отсутствие наблюдаемого вредного воздействия при самом низком уровне дозы.

6.3 Определение предельных значений

Если при испытаниях с использованием процедур по настоящему стандарту установлено, что доза на уровне не менее 1000 мг/кг массы тела в сутки не вызывает наблюдаемых токсических эффектов и отсутствуют данные о предполагаемой токсичности для структурно родственных соединений, то исследования с использованием более высокой дозы могут не считаться необходимыми. Определение предельных значений проводят в случае, когда ожидаемое воздействие на организм человека указывает на необходимость использования более высокого уровня дозы.

7 Наблюдения

Наблюдение за животными начинают сразу после воздействия исследуемого вещества. За всеми курами проводят тщательное наблюдение не менее одного раза в день в течение 28 дней введения исследуемого вещества и 14 дней после введения дозы или до запланированного умерщвления. Должны быть зарегистрированы все признаки токсичности, время их появления, тип, тяжесть и продолжительность. Результаты наблюдений должны включать, но не ограничиваться поведенческими отклонениями. Атаксию следует измерять по порядковой шкале оценок, состоящей не менее чем из четырех уровней, отдельно фиксируют случаи паралича [13]. Не менее двух раз в неделю кур следует вынимать из клеток и подвергать принудительной двигательной активности, например подъему по лестнице, для облегчения выявления минимальных токсических эффектов. Умирающие животные должны быть удалены, подвергнуты эвтаназии и общей некропсии.

7.1 Масса тела

Всех кур взвешивают перед введением исследуемого вещества и в дальнейшем не менее одного раза в неделю в течение всего эксперимента.

7.2 Биохимические исследования

7.2.1 В течение нескольких дней после введения последней дозы исследуемого вещества шесть кур, случайно выбранных из подопытных групп и контрольной группы, умерщвляют, а головной мозг и поясничный отдел спинного мозга должны быть подготовлены и проанализированы на NTE активность [1], [14]—[16]. Кроме этого, также могут иметь практическое значение подготовка и анализ

ткани седалищного нерва на активность NTE [17]—[19]. Обычно по три птицы из контрольной и каждой из подопытных групп подвергают эвтаназии через 24 ч и по три — через 48 ч после введения последней дозы. Если данные по исследованию острой токсичности (см. сноску к 3.1) или других исследований (например, токсикогенетики) указывают на то, что предпочтительно использовать другие временные рамки для умерщвления после введения последней дозы, их следует обосновать, документировать и использовать.

7.2.2 При необходимости на полученных образцах исследуют активность ацетилхолинэстеразы (AChE) [20], [21]. Однако может происходить спонтанная реактивация AChE *in vivo*, что может привести к недооценке активности исследуемого вещества как ингибитора AChE.

7.3 Патологическое исследование

Общее патологическое исследование всех животных (умерщвленных в соответствии с планом исследования и погибших в ходе испытания) должно включать анализ внешнего вида, головного и спинного мозга.

7.4 Гистопатологические исследования

Нервная ткань животных, выживших в период наблюдений, не используемая для биохимических исследований, должна быть подвергнута микроскопическому исследованию. Ткани должны быть зафиксированы в месте изначальной локализации перфузионным методом. Образцы должны включать ткани мозжечка (средний продольный уровень), продолговатого мозга, спинного мозга и периферических нервов. Образцы спинного мозга должны быть взяты из верхних шейных сегментов среднегрудного и пояснично-крестцового отделов. Необходимо также отобрать образцы из дистального отдела большеберцового нерва и его ответвлений в икроножной мышце и седалищного нерва. Срезы должны быть окрашены соответствующими миелиновыми и аксон-специфическими окрашивающими средствами. В первую очередь проводят микроскопическое исследование законсервированных тканей всех животных контрольной группы и групп с высокой дозой. При наличии признаков воздействия исследуемого вещества в группе с высокой дозой проводят микроскопическое исследование тканей кур из групп со средней и малой дозами.

8 Данные и отчет об исследовании

8.1 Данные

Для каждого животного должны быть зарегистрированы индивидуальные данные. Все данные должны быть представлены в табличной форме с указанием числа животных в каждой подопытной группе в начале испытания, числа животных с признаками изменений, поведенческого или биохимического действия, их типа и степени этих нарушений и процентные соотношения, отображающие тип и тяжесть каждого нарушения или реакции.

8.2 Оценка результатов

8.2.1 Результаты проведенного исследования оценивают с точки зрения распространенности, тяжести и корреляции поведенческих, биохимических реакций с результатами гистопатологических исследований, а также с любыми другими наблюдаемыми эффектами в тестируемых и контрольной группах.

