



---

**Комитет экспертов по перевозке опасных грузов  
и Согласованной на глобальном уровне системе  
классификации опасности и маркировки  
химической продукции**

**Доклад Комитета экспертов по перевозке опасных грузов  
и Согласованной на глобальном уровне системе  
классификации опасности и маркировки химической  
продукции о работе его одиннадцатой сессии,**

состоявшейся в Женеве 9 декабря 2022 года

Добавление

**Приложение III**

**Поправки к девятому пересмотренному изданию Согласованной  
на глобальном уровне системы классификации опасности  
и маркировки химической продукции (СГС)  
(ST/SG/AC.10/30/Rev.9)**



## Глава 1.2

Включить следующие определения в алфавитном порядке:

«**КПИО** означает “комплексный подход к испытаниям и оценке”.

**Установленный подход** означает подход к испытаниям и оценке, который состоит из закрепленной процедуры интерпретации данных, полученных с помощью определенного набора источников информации, которые могут быть использованы либо сами по себе, либо вместе с другими источниками информации в рамках общей оценки весомости доказательств для удовлетворения конкретной нормативной потребности;».

## Глава 1.3

- 1.3.2.4.8 В последнем предложении заменить «когда необходимо установить обоснованность имеющихся данных» на «когда необходима общая оценка весомости доказательств».
- 1.3.2.4.9.2 В последнем предложении заменить «Для определения обоснованности всех фактических данных учитываются как позитивные, так и негативные результаты.» на «При выполнении единой оценки весомости доказательств учитываются как положительные, так и отрицательные результаты».
- 1.3.2.4.9.5 В первом предложении заменить «При определении значимости данных необходимо учитывать все результаты в совокупности, как положительные, так и отрицательные.» на «При выполнении общей оценки весомости доказательств учитываются как положительные, так и отрицательные результаты».

## Глава 2.1

- 2.1.1.1 Изменить начало определения термина «Пиротехническое вещество или смесь» следующим образом: «*Пиротехническое вещество или смесь* — это взрывчатые вещество или смесь, которые предназначены для производства эффекта в виде тепла...».
- Добавить следующее новое определение:
- «*Взрывной или пиротехнический эффект* в контексте пункта 2.1.1.2.1 с) означает эффект, производимый самоподдерживающимися экзотермическими химическими реакциями, включая удар, взрыв, фрагментацию, выброс, тепло, свет, звук, газ и дым».
- 2.1.3 В конце пункта добавить следующее предложение: «В таблице 2.1.2 представлены конкретные элементы маркировки для веществ и их смесей, отнесенных к данному виду опасности на основе критериев, изложенных в настоящей главе».

## Глава 2.2

- 2.2.3.1 В конце пункта добавить следующее предложение: «В таблице 2.2.2 представлены конкретные элементы маркировки для веществ и их смесей, отнесенных к данному виду опасности на основе критериев, изложенных в настоящей главе».

### Глава 2.3

- 2.3.1.3 В конце пункта добавить следующее предложение: «В таблице 2.3.2 представлены конкретные элементы маркировки для веществ и их смесей, отнесенных к данному виду опасности на основе критериев, изложенных в настоящей главе».
- 2.3.2.3 В конце пункта добавить следующее предложение: «В таблице 2.3.4 представлены конкретные элементы маркировки для веществ и их смесей, отнесенных к данному виду опасности на основе критериев, изложенных в настоящей главе».

### Глава 2.4

- 2.4.3 В конце пункта добавить следующее предложение: «В таблице 2.4.2 представлены конкретные элементы маркировки для веществ и их смесей, отнесенных к данному виду опасности на основе критериев, изложенных в настоящей главе».

### Глава 2.5

- 2.5.3 В конце пункта добавить следующее предложение: «В таблице 2.5.2 представлены конкретные элементы маркировки для веществ и их смесей, отнесенных к данному виду опасности на основе критериев, изложенных в настоящей главе».

### Глава 2.6

- 2.6.3 В конце пункта добавить следующее предложение: «В таблице 2.6.2 представлены конкретные элементы маркировки для веществ и их смесей, отнесенных к данному виду опасности на основе критериев, изложенных в настоящей главе».
- 2.6.4.2.4 В первом предложении заменить «температура воспламенения и начальная температура кипения определяются» на «температуру воспламенения и начальная температура кипения следует определять». Во втором предложении заменить «Температура воспламенения определяется» на «Температуру воспламенения следует определять».

Последнее предложение заменить следующим текстом:

«Испытания в открытом сосуде приемлемы для жидкостей, которые не могут подвергаться испытаниям в закрытом сосуде (например, из-за их вязкости), или если данные испытаний в открытом сосуде уже имеются в наличии. В этих случаях из измеренного значения следует вычесть 5,6 °C, поскольку методы испытания в открытом сосуде как правило дают более высокие значения, чем методы испытания в закрытом сосуде».

