<table>
<tr><td></td><td colspan="4">ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

ЛАБОРАТОРИЯ ТОКСИКОЛОГИИ

НАУЧНОГО ЦЕНТРА
ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
С ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫМ ПРОИЗВОДСТВОМ</td></tr>
<tr><td colspan="2">СОП №:</td><td>Номер версии:</td><td colspan="2">Число страниц:</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="3">III/3П-008-2022/3</td><td>3</td><td colspan="2">35</td></tr>
<tr><td>Дата начала действия версии СОП:</td><td colspan="2">Дата окончания действия версии СОП:</td></tr>
<tr><td>07.06.2022</td><td colspan="2">07.06.2024</td></tr>
<tr><td>Наименование СОП:</td><td colspan="4">Испытание нейротоксичности на грызунах (ГОСТ 32645-2014, ОЭСР Тест № 424)</td></tr>
<tr><td>Составлено/
Пересмотрено:</td><td>_____
подпись</td><td>17.06.2020/
31.05.2022
дата</td><td colspan="2">В.В. Багметова</td></tr>
<tr><td>Проверено:
Руководитель СОК</td><td>_____
подпись</td><td>01.06.2022
дата</td><td colspan="2">В.Н. Перфилова</td></tr>
<tr><td>Утверждено:
Руководитель лаборатории</td><td>_____
подпись</td><td>02.06.2022
дата</td><td colspan="2">Л.И. Бугаева</td></tr>
<tr><td colspan="2">Форма обучения:</td><td>чтение ✓</td><td colspan="2">практические занятия</td></tr>
</table>

1. НАЗНАЧЕНИЕ СОП

1.1. ЦЕЛЬ: описать процедуру испытания нейротоксичности на грызунах.

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 токсикологических исследованиях 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 32641-2014 Методы испыта ний по воздействию химической продукции на организм человека. Определение токсичности при повторном/многократном пероральном поступлении вещества на грызунах. 28-дневный тест (Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 24 сентября 2014 г. № 1215-ст межгосударственный стандарт ГОСТ 32641-2014 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 июня 2015 г. Настоящий стандарт идентичен международному документу ОЭСР Тест № 407:2008 Повторное исследование пероральной токсичности на грызунах: 28 – дневное). – М.: Стандартинформ, 2015. – 16 с.
4. Межгосударственный стандарт ГОСТ 32642-2014 Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Определение токсичности при повторном/многократном накожном поступлении. 28/21-дневный тест. (Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 22 сентября 2014 г. № 1163-ст межгосударственный стандарт ГОСТ 32642—2014 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 июня 2015 г. ОЭСР Тест № 410: 1981 «Кожная токсичность повторной дозы: 21/28-дневное исследование»). - М.: Стандартинформ, 2015. – 11 с.
5. 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). – М.: Стандартинформ, 2014. – 15 с.
6. Межгосударственный стандарт ГОСТ 32437-2013 Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм человека. Изучение хронической токсичности при накожном поступлении (Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 22 ноября 2013 г. № 813-ст межгосударственный стандарт ГОСТ 32437-2013 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 августа 2014 г. Настоящий стандарт идентичен международному документу OECD Test № 452 Chronic Toxicity Studies). – М.: Стандартинформ, 2014. – 16 с.
7. Межгосударственный стандарт ГОСТ 32645-2014 Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Испытание нейротоксичности на грызунах (Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 26 сентября 2014 г. № 1231-ст межгосударственный стандарт ГОСТ 32645—2014 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 июня 2015 г. Настоящий стандарт идентичен международному документу OECD Test № 424:1997 Neurotoxicity Study in Rodents). - М.: Стандартинформ, 2015. – 16 с.
8. 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.

9. 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

Все сотрудники, которым предназначена СОП, должны следовать описанным в ней правилам и знать методику оценки нейротоксичности фармакологических веществ.

Сотрудники, принимающие участие в проведении токсикологических исследований фармакологических веществ, обязаны соблюдать конфиденциальность в отношении любых данных, полученных в ходе исследования, в соответствии с законодательством Российской Федерации. Организация, проводящая исследования токсических свойств фармакологических веществ, должна обеспечить конфиденциальность результатов исследований в рамках принятых ею обязательств и в соответствии с законодательством Российской Федерации.

4. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

При исследовании и количественной оценке токсикологических характеристик химических веществ важно рассматривать потенциальные нейротоксические эффекты. Изучение нейротоксичности выполняется в целях получения информации, необходимой для подтверждения или более подробной характеристики потенциальной нейротоксичности химических веществ для взрослых животных; для подтверждения специфической гистопатологической и поведенческой нейротоксичности химического вещества; а также для получения характеристики и количественного описания нейротоксических реакций. Испытание нейротоксичности может проводиться в сочетании с существующими испытаниями токсичности повторной дозы или выполняться как самостоятельное исследование. В ряде случаев (при рассмотрении вопроса о возможной нейротоксичности некоторых классов химических веществ) целесообразно проведение самостоятельного исследования нейротоксичности без предварительного выявления потенциальной нейротоксичности в испытаниях соматической токсичности повторной дозы. Подобные случаи включают, например: 1) наблюдение неврологических симптомов или нейропатологических поражений в испытаниях токсичности, за исключением исследований токсичности повторных доз; 2) наличие структурных особенностей или иных сведений, позволяющих отнести исследуемые вещества к известным нейротоксикантам.

Испытание нейротоксичности предназначено для выявления основных нейроповеденческих и нейропатологических реакций у половозрелых особей грызунов. В то время как поведенческие реакции, даже при отсутствии морфологических изменений, могут отражать негативное воздействие на организм, не все изменения в поведении характерны для нервной системы. Таким образом, любые наблюдаемые

изменения следует оценивать в сочетании с соответствующими гистопатологическими, гематологическими и биохимическими данными, а также данными о других видах соматической токсичности.

Испытание нейротоксичности включает в себя определенные гистопатологические и поведенческие процедуры, результаты которых могут в дальнейшем дополнительно подтверждаться электрофизиологическими и / или биохимическими исследованиями. Нейротоксиканты могут воздействовать на несколько мишеней в нервной системе с разным механизмом действия. Поскольку ни один набор тестов не способен полностью оценить потенциальное нейротоксическое действие всех веществ, может быть необходимо использование дополнительных in vivo или in vitro методов, специфичных для наблюдаемого или ожидаемого типа нейротоксичности.

