	ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России ЛАБОРАТОРИЯ ТОКСИКОЛОГИИ НАУЧНОГО ЦЕНТРА ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫМ ПРОИЗВОДСТВОМ		
СОП №:	Номер версии:	Число страниц:	
III/3П-001-2022/3	3	14	
	Дата начала действия версии СОП:	Дата окончания действия версии СОП:	
	21.06.2022	21.06.2024	
Наименование СОП:	**Руководство по изучению хронической токсичности на мелких лабораторных животных (мыши, крысы)**		
Составлено/ Пересмотрено:	_____ подпись	25.06.2020/ 07.06.2022 дата	В.В. Багметова
Проверено: Руководитель СОК	_____ подпись	09.06.2022 дата	В.Н. Перфилова
Утверждено: Руководитель лаборатории	_____ подпись	10.06.2022 дата	Л.И. Бугаева
Форма обучения:	чтение ✓	практические занятия	

1. НАЗНАЧЕНИЕ СОП

1.1. ЦЕЛИ исследований хронической токсичности, включают:

- определение опасных свойств химических веществ;
- определение органов-мишеней;
- описание зависимости «доза-ответ»;
- определение наивысшего уровня воздействия, при котором не наблюдается вредный эффект (NOAEL) или исходной точки для установления статистически достоверного нижнего предела дозы, которая предопределяет изменения в ответных реакциях на вредное воздействие, что соответствует ЕД10 (BMD);
-прогнозирование воздействия хронической токсичности на уровне организма человека;
-предоставление данных для проверки гипотез относительно механизма действия.

1.2. ПРЕДНАЗНАЧЕНИЕ:

Данная СОП предназначена для сотрудников лаборатории токсикологии, имеющих соответствующую профессиональную подготовку и опыт работы, прошедших инструктаж по работе с животными и принимающих участие в исследованиях хронической токсичности фармакологических веществ.

2. НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

1. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 20 ноября 2014 г. № 1700-ст межгосударственный стандарт ГОСТ 33044-2014 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 августа 2015 г. Настоящий стандарт идентичен международному документу OECD Guide 1:1998 OECD Principles of good laboratory practice).
2. Директива 2010/63/eu Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 г по охране животных, используемых в научных целях.
3. Межгосударственный стандарт ГОСТ 32519-2013 «Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм человека. Изучение хронической токсичности при внутрижелудочном поступлении» (Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 22 ноября 2013 г. № 811-ст межгосударственный стандарт ГОСТ 32519-2013 введен в действие в качестве межгосударственного стандарта с 1 августа 2014 г. Настоящий стандарт идентичен международному документу OECD Test № 452 Chronic Toxicity Studies (ОЭСР Тест № 452 Исследование хронической токсичности). – М.: Стандартинформ, 2014. – 15 с.
4. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 56700-2015 «Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические фармакологические исследования безопасности» (Утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 11 ноября 2015 г. № 1761-ст. Настоящий стандарт идентичен международному документу ICH S7A:2001 «Доклинические фармакологические исследования безопасности лекарственных средств для медицинского применения» (ICH S7A:2001 «Safety Pharmacology studies for human pharmaceuticals»). - М.: Стандартинформ, 2016. – 11 с.
5. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 56701-2015 Лекарственные средства для медицинского применения. Руководство по планированию доклинических исследований безопасности с целью последующего проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств (Утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 11 ноября 2015 г. № 1762-ст. Настоящий стандарт идентичен международному документу ICH M3(R2):2009 «Руководство по планированию доклинических исследований безопасности с целью последующего проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств»). - М.: Стандартинформ, 2016. – 27 с.

3.ОТВЕТСТВЕННОСТЬ

За выполнение данной процедуры отвечает квалифицированный сотрудник лаборатории токсикологии, знающий правила и имеющий опыт ее выполнения.

4. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Доклинические исследования безопасности направлены на выявление возможного повреждающего действия ЛС и оценку безопасности его применения.

