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

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ
СТАНДАРТ

**ГОСТ
32634—
2014**

МЕТОДЫ ИСПЫТАНИЯ ПО ВОЗДЕЙСТВИЮ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Разъедание/коррозия кожи: испытание на модели человеческой кожи *in vitro*

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 «Всероссийский научно-исследовательский центр стандартизации, информации и сертификации сырья, материалов и веществ» (ФГУП «ВНИЦСМВ»), Техническим комитетом по стандартизации ТК 339 «Безопасность сырья, материалов и веществ» 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 28 марта 2014 г. № 65-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
Азербайджан	AZ	Азстандарт
Армения	AM	Минэкономики Республики Армения
Беларусь	BY	Госстандарт Республики Беларусь
Казахстан	KZ	Госстандарт Республики Казахстан
Киргизия	KG	Кыргызстандарт
Молдова	MD	Молдова-Стандарт
Россия	RU	Росстандарт
Таджикистан	TJ	Таджикстандарт
Туркмения	TM	Главгосслужба «Туркменстандартлары»
Узбекистан	UZ	Узстандарт
Украина	UA	Минэкономразвития Украины

4 Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 26 сентября 2014 г. № 1229-ст межгосударственный стандарт ГОСТ 32634—2014 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 июня 2015 г.

5 Настоящий стандарт идентичен международному документу OECD, Test No. 431:2004 «Разъедание/коррозия кожи: испытание на модели человеческой кожи in vitro» («In Vitro Skin Corrosion: Reconstructed Human Epidermis (RhE) Test Method», IDT).

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

6 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

7 ИЗДАНИЕ (май 2019 г.) с Поправкой (ИУС 5—2015)

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, 2015, 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 и определения 1
3 Принцип метода испытания 1
4 Описание метода 2
5 Интерпретация результатов 3
6 Данные и отчет о проведении испытания 3
Библиография 5

Введение

Разъедание/коррозия кожи является последствием необратимых повреждений тканей после нанесения исследуемого вещества [в соответствии с определением Согласованной на Глобальном уровне Системы классификации и маркировки химических веществ (СГС)] [2]. Настоящее руководство не предусматривает использования животных или тканей животных для исследования разъедания/коррозии кожи *in vitro*.

Испытания на разъедание/коррозии кожи, как правило, были связаны с использованием лабораторных животных [3]. Вопросы благополучия животных, используемых в данной процедуре, были рассмотрены в 2002 году в пересмотренном Руководстве 404 и дополнении к Руководству 404, разработанным для проведения испытаний с использованием альтернативных *in vitro* методов, исключающих боль и страдания животных.

Основным препятствием на пути полной замены *in vivo* испытания на разъедание/коррозию кожи в Руководстве 404 было отсутствие формальных и независимых проверочных *in vitro* методов. Первым шагом к разработке альтернативных методов, которые могут быть использованы для испытания разъедания/коррозии кожи в нормативных целях, было проведение предварительных оценочных исследований [4]. После этого было проведено [7], [8], [9] формальное проверочное исследование *in vitro* методов для оценки разъедания/коррозии кожи [5], [6]. В результате данных исследований и других исследований, описанных в литературе [10], для оценки разъедания/коррозии кожи [11], [12], [13], [14] были рекомендованы следующие тесты: испытание на модели кожи человека (реконструированный эпидермис [RhE]) (настоящий стандарт) и испытание кожного электрического сопротивления (Руководство 430).

Проверочные исследования показали, что тесты на модели кожи человека [4], [5], [6], [10] позволяют надежно идентифицировать известные разъедающие/коррозионные и некоррозионные для кожи вещества. Испытание также может дать представление о различной степени воздействия разъедающих/коррозионных веществ.

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

МЕТОДЫ ИСПЫТАНИЯ ПО ВОЗДЕЙСТВИЮ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Разъедание/коррозия кожи: испытание на модели человеческой кожи *in vitro*

OECD guidelines for the testing of chemicals.
In vitro skin corrosion: Reconstructed human Epidermis (RhE)
test method

Дата введения — 2015—06—01

1 Область применения

Представленный в настоящем стандарте метод испытаний позволяет идентифицировать разъедающие/коррозионные химические вещества и смеси. Кроме того, метод позволяет выявлять некоррозионные вещества и смеси при наличии следующей доступной информации (например, pH, зависимость «структура — активность», данные о воздействии на человека и/или животных) [2], [3], [14], [15]. В общем случае метод не позволяет идентифицировать вещества, раздражающие кожу, а также провести классификацию коррозионных веществ в соответствии с Согласованной на Глобальном уровне Системой классификации и маркировки химических веществ (СГС) [2].