Исследования нейротоксичности могут быть проведены для определения и оценки нейротоксических механизмов или дополнения уже имеющихся данных с использованием основных нейроповеденческих и нейропатологических процедур наблюдения. Такие исследования не требуют повторного получения данных, которые могут быть получены с использованием стандартных процедур, рекомендованных в настоящей СОП, если такие данные уже существуют и не являются необходимыми для интерпретации результатов исследования.

В испытании нейротокичности, при использовании отдельно или в сочетании с другими испытаниями, может быть получена информация, позволяющая:

1. определить, является ли поражение нервной системы в результате воздействия химического вещества обратимым;
2. получить характеристику изменений нервной системы, связанных с воздействием химического вещества, и понимание основного механизма воздействия;
3. получить описание зависимостей «доза - ответ» и «время - ответ» для оценки NOAEL (который может быть использован для установления критериев безопасности химического вещества).

5. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Доза (Dose): доза (Dose): количество вводимого тестовому организму исследуемого вещества. Доза выражается как масса (г, мг) или масса исследуемого вещества на единицу массы тестового организма (например, мг/кг), или постоянная концентрация исследуемого вещества в рационе (ppm).

Дозировка (Dosage): общий термин, используемый для обозначения дозы, частоты и продолжительности ее введения.

Негативное воздействие (Adverse effect): любое, связанное с воздействием внешних факторов изменение по сравнению с исходным уровнем, которое снижает способность организма к выживанию, воспроизводству или адаптации к окружающей среде.

Нейротоксикант (Neurotoxicant): любой химический, биологический или физический агент, обладающий потенциальной нейротоксичностью.

Нейротоксичность (Neurotoxicity): негативные изменения в структуре и функциях нервной системы, вызванные воздействием химических, биологических или физических агентов.

NOAEL: это аббревиатура уровня отсутствия наблюдаемого вредного воздействия после введения вещества, является максимальной дозой, не вызывающей обнаруживаемого вредного воздействия на здоровье.

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 СОРАЩЕНИЙ

ЛП–лекарственный препарат;
ЛС-лекарственное средство;
СОП–стандартная операционная процедура.

7. ПРИМЕНЯЕМОЕ ОБОРУДОВАНИЕ / ИНСТРУМЕНТЫ / РЕАКТИВЫ

- журналы для заполнения первичных данных;
- аквадистиллятор;
- облучатель бактерицидный передвижной;
- электронные весы;
- стерильные одноразовые пластиковые шприцы объемом 1,0; 2,0; 3,0; 5,0 и 10,0 мл;
- установка «Открытое поле»;
- секундомер электронный;
- стеллажи для содержания животных;
- клетки для содержания животных;
- средства индивидуальной защиты (шапка, маска, перчатки, халат).

8. ПРОЦЕДУРА ВЫПОЛНЕНИЯ

8.1. Формирование групп. Животных рандомизируют по массе, полу и возрасту. При проведении самостоятельного испытания в каждой группе дозирования и контрольной группе необходимо использовать, как минимум, по 20 животных (10 женских и 10 мужских особей) для проведения подробного клинического обследования и функциональных тестов (таблица 1). По крайней мере, 5 мужских и 5 женских особей, отобранных из данных 10 мужских и 10 женских особей, подвергают перфузии in situ и используют для подробного нейрогистопатологического исследования в конце испытания. В случаях, когда только ограниченное число животных из данной группы дозирования наблюдают на наличие признаков нейротоксического действия, следует рассмотреть вопрос о включении данных животных в группы для перфузии.

Когда исследование проводится в сочетании с испытанием токсичности повторной дозы, необходимо использовать достаточное количество животных для достижения целей обоих исследований. Минимальное количество животных в группе для различных комбинаций исследований приведено в таблице 1. Если планируется проводить промежуточные умерщвления животных, наблюдения обратимости нейротоксических эффектов в группах восстановления или сохранения / появления отложенных эффектов после воздействия или иные дополнительные наблюдения, количество животных должно быть увеличено для возможности проведения соответствующих наблюдений и гистопатологического обследования.

8.2. Тестирование. Исследуемое вещество вводят перорально нескольким группам лабораторных животных в определенном диапазоне доз. Обычно требуется также введение повторных доз, и период дозирования может составлять 28 дней, 90 дней для испытания подострой токсичности или 1 год и более для испытания хронической токсичности. Процедуры, изложенные в настоящей СОП, также могут

использоваться для испытания острой нейротоксичности. Животных испытывают для обнаружения и описания характеристик поведенческих и/или неврологических отклонений. В течение каждого периода наблюдения оценивается целый ряд моделей поведения, которые могут быть обусловлены действием нейротоксикантов. По окончании испытания выборку животных каждого пола из каждой группы подвергают перфузии in situ, и отделы головного мозга, спинного мозга и периферических нервов препарируют и исследуют.

Таблица 1 - Минимальное количество животных в группе при проведении испытания нейротоксичности отдельно или в сочетании с другими исследованиями

	Испытание нейротоксичности проводится:			
	Как отдельное испытание	В сочетании с 28-дневным испытанием	В сочетании с 90-дневным испытанием	В сочетании с испытанием хронической токсичности
Общее количество животных в группе	10 мужских и 10 женских особей	10 мужских и 10 женских особей	15 мужских и 15 женских особей	25 мужских и 25 женских особей
Количество животных, отобранных для проведения функциональных тестов, в том числе подробного клинического обследования	10 мужских и 10 женских особей	10 мужских и 10 женских особей	10 мужских и 10 женских особей	10 мужских и 10 женских особей
Количество животных, отобранных для испытаний токсичности повторной дозы, субхронической и хронической токсичности, гематологии, клинической биохимии, гистопатологии и пр. согласно соответствующим руководящим документам		5 мужских и 5 женских особей	10* мужских и 10 женских особей	20* мужских и 20 женских особей
Дополнительные наблюдения, при необходимости	5 мужских и 5 женских особей			

Примечания: * - в том числе 5 животных, отобранных для функциональных тестов и клинических обследований как части испытания нейротоксичности.