Исследование хронической токсичности предоставляет информацию о возможной опасности для здоровья, вероятно, возрастающей от повторяющихся воздействий в течение большей части продолжительности жизни грызунов.

5. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Доза (Dose): количество вводимого тестируемого вещества. Доза выражается или по массе (г, мг), или массой тестируемого вещества на единицу массы тела животного (мг/кг), или постоянной концентрацией в пище (ppm).

Дозировка (Dosage): Основное понятие, включающее в себя дозу, частоту и продолжительность введения.

Уровень воздействия, **при котором не наблюдается вредный эффект (NOAEL):** наивысший уровень дозы, при которой не наблюдается вредный эффект, связанный с воздействием.

Отчет – документ, в котором отражено что и как было сделано при проведении исследования, полученные результаты и их анализ**.**

План исследования (study plan) - документ, описывающий цели и методологию проведения исследования и включающий в себя все внесенные в него поправки.

Стандартные операционные процедуры (standard operating procedures) - подробные письменные инструкции, содержащие описание процессов проведения испытаний или другой деятельности, как правило, не представленных детально в планах исследования или руководствах по проведению испытаний, и предназначенные для достижения единообразия при осуществлении определенной деятельности.

6. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

КИ– клинические исследования;
ЛП–лекарственный препарат;
ЛС-лекарственное средство;
ОП –открытое поле;
СОП–стандартная операционная процедура;
MCV– среднее гематокритное число;
MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроцитах;
MCHC – концентрация гемоглобина в эритроцитах.

7. ПРИМЕНЯЕМОЕ ОБОРУДОВАНИЕ / ИНСТРУМЕНТЫ / РЕАКТИВЫ

- журналы для заполнения первичных данных;
- промывочный раствор;
- цитрат натрия;
- хлорид натрия;
- масло иммерсионное для микроскопов;
- азур-эозин метиленовый голубой;
- формалин нейтральный;
- фенол;
- спирт этиловый 96%;
- ксилол;
- парафин;
- канадский бальзам;

- биохимические наборы для определения в сыворотке крови: общего белка; глюкозы; мочевины; креатинина; холестерина; щелочной фосфатазы; аланин- и аспартаттрансминаз; натрия в крови; калия в крови;
- наркозные средства:
- центрифуга;
- электронные весы;
- дозаторы автоматические переменного объема;
- металлический гастральный зонд;
- стерильные одноразовые пластиковые шприцы объемом 5,0 мл;
- тепловой трехканальный электрокардиограф;
- гематологический анализатор;
- центрифуга;
- счетчик крови;
- спектрофотометр;
- микроскоп бинокулярный;
- установка «Открытое поле»;
- сухожаровой шкаф;
- холодильник для хранения реактивов и сыворотки;
- одноразовые стерильные пробирки для взятия капиллярной крови для *in vitro* - диагностики 0,5 мл с EDTA;
- метаболические камеры для крыс.

8. ПРОЦЕДУРА ВЫПОЛНЕНИЯ

Изучение хронической токсичности может быть проведено после получения первоначальных данных по изучению токсичности повторной дозы в течение 28 и/или 90 дней. Поэтапный подход к исследованию хронической токсичности следует рассматривать, как часть общей оценки возможного неблагоприятного воздействия на здоровье определенного химического вещества.

8.1 Для проведения исследования формируются группы животных обоих полов, не менее 20 штук в каждой группе. Животных рандомизируют по весу и маркируют.

При исследовании можно сделать резерв для промежуточных умерщвлений, например, в шесть месяцев, для получения данных о развитии токсических изменений и данных о механизме воздействия. Этим животным проводят такое же обследование (включая массу тела, потребление воды и пищи, гематологические и клинические биохимические показатели, выявление патологий), как и животным в стадии хронической токсичности основного исследования. Также можно задействовать вспомогательные группы для отслеживания обратимости любых токсических изменений, вызванных химическими веществами при исследовании.

8.2. Исследуемое вещество вводится ежедневно подопытным животным в течение 12 месяцев. Отклонение от продолжительности воздействия в 12 месяцев должно быть обосновано, особенно в случае сокращения срока. Тестируемое вещество вводится перорально.

