

СВОДКА ОТЗЫВОВ

на первую редакцию проекта межгосударственного стандарта

«Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека.

Повторное исследование пероральной токсичности на грызунах: 90-дневное»

(пересмотр ГОСТ 32637–2014, шифр темы: 1.5.339-2.055.19)

Структурный элемент стандарта	Наименование предприятия (организации)	Предложение, замечания	Заключение разработчика
1	2	3	4
В целом по тексту проекта	ФГУП «ГосНИИОХТ» Россия	О завершении предложения, его законченности, в т.ч. можно судить по точке в его конце (п.2.12, п.5.1.3, п.5.5.1).	Принято.
В целом по тексту проекта	АППИК БХ Россия	Включить к обязательному применению действующие межгосударственные стандарты (см. пункт «предложения»). Применение этих стандартов поможет исключить, а не только снизить потребность в исследованиях на подопытных животных. В частности, ГОСТ 32423-2013 принят в 2013 году, но по факту его не применяют даже самые крупные лаборатории и испытательные центры при Роспотребнадзоре, сразу переводя всю оценку раздражающего действия в виде испытаний на животных. Согласно п.п. 7.5-7.8 ГОСТ 32423-2013 можно определить концентрационные пределы компонентов, входящих в состав смеси. И только в случае невозможности посчитать концентрационные пределы, использовать метод экспертной оценки и использование in vivo. Изложить в редакции: Добавить пункт «Нормативные ссылки» и указать в нем ссылки на действующее законодательство:	Отклонено. Включение раздела «Нормативные ссылки» требует использования ссылок на приведенные стандарты в его тексте, что является затруднительным, поскольку в тексте OECD Test № 408:2018 соответствующие ссылки отсутствуют.

Структурный элемент стандарта	Наименование предприятия (организации)	Предложение, замечания	Заключение разработчика
1	2	3	4
		- ГОСТ 32423-2013 «Межгосударственный стандарт. Классификация опасности смесевой химической продукции по воздействию на организм» Пункты: 7.5. Классификация опасности смесевой химической продукции, содержащей мутагены 7.6. Классификация опасности смесевой химической продукции, содержащей канцерогены 7.7. Классификация опасности смесевой химической продукции, воздействующей на функцию воспроизводства 7.8. Классификация опасности смесевой химической продукции, обладающей избирательной токсичностью на органы-мишени и/или системы при однократном воздействии	
В целом по тексту проекта	Госстандарт Республики Беларусь	Титульный лист оформить в соответствии с требованиями ГОСТ 1.3-2014 (п. 7.3), указав обозначение международного стандарта, по отношению к которому модифицирован разрабатываемый проект межгосударственного стандарта. Нумерацию страниц проекта межгосударственного стандарта привести в соответствие с требованиями ГОСТ 1.5-2001 (п. 6.2.2)	Принято
Предисловие	Госстандарт Республики Беларусь	Для указания сведений о применяемом в проекте межгосударственного стандарта международном стандарте использовать формулировку, приведенную в приложении В (см. В.12 и В.13) ГОСТ 1.3-2014	Принято

Структурный элемент стандарта	Наименование предприятия (организации)	Предложение, замечания	Заключение разработчика
1	2	3	4
Предисловие. Сведения о стандарте п.4	ФГУП «ГосНИИОХТ» Россия	В п.4 Сведений о стандарте имеется отсылка к Дополнительному Приложению ДА, содержащему сопоставление настоящего проекта стандарта с международным документом. В тексте проекта данное приложение отсутствует.	Принято.
Раздел 1	ФГУП «ГосНИИОХТ» Россия	Исключить слова «полной» характеристики токсичности... из текста п. «Область применения».	Принято.
Раздел 3	Госстандарт Республики Беларусь	п. 3.2: - второе предложение изложить в редакции «чувствительны к пертурбации»; - шестое предложение заменить слова «воздействия эндокринной системы» словами «воздействия на эндокринную систему»	Принято частично. - второе предложение в редакции «чувствительны к пертурбации» такой термин в OECD Test № 408:2018 отсутствует. - заменено на «воздействия на эндокринную систему»
3.2	ФГУП «ГосНИИОХТ» Россия	В тексте приведена ссылка на приложение В, в тексте проекта присутствует только Приложение А.	Принято
3.3	Госстандарт Республики Беларусь	Дополнить отсутствующими предложениями (см. 5 оригинального источника OECD Test № 408:2018) либо идентифицировать и разъяснить причину внесенного технического отклонения	Принято. Редакция пункта дополнена.