Когда испытание проводится как отдельное исследование для выявления нейротоксичности или получения характеристик нейротоксического действия, животные из каждой группы, не используемые для перфузии и последующего гистопатологического обследования (таблица 1), могут использоваться для проведения нейроповеденческих, нейропатологических, нейрохимических и электрофизиологических процедур, позволяющих дополнить данные, полученные в стандартных испытаниях, представленных в настоящей СОП. Данные дополнительные процедуры могут быть особенно полезными, когда эмпирические наблюдения и ожидаемые реакции указывают на конкретный тип нейротоксичности или воздействие на определенный орган-мишень. В ином случае, остальные животные могут быть использованы для оценок, подобных предусмотренным при проведении испытаний токсичности повторных доз на грызунах.

В случае, когда процедуры, предусмотренные в настоящей СОП, проводятся в сочетании с другими испытаниями, необходимо использовать количество животных, достаточное для удовлетворения требований к проведению всех испытаний.

8.3. Дозы исследуемых тест-объектов. Необходимо использовать, как минимум, три группы дозирования и контрольную группу, но, если на основании оценки имеющихся данных, появление какой-либо реакции при повторной дозе 1000 мг/кг массы тела/сутки не ожидается, может быть проведено тестирование с использованием предельной дозы. Если соответствующие данные не доступны, проводится исследование по выбору диапазона доз, которые будут использоваться в основном испытании. За исключением введения исследуемого вещества, с животными из контрольной группы следует обращаться также, как с животными из экспериментальных групп. Если для введения исследуемого вещества используется растворитель, контрольная группа должна получать его в максимальном используемом объеме.

Уровни доз должны подбираться с учетом любых полученных ранее данных о токсичности и кинетических данных для исследуемого вещества или родственных соединений. Максимальный уровень дозы должен быть выбран с целью индуцирования нейротоксического действия или очевидного соматического токсического эффекта. Таким образом, убывающая последовательность доз должна быть выбрана таким образом, чтобы продемонстрировать любой эффект, зависимый от дозы, и при наименьшей дозе - уровень воздействия, при котором не наблюдается никаких неблагоприятных эффектов (NOAEL). В общем случае, уровень дозы должен быть установлен таким образом, чтобы основное токсическое воздействие на нервную систему можно было отличить от признаков, относящихся к соматической токсичности. Наиболее оптимальными являются двух- и трехкратные интервалы, и добавление четвертой тестовой группы часто предпочтительнее использования значительных интервалов между уровнями доз (например, более чем десятикратных). В случае, когда существует обоснованная оценка воздействия на человека, ее следует также принимать во внимание.

8.4. Испытание предельной дозы. Если исследование с одним уровнем дозы не менее 1000 мг/кг массы тела/сутки с использованием описанных процедур не приводит к появлению видимого нейротоксического действия и, если, исходя из данных для структурно родственных веществ, появление признаков токсичности не ожидается, нет необходимости проводить полное исследование с использованием трех уровней доз. Ожидаемое воздействие на человека может указывать на необходимость использования

в исследование предельной дозы более высокой дозы при пероральном пути поступления. Для других путей поступления (ингаляционном и дермальном) максимально достижимый уровень дозы часто может определяться исходя из физико-химических свойств исследуемого вещества. В испытании острой токсичности при пероральном пути поступления предельная доза должна составлять не менее 2000 мг/кг.

8.5. Наблюдения.

8.5.1 Частота проведения наблюдений и тестов. Наблюдения необходимо проводить с достаточной частотой так, чтобы вероятность обнаружения любого поведенческого и/или неврологического отклонения была максимальной. Желательно проводить наблюдения каждый день в одно и то же время с учетом возможного пикового периода ожидаемого эффекта после дозирования. Частота клинических наблюдений и функциональных тестов представлена в таблице 2. Если кинетические или другие данные, полученные в предыдущих испытаниях, указывают на необходимость использования других временных интервалов для проведения наблюдений, тестов или последующих периодов, в испытании используют альтернативный график в целях получения максимальной информации. Изменение графика испытаний должно быть обосновано.

8.5.2. Наблюдения за общим состоянием здоровья и смертностью / заболеваемостью. Состояние здоровья всех животных необходимо тщательно обследовать, по крайней мере, один раз в день, а также, по крайней мере, два раза в день обследовать животных на заболеваемость и смертность.

8.5.3. Подробное клиническое обследование. Подробное клиническое обследование необходимо проводить для всех животных, отобранных для этой цели (таблица 1) один раз перед первым введением исследуемого вещества (для проведения сравнений внутри группы) и в различные периоды после в зависимости от продолжительности испытания (таблица 2). Подробное клиническое обследование в сопутствующих группах восстановления должно проводиться по истечении периода восстановления. Подробное клиническое обследование должно проводиться вне клетки содержания на стандартной площадке. Результаты обследования должны быть тщательно зарегистрированы с использованием системы подсчета, в которой предусмотрены критерии или количественные шкалы для каждого измерения в обследовании. Используемые критерии или шкалы должны быть четко определены испытательной лабораторией.

Необходимо обеспечить минимальное изменение условий проведения испытания (непосредственно не связанных с обработкой животных), обследование должно проводиться квалифицированными наблюдателями, не участвующими в настоящем испытании.

Рекомендуется проводить обследования структурировано так, чтобы четко определенные критерии (включая определение «нормального» состояния) систематически применялись для каждого животного в любое время обследования. «Нормальное» состояние должно быть надлежащим образом зарегистрировано. Все наблюдаемые признаки должны быть зарегистрированы. По возможности, необходимо также сообщать величины наблюдаемых признаков. Клиническое обследование должно включать, но не ограничиваться, изучение изменений кожи, шерстного покрова, глаз, слизистых оболочек, появление выделений и экскрементов и вегетативной активности (например, слезотечение, пилоэрекция, изменение размеров зрачка, необычный способ дыхания и / или дыхание через рот, любые нестандартные признаки мочеиспускания или дефекации, а также обесцвечивание мочи).