Согласно «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (под ред. Миронова А.Н., ч.1, 2012) продолжительность введения фармакологического вещества при изучении хронической токсичности может зависеть от предполагаемой длительности его применения в клинике, планируемой фазы КИ и видовой принадлежности лабораторных животных (табл. 1).

Таблица 1 – Зависимость продолжительности введения фармакологического вещества при изучении хронической токсичности от предполагаемой длительности его применения в клинике

Длительность клинических исследований	Минимальная длительность исследований токсичности многократной дозы	
	Фаза I/II	Фаза III
До 2 недель	2 недели /2 недели	1 месяц/1 месяц
До 1 месяца	1 месяц/1 месяц	3 месяца /3 месяца
До 3 месяцев	3 месяца /3 месяца	3 месяца /3 месяца
До 6 месяцев	6 месяцев/6 месяцев	6 месяцев/6 месяцев*
>6 месяцев	6 месяцев/6 месяцев*	6 месяцев/6 месяцев*

* - Допускается более длительное введение препаратов.

8.3 Используют, как минимум три уровня доз, и параллельный контроль, за исключением тех случаев, когда проводится исследование с максимально возможной дозой. Если нет ограничений по физико-химической природе или биологическому воздействию исследуемого вещества, должна быть выбрана самая высокая доза для определения основных органов-мишеней и токсичных эффектов воздействия. Наивысшая доза не должна превышать 1000 мг/кг в день.

При выборе дозы для проведения исследований хронической токсичности и канцерогенности необходимо учесть:

- знания или предположения о нелинейностях или точках изгиба в зависимости «доза-ответ»;
- фармакокинетику и уровни доз, когда метаболическая индукция, насыщение или нелинейность между внешними и внутренними дозами происходят или не происходят;
- признаки поражения, влияния или показатели воздействия на основные биологические процессы;
- основные (или предполагаемые) проявления механизма действия, дозы, при введении которых начинает увеличиваться цитотоксичность, нарушается гормональный уровень, подавляется гомеостатический механизм и т.д.;
- интервалы кривой «доза-эффект», где необходима чрезвычайно надежная оценка, например, в пределах, ожидаемых BMD или предполагаемых пороговых величин;
- уровни анализа предполагаемого воздействия на организм человека.

Введение максимальной дозы предполагает выявление возможных токсических эффектов или гибель части животных. Эта доза может быть определена из данных по острой токсичности. Минимальная доза должна быть близка к терапевтической дозе, рекомендуемой для клинического изучения, с учетом соответствующих коэффициентов. Третья доза является промежуточной.

Контрольная группа не должна получать исследуемое вещество. С животными из контрольной группы следует обращаться также, как и с тестируемыми группами. Если используется среда, контрольная группа должна получать ее в максимальном объеме от используемого в дозировочных группах.

8.4 Если результаты предыдущих исследований показали, что тест при одном уровне дозы, равной не менее 1000 мг/кг массы тела в сутки, не выявляет отрицательного эффекта и токсичность является маловероятной на основании данных, полученных для веществ, близких по структуре, то проведение полного исследования с использованием трех уровней доз не требуется. Предельная доза 1000 мг/кг массы тела в сутки

применяется в тех случаях, когда есть вероятность воздействия на людей более высоких доз.

8.5. Выбор способа перерасчета дозы всегда должен быть научно обоснован. Для одних веществ (психотропные, адаптогенные, нейропротекторные и ряд других) приемлем прямой перенос дозы с единицы массы животных одного вида на единицу массы животных другого вида. Для других соединений, относящихся к цитотоксическим ядам (цитостатики, антиаритмики, антипаразитарные и ряд других), адекватен перерасчет исходя из поверхности тела («Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (под ред. Миронова А.Н., ч.1, 2012)).

8.6. Общее клиническое наблюдение должно осуществляться один раз в день, в одно и то же время. Клиническое состояние животных фиксируется в журнале.

