

ЕВРАЗИЙСКИЙ СОВЕТ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ, МЕТРОЛОГИИ И СЕРТИФИКАЦИИ  
(EASCC)

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



МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
СТАНДАРТ

ГОСТ  
34899—  
2022

**Методы испытаний по воздействию химической продукции  
на организм человека**

**СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ КОЖИ *IN CHEMICO*.  
МЕТОДЫ, ОСНОВАННЫЕ НА КЛЮЧЕВЫХ  
СОБЫТИЯХ ПУТИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА  
ПРИ КОВАЛЕНТНОМ СВЯЗЫВАНИИ С БЕЛКАМИ**

(OECD 442c:2021,

Guidelines for the testing of chemicals — Key event-based test guideline for  
*In Chemico* skin sensitisation assays addressing the adverse outcome pathway key  
event on covalent binding to proteins, MOD)

Зарегистрирован

№ 16501

1 сентября 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 стандарта, 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 30 сентября 2022 г. № 154-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 OECD 442с:2021 «Руководство по тестированию химической продукции. Сенсibilизация кожи *in chemico*. Методы, направленные на ключевое событие пути неблагоприятного исхода при ковалентном связывании с белками» («OECD Guidelines for the testing of chemicals — Key event-based test guideline for *in chemico* skin sensitisation assays addressing the adverse outcome pathway key event on covalent binding to proteins, MOD) путем изменения его структуры для приведения в соответствие с правилами, установленными в ГОСТ 1.5 (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.

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, 2023

5 Приказом Центра по стандартизации и метрологии при Министерстве экономики и коммерции Кыргызской Республики от 30 января 2023 г. № 2-СТ межгосударственный стандарт ГОСТ 34899—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

## Введение

### Руководство по проведению испытаний на основе ключевых событий при ковалентном связывании с белками

Под веществом, способным вызывать сенсibilизацию кожи в соответствии с положениями Согласованной на Глобальном уровне Системы классификации и маркировки химической продукции Организации Объединенных Наций (СГС ООН) [1], принято понимать вещество, воздействие которого при его повторном контакте с кожей может приводить к развитию аллергической реакции. Существует соглашение относительно ключевых биологических событий, лежащих в основе появления сенсibilизации кожи. Совокупность имеющихся знаний о химических и биологических процессах, связанных с сенсibilизацией кожи, в обобщенном виде представлена как описание соответствующего пути неблагоприятного исхода (Adverse Outcome Pathway — AOP) [2], начинающегося с исходного молекулярного события, включающего ряд промежуточных событий, и заканчивающегося неблагоприятным исходом, а именно появлением признаков аллергического контактного дерматита. Данный AOP фокусирует внимание на такой химической продукции, которая реагирует с аминокислотными остатками (т. е. цистеином или лизином), например органической. В данном случае в роли исходного молекулярного события (т. е. первого ключевого события) выступает реакция ковалентного связывания электрофильных веществ с нуклеофильными центрами белков кожи. Второе ключевое событие в данном AOP развивается в кератиноцитах и включает как воспалительный ответ, так и изменения в экспрессии генов, связанных со специфическими путями передачи сигналов клеток, такими как пути, зависящие от элемента антиоксидантного/электрофильного ответа (antioxidant/electrophile response element — ARE). Третьим ключевым событием является активация дендритных клеток, и обычно она оценивается по экспрессии специфических поверхностных клеточных маркеров, хемокинов и цитокинов. Четвертое ключевое событие — это пролиферация Т-клеток.

Оценивание сенсibilизации кожи обычно проводится с использованием лабораторных животных. Классические методы исследований с использованием подопытных морских свинок, максимизационная сенсibilизирующая проба на морских свинках (Guinea Pig Maximisation Test — GPMT) Марнуссона и Клигмана либо тест Бюлера [11] позволяют оценить как фазу индукции, так и контрольную фазу исследования сенсibilизации кожи. Методы исследований с использованием мышей, такие как LLNA [12] и три его модификации, для которых не требуется применение радиоактивных веществ — LLNA:DA [13], LLNA:BrdU-ELISA и BrdU-FCM [14], оценивают только индукционный ответ и поэтому заслужили признание по сравнению с испытаниями на морских свинках с точки зрения меньшего нанесения вреда животным в сочетании с возможностью получения объективных данных измерений, иллюстрирующих течение фазы индукции для сенсibilизации кожи.

Методы исследований *in chemico* и *in vitro*, основанные на механизмах, касающихся первых трех ключевых событий AOP для сенсibilизации кожи, были приняты с целью содействия оценке потенциала опасности химической продукции для сенсibilизации кожи: настоящий метод исследования обеспечивает получение требуемой оценки исходя из данных о ковалентном связывании с белками, что соответствует первому ключевому событию; в центре внимания [15] находится процесс активации кератиноцитов [15], т. е. второе ключевое событие, а [16] в свою очередь рассказывает об активации дендритных клеток [16], третьем ключевом событии AOP для сенсibilизации кожи. Четвертое ключевое событие заключается в пролиферации Т-клеток, оценивается косвенным образом — по методу изучения реакции регионарных лимфатических узлов (Local Lymph Node Assay — LLNA), с использованием подопытных мышей [12].