Любые необычные результаты в отношении положения тела, уровня активности (например, снижение или повышение интереса к исследованию стандартной площадки) и координации движений также необходимо регистрировать. Изменения в походке (например, раскачивающаяся походка, атаксия), позы (например, прогиб в спине) и реакции на обращение, размещение или другие раздражители окружающей среды, а также наличие клонических или тонических судорог и тремора, стереотипии (например, чрезмерная чистоплотность, необычные движения головой, хождение по кругу), аномальное поведение (например, укусы или чрезмерное вылизывание, самоповреждение, хождение задом, вокализация) или агрессия должны быть зарегистрированы.

Таблица 2 - Частота проведения клинических обследований и функциональных тестов

Тип наблюдений		Продолжительность испытаний			
		Острое	28-дневное	90-дневное	Хроническое
На всех животных	Общее состояние здоровья	Ежедневно	Ежедневно	Ежедневно	Ежедневно
	Смертность/ агония	2 раза в день	2 раза в день	2 раза в день	2 раза в день
На животных, отобранных для функциональных наблюдений	Подробные клинические обследования	- перед первым воздействием; - в течение 8 часов воздействия в планируемое время пика воздействия - на 7 и 14 дни после воздействия	- перед первым воздействием - один раз в неделю после	- перед первым воздействием - один раз в течение первой или второй недели воздействия - ежемесячно после	- перед первым воздействием - один раз по окончании первого месяца воздействия - каждые три месяца после
	Функциональные тесты	- перед первым воздействием; - в течение 8 часов воздействия в планируемое время пика воздействия - на 7 и 14 дни после воздействия	- перед первым воздействием - во время четвертой недели воздействия как можно ближе к концу периода воздействия	- перед первым воздействием - один раз в течение первой или второй недели воздействия - ежемесячно после	- перед первым воздействием - один раз по окончании первого месяца воздействия - каждые три месяца после

8.5.4. Функциональные тесты. Подобно детальным клиническим обследованиям, функциональные тесты необходимо проводить один раз до введения исследуемого вещества и с определенной частотой после введения исследуемого вещества для всех животных, отобранных для этой цели (таблица 1). Частота

проведения функциональных тестов также зависит от продолжительности испытания (таблица 2). В дополнение к периодам наблюдения, указанным в таблице 2, функциональное обследование для сопутствующей группы восстановления также должно проводиться как можно ближе к запланированному времени умерщвления животных. Функциональные тесты должны включать в себя проверку сенсорной реакции на раздражители различных модальностей (например, слуховые, зрительные и тактильные раздражители), оценку силы сцепления конечностей, и оценку двигательной активности. Двигательная активность может быть измерена с помощью установки «открытое поле» путем регистрации количества секторов установки, пересеченных животным за время наблюдения. Любая используемая система оценок должна быть количественной, должны быть подтверждены и продемонстрированы ее чувствительность и достоверность. Каждый используемый прибор должен быть проверен для гарантии надежности показаний во времени и согласованности с другими устройствами.

Если существуют другие данные (например, о зависимости «структура - активность», эпидемиологические данные других токсикологических исследований) для демонстрации потенциального нейротоксического действия, необходимо рассматривать включение в испытание специализированных тестов для сенсорных и моторных функций или обучения и памяти для изучения возможных подобных последствий.

В редких случаях, животных, которые демонстрируют признаки токсичности в степени, оказывающей значительное влияние на результаты функциональных тестов, можно исключить из проведения функциональных тестов. Исключение животных из функциональных тестов должно быть обосновано.

8.5.5. Масса тела и потребление пищи/воды. Для испытаний продолжительностью до 90 дней всех животных необходимо взвешивать, по крайней мере, один раз в неделю. Измерения потребление продуктов питания (потребление воды, в случае, когда исследуемое вещество поступает с водой) необходимо оценивать также, как минимум, один раз в неделю. Для длительного исследования всех животных необходимо взвешивать, по крайней мере, один раз в неделю в течение первых 13 недель, затем, по крайней мере, один раз каждые 4 недели. Потребление продуктов питания (потребление воды, в случае, когда исследуемое вещество поступает с водой) необходимо оценивать, как минимум, один раз в неделю в течение первых 13 недель, затем примерно с 3-месячным интервалом, если состояние здоровья животных и изменений массы тела не предполагают другой периодичности.

8.5.6. Гематология и клиническая биохимия. В случае, когда испытание нейротоксичности проводится в сочетании с испытанием соматической токсичности повторной дозы, гематологические исследования и клиническая биохимия должны проводиться в соответствии с графиком, рекомендованным для испытания соматической токсичности повторной дозы (ГОСТ 32437-2013, ГОСТ 32519-2013), ГОСТ 32637-2014., ГОСТ 32641-2014, ГОСТ 32642-2014). Отбор проб должен производиться таким образом, чтобы любые потенциальные нейроповеденческие эффекты были минимизированы.

8.5.7. Гистопатология. Нейропатологическое обследование должно быть разработано таким образом, чтобы дополнить и расширить результаты наблюдений, полученные во время стадии испытания in vivo. Ткани, по крайней мере, 5 животных / пола / группы (таблица 1) должны быть зафиксированы in situ, с использованием общепризнанных техник перфузии и методов фиксации. Любые изменения веса тканей должны быть зарегистрированы. Когда исследование проводится как отдельное

испытание для выявления нейротоксичности или характеристики нейротоксического действия, остальные животные также могут быть использованы либо для проведения конкретных нейроповеденческих, нейропатологических, нейрохимических и электрофизиологических процедур, которые могут дополнить представленные в настоящем руководстве процедуры и обследования, либо для гистопатологических обследований. Проведение дополнительных процедур особенно полезны, когда эмпирические наблюдения и ожидаемые эффекты указывают на конкретный тип нейротоксичности или наличие органа-мишени. Кроме того, остальные животные могут также использоваться для стандартных патологических оценок, как рекомендовано в ГОСТах по испытанию соматической токсичности повторной дозы.