Подробное клиническое наблюдение проводится один раз до начала воздействия (учитывая предмет исследования), к концу первой недели исследования и впоследствии ежемесячно. Эти обследования делаются вне клетки, каждый раз в одном месте, в одно и то же время, результаты фиксируются в журнале.

8.7. Все животные должны взвешиваются в начале исследования, раз в неделю первые 13 недель и ежемесячно в дальнейшем.

8.7. Измерения потребления пищи и воды производят еженедельно первые 13 недель иежемесячно в дальнейшем.

8.8. Гематологические исследования проводят на 10 самцах и 10 самках каждой группы в три, шесть и двенадцать месяцев, всегда используя одних и тех же животных. Исследуются параметры: общая и лейкоцитарная формула, содержание эритроцитов, содержание тромбоцитов, концентрация гемоглобина, гематокрит (гематокритное число), среднее гематокритное число (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCH), концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCHC), протромбиновое время и время образования и активности тромбопластина. Кроме того, необходимо исследовать тельца Гейнца, или другую атипичную морфологию эритроцитов и метгемоглобин, если присутствуют любые признаки анемии или других нарушений кроветворения. Если химические вещества оказывают влияние на кроветворительную систему, можно также измерить число ретикулярных клеток и цитологию костного мозга, хотя они не обязательны для регулярного проведения.

8.9. Клинические биохимические показатели определют в пробах крови, полученных от 10 самцов и 10 самок каждой группы за одинаковые временные интервалы, как предписано для гематологических исследований, всегда используя одних и тех же животных. Исследуют параметры: глюкоза, моча (азот мочевины), креатинин, общий белок, альбумин, кальций, натрий, калий, общий холестерин, как минимум, два анализа на гепатоцеллюлярный анализ (аланин-аминотрансфераза, аспартат-аминотрансфераза) и два анализа на гепатобилиарный анализ (щелочная фосфатаза, общий билирубин). Другие клинические химические показатели, такие как триглицерид натощак, специфицеские гормоны и холинэстераза могут быть измерены в случае необходимости в зависимости от токсичности вещества.

8.10. Анализ мочи проводиться у 10 самцов и 10 самок каждой группы на образцах, собранных за одинаковые промежутки времени. Иссоедуют параметры: внешний вид, объем, осмотическая концентрация раствора или относительная плотность,

pH, общий белок и глюкоза. Другие исследования включают кетон, уробилиноген, билирубин и скрытую кровь.

8.11. Патология.

8.11.1 Макроскопическая аутопсия. Все животные, участвующие в исследовании, подвергаются полной, детальной макроскопической аутопсии, которая включает тщательное исследование наружной поверхности тела, всех отверстий, черепных, грудных и брюшных полостей и их содержимого. Надпочечник, мозг, придатки яичка, сердце, почки, печень, яичники, селезенка, яички, щитовидная железа (оценив постфиксацию с паращитовидной железой) и матка всех животных (кроме тех, что были найдены умершими и/или были промежуточно умерщвлены) должны быть отсечены, если необходимо, от прилегающих тканей и взвешены, как можно быстрее после отсечения для предотвращения высыхания. В случае, если органы парные, например, почки, надпочечники, оба органа должны быть взвешены отдельно. Ткани, которые необходимо подвергнуть консервации в наиболее подходящем средстве фиксации в качестве образца ткани для дальнейшего гистопатологического исследования, представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Ткани, которые можно подвергнуть консервации

Все макроскопические повреждения	Сердце	Поджелудочная железа	Желудок (кардиальный отдел желудка)
Надпочечник	Подвздошная кишка	Паращитовидная железа	(Зубы)
Аорта	Тонкая кишка	Периферические нервы	Яичко
Головной мозг (включая отделы головного мозга, мозжечок, медулла, варолиев мост)	Почка	Гипофиз	Тимус
Слепая кишка	Слезная железа	Простата	Щитовидная железа
Шейка матки	Печень	Прямая кишка	(Язык)
Свертывающая железа	Легкое	Слюнная железа	Мочевой пузырь
Двенадцатиперстная кишка	Лимфатические узлы (как поверхностные, так глубокие)	Семенные пузырьки	Матка (включая шейку матки)
Эпидидимис	Молочная железа (обязательно для самок)	Скелетная мышца	(Мочеточник)
Глаз (включая сетчатку)	(Верхние дыхательные пути, в том числе нос, носовые раковины, околоносовые пазухи)	Кожа	(Уретра)
(Бедренная кость с суставом)	(Обонятельная луковица)	Спинной мозг (три уровня: шейный,	Влагалище

