

ЕВРАЗИЙСКИЙ СОВЕТ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ, МЕТРОЛОГИИ И СЕРТИФИКАЦИИ
(EASCC)

EURO-ASIAN COUNCIL FOR STANDARDIZATION, METROLOGY AND CERTIFICATION
(EASC)



МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ
СТАНДАРТ

ГОСТ
34852—
2022

**Методы испытаний на цитотоксичность
ОЦЕНКА НАЧАЛЬНЫХ ДОЗ ДЛЯ ИСПЫТАНИЙ
НА ОСТРУЮ ПЕРОРАЛЬНУЮ СИСТЕМНУЮ
ТОКСИЧНОСТЬ.
СЕРИЯ ПО ИСПЫТАНИЯМ И ОЦЕНКЕ № 129**

(ENV/JM/MONO(2010)20,
Guidance document on using cytotoxicity tests to estimate starting doses
for acute oral systemic toxicity tests —
Series on Testing and Assessment № 129,
MOD)

Зарегистрирован
№ 16201
16 мая 2022 г.



Издание официальное
Кыргызстандарт
Бишкек

Предисловие

Евразийский совет по стандартизации, метрологии и сертификации (ЕАСС) представляет собой региональное объединение национальных органов по стандартизации государств, входящих в Содружество Независимых Государств. В дальнейшем возможно вступление в ЕАСС национальных органов по стандартизации других государств.

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 4

2 ВНЕСЕН Государственным комитетом по стандартизации Республики Беларусь

3 ПРИНЯТ Евразийским советом по стандартизации, метрологии и сертификации по результатам голосования в АИС МГС (протоколом от 16 мая 2022 г. №151-П)

За принятие стандарта 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
Казахстан	KZ	Госстандарт Республики Казахстан
Кыргызстан	KG	Кыргызстандарт
Россия	RU	Росстандарт
Узбекистан	UZ	Узстандарт

4 Настоящий стандарт является модифицированным по отношению к международному документу ENV/JM/MONO(2010)20 «Руководство по применению методов испытаний на цитотоксичность для оценки начальных доз при исследовании острой пероральной системной токсичности. Серия по испытаниям и оценке № 129» («Guidance document on using cytotoxicity tests to estimate starting doses for acute oral systemic toxicity tests — Series on Testing and Assessment № 129», MOD) путем изменения его структуры для приведения в соответствие с правилами, установленными в ГОСТ 1.5—2001 (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.

В тексте стандарта библиографические ссылки приведены не в порядке возрастания из-за особенностей построения примененного международного документа.

Приложения в настоящем стандарте обозначены согласно требованиям ГОСТ 1.5—2001, так как их обозначение в примененном международном документе противоречит практике межгосударственной стандартизации.

Международный документ разработан Международной организацией экономического сотрудничества и развития (OECD).

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

© Кыргызстандарт, 2025

5 Приказом Центра по стандартизации и метрологии при Министерстве экономики и коммерции Кыргызской Республики (Кыргызстандарт) от 26 декабря 2025 г. № 65-СТ межгосударственный стандарт ГОСТ 34852—2022 введен в действие в качестве национального стандарта Кыргызской Республики

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»

Настоящий документ не может быть полностью или частично воспроизведен, копирован, тиражирован и распространен без разрешения Центра по стандартизации и метрологии при Министерстве экономики и коммерции Кыргызской Республики (Кыргызстандарт)

Введение

В ходе реализации ряда национальных и международных исследовательских проектов была подтверждена взаимосвязь между цитотоксическими последствиями химического воздействия, доступными для наблюдения в условиях *in vitro*, и фактами острой летальности, которые могут иметь место при подобном воздействии *in vivo*. Программа многоцентрового исследования цитотоксичности *in vitro* (Multicentre Evaluation of *In vitro* Cytotoxicity — MEIC), запущенная в 1989 г. Скандинавским обществом клеточной токсикологии, на примере испытаний 50 эталонных веществ показала возможность достоверного прогнозирования уровня летальности при острой пероральной токсичности у человека [1]. В основу программы MEIC была положена гипотеза о том, что базовые цитотоксические свойства веществ, обнаруживаемые посредством методов испытаний *in vitro*, в существенной мере обуславливают развитие токсических проявлений *in vivo* и что моделирование острой пероральной токсичности *in vivo* возможно с использованием систем *in vitro* на основе клеточных культур.

