ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р 57454— 2017

РУКОВОДСТВО ПО ПРИМЕНЕНИЮ КРИТЕРИЕВ КЛАССИФИКАЦИИ ОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ ПО ВОЗДЕЙСТВИЮ НА ОРГАНИЗМ

Мутагенность

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2017

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

1 РАЗРАБОТАН Техническим комитетом по стандартизации ТК 339 «Химическая безопасность веществ и материалов»

2 ВНЕСЕН Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 апреля 2017 г. № 333-ст

4 В настоящем стандарте реализованы положения международного документа «Руководство по применению критериев CLP. Руководство к Регламенту (ЕС) № 1272/2008 по классификации, маркировке и упаковке (CLP) веществ и смесей, версия 4.1, июнь 2015» (Guidance on the Application of the CLP Criteria, Guidance to Regulation (EC) № 1272/2008 on classification, labelling and packaging (CLP) of substances and mixtures, Version 4.1, June 2015)

5 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

*Правила применения настоящего стандарта установлены в статье 26 Федерального закона от 29 июня 2015 г. № 162-ФЗ «О стандартизации в Российской Федерации». Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодном (по состоянию на 1 января текущего года) информационном указателе «Национальные стандарты», а официальный текст изменений и поправок — в ежемесячном информационном указателе «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ближайшем выпуске ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет (*gost.e-ecolog.ru

© Стандартинформ, 2017

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

Содержание

1 Область применения 1
2 Нормативные ссылки 1
3 Термины и определения 1
4 Классификация опасности мутагенов 2
5 Классификация опасности смесевой химической продукции, содержащей мутагены 3
5.1 Общие принципы классификации опасности смесевой химической продукции 3
5.2 Расчетный метод классификации опасности смесевой химической продукции, содержащей мутагены 3
6 Выбор наиболее подходящих данных 4
6.1 Данные по результатам воздействия на человека 4
6.2 Данные лабораторных испытаний *in vivo* 4
6.3 Данные лабораторных испытаний *in vitro* 4
6.4 Иные сведения и данные, полученные с помощью теоретических подходов 5
Приложение А (рекомендуемое) Примеры методов испытаний мутагенности /генотоксичности 6
Библиография 7

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РУКОВОДСТВО ПО ПРИМЕНЕНИЮ КРИТЕРИЕВ КЛАССИФИКАЦИИ ОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ ПО ВОЗДЕЙСТВИЮ НА ОРГАНИЗМ

Мутагенность

Guidance on the application of the criteria of chemicals classification for health hazard.
Mutagenicity

Дата введения — 2018—01—01

1 Область применения

Настоящий стандарт содержит руководящие принципы по выбору наиболее подходящих данных и применению критериев классификации опасности мутагенов.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие стандарты:

ГОСТ 32376 Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм человека. Метод оценки обратных мутаций на бактериях

ГОСТ 32419 Классификация опасности химической продукции. Общие требования

ГОСТ 32423—2013 Классификация опасности смесевой химической продукции по воздействию на организм

ГОСТ 32635 Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Микроядерный тест на клетках млекопитающих *in vitro*

ГОСТ 32638 Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Метод оценки генных мутаций на клетках млекопитающих *in vitro*

Примечание — При пользовании настоящим стандартом целесообразно проверить действие ссылочных стандартов в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет или по ежегодному информационному указателю «Национальные стандарты», который опубликован по состоянию на 1 января текущего года, и по выпускам ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты» за текущий год. Если заменен ссылочный стандарт, на который дана недатированная ссылка, то рекомендуется использовать действующую версию этого стандарта с учетом всех внесенных в данную версию изменений. Если заменен ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, то рекомендуется использовать версию этого стандарта с указанным выше годом утверждения (принятия). Если после утверждения настоящего стандарта в ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, внесено изменение, затрагивающее положение, на которое дана ссылка, то это положение рекомендуется применять без учета данного изменения. Если ссылочный стандарт отменен без замены, то положение, в котором дана ссылка на него, рекомендуется применять в части, не затрагивающей эту ссылку.

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 **анеуплоидия** (aneuploidy): Явление, при котором клетки организма содержат измененное число хромосом, не кратное гаплоидному набору.