Структурный элемент стандарта	Наименование предприятия (организации)	Предложение, замечания	Заключение разработчика
1	2	3	4
Раздел 4, 5.4.1 и 6.1	ФГУП «ГосНИИОХТ» Россия	Из последующего текста проекта становится ясным, что формулировка первого предложения данного п. неверна по сути. Цитата «...при этом каждой группе вводится одинаковая доза вещества в течение 90 дней». Испытываются как минимум три дозы в основном исследовании. Важно придерживаться одинакового вводимого объема (растворов, суспензий, эмульсий или корма с веществом) причем как опытным, так и контрольной группам животных. Но вызывает много вопросов жесткость формулировки исходя из сведений, приведенных в п.5.4.1. Потребление корма и воды животными меняется в норме, это необходимо учесть и в опыте с учетом возможного скармливания (выпаивания) тестируемых веществ. При этом у исследователя по возможности в распоряжении должны быть стратегии изменения дизайна исследования. О чем нет сведений в настоящем проекте. Более того, из п.6.1 следует, что необходим расчет «фактической» дозы (определение так же отсутствует в разделе 2). Цитата «фактические дозы (мг/кг массы тела/сутки) и коэффициент пересчета концентрации тестируемого вещества, вводимого с пищей/питьевой водой (мг/л), в фактическую дозу, в соответствующих случаях».	Принято. Изменена редакция соответствующих пунктов.
5.1.1	ФГУП «ГосНИИОХТ» Россия	«Особь женского пола» лучше заменить на «самки».	Принято.
5.1.2	Госстандарт Республики Беларусь	Интервалы чисел оформить в соответствии с требованиями ГОСТ 1.5-2001 (п. 4.14.4)	Принято.
5.1.3	Госстандарт Республики Беларусь	Уточнить редакцию последнего предложения (устранить опечатки)	Принято.

Структурный элемент стандарта	Наименование предприятия (организации)	Предложение, замечания	Заключение разработчика
1	2	3	4
5.1.3	ФГУП «ГосНИИОХТ» Россия	Биометрическая идентификация, это по особым приметам, окрасу и т.п?	Принято к сведению.
5.2 и 6.1	ФГУП «ГосНИИОХТ» Россия	Не расписана процедура, нет необходимых ссылок при и для определения «гомогенности и стабильности испытуемого химического вещества в условиях введения». Кроме того, в п.6.1 данного проекта указано «стабильность химического вещества, если известно». Это не совсем согласуется с содержанием п.5.2.	Принято частично. Изменена редакция соответствующих пунктов.
5.3	ФГУП «ГосНИИОХТ» Россия	Название п. «Основное испытание» почему? Есть предварительные, или дополнительные, специальные?	Принято. Уточнена редакция и наименование соответствующих пунктов.
5.3.1, 5.4.2, 5.5.2 и раздел 2	ФГУП «ГосНИИОХТ» Россия	Используется название «сопутствующая» группа, из текста проекта не совсем ясно это название (определение) и не совсем контрольная группа или это также и группа опытная, но получающая максимальную дозу. В п.5.3.2.1 упоминается «параллельный» контроль, а в п.5.4.2 «основная и вспомогательная группы». Очень важна <u>четкость формулировок</u> предельная и максимальная доза, основное испытание (см. предыдущее замечание п. 5.3), ну и группы. Возникает вопрос если принято решение начать исследование с дозы в 1000 мг/кг при ежедневном однократном внутривенном введении, то к какой категории будет относиться группа животных, получающая «максимальную», «предельную» дозу к «опытной» или «сопутствующей», а в дальнейшем она может стать «восстановительной» (см. п.5.4.2). В разделе 2 необходимо привести точные определения всех	Принято. Уточнена редакция и наименование соответствующих пунктов.

Структурный элемент стандарта	Наименование предприятия (организации)	Предложение, замечания	Заключение разработчика
1	2	3	4
		перечисленных названий групп и доз. В целом в разделе 5, лучше в п.5.3.1, упомянуть о том, каким образом и какие конкретно группы животных формируются в исследовании в целом и в пределах его отдельных этапов.	
5.3.2.1	ФГУП «ГосНИИОХТ» Россия	В тексте п. содержится ссылка по испытанию предельной дозы на п.4.3.3, в настоящем проекте нет п. с таким номером, есть п.5.3.3	Принято: в окончательной редакции это 6.3.
5.3.2.1	Госстандарт Республики Беларусь	Заменить ссылку «(см. пункт 4.3.3)» на «(см. пункт 5.3.3)»	Принято. В окончательной редакции это ссылка на 6.3 в 6.2.1
5.3.2.2	ФГУП «ГосНИИОХТ» Россия	Вместо «контрольная группа должна получать растворитель в максимальном объеме» лучше изложить «контрольная группа должна получать только растворитель, а в отсутствии использования растворителя в исследовании, дистиллированную воду в соответствующем равном объеме с раствором тестируемых веществ, получаемым опытными животными». Это снимает вопросы по первым предложениям данного п.	Принято. Уточнена редакция.
5.3.2.3	ФГУП «ГосНИИОХТ» Россия	«Пищевой статус животных» понятие не прописано, а главное «нужно учитывать», но не прописаны дальнейшие действия, как в зависимости от этого статуса должен действовать исследователь. Тем более, если тестируемое вещество скормливается с кормом, это доза и дозирование в целом в дизайне исследования. В конечном счете, достоверность получаемых результатов.	Отклонено. Пищевой статус это состояние состава, структуры и функций живого организма, сложившееся под влиянием особенностей фактического питания, а также генетически обусловленных и (или) приобретенных особенностей переваривания, всасывания, метаболизма и экскреции нутриентов.