Общая процедура окрашивания гематоксилин-эозином, должна быть выполнена для всех образцов тканей, зафиксированных в парафине, затем должны быть проведены микроскопические обследования. Если наблюдается или ожидается появление признаков периферической нейропатии, должны быть обследованы образцы периферической нервной ткани. Клинические признаки могут также свидетельствовать о необходимости осмотра дополнительных тканей или использования специальных процедур окрашивания. Также может быть полезным использование соответствующих специальных красителей для демонстрации конкретных видов патологических изменений.

Гистологическое исследование должно быть проведено для отделов центральной и периферической нервной системы. Обследуемые области, как правило, должны включать: передний мозг, центральный отдел головного мозга, в том числе рассечение гиппокампа, средний мозг, мозжечок, варолиев мост, продолговатый мозг, глаза, зрительный нерв, сетчатку, спинной мозга на и шейном и поясничном отделах позвоночника, дорсальные корешковые ганглии, волокна дорсального и вентрального корешков, проксимальный конец седалищного нерва, проксимальный конец большеберцового нерва (в колене) и ветви большеберцового нерва в икроножных мышцах. Спинной мозг и отделы периферической нервной системы должны быть представлены в виде крестовых или поперечных и продольных срезов. Необходимо уделить внимание сосудам нервной системы. Также необходимо обследовать образец скелетных мышц, особенно икроножных мышц. Особое внимание следует уделить участкам с клеточной и волокнистой структурой и отделам ЦНС и ПНС, подверженным известному влиянию нейротоксинов.

Рекомендуется проводить поэтапное изучение образцов тканей, в котором образцы тканей из групп с высокой дозой сравнивают с контрольными образцами. Если никакие нейропатологические изменения не наблюдаются в образцах из данных групп, дальнейший анализ не требуется. Если нейропатологические изменения наблюдаются в группе с высокой дозой, образцы от каждой из потенциально пораженных тканей из групп со средней и низкой дозой должны быть отмечены и последовательно осмотрены.

Если какие-либо доказательства нейропатологических изменений получены при качественном осмотре, второй осмотр должен проводиться для всех отделов нервной системы, демонстрирующих такие изменения. Потенциально пораженные ткани из всех групп дозирования должны быть закодированы и осмотрены в случайном порядке без раскрытия кода. Частота и тяжесть каждого поражения должны быть зарегистрированы. После оценки всех тканей от всех групп дозирования, код раскрывается и проводится статистический анализ с целью получения описания зависимости «доза-ответ». Примеры различных степеней тяжести каждого поражения должны быть описаны.

Нейропатологические результаты следует оценивать в контексте поведенческих наблюдений и измерений, а также с учетом других данных предыдущих и параллельных испытаний соматической токсичности исследуемого вещества.

9. СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Гелашвили Д.Б. Принципы и методы экологической токсикологии / Д.Б. Гелашвили, В.С. Безель, Е.Б. Романова, М.Е. Безруков, А.А. Силкин, А.А. Нижегородцев. - Нижний Новгород: Нижегородский госуниверситет – 2015 – 745с.
2. Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств. – Москва, 2008. – 196 с.
3. Куценко С.А. // Основы токсикологии. — СПб.: Фолиант, 2004. — 720 с.
4. Макарова М.Н., Макаров В.Г., Шекунова Е.В. Методические подходы к оценке нейротоксичности фармакологических веществ // Ведомости НЦЭСМП. – 2017. Т. 7, №2. – С. 111-116.
5. Постников С.С. Нейротоксичность лекарств / С.С. Постников, М.Н. Костылева, А.Н. Грацианская, А.Е. Ермилин, А.Б. Строк, С.М. Шатунов // Качественная клиническая практика. – 2017. - № 4. – С. 68-72. doi: 10.24411/2588-0519-2017-00032
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. Миронова А.Н. Часть первая. — М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.
7. Irwin S. Comprehensive observational assessment: Ia. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse. // Psychopharmacologia. – 1968. – Vol. 13, No 3. – P. 222–57.
8. Irwin S. Drug screening and evaluation of new compounds in animals. In: Nodin JH, Siegler PE, eds. Animal and clinical techniques in drug evaluation. - Chicago: Year Book Medical Publishers; 1964. - P. 36–54.
9. OECD Test 424 «Neurotoxicity Study in Rodents»
10. OECD Environment Monograph No. 76. Guidance Document for the Development of OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, OECD. Paris. 1993.
11. OECD Summary Report of the ad hoc Meeting on Neurotoxicity Testing, held outside Washington. United States. March 1990.
12. OECD Chairman's Report of the Meeting of the ad hoc Working Group of Experts on Systemic Short-term and (Delayed) Neurotoxicity, OECD. Paris. 1992.
13. U.S. Environmental Protection Agency Pesticide Assessment Guidelines (1991).
14. Subdivision F. Hazard Evaluation: Human and Domestic Animals, Addendum 10. Neurotoxicity. Series 81, 82 and 83. EPA 540/09-91-123. PB 91-154617.
15. United States Environmental Protection Agency (1992).
16. Health Effects Testing Guidelines Subpart 6 - Neurotoxicity. 40 CFR 798. 6050-6400.
17. OECD Report of the Meeting of the ad hoc OECD Working Group on Neurotoxicity, held in Ottawa. Canada, March 1995.
18. OECD Guidance Document on Neurotoxicity Testing Strategies and Test Methods. OECD. Paris. In Preparation.
19. Test Guideline for a Developmental Neurotoxicity Study. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. In Preparation. World Health Organization (WHO) (1986).
20. Environmental Health Criteria Document 60: Principles and Methods for the Assessment of Neurotoxicity Associated with Exposure to Chemicals.
21. Spencer, P.S. and Schaumburg, H.H. (1980). Experimental and Clinical Neurotoxicology. Eds.
22. Spencer. P.S. and Schaumburg, H.H. eds. Williams and Wilkins. Baltimore/London.
23. Tupper D.E. and Wallace. R.B. (1980). Utility of the Neurologic Examination in Rats. Acta Neurobiol. Exp., 40. 999-1003.
24. Gad. S.C. (1982). A Neuromuscular Screen for Use in Industrial Toxicology. J. Toxicol. Environ.Health. 9. 691-704.