3.2 **генотоксичность** (genotoxicity): Способность химической продукции (химических агентов, процессов) оказывать вредное воздействие на наследственность, влиять на целостность генетического

Издание официальное

клеточного материала — изменять структуру, информационное содержание или сегрегацию ДНК, а также повреждать ДНК, вмешиваясь в нормальные процессы воспроизводства. Результаты испытаний на генотоксичность обычно используются в качестве индикаторов мутагенных последствий.

3.3 **зародышевые клетки** (germ cell): Клетки, служащие для размножения (яйцеклетки и сперматозоиды). Мутации, возникающие в зародышевых клетках, способны передаваться потомству.

3.4 **испытания *in vitro*** (*in vitro* test): Испытания, при проведении которых в качестве тест-систем используют не многоклеточные целостные организмы, а микроорганизмы, или ткани, изолированные от целостного организма, или их модели.

3.5 **испытания *in vivo*** (*in vivo* test): Испытания, при проведении которых в качестве тест-систем используют живую ткань при живом организме. Клинические испытания и исследования на животных являются формами испытаний *in vivo*.

3.6 **мутаген/мутагены** (mutagen/mutagens): Химическая продукция, воздействие которой приводит к увеличению числа случаев мутации в популяциях клеток и/или организмов.

3.7 **мутагенность** (mutagenicity): Способность химической продукции вызывать мутации.

3.8 **мутация** (mutation): Необратимое изменение в количестве или структуре генетического материала в клетке.

Примечание — Термин «мутация» применяется как к наследственным генетическим изменениям, которые могут проявляться на фенотипическом уровне, так и к основным модификациям ДНК, когда они известны (например, конкретные изменения базовых пар и хромосомные транслокации).

3.9 **соматические клетки** (somatic cells): Клетки, составляющие тело (сому) многоклеточных организмов и не принимающие участия в половом размножении.

Примечание — Мутации, возникающие в соматических клетках, не способны передаваться последующим поколениям организма.

3.10 **тест-объект:** Организм, используемый при оценке вредного воздействия химических веществ в лабораторных испытаниях.

3.11 **цитотоксичность** (cytotoxicity): Способность химической продукции оказывать вредное воздействие на структуру и/или функцию клеток, в конечном счете приводящее к их гибели.

4 Классификация опасности мутагенов

4.1 Классификация химических веществ и смесей по данному виду опасности направлена в первую очередь на выявление продукции, которая может вызвать мутацию в зародышевых клетках человека и передаваться потомству.

4.2 При классификации опасности следует учитывать все имеющиеся в отношении мутагенной активности сведения, в том числе результаты испытаний на мутагенность и/или генотоксичность *in vitro* и на соматических клетках млекопитающих *in vivo*.

4.3 Критерии классификации опасности мутагенов установлены в ГОСТ 32419 и ГОСТ 32423.

4.4 Мутагены относятся к одному из двух классов опасности в соответствии с таблицей 1 с учетом значимости имеющейся информации.

Таблица 1 — Классы опасности мутагенов

Класс опасности		Критерий определения класса опасности химической продукции
1	Подкласс 1А	Достаточные доказательства мутагенности для человека, приведенные в эпидемиологических исследованиях
	Подкласс 1В	Положительный(е) результат(ы) испытаний *in vivo* наследуемой мутагенности зародышевых клеток млекопитающих; или положительный(е) результат(ы) испытаний *in vivo* мутагенности соматических клеток млекопитающих в сочетании с данными о потенциальной способности вещества вызывать мутации зародышевых клеток. Такое вспомогательное доказательство может быть получено в результате испытаний мутагенности/генотоксичности *in vivo* в отношении зародышевых клеток или при наличии доказательств о способности вещества или его метаболитов взаимодействовать с генетическим материалом зародышевых клеток; или положительные результаты испытаний, показывающих мутагенные последствия в зародышевых клетках человека без демонстрации передачи потомству

Окончание таблицы 1

Класс опасности	Критерий определения класса опасности химической продукции
2	Положительный(е) результат(ы) испытаний *in vivo* мутагенности соматических клеток на млекопитающих; или положительный(е) результат(ы) испытаний *in vivo* генотоксичности соматических клеток, которые подтверждаются положительными результатами испытаний мутагенности *in vitro;* или положительные результаты лабораторных испытаний *in vitro* на млекопитающих, если существует связь активности химической структуры с известными мутагенами зародышевых клеток

4.5 Критерии применимы для классификации опасности как индивидуальных химических веществ, так и смесевой химической продукции в случае наличия данных по смеси в целом.