8.2.2 Численные результаты оценивают соответствующими общепринятыми статистическими методами. Статистические методы выбирают на этапе планирования исследования.

9 Отчет о результатах исследований

9.1 Отчет о результатах исследований должен содержать:

9.1.1 исследуемое вещество:

- физическую природу (в том числе изомеризацию, чистоту и физико-химические свойства),
- идентификационные данные;

9.1.2 растворитель (при необходимости):

- обоснование выбора растворителя, кроме воды;

9.1.3 данные о подопытных животных:

- используемую линию,
- число и возраст животных,
- происхождение, условия содержания и т. д.,
- индивидуальную массу животных в начале испытания;

9.1.4 условия испытания:

- подробности приготовления исследуемого вещества, стабильность и гомогенность, при необходимости,
- подробную информацию о введении исследуемого вещества,
- описание пищевого рациона и качества воды,
- обоснование выбора дозы,
- характеристику вводимых доз, включая данные о растворителе (носителе), объеме и физической форме вводимого препарата;

9.1.5 результаты:

- массу тела животного,
- данные о токсическом эффекте в зависимости от уровня дозы, включая смертность,
- уровень отсутствия наблюдаемого вредного воздействия (подпороговый, NOAEL),
- характер, степень тяжести и длительность клинических наблюдений (независимо от того, обратимы они или нет),
- подробное описание биохимических методов и результатов исследований,
- результаты вскрытия животных,
- подробное описание результатов всех гистопатологических исследований,
- статистическую обработку результатов, при необходимости;

9.1.6 обсуждение результатов;

9.1.7 выводы.

Приложение ДА
(рекомендуемое)

Сопоставление структуры настоящего стандарта со структурой примененного в нем международного документа

Таблица ДА.1

Структура настоящего стандарта	Структура международного документа OECD Test № 419:1995
Введение (1., 2.)	Введение 1. 2.
1 Область применения	—
2 Термины, определения и сокращения (6., приложение)	Определения 6.
3 Основные положения (3.—5.) 3.2 3.3 3.4	Основные положения 3. 4. 5.
4 Принцип испытания (7.)	Принцип испытания 7.
5 Описание метода (8.—11.) 5.1 Выбор вида животных 5.2 Условия содержания и кормления 5.3 Подготовка животных 5.4 Пути введения и подготовки доз исследуемых веществ	Описание метода Выбор вида животных 8. Условия содержания и кормления 9. Подготовка животных 10. Пути введения и подготовки доз 11.
6 Проведение испытаний (12.—16.) 6.1 Число животных и подопытные группы 6.1.1 6.1.2 6.1.3	Проведение испытаний Число животных и подопытные группы 12. 13. 14.
6.2 Выбор дозы	Выбор дозы 15.
6.3 Определение предельных значений	Определение предельных значений 16.
7 Наблюдения (17.) 7.1 Масса тела (18.)	Наблюдения 17. Масса тела 18.
7.2 Биохимические исследования (19., 20.) 7.2.1 7.2.2 7.3 Патологическое исследование (21.) 7.4 Гистопатологические исследования	Биохимические исследования 19. 20. Патологическое исследование 21. Гистопатологические исследования 22.
8 Данные и отчет об исследовании (23.) 8.1 Данные	Данные и отчет об исследовании Данные 23.

Окончание таблицы ДА.1

Структура настоящего стандарта	Структура международного документа OECD Test № 419:1995
8.2 Оценка результатов (24., 25.) 8.2.1 8.2.2	Оценка результатов 24. 25.
9 Отчет о результатах исследований (26.)	Отчет о результатах исследований 26.
*	Библиография
**	Приложение
Приложение ДА Сопоставление структуры настоящего стандарта со структурой примененного в нем международного документа	—
Библиография	—

* Данный раздел приведен в конце стандарта для приведения в соответствие с требованиями ГОСТ 1.5.

** Термины и определения приведены в разделе 2 настоящего стандарта для приведения в соответствие с требованиями ГОСТ 1.5.

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

Библиография

[1] Johnson, M.K. (1982). The target for initiation of delayed neurotoxicity by organophosphorus esters: biochemical studies and toxicological applications. E. Hodgson, J.R. Bend, R.M. Philpot, eds., Rev. Biochem. Toxicol., 4, 141—212

[2] Johnson, M.K. (1983). Delayed neurotoxicity tests of organophosphorus esters: a proposed protocol integrating neuropathy target esterase (NTE) assays with behaviour and histopathology tests to obtain more information more quickly from fewer animals. Proc. Int. Conf. Envir. Haz. Agrochem. in Devel. Countries, Alexandria, Egypt. I, 474—493

[3] U.K. Ministry of Agriculture, Fisheries, and Food. Working Document No. 5/5 in Data Requirements for Approval under the Control of Pesticide Regulations. October, 1986.