		средний - грудной, поясничный)	
Желчный пузырь (для видов, кроме крысы)	Яичник	(Грудина)	Часть костного мозга и/или свежий пунктат костного мозга
Гардерова железа			

Ткани, приведенные в скобках, не являются обязательными. В случае с парными органами, например, почки, надпочечники, следует сохранять оба органа. Любые другие органы, считающиеся на основе известных свойств исследуемого вещества возможными органами-мишенями, также следует сохранить.

8.12.2 Гистопатология. Минимальными гистопатологическими анализами должны быть:

- все ткани из группы с высокой дозой и контрольной группы;
- все ткани животных, умерших или умерщвленных в течение исследования;
- все ткани, имеющие макроскопические аномалии;
- ткани органов-мишеней или ткани животных, имеющие изменения, связанные с проводимым исследованием, из группы, получавшей наивысшую дозу, и из всех других групп;
- в случае с парными органами, например, почки, надпочечники, должны быть исследованы оба органа.

Данные для каждого отдельного животного должны содержать все параметры, по оценке воздействия. Дополнительно все данные должны быть сведены в таблицу, отражающую для каждой тестовой группы количество животных на начало исследования; количество животных, умерших во время исследования или умерщвленных по гуманным соображениям и время каждой смерти или умерщвления; количество обнаруженных признаков токсичности; описание наблюдаемых признаков токсичности, включая время начала, продолжительность и тяжесть любых токсических воздействий; количество животных, демонстрирующих патологию, тип патологии и процент животных, демонстрирующих каждый тип патологии.

Данные контроля предыдущих исследований могут быть полезными при интерпретации результатов настоящего исследования в случаях, когда имеется информация о различиях в контрольных данных. Данные контроля предыдущих исследований должны предоставляться из той же лаборатории за последние 5 лет при условии использования животных той же линии и того же возраста.

По возможности, численные результаты должны быть оценены специальными и общепринятыми статистическими методами. Статистические методы и данные для анализа должны быть выбраны во время разработки исследования. При необходимости, этот выбор должен предусматривать корректировку выживаемости.

9. СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Балынина Е.С, Березовская И.В. Сравнительная оценка методов определения ориентировочной реакции крыс в токсикологическом эксперименте // Фарм. и токсикол. – 1976. – № 5. – С. 635–638.
2. Беленький М.Л.– В кн.: Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – Л., 1968. – 151 с.
3. Березовская И.В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения // Хим.-фарм. журн. – 2003. – Т. 37. – № 3. – С. 32–34.
4. Березовская И.В., Иванова В.М. Актуальные проблемы безопасности дженериков //Бюллетень ВНЦ БАВ. — Старая Купавна, 2002. – С. 37–52.
5. Березовская И.В., Митрохин Н.М.//Экспресс-методы определения острой токсичности// Бюллетень ВНЦ БАВ. – М., 1990. – С. 45–67.
6. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсикологического действия. – Л.: Медицина, 1986. – С. 279.
7. Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств. – Москва, 2008. – 196 с.
8. Куценко С.А. // Основы токсикологии. - СПб.: Фолиант, 2004. – 720 с.
9. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. проф. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987.
10. Липперт Г. Международная система единиц в медицине. – М.: Медицина, 1980. – С. 208.
11. Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия) / Под ред. проф. И.В. Саноцкого. – М.: Медицина, 1970. – С. 343.
12. Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского и В.А. Филова. – М.: Медицина, 2002. – С. 606.
13. Проблема нормы в токсикологии / Под ред. проф. И.М. Трахтенберга. - М.: Медицина, 1991. – С. 204.
14. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. Миронова А.Н. Часть первая. - М.: Гриф и К, 2012. - 944 с.