Для полной оценки местных кожных реакций при однократном нанесении исследуемого вещества на кожу рекомендуется использовать последовательную стратегию тестирования в соответствии с приложением к Руководству 404 [3] и СГС [2]. Данная стратегия проведения испытаний включает в себя проведение испытания *in vitro* на разъедание/коррозию кожи (как описано в настоящем стадарте) и раздражение кожи до проведения испытаний на животных.

2 Термины и определения

В настоящем стандарте применены следующие термины с соответствующими определениями:

2.1 **жизнеспособность клетки** (cell viability): параметр для измерения суммарной активности клеточной популяции (например, способность клеточных митохондриальных дегидрогеназ потреблять витальный краситель МТТ), который в зависимости от измеряемого конечного показателя и протокола испытания коррелирует с общим числом и/или жизнеспособностью клеток.

2.2 **разъедание/коррозия кожи *in vivo*** (skin corrosion *in vivo*): необратимые повреждения кожи, в частности видимый некроз эпидермиса с последующим повреждением дермы, возникающие в течение четырех часов после нанесения исследуемого вещества. Коррозионные реакции идентифицируют по появлению язв, кровотечений, кровавых струпьев, а по окончании периода наблюдений, 14 дней, по изменению цвета кожи вследствие побледнения, появлению участков выпадения волос (алопеции) и шрамов.

Для оценки сомнительных поражений необходимо проводить гистопатологическое исследование.

3 Принцип метода испытания

Исследуемое вещество наносится местно на трехмерную модель человеческой кожи (RhE), состоящую как минимум из реконструированного эпидермиса с функциональным роговым слоем. Коррозионные вещества определяются по их способности вызывать снижение жизнеспособности клеток

Издание официальное

(которое определяется, например, с помощью МТТ-теста [16]) ниже определенного порогового уровня за определенные периоды воздействия. Принцип испытания на модели человеческой кожи основан на гипотезе, что коррозионные химические вещества могут проникать в роговой слой кожи путем диффузии или эрозии и оказывают цитотоксическое действие на нижележащие слои клеток.

4 Описание метода

4.1 Модели кожи человека

Модели человеческой кожи могут быть сконструированы или приобретены на коммерческой основе (например, модели EpiDerm™ и EPISKIN™) [17], [18], [19], [20] или разработаны и построены в испытательной лаборатории [21], [22]. Считается, что использование кожи человека зависит от национальных и международных этических стандартов и условий. Любая новая модель должна быть проверена (по крайней мере в степени, описанной в разделе 4.2). Модели кожи человека, используемые для данного испытания, должны соответствовать следующим параметрам:

4.2 Общие параметры модели

Для построения эпителия должны быть использованы кератиноциты человека. Под функциональным роговым слоем должны быть расположены несколько слоев жизнеспособных эпителиальных клеток. Модель кожи также может иметь стромальный слой. Роговой слой должен состоять из нескольких слоев с необходимым липидным профилем для создания функционального барьера, достаточно устойчивого для проникновения цитотоксических маркеров. Сдерживающие свойства модели должны препятствовать прохождению исследуемого материала через роговой слой в жизнеспособные ткани. Прохождение исследуемого вещества через роговой слой приведет к получению недостоверной имитации воздействия на кожу. Модель не должна быть загрязнена бактериями (в том числе микоплазмой) или грибками.

4.3 Функциональные параметры модели

Величина жизнеспособности, как правило, определяется количественно с использованием МТТ или других витальных красителей, реагирующих на метаболические превращения. В таких случаях оптическая плотность (ОП) экстрагированного (растворенного) красителя из ткани в негативном контрольном эксперименте должна не менее чем в 20 раз превышать оптическую плотность самого экстрагента (растворителя) (для дополнительной информации см. [23]). Ткани для негативного контрольного эксперимента должны быть стабильными в культуре (для обеспечения подобия оценки жизнеспособности клеток) в течение всего периода воздействия. Роговой слой должен быть достаточно надежным, чтобы противостоять быстрому проникновению некоторых цитотоксических химических маркеров (например, 1 % Тритон Х-100). Данное свойство может быть оценено по времени воздействия, необходимому для снижения жизнеспособности клеток на 50 % (ET_{50}) (например, для моделей EpiDerm™ и EPISKIN™ данное время составляет более двух часов). Модель должна демонстрировать воспроизводимость в течение долгого времени и желательно при проведении испытаний в разных лабораториях. Кроме того, используемая модель должна давать возможность прогнозирования коррозионного потенциала стандартных химических веществ (см. таблицу 1) при использовании выбранного протокола испытаний.