Механистическая основа сходства между смертью подопытного животного и гибелью испытуемого клеточного материала заключается в том, что все клетки, независимо от того, функционируют они как часть организма животного или как часть клеточной культуры, выращенной *in vitro*, имеют одинаковые клеточные механизмы, например, это касается энергообразования или поддержания целостности клеточной мембраны. Применимость значений IC_{50} , полученных при реализации программы MEIC *in vitro* для прогнозирования уровня летального воздействия веществ при пероральной токсичности, оценивалась исходя из сведений об уровне летальных концентраций (lethal concentrations — LC) для крови/сыворотки человека (LC), полученных по данным трех различных типов наблюдений, а именно: 1) значений LC при острой токсичности, измеренных в клинических условиях; 2) значений LC при острой токсичности, измеренных посмертно при патолого-анатомическом исследовании; 3) пиковых значений LC, определенных по аппроксимированным кривым изменения значений LC_{50} для периода времени, следующего за токсическим воздействием. Анализ методом частичных наименьших квадратов показал, что значения IC_{50} , полученные при применении различных методов исследования (в общей сложности до 61), обеспечивают построение достоверных прогнозов по указанным трем наборам данных LC с коэффициентами детерминации (R^2) 0,77, 0,76, и 0,83 соответственно [4].

Другой национальной инициативой стало ведение Реестра цитотоксичности (Registry of Cytotoxicity — RC), специализированной базы данных, сформированной центром Германии по документированию и оценке методов испытаний, альтернативных опытам на животных (Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch — ZEBET), при Федеральном институте по оценке рисков (Bundesinstitut für Risikobewertung — BfR), в которую включаются значения LD_{50} при острой пероральной токсичности у грызунов и которая содержит опубликованные значения концентрации IC_{50} по результатам различных испытаний *in vitro* на цитотоксичность для 347 веществ [6], [7].

Согласно [6], [7] Хиллом проведены вычисления линейной регрессии с использованием логарифмически преобразованных значений IC_{50} (в мМ) и логарифмически преобразованных значений LD_{50} для пероральной токсичности у грызунов (в ммоль/кг) с целью создания модели построения прогнозов для значений LD_{50} при острой пероральной токсичности в соответствии с доступными значениями IC_{50} ($R^2 = 0,45$; $p < 0,001$ для наклона кривой). Приемлемый интервал прогнозирования для значений LD_{50} эмпирическим путем был установлен Хиллом [6], [7] как приблизительно половина порядка величины по обе стороны наиболее соответствующей линейной регрессии (т. е. $\pm \log 5$, или $\pm 0,699$). Данный интервал прогнозирования базировался на восьми опубликованных линейных регрессиях, вычисленных с использованием значений цитотоксичности для клеток млекопитающих IC_{50} по различным токсическим показателям *in vitro* в пределах приблизительно восьми порядков величины, а также значений LD_{50} при пероральной токсичности для крыс, мышей или для крыс и мышей в совокупности. 73 % (252/347) веществ, включенных в RC, попадают в указанный интервал.

Данные, полученные BfR-ZEBET, а также при реализации MEIC рассматривались на семинаре, проводившемся в 1996 г., в ходе которого обсуждалось использование данных по цитотоксичности, получаемых *in vitro*, для установления начальной дозы химических веществ при проведении испытаний на острую пероральную интоксикацию у грызунов и, таким образом, сокращения числа подопытных животных, необходимых для достоверной классификации и маркировки этих веществ [17].