### Глава 2.7

- 2.7.1 После определения твердых веществ, способных легко воспламеняться, добавить следующее определение: «*Металлические порошки* — это порошки металлов или металлических сплавов».
- 2.7.2.2 Заменить «Порошки металлов или металлические сплавы» на «Металлические порошки».

- 2.7.3 В конце пункта добавить следующее предложение: «В таблице 2.7.2 представлены конкретные элементы маркировки для веществ и их смесей, отнесенных к данному виду опасности на основе критериев, изложенных в настоящей главе».

## **Глава 2.8**

- 2.8.3 В конце пункта добавить следующее предложение: «В таблице 2.8.1 представлены конкретные элементы маркировки для веществ и их смесей, отнесенных к данному виду опасности на основе критериев, изложенных в настоящей главе».

## **Глава 2.9**

- 2.9.3 В конце пункта добавить следующее предложение: «В таблице 2.9.2 представлены конкретные элементы маркировки для веществ и их смесей, отнесенных к данному виду опасности на основе критериев, изложенных в настоящей главе».

## **Глава 2.10**

- 2.10.3 В конце пункта добавить следующее предложение: «В таблице 2.10.2 представлены конкретные элементы маркировки для веществ и их смесей, отнесенных к данному виду опасности на основе критериев, изложенных в настоящей главе».

## **Глава 2.11**

- 2.11.3 В конце пункта добавить следующее предложение: «В таблице 2.11.2 представлены конкретные элементы маркировки для веществ и их смесей, отнесенных к данному виду опасности на основе критериев, изложенных в настоящей главе».

## **Глава 2.12**

- 2.12.3 В конце пункта добавить следующее предложение: «В таблице 2.12.2 представлены конкретные элементы маркировки для веществ и их смесей, отнесенных к данному виду опасности на основе критериев, изложенных в настоящей главе».

## **Глава 2.13**

- 2.13.3 В конце пункта добавить следующее предложение: «В таблице 2.13.2 представлены конкретные элементы маркировки для веществ и их смесей, отнесенных к данному виду опасности на основе критериев, изложенных в настоящей главе».

## **Глава 2.14**

- 2.14.3 В конце пункта добавить следующее предложение: «В таблице 2.14.2 представлены конкретные элементы маркировки для веществ и их смесей, отнесенных к данному виду опасности на основе критериев, изложенных в настоящей главе».

## Глава 2.15

- 2.15.3 В конце пункта добавить следующее предложение: «В таблице 2.15.1 представлены конкретные элементы маркировки для веществ и их смесей, отнесенных к данному виду опасности на основе критериев, изложенных в настоящей главе».

## Глава 2.16

- 2.16.3 В конце пункта добавить следующее предложение: «В таблице 2.16.2 представлены конкретные элементы маркировки для веществ и их смесей, отнесенных к данному виду опасности на основе критериев, изложенных в настоящей главе».

## Глава 2.17

- 2.17.1.1 Изменить следующим образом:

«2.17.1.1 Десенсибилизированные взрывчатые вещества — это вещества и смеси, относящиеся к сфере действия главы 2.1, которые флегматизированы для подавления их взрывчатых свойств таким образом, что они соответствуют критериям, указанным в пункте 2.17.2, и поэтому могут быть исключены из вида опасности «Взрывчатые вещества» (глава 2.1 см. пункт 2.1.1.2.2)».

- 2.17.2 Заменить следующим текстом:

### «2.17.2 Критерии классификации

2.17.2.1 Десенсибилизированное взрывчатое вещество следует рассматривать на предмет отнесения к этому виду опасности, если в этом состоянии энергия экзотермического разложения  $\geq 300$  Дж/г.

**ПРИМЕЧАНИЕ 1:** Энергия экзотермического разложения может быть оценена путем использования соответствующего калориметрического метода (см. подраздел 20.3.3.3 раздела 20 части II Руководства по испытаниям и критериям).

**ПРИМЕЧАНИЕ 2:** Вещества и смеси с энергией экзотермического разложения  $< 300$  Дж/г следует рассматривать на предмет отнесения к другим видам физической опасности (например, как воспламеняющиеся жидкости или воспламеняющиеся твердые вещества).

2.17.2.2 Десенсибилизированное взрывчатое вещество следует рассматривать на предмет отнесения к этому виду опасности, если в этом состоянии оно отвечает следующим критериям:

- a) данное вещество не предназначено для производства практического взрывного или пиротехнического эффекта; и
- b) оно флегматизировано до такой степени, что:
  - i) оно не представляет опасности взрыва массой в соответствии с испытанием 6 a) или 6 b) Руководства по испытаниям и критериям; и
  - ii) оно не является слишком чувствительным или термически неустойчивым в соответствии с испытаниями серии 3 Руководства по испытаниям и критериям;

или что:

- iii) оно слишком нечувствительно для того, чтобы его классифицировали как взрывчатое вещество в соответствии с испытаниями серии 2 *Руководства по испытаниям и критериям*; и
- с) оно не представляет опасности взрыва массой и имеет скорректированную скорость горения  $\leq 1200$  кг/мин в соответствии с испытанием на скорость горения согласно подразделу 51.4 *Руководства по испытаниям и критериям*.