10. ПРИЛОЖЕНИЕ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Максимально допустимые объемы введения жидкостей (в мл) для некоторых видов лабораторных животных в зависимости от пути введения

Вид животного	Масса тела (г)	Путь введения				
		в желудок	под кожу	в мышцу	в вену	в брюшную полость
Мышь	20–24	0,5	1,0	0,5	0,5	1,0
	25–30	0,8	1,0	0,5	0,5	1,0
	> 30	1,0	1,0	0,5	0,5	1,0
Крыса	100–200	3,0	10	5,0	2,0	5,0
	200–240	5,0	10	5,0	2,0	5,0
	240–300	6,0	10	5,0	2,0	5,0
	> 300	8,0	10	5,0	2,0	5,0

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Соотношение между массой и площадью поверхности тела человека и лабораторных животных

Объект	Масса тела (г)	Поверхность тела ($см^2$)	Соотношение ($см^2$/кг)	Коэффициент пересчета доз (мг/кг) с животных на человека
Человек	70 000	18 000	257	–
Крыса	200	304	1517	5,9
Мышь	20	61	3050	11,8

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Основные физиологические параметры лабораторных животных, использующихся при исследовании хронической токсичности

Параметр	Мыши	Крысы
Продолжительность жизни (годы)	1–2,5	2–3
Масса взрослых самцов (г)	20–35	350–400
Масса взрослых самок (г)	20–35	180–200
Масса при рождении (г)	1–1,5	5–6
Потребление корма (г/ сутки)	5–10	15–20
Потребление воды (мл/ сутки)	3–7	20–30
Половое созревание самцов (мес/вес)	1,5–2– 8/20	2,5–3/300
Половое созревание самок (мес/вес)	1,5– 2/20	2–3/200
Эстральный цикл (дни)	4–5	4–5
Продолжительность беременности (дни)	19–21	20–22
Прекращение подсосного периода (день/вес)	21/8–12	21/35–44
Средний размер помета (особи)	10–12	8–12
Рекомендуемая схема спаривания	1:1 или 1:n	1:1 или 1:n
Объем крови (от массы тела)	6–7%	6–7%
Максимальный объем за- бора крови (мл/кг)	7–8	6–7
Эритроциты (×1012/л)	7–12×	6–10×
Лейкоциты (×109/л)	3–12×	7–14×
Гемоглобин (г/л)	130–170	110–180
Гематокрит	40–54%	34–48%
Частота сердечных сокращений (мин)	300–600	250–500
Частота дыхания (мин)	90–160	80–150
Ректальная температура (максимальное значение нормы)	37,5 °C	37,5 °C
pH мочи	6.0–7,5	6.0–7,5
Объем мочи (мл/день)	1–3	10–15
Число хромосом (2n)	40	42

Лист регистрации изменений от 08.06.2022 в СОП № III/3П-001-2022/3 версия 3

№ изм.	№ страницы	№ пункта	Внесенные изменения
1	1	Титул. лист	*В заглавной части титульного листа удалено:* «Дата утверждения» и строка «Составление, утверждение и пересмотр СОП». *В заглавной части титульного листа* «Дата пересмотра» *заменено* на «Дата окончания действия версии СОП»; «Составлено» *заменено* на «Составлено/пересмотрено». *Из колонтитула СОП удалено:* «Дата начала действия». В отдельных случаях слово «животное» заменено на «тест-систему»; слово «вещество, препарат и т.п.» заменено на «тест-объект». В код СОП внесен номер версии
2	1	1	*Удалено:* …И ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ Цель данной СОП… Сотрудники, работающие с этой методикой, должны руководствоваться данной СОП и грамотно вести соответствующую документацию. 2. …. *Добавлено:* …СОП
3	2	2	*Изменен порядковый номер п. с 3 на 2.* *Удалено:* 1. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ, статьи 4, 11 (в ред. от 02.08.2019 N 297-ФЗ). 3. Приказ Минздрава России от 01.04.2016 N 199н "Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики". 4. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. Миронова А.Н. Часть первая. - М.: Гриф и К, 2012. - 944 с. 5. Европейская Конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей CETS 123 (Страсбург, 1986).
4	2	3	*Изменен порядковый номер п. с 4 на 3.*