25. Moser V.C. McDaniel. K.M. and Phillips. P.M. (1991). Rat Strain and Stock Comparisons Using a Functional Observational Battery: Baseline Values and Effects of Amitraz. Toxicol. Appl. Pharmacol.. 108. 267-283.
26. Meyer O.A., Tilson. H.A., Byrd, W.C. and Riley, M.T. (1979). A Method for the Routine Assessment of Fore- and Hind- limb Grip Strength of Rats and Mice. Neurobehav. Toxicol.1. 233-236.
27. Crofton K.M., Howard, J.L., Moser. V.C., Gill, M.W. Reiter. L.W., Tilson. H.A. and MacPhail, R.C. (1991). Interlaboratory Comparison of Motor Activity Experiments: Implication for Neurotoxicological Assessments. Neurotoxicol. Teratol., 13, 599-609.
28. Tilson. H.A., and Mitchell. C.L. eds. (1992). Neurotoxicology Target Organ Toxicology Series. Raven Press. New York.
29. Chang. L.W., ed. (1995). Principles of Neurotoxicology. Marcel Dekker, New York.
30. Broxup, B. (1991). Neuropathology as a Screen for Neurotoxicity Assessment. J. Amer. Coll. Toxicol., 10, 689-695.
31. Moser, V.C., Anthony, D.C. Sette. W.F. and MacPhail, R.C. (1992). Comparison of Subchronic Neurotoxicity of 2-Hydroxyethyl Acrylate and Acrylamide in Rats. Fund. Appl. Toxicol., 18. 343-352.
32. O'Callaghan. J.P. (1988). Neurotypic and Gliotypic Proteins as Biochemical Markers of Neurotoxicity. Neurotoxicol. Teratol., 10. 445-452.
33. O'Callaghan. J.P. and Miller. D.B. (1988). Acute Exposure of the Neonatal Rat to Triethyltin Results in Persistent Changes in Neurotypic and Gliotypic Proteins. J. Pharmacol. Exp. Ther., 244. 368-378.
34. Fox. D.A. Lowndes. H.E. and Birkamper, G.G. (1982). Electrophysiological Techniques in Neurotoxicology. In: Nervous System Toxicology. Mitchell. C.L. ed. Raven Press. New York, pp. 299-335.
35. Johnson. B.L. (1980). Electrophysiological Methods in Neurotoxicity Testing. In: Experimental and Clinical Neurotoxicology. Spencer. P.S. and Schaumburg. H.H. eds. Williams and Wilkins Co., Baltimore/London. pp. 726-742.
36. Bancroft, J. D. and Steven A. (1990). Theory and Practice of Histological Techniques. Chapter 17, Neuropathological Techniques. Lowe. James and Cox. Gordon eds. Churchill Livingstone.

10. ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Лаборатория токсикологии

НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

СОГЛАСОВАНО
Руководитель СОК
_____
В.Н.Перфилова

«___» _____20___г.

УТВЕРЖДЕНО
Руководитель ИЦ
_____
Л.И. Бугаева

«___» _____20___г.

М.П.

Журнал регистрации отметки о введении вещества и физикального осмотра тест-систем

Место хранения: 400087, г. г. Волгоград, ул. Новороссийская, д. 39,
Комната хранения:

Начат	
Окончен	

Список сотрудников, допущенных к заполнению журнала регистрации отметки о введении вещества и физикального осмотра тест-систем

№ п/п	Ф.И.О.	Должность	Подпись
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			
8.			
9.			
10.			

Карта регистрации ежедневного введения соединения и физикального осмотра тест-систем

Код исследования _____

Время выполнения эксперимента: _____ Вид ТС: _____ Пол: _____ Вещество: _____Доза: _____

Путь введения: _____ Группа_____ Исполнители: _____

Дата																																							
№ ТС	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2

Обозначения: Столбцы: 1 – отметка о введении соединения**, 2 –** данные физикального осмотра. **Данные физикального осмотра**: **н** –норма; **+** - потускнение шерстного покрова; **++** - выпадение шерсти; **+++** - очаговая алопеция; **г** – гиперемия, **б** – бледность кожных покровов; **ц** – цианоз; **в** – вертячка; **вс** – высыпания; **о** – отёки; **оп** – опухоль; **п** – птоз; **р** – раны; **к** – клещ; **гл** – глазные заболевания; **с** – саливация; **а** – агрессивность; **во** – возбуждение; **вя** – вялость.

Подписи исполнителей:

_____ _____ / **Ф. И. О.**_____/

подпись расшифровка подписи

Руководитель исследования:

_____ / **Ф. И. О.**_____/

подпись расшифровка подписи

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Лаборатория токсикологии

НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

СОГЛАСОВАНО
Руководитель СОК
_____
В.Н.Перфилова

«___» _____20___г.

УТВЕРЖДЕНО
Руководитель ИЦ
_____
Л.И. Бугаева

«___» _____20___г.

М.П.

Журнал регистрации подробного клинического осмотра тест-систем

Место хранения: 400087, г. г. Волгоград, ул. Новороссийская, д. 39,
Комната хранения:

Начат	
Окончен	

Список сотрудников, допущенных к заполнению журнала регистрации подробного клинического осмотра тест-систем

№ п/п	Ф.И.О.	Должность	Подпись
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			
8.			
9.			
10.			

Карта регистрации подробного клинического осмотра тест-систем

Код исследования _____

Время выполнения эксперимента: _____ Вид ТС: _____ Пол: _____ Вещество: _____Доза: _____

Путь введения: _____ Группа_____ Исполнители: _____

Показатели / № ТС																	
Вокализация																	
Настороженность																	
Пассивность																	
Стереотипия																	
Беспокойство																	
Агрессия																	
Груминг																	
Спонтан. двиг. акт.																	
Р-ция на прикосн.																	
Р-ция на боль																	
Р-ция на стук																	
Тремор																	
Судороги																	
Атаксия																	
Тонус конечностей																	
Птоз																	
Корнеальный рефлекс																	
Саливация																	
Уринация																	
Дефекация																	
Цвет кожи																	
t тела																	
Частота дыхания																	

Показатели оцениваются в баллах от 0 до 8: 4 балла – норма; 0-3 балла – снижение; 5-8 баллов – повышение показателя.