**ПРИМЕЧАНИЕ:** Десенсибилизированные взрывчатые вещества, не соответствующие критериям пункта 2.17.2.2, должны классифицироваться как взрывчатые вещества (см. главу 2.1).

2.17.2.3 В дополнение к критериям, указанным в пунктах 2.17.2.1 и 2.17.2.2, нитроцеллюлоза должна быть стабильной в соответствии с приложением 10 *Руководства по испытаниям и критериям*, чтобы использоваться в нитроцеллюлозных смесях, рассматриваемых на предмет отнесения к этому виду опасности.

**ПРИМЕЧАНИЕ:** Для нитроцеллюлозных смесей, не содержащих иных взрывчатых веществ, кроме нитроцеллюлозы, соответствие критерию 2.17.2.2 b) ii) не является обязательным».

2.17.2.4 (новый, бывший пункт 2.17.2.2) Нынешний пункт 2.17.2.2 становится новым пунктом 2.17.2.4. Заменить «по результатам испытания на скорость горения (внешний огонь)» на «, определенной с помощью испытания на скорость горения (внешний огонь)».

2.17.3 В конце пункта добавить следующее предложение: «В таблице 2.17.2 представлены конкретные элементы маркировки для веществ и их смесей, отнесенных к данному виду опасности на основе критериев, изложенных в настоящей главе».

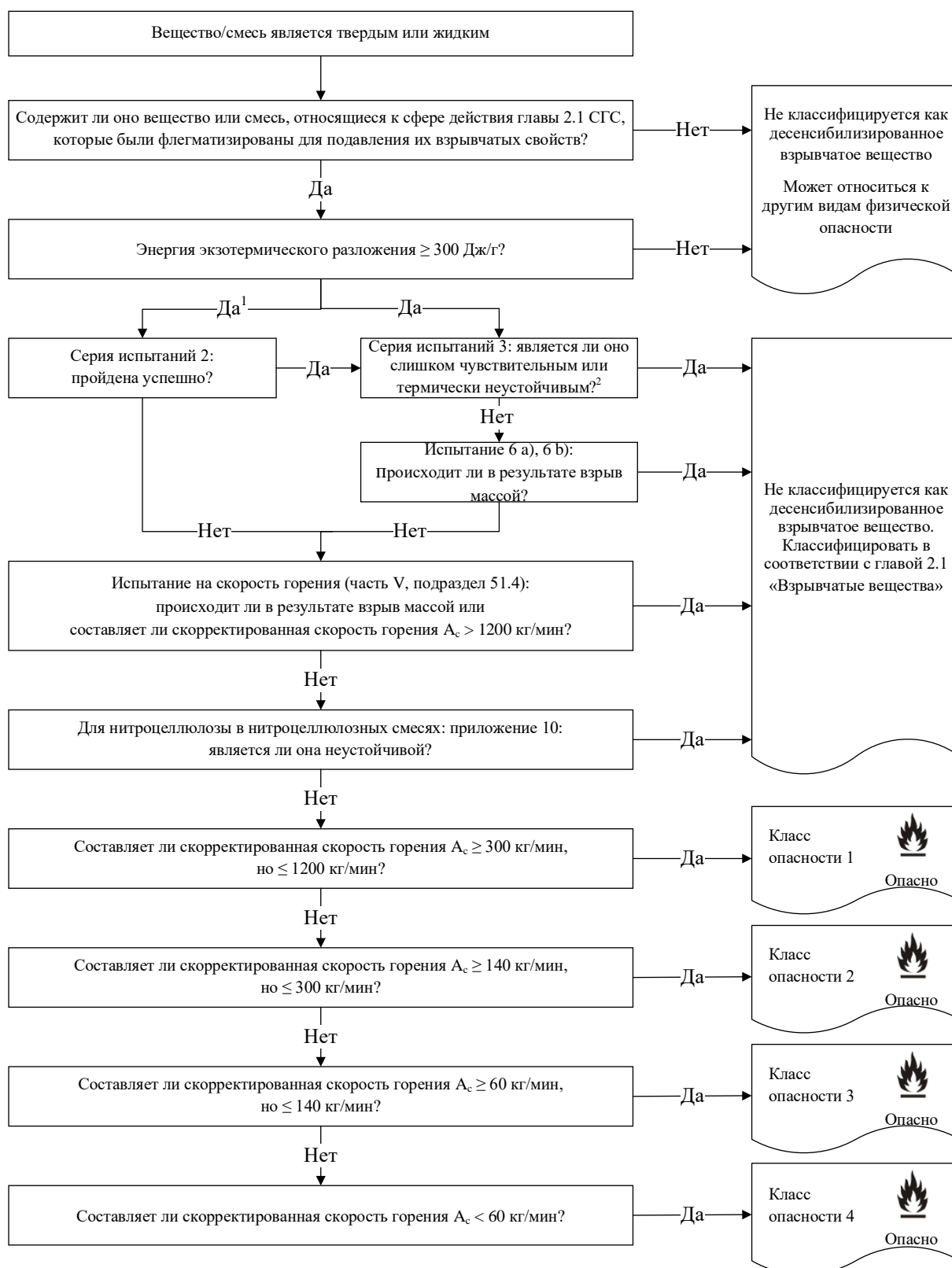
Нынешний пункт 2.17.4 остается без изменений.