4.6 Вещества, которые дают положительные результаты при испытании на мутагенность у млекопитающих *in vitro* и которые также показывают связь активности структуры с известными мутагенами зародышевых клеток, следует рассматривать на предмет классификации опасности в качестве мутагенов класса 2.

4.7 В связи с тем что генетические явления занимают центральное место в общем процессе развития рака, положительные результаты испытаний химической продукции на мутагенность *in vivo* служат косвенным свидетельством ее канцерогенной активности.

5 Классификация опасности смесевой химической продукции, содержащей мутагены

5.1 Общие принципы классификации опасности смесевой химической продукции

5.1.1 Общие принципы классификации опасности смесевой химической продукции, в том числе содержащей мутагены, установлены в разделе 4 ГОСТ 32423—2013.

5.1.2 Критерии классификации опасности смесевой химической продукции в отношении мутагенного действия при наличии экспериментальных данных по смеси в целом представлены в таблице 1.

5.1.3 При отсутствии экспериментальных данных по смеси в целом используют принципы интерполяции, изложенные в разделе 6 ГОСТ 32423—2013, за исключением принципа увеличения концентрации компонентов смеси, отнесенных к более высокому классу опасности, и интерполяции внутри одного класса опасности.

5.1.4 В случае отсутствия экспериментальных данных по смеси в целом и информации, которая позволила бы использовать применимые принципы интерполяции, для классификации применяют методы оценки опасности на основе известной информации по отдельным компонентам смеси.

5.2 Расчетный метод классификации опасности смесевой химической продукции, содержащей мутагены

5.2.1 Смесь классифицируют в качестве химической продукции, обладающей мутагенным действием, если она содержит хотя бы один компонент, обладающий данным видом опасности, в концентрации, равной или превышающей пределы, указанные в таблице 2.

Таблица 2 — Концентрационные пределы компонентов, входящих в состав смеси, позволяющие классифицировать ее как мутаген

Класс опасности компонентов	Суммарная концентрация компонентов *C*, %, позволяющая относить смесь к мутагену следующих классов опасности		
	1А	1В	2
Мутаген класса 1А	$C \geq 0,1$	—	—
Мутаген класса 1В	—	$C \geq 0,1$	—
Мутаген класса 2	—	—	$C \geq 1$

5.2.2 Пределы концентраций, указанные в таблице 2, применимы к веществам как в твердом и жидком агрегатном состоянии (массовые %), так и в газообразном (объемные %).

5.2.3 Классификацию опасности мутагенного действия смесевой химической продукции осуществляют как при наличии данных по всем компонентам смеси, так и по некоторым компонентам.

6 Выбор наиболее подходящих данных

6.1 Данные по результатам воздействия на человека

6.1.1 При классификации опасности химической продукции в качестве мутагена в первую очередь рассматривают имеющиеся данные в отношении воздействия на зародышевые клетки человека и последствия для потомства.

Примечание — Такие сведения могут быть приведены в эпидемиологических исследованиях, отчетах о клинических испытаниях, результатах научных исследований по проведению генетического мониторинга, медицинской и справочной литературе и иных надежных источниках.

6.1.2 При клиническом испытании возникновения различных типов генетических изменений, как правило, исследуют клетки крови.

6.1.3 При интерпретации имеющихся данных, касающихся человека, следует оценить их статистическую значимость, адекватность в отношении экспозиции и наличие сопровождающих факторов, которые могут повлиять на результат, в том числе воздействие других химических веществ.

6.1.4 В связи со сложностью отслеживания наследуемых генетических нарушений и отсутствием точных доказательств влияния химических веществ на зародышевые клетки человека в условиях производства и в быту, отнесение химической продукции к мутагенам класса 1А представляется маловероятным.