[4] IPCS (1990). Principles for the Toxicological Assessment of Pesticide Residues in Food, Environmental Health Criteria 104, 61—63

[5] IPCS (1986). Principles and Methods for the Assessment of Neurotoxicity Associated with Exposure to Chemicals. Environmental Health Criteria 60

[6] OECD (1992). Chairman's Report of the Meeting of the ad hoc Working Group of Experts on Systemic Short-term and (Delayed) Neurotoxicity, held in Paris, February 1992

[7] OECD (1990). Summary Report of the ad hoc Meeting on Neurotoxicity Testing held outside Washington, March 1990

[8] Davis, C.S., Richardson, R.J. (1980). Organophosphorus compounds. In: Exper Clin Neurotoxicol, P.S. Spencer, H.H. Schaumberg, Eds. Williams and Wilkins, Baltimore; 527—544

[9] Johnson, M.K. (1975). Organophosphorus esters causing delayed neurotoxic effects: Mechanism of action and structure/activity studies. Archiv. Toxicol. 34, 259—288

[10] Henschler, D., Schmuch, G., Van Aerssen, M. and Schiffmann, D. (1992). The Inhibitory Effect of Neuropathic Organophosphate Esters on Neurite Outgrowth in Cell Cultures: A Basis for Screening for Delayed Neurotoxicity. Toxic. in vitro 6, 327—335

[11] Veronesi, B. and Ehrich, M. (1993). Using neuroblastoma cell lines to evaluate insecticides neurotoxicity. In Vitro Toxicology 6: 57—65

[12] Ehrich, M., Correl, L. and Veronesi, B. (1994). Neuropathy target esterase inhibition by organophosphorus esters in human neuroblastoma cells. Neurotoxicology 15, 309—314

[13] Roberts, N.L., Fairley, C., Phillips, C. (1983). Screening acute delayed and subchronic neurotoxicity studies in the hen: Measurements and evaluations of clinical signs following administration of TOCP. Neurotoxicol 4, 263—270

[14] Johnson, M.K. (1977). Improved Assay of Neurotoxic Esterase for Screening Organophosphates for Delayed Neurotoxicity Potential. Archiv Toxicol., 37, 113—115

[15] Zech, R., Chemnitius, J.M. (1987). Neurotoxicant sensitive esterase: Enzymology and pathophysiology of organophosphorus ester-induced delayed neuropathy. Prog Neurobiol 29, 193—218

[16] Kayyali, U.S., Moore, T., Randall, J.C., Richardson, R.J. (1991). Neurotoxic esterase (NTE) assay: optimized conditions based on detergent-induced shifts in the phenol/4- aminoantipyrine chromophore spectrum. J. Anal Toxicol 15, 86—89

[17] Carrera, V., Diaz-Alejo, N., Sogorb, J.L., Vicedo, J.L., Vilanova, E. (1994). In vivo inhibition by mipafox of soluble and particulate forms of organophosphorus neuropathy target esterase (NTE) in hen sciatic nerve. Toxicology Letters, 71, 47—51

[18] Moretto, A., Capodicasa, E., Peraica, M. and Lotti, M. (1991) Age sensitivity to organophosphate-induced delayed polyneuropathy. Biochemical and toxicological studies in developing chicks. Biochem. Pharmac. 41(10), 1497—1504

[19] Tormo, N., Gimeno, J.R., Sogorb, M.A., Diaz-Alejo, N. and Vilanova, E. (1993). Soluble and particulate organophosphorus neuropathy target esterase in brain and sciatic nerve of the hen, cat, rat and chick. J. Neurochem. 61(6), 2164—2168

[20] Johnson, C.D., Russell, R.L., (1975). A rapid, simple, radiometric assay for cholinesterase, suitable for multiple determinations. Anal. Biochem. 64, 229—238

[21] Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V.Jr, Featherstone, R.M., (1961). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity, Biochem., Pharmacol. 7, 88—95

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

Ключевые слова: методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека, отдаленное нейротоксическое действие, фосфорорганические соединения, повторное 28-дневное исследование

БЗ 7—2019/67

Редактор *Л.И. Нахимова*
Технический редактор *И.Е. Черепкова*
Корректор *И.А. Королева*
Компьютерная верстка *А.Н. Золотаревой*

Сдано в набор 16.08.2019. Подписано в печать 28.08.2019. Формат 60×84 1/8. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 1,86. Уч.-изд. л. 1,40.
Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

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

gost.e-ecolog.ru