2.17.4.1 Изменить следующим образом:

#### **«2.17.4.1 Схема принятия решений**

Для классификации десенсибилизированных взрывчатых веществ данные о чувствительности, термической стабильности, взрывоопасности и скорректированной скорости горения должны быть получены согласно описанию в части I и части V *Руководства по испытаниям и критериям*. Если смесь содержит нитроцеллюлозу, то для использования в нитроцеллюлозных смесях, рассматриваемых на предмет отнесения к данному виду опасности, необходимы дополнительные данные о стабильности нитроцеллюлозы, как это описывается в приложении 10 к *Руководству по испытаниям и критериям*. Классификация проводится согласно схеме принятия решения 2.17.1».

**Схема принятия решения 2.17.1 для десенсибилизированных взрывчатых веществ**



Включить следующие сноски:

«<sup>1</sup> Испытания серии 2 являются факультативными. Альтернативная последовательность (через испытания 6 а) и б) и серию испытаний 3) может быть пройдена напрямую без выполнения испытаний серии 2.

<sup>2</sup> *Испытания серии 3 не применяются к нитроцеллюлозным смесям, не содержащим никаких взрывчатых веществ, кроме нитроцеллюлозы.*

Нынешний пункт 2.17.4.2 остается без изменений.

## Глава 3.1

3.1.2.3 В последнем предложении заменить «подхода, опирающегося на оценку суммарной значимости и согласующегося» на «общей оценки весомости доказательств, которая согласуется».

3.1.2.6.1 Добавить следующее предложение в конце существующего пункта:  
«Указания по преобразованию экспериментальных значений для периодов воздействия, отличных от одночасового, приведены в разделе 3.1.5.3».

3.1.3.5.6 Данная поправка к тексту на русском языке не относится.

3.1.3.5.7 Данная поправка к тексту на русском языке не относится.

3.1.4.1 Изменить последнее предложение следующим образом: «В таблице 3.1.3 представлены конкретные элементы маркировки для веществ и их смесей, отнесенных к данному виду опасности на основе критериев, изложенных в настоящей главе».

3.1.5.3 Добавить новый раздел 3.1.5.3 следующего содержания:

### «3.1.5.3 Методические указания

3.1.5.3.1 Значения ООТ, используемые для классификации ингаляционной токсичности в таблице 3.1.1, основаны на 4-часовом экспериментальном воздействии на подопытных животных (3.1.2.6.1). Существующие значения ЛК<sub>50</sub> при ингаляционном воздействии, полученные в исследованиях с временем воздействия, отличным от 1 часа (3.1.2.6.1), могут быть приведены к 4-часовому периоду воздействия с помощью уравнения Тен-Берге ( $C^n \times t = k$ ) для газов и паров и правила Хабера ( $C \times t = k$ ) для пыли и тумана следующим образом:

#### Формула для газов и паров

$$ЛК_{50}(4 \text{ часа}) = \left( \frac{C^n \times t}{4} \right)^{1/n},$$

где:

- C = концентрация ЛК<sub>50</sub> для продолжительности воздействия t;
- n = показатель для конкретного химического вещества;
- t = продолжительность воздействия, в часах, для C.

#### Формула для пыли и тумана

$$ЛК_{50}(4 \text{ часа}) = \frac{C \times t}{4},$$

где:

- C = концентрация ЛК<sub>50</sub> для продолжительности воздействия t;
- t = продолжительность воздействия, в часах, для C.

3.1.5.3.2 По умолчанию для n используется значение 2, если не имеется дополнительных убедительных данных, свидетельствующих о целесообразности использования иного значения. Допустимая для целей пересчета продолжительность воздействия составляет от 30 минут до 8 часов. Компетентный орган может принять решение о приемлемости для целей пересчета другой продолжительности воздействия. Данные, полученные при долговременном воздействии, пересчету не



подлежат, поскольку данный вид опасности включает острую токсичность. Методические указания относительно кратковременного воздействия в случае ингаляционной токсичности (т. е. острой) можно найти в Руководящем документе 39 ОЭСР (раздел 4.1: Общая методика проведения испытаний на воздействие).