4.4 Нанесение исследуемого и контрольного вещества

Для каждого испытания (времени экспозиции), в том числе контрольного, используют два образца ткани. При исследовании жидких веществ достаточное количество исследуемого вещества наносят равномерно на образец для полного покрытия поверхности кожи; необходимо использовать не менее 25 мкл/см^2. При исследовании твердых веществ достаточное количество исследуемого вещества равномерно наносят на образец для покрытия поверхности кожи. При этом исследуемое вещество должно быть смочено деионизированной или дистиллированной водой для обеспечения хорошего контакта с кожей. В случае необходимости перед нанесением твердые вещества можно измельчить. Нанесение вещества должно осуществляться приемлемым методом (см. [6]). По окончании периода воздействия исследуемое вещество должно быть тщательно смыто с поверхности кожи соответствующим буферным раствором или 0,9 % раствором NaCl.

Для подтверждения надлежащего действия экспериментальных моделей в каждом испытании должны использоваться параллельные положительные и отрицательные контрольные образцы. Для

положительного контрольного испытания рекомендуется использовать ледяную уксусную кислоту или 8 н. КОН, для отрицательного — 0,9 % раствор NaCl или воду.

4.5 Измерения жизнеспособности клеток

Для оценки жизнеспособности клеток могут использоваться только подтвержденные количественные методы. Кроме того, метод оценки жизнеспособности должен быть совместим с использованием трехмерной модели. Неспецифическое связывание белка красителем не должно мешать измерению жизнеспособности клеток. Таким образом, красители, связывающие белок или не подвергающиеся метаболическим преобразованиям (например, нейтральный красный), не подходят для использования в испытании. Наиболее часто используются краситель МТТ [3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолиум бромид, тиазолил синий, номер CAS 298-93-1], для которого были получены точные и воспроизводимые результаты [6]. Другие красители также могут использоваться. Образец кожи помещают в раствор МТТ соответствующей концентрации (например, 0,3—1 мг/мл) и выдерживают при необходимой температуре в течение 3 ч. Осажденный синий формазан затем экстрагируют с помощью растворителя (изопропанола), а концентрацию формазана измеряют путем определения оптической плотности при длине волны от 540 до 595 нм.

Химическое действие исследуемого вещества на витальные красители может имитировать действие клеточного метаболизма, что приводит к ложной оценке жизнеспособности. Было показано, что это происходит в случае неполного удаления исследуемого вещества с образца кожи [10]. Если исследуемое вещество непосредственно воздействует на витальный краситель, для обнаружения и корректировки вмешательства исследуемого вещества в оценку жизнеспособности клеток должны быть использованы дополнительные контрольные процедуры [10], [24].

5 Интерпретация результатов

Значения оптической плотности, полученные для каждого образца, могут быть использованы для расчета процента жизнеспособности по сравнению с отрицательным контрольным значением, которое произвольно устанавливается на уровне 100 %.

Пороговое значение жизнеспособности клеток в процентах, позволяющее отличить коррозионные вещества (или различные классы коррозионных веществ) или статистические процедуры, используемые для оценки результатов и выявления коррозионных веществ, должны быть четко определены и задокументированы. Пороговые значения и статистические процедуры должны быть приемлемыми. Как правило, данные пороговые значения устанавливаются во время оптимизации, проверяются на стадии превалидации и подтверждаются в валидационном исследовании. Например, прогнозирование разъедающего/коррозионного потенциала на модели EpiDerm™ [10].

Исследуемое вещество признается коррозионным для кожи, если:

- жизнеспособность после 3 мин воздействия составляет менее 50 % или
- жизнеспособность после 3 мин воздействия больше или равна 50 % и жизнеспособность после 1 ч воздействия составляет менее 15 %.

Исследуемое вещество признается некоррозионным для кожи, если:

- жизнеспособность после 3 мин воздействия больше или равна 50 % и жизнеспособность после 1 ч воздействия больше или равна 15 %.

6 Данные и отчет о проведении испытания

6.1 Данные

Для каждого образца ткани значения оптической плотности и расчетный процент жизнеспособности клеток после воздействия исследуемого вещества, положительные и отрицательные контрольные значения должны быть представлены в табличной форме, при необходимости с указанием данных для параллельных испытаний, средних и индивидуальных величин.