6.1.5 Положительные результаты испытаний мутагенной активности на зародышевых клетках человека без демонстрации передачи потомству являются достаточным свидетельством для отнесения химической продукции к мутагенам класса 1В.

Пример — Повышение частотности анеуплоидии сперматозоидов у подверженных воздействию людей.

6.2 Данные лабораторных испытаний *in vivo*

6.2.1 При проведении классификации опасности рассматривают результаты экспериментов, определяющих мутагенные и/или генотоксические последствия для зародышевых и/или соматических клеток у подвергшихся воздействию животных.

6.2.2 В целях классификации опасности используют только надежные данные (т. е. полученные из проверенных источников) по результатам лабораторных испытаний, которые были проведены надлежащим образом и в соответствии с международно-признанными и/или утвержденными на национальном уровне методиками. Примеры методов испытаний приведены в приложении А.

6.2.3 Если для классификации опасности используют однократное правильно проведенное испытание, оно должно обеспечивать четкие и однозначные положительные результаты.

6.2.4 При интерпретации результатов испытаний мутагенности/ генотоксичности следует учитывать возможную специфичность используемого метода и чувствительность тест-объектов к потенциальному воздействию исследуемого химического вещества. Оценить эти показатели можно по аналогии с известными мутагенами схожей химической структуры.

6.2.5 При интерпретации результатов необходимо учитывать значимость использованного в исследовании пути поступления химической продукции в организм подопытных животных по сравнению с ожидаемым путем поступления в организм человека.

6.2.6 Положительные результаты лабораторных испытаний *in vivo*, полученные при высоких концентрациях токсичных/цитотоксичных веществ, следует интерпретировать с особой тщательностью, принимая во внимание характер взаимосвязи «доза—реакция» и вероятный механизм действия.

6.3 Данные лабораторных испытаний *in vitro*

6.3.1 В целях классификации опасности используют только надежные данные по результатам лабораторных испытаний, которые были проведены надлежащим образом и в соответствии с международно-признанными и/или утвержденными на национальном уровне методиками. Примеры методов испытаний приведены в приложении А.

6.3.2 Положительные результаты лабораторных испытаний мутагенности *in vitro* служат дополнительным подтверждением потенциала химической продукции вызывать наследственные мутации в

зародышевых клетках человека, поэтому их используют в совокупности с результатами испытаний *in vivo* при отнесении продукции к мутагенам класса 2.

6.3.3 Наличие одного положительного результата лабораторных испытаний *in vivo* мутагенности соматических клеток в совокупности с положительными результатами лабораторных испытаний мутагенности *in vitro* является достаточным для отнесения исследуемой химической продукции к мутагенам класса 2. Если результаты лабораторных испытаний *in vivo* мутагенности соматических клеток вызывают сомнения, необходимо экспертное заключение и/или проведение дополнительных исследований.

6.3.4 Положительные результаты лабораторных испытаний *in vitro* на млекопитающих являются достаточным свидетельством для классификации опасности продукции в качестве мутагена класса 2 в том случае, если существует связь активности химической структуры с известными мутагенами зародышевых клеток.

6.3.5 При интерпретации результатов испытаний *in vitro* в первую очередь должны быть рассмотрены биологическая значимость и применимость условий проведения испытания (значение pH, осмотическое давление, выпадение в осадок) к испытаниям *in vivo*.

6.3.6 Статистическая значимость результатов испытаний *in vitro* не может быть единственным определяющим фактором для заключения о положительном результате.

6.4 Иные сведения и данные, полученные с помощью теоретических подходов

6.4.1 При отсутствии экспериментальных данных решение об отнесении химической продукции к одному из двух классов опасности по мутагенному действию может быть принято с использованием следующих теоретических подходов:

- методология QSAR («Quantitative Structure — Activity Relationship», или «количественное соотношение структура—активность»), которая основана на построении моделей, позволяющих по описанию структуры химического вещества предсказывать его свойства, в том числе мутагенное действие;
- метод структурных аналогов (read-across), который позволяет предсказать мутагенное действие химического вещества на основе известных сведений о мутагенном действии одного или нескольких структурно сходных веществ.

6.4.2 Теоретические подходы для оценки мутагенного действия предназначены для сокращения количества испытаний на животных и могут быть использованы только при условии достаточного теоретического обоснования.