Структурный элемент стандарта	Наименование предприятия (организации)	Предложение, замечания	Заключение разработчика
1	2	3	4
5.4	ФГУП «ГосНИИОХТ» Россия	В тексте проекта нет определения «пиковый период предполагаемого воздействия». Очень интересная тема для обсуждения, мало отраженная в документах. Руководство 19, на которое приводится ссылка в п. проекта отражает клиническую картину уже «постфактум» скорее. Неточное изложение название клинического термина «пилоаррекция».	Принято к сведению.
5.4.1	ФГУП «ГосНИИОХТ» Россия	Отслеживание потребления воды и пищи «не реже одного раза в неделю» в случае вольного потребления веществ с кормом или водой вызывает сомнения. Как правило, даже замена бутылочек с питьевой водой и самой воды происходит на практике чаще. Потом с учетом всего исследования, около 13 недель, недельные интервалы отслеживания потребления вещества приведут к искажениям результатам всего исследования. Не случайно в п.5.3.4.1 указаны сведения о дозировании.	Принято к сведению. Уточнена редакция.
5.4.2	Госстандарт Республики Беларусь	Третий абзаца, второе предложение уточнить редакцию	Принято. Уточнена редакция. См. 6.7.2.
5.4.2 и 6.1	ФГУП «ГосНИИОХТ» Россия	Нельзя в отношении грызунов использовать определение «штаммы», заменить на линии, если это вообще уместно и необходимо.	Принято.
5.5	Госстандарт Республики Беларусь	Заменить слово «мужчин» словом «самцов»	Принято.

Структурный элемент стандарта	Наименование предприятия (организации)	Предложение, замечания	Заключение разработчика
1	2	3	4
5.5	ФГУП «ГосНИИОХТ» Россия	Требует тщательной редакции текста всего п. Цитата «В момент завершения вес яичек и эпидидимиса регистрируется для всех мужчин. По крайней мере, один эпидидимис от каждого мужчины должен быть зарезервирован для гистопатологического исследования». Вместо веса лучше использовать массу (а лучше индекс масс органов) и употреблять самцов. Далее «гуманное убийство»	Принято.
5.5.1	ФГУП «ГосНИИОХТ» Россия	«добавочные половые железы» это какие? (в т.ч. с учетом предыдущих и последующих перечислений).	Принято. Уточнена редакция , см. 6.9.1.
6.1	ФГУП «ГосНИИОХТ» Россия	Цитата «Кроме того, коэффициенты вариации рассчитываются для непрерывных параметров в Приложении В для эндокринной активности». Требуются пояснения по «непрерывным» параметрам и отсутствию Приложения В в тексте проекта. Возможно, более корректно и уместно в данном случае использовать определение не «порода», а «линия» в отношении большинства лабораторных животных (есть правда кролики, собаки). Формулировки «убитых», «мертвых» требуют замены.	Принято частично: исправлена ошибка в указании приложения В (заменено на приложение А); «непрерывный параметр» («непрерывная случайная величина»), термин из статистики, означающий такую величину, которая в результате испытаний может принимать любые численные значения из непрерывного ряда их возможных значений в границах определенного интервала; «порода» заменено на «линия см. 7.1.3.
Приложение А	ФГУП «ГосНИИОХТ» Россия	Не совсем понятно название таблицы А1. В тексте проекта не приведено определение «конечные точки для обнаружения эндокринной активности». «Вес органов, яичниковый цикл».	Принято частично. «Вес органов, яичниковый цикл» отредактированы, а понятие

Структурный элемент стандарта	Наименование предприятия (организации)	Предложение, замечания	Заключение разработчика
1	2	3	4
			«конечные точки» широко используется в медицине. Конечная точка-основной индикатор для оценки результатов исследования, и их выбор оказывает влияние на конечный результат.
Библиография	Госстандарт Республики Беларусь	Уточнить. В соответствии с требованиями ГОСТ 1.5-2001 (п. 3.13.1) данный структурный элемент размещается на предпоследней странице стандарта, а также на предшествующей ей странице (страницах), если этот элемент не размещается полностью на одной странице	Принято

Начальник отдела химической промышленности,
биотехнологии и медицины Департамента
стандартизации материалов и технологий
ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ»



С.А. Константинова

Заместитель начальника отдела химической промышленности,
биотехнологии и медицины Департамента
стандартизации материалов и технологий
ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ»



С.Н. Галимова