**Примеры: классификация с использованием расчетных значений ЛК<sub>50</sub> при 4-часовом воздействии**

**Пример 1: Вещество (жидкость)**

1. Для целей данного примера вещество имеет экспериментальную ЛК<sub>50</sub> паров при 6-часовом воздействии = 13,6 мг/л.
2. Дополнительная информация об n отсутствует, поэтому будет использоваться значение по умолчанию (n = 2).

Критерий:

$$ЛК_{50}(4 \text{ часа}) = \left( \frac{C^n \times t}{4} \right)^{1/n}$$

Расчет

$$ЛК_{50}(4 \text{ часа}) = \left( \frac{C^n \times t}{4} \right)^{\frac{1}{n}} = \left( \frac{13,6^2 \times 6}{4} \right)^{\frac{1}{2}} = 16,7$$

3. Таким образом, вещество относят к классу опасности 4 на основании критериев класса опасности 4 для паров ( $10,0 < ООТ \leq 20,0$ ) из таблицы 3.1.1.

**Пример 2: Вещество (твердое)**

4. Для целей данного примера вещество имеет экспериментальную ЛК<sub>50</sub> пыли при 2-часовом воздействии = 0,26 мг/л.

Критерий:

$$ЛК_{50}(4 \text{ часа}) = \frac{C \times t}{4}$$

Расчет

$$ЛК_{50}(4 \text{ часа}) = \frac{C \times t}{4} = \frac{0,26 \times 2}{4} = 0,13$$

5. Таким образом, вещество относят к классу опасности 2 на основании критериев класса опасности 2 для пыли и тумана ( $0,05 < ООТ \leq 0,5$ ) из таблицы 3.1.1.

## Глава 3.2

- 3.2.1.2 Второе предложение заменить следующим текстом:

«Классификация должна основываться на взаимоприемлемых данных, полученных с использованием методов, подтвержденных в соответствии с международными процедурами. К ним относятся как руководства ОЭСР, так и эквивалентные методы (см. пункт 1.3.2.4.3)».

В последнем предложении заменить «3.2.2.6» на «3.2.2.7».

- 3.2.1.3 В первом предложении заменить «3.2.2.7» на «3.2.2.8».

В последнем предложении заменить «3.2.2.7.3» на «3.2.2.8.3», а «используется подход на основе общей значимости имеющихся данных»

на «выполняется общая оценка весомости доказательств». В ссылках между скобками в конце пункта после «1.3.2.4.9» добавить «, 3.2.2.7».

- 3.2.2.1 В конце заголовка добавить «*(этап 1 на рис. 3.2.1)*».
- 3.2.2.2 В заголовке первая поправка не относится к тексту на русском языке; в конце заголовка добавить «*(этап 1 на рис. 3.2.1)*».

Изменить начало первого предложения следующим образом: «Руководство по проведению испытаний 404 ОЭСР является в настоящее время международно признанным методом проведения испытаний на животных...».

- 3.2.2.3 В конце заголовка добавить «*(этап 2 на рис. 3.2.1)*».
- 3.2.2.3.2 Заменить первое предложение («По мере возможности... предусмотренные для этих методов») следующим текстом:

«Критерии классификации для имеющихся в настоящее время методов испытаний *in vitro/ex vivo*, принятых ОЭСР в руководствах по проведению испытаний 430, 431, 435 и 439, описаны в таблицах 3.2.6 и 3.2.7 (см. пункт 3.2.5.3.4). Также может быть рассмотрена возможность применения других подтвержденных методов испытаний *in vitro/ex vivo*, принятых некоторыми компетентными органами. Компетентный орган может принять решение о том, какие критерии классификации, если таковые существуют, следует применять для других методов испытаний, чтобы сделать вывод о классификации, включая вывод о том, что вещество не классифицируется по воздействию на кожу».

- 3.2.2.3.3 (новый) Перенести два последних предложения нынешнего пункта 3.2.2.3.2 («Данные, полученные в ходе испытаний *in vitro/ex vivo*... в опубликованной литературе») в новый пункт 3.2.2.3.3 и заменить «используемых методов испытания» на «используемого(ых) метода(ов) испытания».

Существующие пункты 3.2.2.2.3–3.2.2.3.4.2 становятся пунктами 3.2.2.3.4–3.2.2.3.5.2.

- 3.2.2.3.4.1 (новый, прежний пункт 3.2.2.3.3.1) В конце пункта после «таблице 3.2.6» добавить «(см. подраздел 3.2.5.3.4)».

- 3.2.2.3.5.1 (новый, прежний пункт 3.2.2.3.4.1) В конце пункта после «таблице 3.2.7» добавить «(см. подраздел 3.2.5.3.4)».

- 3.2.2.3.5.2 (новый, прежний пункт 3.2.2.3.4.2) Исключить последнее предложение («В такой ситуации... отсутствием классификации»).