Приложение А
(рекомендуемое)

Примеры методов испытаний мутагенности/генотоксичности

А.1 Примерами международно-признанных методов испытаний наследуемой мутагенности зародышевых клеток *in vivo* являются:

- испытание доминирующей летальной мутации у грызунов [1];
- оценка наследуемой транслокации у мышей [2];
- испытания на локус-специфичность у мышей.

А.2 Примерами международно-признанных методов испытаний мутагенности соматических клеток *in vivo* являются:

- испытание хромосомной аберрации костного мозга у млекопитающих [3];
- микроядерный тест на эритроцитах млекопитающих [4].

А.3 Примерами международно-признанных методов испытаний мутагенности зародышевых клеток являются:

- испытание на сперматогонную хромосомную аберрацию у млекопитающих [5];
- испытание микронуклеарной сперматиды.

А.4 Примерами международно-признанных методов испытаний генотоксичности зародышевых клеток являются:

- обменный анализ сестринской хроматиды в сперматогонии;
- тест на неплановый синтез ДНК в тестикулярных клетках.

А.5 Примерами международно-признанных методов испытаний генотоксичности соматических клеток являются:

- тест на неплановый синтез ДНК клеток печени *in vivo* [6];
- замена сестринских хроматид костного мозга у млекопитающих.

А.6 Примерами международно-признанных и утвержденных на национальном уровне методов испытаний мутагенности *in vitro* являются:

- метод оценки генных мутаций на клетках млекопитающих *in vitro* (ГОСТ 32638);
- метод оценки обратных мутаций на бактериях (ГОСТ 32376);
- микроядерный тест на клетках млекопитающих *in vitro* (ГОСТ 32635);
- испытание *in vitro* хромосомной аберрации у млекопитающих [7].

Библиография

[1] Руководящий принцип ОЭСР 478 (OECD Guidelines for the Testing of Chemicals Test № 478) — Испытание доминирующей летальной мутации у грызунов (Rodent Dominant Lethal Test)

[2] Руководящий принцип ОЭСР 485 (OECD Guidelines for the Testing of Chemicals Test № 485) — Оценка наследуемой транслокации у мышей (Genetic toxicology, Mouse Heritable Translocation Assay)

[3] Руководящий принцип ОЭСР 475 (OECD Guidelines for the Testing of Chemicals Test № 475) — Испытание хромосомной аберрации костного мозга у млекопитающих (Mammalian Bone Marrow Chromosome Aberration Test)

[4] Руководящий принцип ОЭСР 474 (OECD Guidelines for the Testing of Chemicals Test № 474) — Микроядерный тест на эритроцитах млекопитающих (Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test)

[5] Руководящий принцип ОЭСР 483 (OECD Guidelines for the Testing of Chemicals Test № 483) — Испытание на сперматогонную хромосомную аберрацию у млекопитающих (Mammalian Spermatogonial Chromosomal Aberration Test)

[6] Руководящий принцип ОЭСР 486 (OECD Guidelines for the Testing of Chemicals Test № 486) — Тест на неплановый синтез ДНК клеток печени *in vivo* [Unscheduled DNA Synthesis (UDS) Test with Mammalian Liver Cells *in vivo*]

[7] Руководящий принцип ОЭСР 473 (OECD Guidelines for the Testing of Chemicals Test № 473) — Испытание *in vitro* хромосомной аберрации у млекопитающих (*In vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test)

УДК 620.26:006.74 ОКС 13.100 Т58

Ключевые слова: критерии, классификация опасности, химическая продукция, воздействие на организм, мутагенность

БЗ 5—2017/99

Редактор *Л.С. Зимилова*
Технический редактор *В.Н. Прусакова*
Корректор *Ю.М. Прокофьева*
Компьютерная верстка *И.А. Налейкиной*

Сдано в набор 28.04.2017. Подписано в печать 04.05.2017. Формат 60 × 84 1/8. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 1,40. Уч.-изд. л. 1,27. Тираж 32 экз. Зак. 764.
Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

Издано и отпечатано во ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ», 123995 Москва, Гранатный пер., 4.

gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru

gost.e-ecolog.ru