6.2 Отчет

Отчет о проведении испытания должен содержать следующую информацию:

Исследуемое и контрольное вещества:

- химические наименования, например IUPAC или CAS, и номер CAS, если он известен;

- чистота и состав вещества или смеси (в процентах по весу);
- физико-химические свойства, такие как физическое состояние, pH, стабильность, растворимость в воде, имеющие отношение к проведению исследования;
- при необходимости предварительная подготовка исследуемого/контрольного веществ (например, нагревание, измельчение);
- стабильность, если известно.

Обоснование использования модели кожи и протокола испытания.

Условия проведения испытания:

- используемая клеточная система;
- информация о калибровке прибора, используемого для измерения жизнеспособности клеток (например, спектрофотометра);
- полная сопутствующая информация об используемой модели кожи, включая ее достоверность;
- сведения об используемых процедурах испытаний;
- используемые дозы исследуемого вещества;
- описание любых изменений процедур испытаний;
- ссылка на исторические данные о модели кожи;
- описание используемых критериев оценки.

Результаты:

- данные индивидуальных испытаний в табличной форме;
- описание других наблюдаемых явлений.

Обсуждение результатов.

Заключение.

Таблица 1

Стандартные вещества

1,2-диаминопропан	CAS № 78-90-0	Весьма коррозионное
Акриловая кислота	CAS № 79-10-7	Весьма коррозионное
2-третбутилфенол	CAS № 88-18-6	Коррозионное
Калия гидроксид (10 %)	CAS № 1310-58-3	Коррозионное
Серная кислота (10 %)	CAS № 7664-93-9	Коррозионное
Октановая (каприловая) кислота	CAS № 124-07-02	Коррозионное
4-амино-1,2,4-триазол	CAS № 584-13-4	Некоррозионное
Эвгенол	CAS № 97-53-0	Некоррозионное
Фенетил бромид	CAS № 103-63-9	Некоррозионное
Тетрахлороэтилен	CAS № 27-18-4	Некоррозионное
Изостеариновая кислота	CAS № 30399-84-9	Некоррозионное
4-(метилтио)-бензальдегид	CAS № 3446-89-7	Некоррозионное

Большинство из перечисленных веществ выбраны из списка веществ, использующихся в международном контрольном исследовании ECVAM (5). Данный выбор был сделан на основе следующих критериев:

1. Включение в список равного количества коррозионных и некоррозионных веществ.
2. Включение в список веществ, доступных в промышленном масштабе и представляющих большинство значимых химических классов.
3. Включение в список весьма коррозионных веществ наравне с менее коррозионными для возможности разделения веществ по их коррозионной активности.
4. Использование химических веществ, которые при проведении испытаний в лаборатории не создают других серьезных опасностей, помимо коррозионной активности.

Библиография

[1] OECD, Test 431, In Vitro Skin Corrosion: Reconstructed Human Epidermis (RhE) Test Method

[2] OECD (2001). Harmonized Integrated Classification System for Human Health and Environmental Hazards of Chemical Substances and Mixtures. OECD Series on Testing and Assessment Number 33. ENV/JM/MONO(2001)6, Paris

[3] OECD (2002). OECD Guideline for Testing of Chemicals. No. 404: Acute Dermal Irritation, Corrosion, revised Test Guideline as adopted 24 April 2002, 7 pp plus Annexes

[4] Botham P.A., Chamberlain M., Barratt M.D., Curren R.D., Esdaile D.J., Gardner J.R., Gordon V.C., Hildebrand B., Lewis R.W., Liebsch M., Logemann P., Osborne R., Ponec M., Regnier J.F., Steiling W., Walker A.P. and Balls M. (1995). A prevalidation study on in vitro skin corrosivity testing. The report and recommendations of ECVAM Workshop 6. ATLA 23, 219—255

[5] Barratt M.D., Brantom P.G., Fentem J.H., Gerner I., Walker A.P., and Worth A.P. (1998). The ECVAM international validation study on in vitro tests for skin corrosivity. 1. Selection and distribution of the test chemicals. Toxic. in Vitro 12, 471—482

[6] Fentem J.H., Archer G.E.B., Balls M., Botham P.A., Curren R.D., Earl L.K., Esdaile D.J., Holzhutter H.-G. and Liebsch M. (1998). The ECVAM international validation study on in vitro tests for skin corrosivity. 2. Results and evaluation by the Management Team. Toxic. in Vitro 12, 483—524

[7] OECD (1996). Final Report of the OECD Workshop on Harmonization of Validation and Acceptance Criteria for Alternative Toxicological Test Methods, 62 pp.