- 3.2.2.3.6 (новый, прежний пункт 3.2.2.3.4.3) Поместить нынешний пункт 3.2.2.3.4.3 («Если компетентные органы не принимают класс опасности 3... Руководству по проведению испытаний 439 ОЭСР») под новый заголовок 3.2.2.3.6 и изменить следующим образом:

«3.2.2.3.6 *Отсутствие классификации по воздействию на кожу*

Если компетентные органы не присваивают класс опасности 3, то для вывода о том, что вещество не классифицируется как раздражающее кожу, можно использовать отрицательный результат по методу испытания *in vitro/ex vivo*, подтвержденного в соответствии с международными процедурами, например соответствующего Руководству по проведению испытаний 439 ОЭСР. Если компетентные органы присваивают класс опасности 3, то требуется дополнительная информация для проведения различия между отнесением к классу опасности 3 и отсутствием классификации».

- 3.2.2.4 Изменить заголовок следующим образом:  
**«3.2.2.4 Классификация на основе других существующих данных о воздействии на кожу животных (этап 3 на рис. 3.2.1)».**
- 3.2.2.5 Изменить следующим образом:  
**«3.2.2.5 Классификация на основе крайних значений pH ( $pH \leq 2$  или  $\geq 11,5$ ) и резервной кислотности/щелочности (этап 4 на рис. 3.2.1)**
- В целом, ожидается, что вещества с крайними значениями pH ( $pH \leq 2$  или  $\geq 11,5$ ), особенно в сочетании со значительной резервной щелочностью/кислотностью, вызывают значительное воздействие на кожу. Таким образом вещество с  $pH \leq 2$  или  $\geq 11,5$  считается на этом этапе вызывающим разъедание кожи (класс опасности 1), если оно имеет значительную резервную кислотность/щелочность или если данные о резервной кислотности/щелочности отсутствуют. Вместе с тем если рассмотрение резервной кислотности/щелочности позволяет предположить, что вещество может не быть разъедающим, несмотря на крайнее значение pH, то результат по этому этапу считается неоднозначным (см. рис. 3.2.1). Значение  $pH > 2$  и  $< 11,5$  считается неоднозначным и не может использоваться для целей классификации. Резервная кислотность/щелочность и pH могут определяться различными методами, включая методы, описанные в Руководстве по проведению испытаний 122 ОЭСР и Young et al. (1988), хотя следует признать, что между этими методами существуют некоторые различия (см. пункт 3.2.5.3.6). Компетентный орган может принять решение о том, какие критерии значительной резервной кислотности/щелочности могут быть применены».
- 3.2.2.6 В конце заголовка добавить **«(этап 5 на рис. 3.2.1)».**
- 3.2.2.6.1 В последнем предложении заменить «Такие методы» на «Не связанные с испытаниями методы», а «(уведомления о возможности классификации на основе структуры, ЗСА), количественные зависимости “структура–активность” соотношения структура–деятельность (КЗСА), компьютерные экспертные системы и» на «(структурные признаки, ЗСА) или количественные зависимости “структура–активность” (КЗСА), компьютерные экспертные системы, и».
- 3.2.2.6.4 (новый) Включить новый пункт следующего содержания:  
**«3.2.2.6.4 Для вынесения заключения об отсутствии классификации на основе методов структурных аналогов и (К)ЗСА надлежит хорошо обосновать адекватность и надежность научных доводов, что как правило требует наличия многочисленных веществ, обнаруживающих значительное структурное и физическое (с точки зрения токсикокинетики) сходство с классифицируемым веществом, по которым получен отрицательный результат, а также явного отсутствия веществ со значительным структурным и физическим сходством с классифицируемым веществом, по которым был бы получен положительный результат».**
- 3.2.2.7 (новый) Включить новый раздел следующего содержания:  
**«3.2.2.7 Классификация на основе общей оценки весомости доказательств (этап 6 на рис. 3.2.1)**
- 3.2.2.7.1 Общую оценку весомости доказательств с использованием экспертного суждения надлежит выполнять в тех случаях, когда ни на одном из предыдущих этапов окончательное заключение о классификации сделать не удалось. В некоторых случаях, когда решение о классификации было отложено до общей оценки весомости

доказательств, а дополнительные данные отсутствуют, классификация все же может быть возможна.

3.2.2.7.2 Вещество с крайним значением pH ( $pH \leq 2$  или  $\geq 11,5$ ) и незначительной резервной кислотностью/щелочностью (результат по этапу 4 считается неоднозначным; см. пункт 3.2.2.5), по которому нет иной информации, следует относить на этом этапе к классу опасности 1 по разъеданию кожи. Если неоднозначная информация имеется и по другим этапам, а общая оценка весомости доказательств остается неоднозначной, то преимущественное значение должно придаваться крайнему значению pH ( $pH \leq 2$  или  $\geq 11,5$ ) и вещество должно быть отнесено на этом этапе к классу опасности 1 по разъеданию кожи независимо от его резервной кислотности/щелочности. Для смесей применяется иной подход, который подробно описан в пункте 3.2.3.1.3».