Подписи исполнителей:

_____ _____ / **Ф. И. О.**_____/

подпись расшифровка подписи

Руководитель исследования:_____ / **Ф. И. О.**_____/

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Лаборатория токсикологии

НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

СОГЛАСОВАНО
Руководитель СОК
_____
В.Н.Перфилова

«___» _____20___г.

УТВЕРЖДЕНО
Руководитель ИЦ
_____
Л.И. Бугаева

«___» _____20___г.

М.П.

Журнал регистрации гибели и эвтаназии тест-систем

Место хранения: 400087, г. г. Волгоград, ул. Новороссийская, д. 39,
Комната хранения:

Начат	
Окончен	

Список сотрудников, допущенных к заполнению журнала регистрации гибели и эвтаназии тест-систем

№ п/п	Ф.И.О.	Должность	Подпись
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			
8.			
9.			
10.			

Карта регистрации гибели и эвтаназии тест-систем

Код исследования _____

Группа _____ Вещество_____ Доза _____
Дата проведения эвтаназии _____
Способ эвтаназии _____
Вид ТС_____ Пол ТС _____
Исполнители: _____

№ ТС	Гибель	Эвтаназия	Время летального исхода	Сутки эксперимента
Кол-во животных в группе на начало исследования				
Кол-во животных в группе по окончании исследования				
Кол-во умерших животных				
Кол-во животных, подвергшихся эвтаназии				

Подписи исполнителей:
_____ _____ / **Ф. И. О.**_____/
подпись расшифровка подписи
Руководитель исследования:
_____ / **Ф. И. О.**_____/

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Лаборатория токсикологии

НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

СОГЛАСОВАНО
Руководитель СОК
_____
В.Н.Перфилова

«___» _____20___г.

УТВЕРЖДЕНО
Руководитель ИЦ
_____
Л.И. Бугаева

«___» _____20___г.

М.П.

Журнал регистрации признаков токсичности у тест-систем

Место хранения: 400087, г. г. Волгоград, ул. Новороссийская, д. 39,
Комната хранения:

Начат	
Окончен	

Список сотрудников, допущенных к заполнению журнала регистрации признаков токсичности у тест-систем

№ п/п	Ф.И.О.	Должность	Подпись
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			
8.			
9.			
10.			

Карта регистрации признаков токсичности у тест-систем

Код исследования _____

Время выполнения эксперимента: _____ Вид ТС: _____ Пол: _____ Вещество: _____Доза: _____

Путь введения: _____ Группа_____ Исполнители: _____

№ животного	Наличие признаков токсичности	Описание признаков токсичности	Дата регистрации каждого признака токсичности	Дата окончания регистрации каждого признака токсичности	Степень тяжести каждого признака токсичности (легкая/средней тяжести/тяжелая)

Подписи исполнителей:

_____ _____ / **Ф. И. О.**_____/

подпись расшифровка подписи

Руководитель исследования:

_____ / **Ф. И. О.**_____/

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Лаборатория токсикологии

НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

СОГЛАСОВАНО
Руководитель СОК
_____
В.Н.Перфилова

«___» _____20___г.

УТВЕРЖДЕНО
Руководитель ИЦ
_____
Л.И. Бугаева

«___» _____20___г.
М.П.

Журнал регистрации массы тела тест-систем

Место хранения: 400087, г. г. Волгоград, ул. Новороссийская, д. 39,
Комната хранения:

Начат	
Окончен	

Список сотрудников, допущенных к заполнению журнала регистрации массы тела тест-систем

№ п/п	Ф.И.О.	Должность	Подпись
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			
8.			
9.			
10.			

Карта регистрации динамики массы тела тест-систем

Код исследования _____

Время проведения эксперимента_____

Группа _____ Вещество_____ Доза _____

Вид ТС_____ Пол ТС _____

Исполнители: _____

№ ТС	Дата взвешивания																						
	Масса тела, г																						
	Исход	1-я неделя	2-я неделя	3-я неделя	4-я неделя	5-я неделя	6-я неделя	7-я неделя	8-я неделя	9-я неделя	10-я неделя	11-я неделя	12-я неделя	13-я неделя	4 месяц	5 месяц	6 месяц	7 месяц	8 месяц	9 месяц	10 месяц	11 месяц	12 месяц	1 месяц отмены

Подписи исполнителей:

_____ / **Ф. И. О.**_____/

подпись расшифровка подписи

Руководитель исследования:

_____ / **Ф. И. О.**_____/

Лист регистрации изменений от 31.05.2022 в СОП № III/3П-008-2022/3 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… 2. …. *Добавлено:* …СОП 1.1. … 1.2. …
3	1-2	2	*Изменен 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. 8. Межгосударственный стандарт ГОСТ 32637-2014 Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Повторное исследование пероральной токсичности на грызунах: 90-дневное (Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 6 октября 2014 г. № 1273-ст межгосударственный стандарт ГОСТ 32637—2014 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 июня 2015 г. Настоящий стандарт идентичен международному документу OECD Test № 408:1998 Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents). - М.: Стандартинформ, 2015. – 12 с.
4	3	3	*Изменен номер п. с 4 на 3.*
5	3-4	4	*П. 7. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ изменен на п. 4. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ*

			Удалено: Доклинические токсикологические исследования направлены на выявление и оценку выраженности токсических эффектов, возникающих при взаимодействии фармакологического вещества с организмом лабораторных животных. Согласно Федеральному закону от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» они являются неотъемлемой частью доклинических исследований, направленных на получение доказательств безопасности лекарственных средств (ЛС) (в ред. от 02.08.2019 N 297-ФЗ). Конечной целью доклинических токсикологических исследований является получение данных, достаточных для определения возможности и риска проведения клинических исследований (КИ) ЛС. Доклинические токсикологические исследования проводятся в соответствии с существующими правилами лабораторной практики, утвержденными уполномоченным федеральным органом исполнительной власти РФ (Приказ Минздрава России от 01.04.2016 N 199н "Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики"; Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики»). В настоящей СОП описан пероральной способ поступления исследуемого вещества в организм животного – в соответствии с ГОСТ 32645-2014. Другие пути поступления (например, накожный и ингаляционный), согласно ГОСТ 32645-2014 могут быть более приемлемыми, но это потребует изменения экспериментальных процедур. Выбор пути введения (поступления) исследуемого вещества в организм животного, согласно ГОСТ 32645-2014, зависит от пути воздействия на человека и имеющихся токсикологических и кинетических данных. Все исследовательские работы с лабораторными животными выполняются в соответствии с общепринятыми этическими нормами обращения с животными, на основе стандартных операционных процедур, принятых в организации – производителе исследований, которые соответствуют правилам, изложенным в Директиве 2010/63/eu Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 г по охране животных, используемых в научных целях.
6	4-5	5	*Удалено:* *Термины и определения в редакции ФЗ № 61 от 12.04.2010 г.:* **Лекарственные средства** - вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики,