[8] Balls M., Blaauboer B.J., Fentem J.H., Bruner L., Combes R.D., Ekwall B., Fielder R.J., Guillouzo A., Lewis R.W., Lovell D.P., Reinhardt C.A., Repetto G., Sladowski D., Spielmann H. and Zucco F. (1995). Practical aspects of the validation of toxicity test procedures. The report and recommendations of ECVAM workshops. ATLA 23, 129—147

[9] ICCVAM (Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods). (1997). Validation and Regulatory Acceptance of Toxicological Test Methods. NIH Publication No. 97-3981. National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA

[10] Liebsch M., Traue D., Barrabas C., Spielmann H., Uphill P., Wilkins S., McPherson J.P., Wiemann C., Kaufmann T., Remmele M. and Holzhütter H.-G. (2000). The ECVAM prevalidation study on the use of EpiDerm for skin corrosivity testing. ATLA 28, pp. 371—401

[11] ECVAM (1998). ECVAM News & Views. ATLA 26, 275-280

[12] ECVAM (2000). ECVAM News & Views. ATLA 28, 365-67

[13] ICCVAM (Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods). (2002). ICCVAM evaluation of EpiDermTM, EPISKINTM (EPI-200), and the Rat Skin Transcutaneous Electrical Resistance (TER) assay: In Vitro test methods for assessing dermal corrosivity potential of chemicals. NIH Publication No. 02-4502. National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA

[14] OECD (2002). Extended Expert Consultation Meeting on The In Vitro Skin Corrosion Test Guideline Proposal, Berlin, 1st—2nd November 2001, Secretariat's Final Summary Report, 27th March 2002, OECD ENV/EHS, available upon request from the Secretariat.

[15] Worth A.P., Fentem J.H., Balls M., Botham P.A., Curren R.D., Earl L.K., Esdaile D.J., Liebsch M. (1998). An Evaluation of the Proposed OECD Testing Strategy for Skin Corrosion. ATLA 26: 709—720

[16] Mosmann T. (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. J. Immunol. Meth. 65, 55—63

[17] Cannon C.L., Neal P.J., Southee J. A., Kubilus J., and Klausner M. (1994). New epidermal model for dermal irritancy testing. Toxic. in Vitro 8, 889—891

[18] Ponec M., Boelsma E., Weerheim A., Mulder A., Bouwstra J., and Mommaas M. (2000). Lipid and ultrastructural characterization of reconstructed skin models. International Journal of Pharmaceutics. 203, 211—225

[19] Tinois E., Gaetani Q., Gayraud B., Dupont D., Rougier A., Pouradier D.X. (1994). The Episkin model: Successful reconstruction of human epidermis in vitro. In In vitro Skin Toxicology. Edited by A. Rougier, A.M. Goldberg and H.I. Maibach: 133—140

[20] Tinois E., Tiollier J., Gaucherand M., Dumas H., Tardy M., Thivolet J. (1991). In vitro and post — transplantation differentiation of human keratinocytes grown on the human type IV collagen film of a bilayered dermal substitute. Experimental Cell Research 193: 310—319

[21] Parenteau N.L., Bilbo P., Molte C.J., Mason V.S. and Rosenberg H. (1992). The organotypic culture of human skin keratinocytes and fibroblasts to achieve form and function. Cytotechnology 9, 163—171

[22] Wilkins L.M., Watson S.R., Prosky S.J., Meunier S.F., Parenteau N.L. (1994). Development of a bilayered living skin construct for clinical applications. Biotechnology and Bioengineering 43/8, 747—756

[23] Marshall N.J., Goodwin C.J., Holt S.J. (1995). A critical assessment of the use of microculture tetrazolium assays to measure cell growth and function. Growth Regulation 5, 69—84

[24] Fentem J.H., Briggs D., Chesné C., Elliot G.R., Harbell J.W., Heylings J.R., Portes P., Rouget R. and van de Sandt J.J.M., and Botham P.A. (2001). A prevalidation study on in vitro tests for acute skin irritation: results and evaluation by the Management Team. Toxic. in Vitro 15, 57—93

УДК 661:615.099:006.354 МКС 13.020.01

Ключевые слова: химическая продукция, воздействие на организм человека, метод испытаний, подострая ингаляционная токсичность, 28-дневное исследование

Редактор *Н.Е. Рагузина*
Технический редактор *В.Н. Прусакова*
Корректор *Е.Р. Ароян*
Компьютерная верстка *Ю.В. Поповой*

Сдано в набор 14.05.2019. Подписано в печать 15.07.2019. Формат 60 × 84 1/8. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 1,40. Уч.-изд. л. 1,12.

Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

ИД «Юриспруденция», 115419, Москва, ул. Орджоникидзе, 11.
gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru

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

gost.e-ecolog.ru