Существующие пункты 3.2.2.7–3.2.2.7.3 становятся пунктами 3.3.2.8–3.2.2.8.3.

3.2.2.8 (новый, бывший пункт 3.2.2.7) В конце заголовка добавить «(рис. 3.2.1)».

3.2.2.8.1 (новый, бывший пункт 3.2.2.7.1) В первом предложении исключить «исходной» и заменить «данные» на «этапы, а также относящаяся к ним информация».

3.2.2.8.2 (новый, бывший пункт 3.2.2.7.2) Изменить первое предложение следующим образом:

«При поэтапном подходе (рис. 3.2.1) существующие данные о воздействии на людей и данные стандартных испытаний о воздействии на животных образуют данные этапа самого высокого уровня, за которыми следуют данные, полученные на основе испытаний *in vitro/ex vivo*, другие имеющиеся данные о воздействии на кожу животных, крайние значения pH, резервная кислотность/щелочность, и, наконец, данные, полученные не связанными с проведением испытаний методами».

Во втором предложении заменить «подхода, основанного на “весомости доказательства”» на «общей оценки весомости доказательств».

3.2.2.8.3 (новый, бывший пункт 3.2.2.7.3) Заменить «на основе общей “весомости доказательства”» на «с помощью общей оценки весомости доказательств», а «подход, основанный на общей “весомости доказательства”» на «общую оценку весомости доказательств».

В последнем предложении после «раздражении» добавить «кожи», а «испытания *in vitro/ex vivo* дают положительные результаты на разъедание» заменить на «также имеются положительные результаты испытания *in vitro/ex vivo* на разъедание».

Рис. 3.2.1 Изменить следующим образом:

Текст между текстовыми блоками для этапов 3 и 4: заменить «Данные отсутствуют, не обосновывают классификацию или являются неокончательными<sup>b</sup>» на «Данные отсутствуют, вещество не классифицируется как разъедающее/раздражающее кожу или данные неоднозначны<sup>b</sup>».

Текст между текстовыми блоками для этапов 4 и 5: заменить «предельные значения pH отсутствуют, предельные значения pH сопровождаются данными о низкой/остаточной кислотности/щелочности/отсутствии остаточной кислотности/щелочности» на «предельные значения pH отсутствуют, а данные свидетельствуют о незначительной резервной кислотности/щелочности».

Текстовый блок для этапа 6: заменить «(см. пункт 3.2.2.7.3)» на «(см. подраздел 3.2.2.7)».

Выходной текстовый блок «Классификация невозможна»: изменить текст следующим образом: «Классификация веществ<sup>c</sup> невозможна».

Справа в блоке с текстом, который начинается словами «Оценить последовательность с этапами более низкого уровня», заменить «3.2.2.7.3» на «3.2.2.8.3».

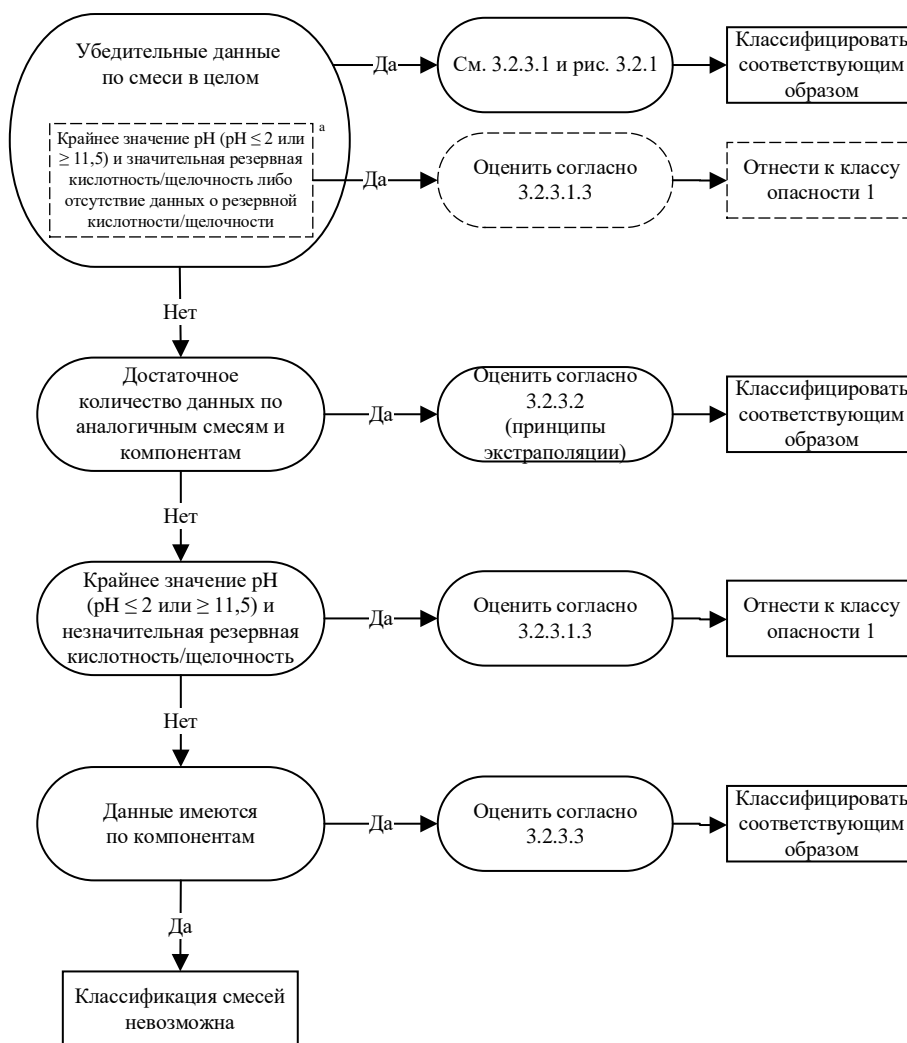
В примечании «а» заменить «3.2.2.7» на «3.2.2.8».