			диагностики (за исключением веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты. **Лекарственные препараты** - лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности. **Фармацевтическая субстанция** - лекарственное средство в виде одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ вне зависимости от природы происхождения, которое предназначено для производства, изготовления лекарственных препаратов и определяет их эффективность. **Лекарственная форма** - состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта. **Вспомогательные вещества** - вещества неорганического или органического происхождения, используемые в процессе производства, изготовления лекарственных препаратов для придания им необходимых физико-химических свойств. **Дозировка** - содержание одного или нескольких действующих веществ в количественном выражении на единицу дозы, или единицу объема, или единицу массы в соответствии с лекарственной формой либо для некоторых видов лекарственных форм количество высвобождаемого из лекарственной формы действующего вещества за единицу времени. **Безопасность лекарственного средства** - характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью. **Доклиническое исследование лекарственного средства** - биологические, микробиологические, иммунологические, токсикологические, фармакологические, физические, химические и другие исследования лекарственного средства путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного средства.

			Термины и определения в редакции «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (под ред. Миронова А.Н., ч. 1, 2012): **Фармакологическое вещество** – вещество или смесь веществ с установленной фармакологической активностью. **Действующее вещество (субстанция)** – вещество растительного, животного, микробного, синтетического или полусинтетического происхождения, обладающее фармакологической активностью и предназначенное для производства и изготовления лекарственных препаратов. **Контрольное вещество** – любое вещество (или смесь), отличное от тестируемого вещества, корма и воды, введенное в тест-систему с целью сравнения с тестируемым веществом. **Токсичность** – свойство вещества при попадании в определенных количествах в организм человека, животных или растений вызывать их отравление или гибель. **Острая токсичность -** токсикометрическая характеристика фармакологического вещества или лекарственного препарата (ЛП), выражающая его способность вызывать гибель животных при однократном введении или при введении через короткие (не более 6 ч) интервалы времени в течение суток. **$ЛД_{50}$** (полулетальная доза, доза половинной выживаемости, среднесмертельная доза, LD_{50}) - средняя доза вещества, вызывающая гибель половины (50%) животных испытуемой группы. *Следующие термины и определения приведены в редакции ГОСТ 32645-2014:* **Токсичность** – это свойство химических веществ, действуя на биологические системы немеханическим путем, вызывать их повреждение или гибель, или, применительно к организму человека – способность вызывать нарушение работоспособности, заболевание или гибель. **Отравлением, или интоксикацией**, называется нарушение функций организма под влиянием ядовитого вещества, которое может закончиться расстройством здоровья или даже смертью. **Токсическим действием** называется действие веществ, приводящее к нарушению функций биологических систем. **Токсическим процессом** называется формирование и развитие реакций биосистемы на действие токсиканта, приводящих к её повреждению (т.е. нарушению её функций, жизнеспособности) или гибели. **Транзиторные токсические реакции** – формы токсического процесса, развивающиеся вследствие раздражающего и седативно-гипнотического действия токсикантов.

8	5	7	*Изменен номер п. с 8 на 7.* *Удалено:* **8.1. Материалы и оборудование** 1. Компьютеры; 2. Протокол исследования; 3. Бумага; 4. Шариковые ручки. 5. Мелкие лабораторные грызуны или кролики. 6. Бланки 7. … ДЭ-4-2 (Россия, г. Саранск); 8. облучатель бактерицидный передвижной «Генерис» (Россия, г.Челябинск); 9. …ВСТ-600/10 (Россия, Санкт-Петербург), 10. … (SFM HospitalProducts GmbH, GERMANY), 11. …ООО «НПК Открытая Наука» (Москва, Росия); 12. …KADIO KD-617A QUARTZ TIMER (China); 13. 14. 15. *Добавлено:* - журналы…
9	5-12	8	*Изменен номер п. с 9 на 8 и нумерация п.п. с 9.1. на 8.1. и т.д.* *Удалено:* **8.2. Выбор животных тест-систем.** **8.3. Условия содержания и кормления животных тест-систем.** **8.4. Подготовка животных тест-систем.** **8.7. Проверка достоверности тестирования.** **8.8. Фармакологические вещества.** **8.11. Подготовка доз исследуемого вещества.** **8.12. Введение дозы.** **8.13.6. Офтальмология.** **8.14. Данные и отчет о проведении испытания** **8.14.1. Данные.** **8.14.2. Отчет о проведении испытания.** **Исследуемое вещество:** **Растворитель (при необходимости):** **Тестовые животные:** **Условия проведения испытания:** **Наблюдение и процедура испытания:** **Результаты испытания:** **Статистическая обработка результатов (где это возможно**): **Обсуждение результатов:** **Выводы.**

10	13-14	9	*Изменен номер п. с 11 на 9.* *Добавлено:* 6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. Миронова А.Н. Часть первая. - М.: Гриф и К, 2012. - 944 с.
11	15-29	10	*Из СОП удалено:* ПРИЛОЖЕНИЕ 1 Регистрационная карта к протоколу исследования №_____ Протокол регистрации первичных данных: изучение нейротоксичности. Дата: ____Вид животных: _крысы_ Пол: _____ Соединение: _____ Путь введения: _____ Группа_____ ТАБЛИЦА В СОП *добавлены* Журналы для заполнения первичных данных.
12	Каждая страница	колонтитул	*Удалено:* Начало действия:

Руководитель лаборатории:

«____» _____ г. _____ /_____/

дата подпись расшифровка