5	2-3	4	*Добавлено:* **4. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ** Доклинические исследования безопасности направлены на выявление возможного повреждающего действия ЛС и оценку безопасности его применения. Исследование хронической токсичности предоставляет информацию по возможной опасности для здоровья, вероятно, возрастающей от повторяющихся воздействий в течение большей части продолжительности жизни грызунов. Исследование позволяет выявить данные о токсическом воздействии вещества, определить органы-мишени и возможность дозы кумуляции. Также в ходе его определяют наивысший уровень воздействия, при котором не наблюдается вредный эффект воздействия (NOAEL), что может быть использовано для установления критерия безопасности воздействия на организм человека. Следует также подчеркнуть необходимость тщательного клинического наблюдения за животными для получения максимально возможного количества информации.
6	3	5	*Удалено:* *Термины и определения в редакции ФЗ № 61 от 12.04.2010 г.:* **Лекарственные средства** – **Лекарственные препараты** – **Фармацевтическая субстанция** -. **Лекарственная форма** – **Вспомогательные вещества** – **Дозировка** – **Безопасность лекарственного средства** – **Доклиническое исследование лекарственного средства -** **Фармакологическое вещество** – **Действующее вещество (субстанция)** – **Контрольное вещество** – **Токсичность** – **Острая токсичность –** **$ЛД_{50}$** (полулетальная доза, доза половинной выживаемости, среднесмертельная доза, LD_{50}) -
7	3-4	7	*Удалено:* **7. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ** **Доклинические исследования безопасности** направлены на выявление возможного повреждающего действия ЛС и оценку безопасности его применения. Такие исследования условно делятся на два крупных блока: 1) Исследование **общей токсичности**, 2) Исследование **специфической токсичности** Animals Used for Experimental and other Scientifi c Purposes (ETS 123). Strasbourg, 1986). *Изменен порядковый номер п. с 8 на 7.* *Удалено:*

			Материалы и оборудование 1. Компьютеры; 2. Протокол исследования; 3. Бумага; 4. Моноблок. 5. Шариковые ручки. 6. Мелкие лабораторные животные или кролики. **Реактивы** … **Приборы:** *Добавлено:* - журналы для заполнения первичных данных;
8	4-11	8	*Изменен порядковый номер п. с 9 на 8.* *Изменен порядковый номер п.п. 8.1. на 9.1. и т.д.* *Удалено:* **8.1. Общие принципы изучения хронической токсичности фармакологических веществ.** **8.3. Выбор животных тест-систем.** **8.4. Условия содержания и кормления животных тест-систем.** **8.5. Подготовка животных тест-систем.** **8.8. Фармакологические вещества.** **8.9. Пути введения фармакологических веществ.** **8.12. Подготовка доз и введение исследуемого вещества.** **8.19. Обработка и хранение данных, подготовка отчета и заключения по результатам исследований.** **8.20. Отчет об исследовании.** **Отчёт** об исследовании должен содержать следующую информацию: **Исследуемое вещество**: **Среда (при необходимости):** **Подопытные животные:** **Данные об условиях проведения исследования**: **Результаты:** **Статистическая обработка результатов (где это возможно**): **Заключение.**
9	12	9	*Изменен порядковый номер п. с 10 на 9.* *Добавлено:* 14. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. Миронова А.Н. Часть первая. - М.: Гриф и К, 2012. - 944 с.
11	Каждая страница	колонтитул	*Удалено:* Начало действия:

Руководитель лаборатории:

«____» _____ г. _____ /_____/

дата подпись расшифровка