Добавить новое примечание «с» следующего содержания: «<sup>c</sup> Для смесей следует руководствоваться схемой, приведенной на рис. 3.2.2».

3.2.3 Включить под нынешним заголовком следующий новый текст и рисунок:

«Подход к классификации по признаку разъедания/раздражения кожи является поэтапным и зависит от объема информации, имеющейся как по самой смеси, так и по ее отдельным компонентам. Ниже на рис. 3.2.2 представлена процедура, которой надлежит следовать».

**Рис. 3.2.2**  
**Поэтапный подход к классификации смесей по признаку**  
**разъедания/раздражения кожи**



<sup>a</sup> Блоки, выделенные пунктиром, представляют собой отдельный этап в рамках этапа с однозначными данными по смеси в целом. Однако в отличие от веществ для смесей крайнее значение pH ( $pH \leq 2$  или  $pH \geq 11,5$ ) и незначительная резервная кислотность/щелочность, когда других однозначных данных по смеси в целом не имеется или же не имеется

*однозначной оценки весомости доказательств для всех данных по смеси в целом, не позволяют сделать однозначный вывод в рамках этапов с однозначными данными по смеси в целом. Такие смеси сначала оценивают в соответствии с принципами интерполяции, а уже затем крайнее значение pH рассматривают в качестве достаточного для целей классификации».*

- 3.2.3.1.1 В последнем предложении заменить «метод расчета» на «классификация на основе компонентов».
- 3.2.3.1.2 В первом предложении заменить «данные, полученные с помощью проверенных методов испытаний in vitro/ex vivo» на «методы испытаний in vitro/ex vivo, подтвержденные в соответствии с международными процедурами», а «используемых методов испытаний» на «используемого(ых) метода(ов) испытаний».
- 3.2.3.1.3 Изменить следующим образом:  
«Смесь с крайним значением pH ( $pH \leq 2$  или  $\geq 11,5$ ) считается на этапе 4 вызывающей разъедание (класс опасности 1), если она имеет значительную резервную кислотность/щелочность или если данные о резервной кислотности/щелочности отсутствуют. Вместе с тем если рассмотрение резервной кислотности/щелочности позволяет предположить, что смесь может не быть разъедающей, несмотря на крайнее значение pH, то результат по этапу 4 считается неоднозначным (см. рис. 3.2.1). Если общая оценка весомости доказательств остается неоднозначной или же данные, помимо pH и резервной кислотности/щелочности, отсутствуют, то смеси с крайним значением pH ( $pH \leq 2$  или  $\geq 11,5$ ) и незначительной резервной кислотностью/щелочностью должны оцениваться с использованием принципов интерполяции, описанных в пункте 3.2.3.2. Если принципы интерполяции применены быть не могут, то смеси с крайним значением pH ( $pH \leq 2$  или  $\geq 11,5$ ) и незначительной резервной кислотностью/щелочностью следует отнести к классу опасности 1 по воздействию на кожу (см. рисунок 3.2.2). Значение  $pH > 2$  и  $< 11,5$  считается неоднозначным и не может использоваться для целей классификации. Резервная кислотность/щелочность и pH могут определяться различными методами, включая методы, описанные в Руководстве по проведению испытаний 122 ОЭСР и Young et al. (1988), хотя следует признать, что между этими методами существуют некоторые различия (см. пункт 3.2.5.3.6). Компетентный орган может принять решение о том, какие критерии значительной резервной кислотности/щелочности могут быть применены».
- 3.2.3.2.5 Данная поправка к тексту на русском языке не относится.
- 3.2.3.2.7 В начале предложения заменить «в форме аэрозоли» на «в аэрозольной форме».
- 3.2.3.3.1 В конце первого абзаца после «поэтапного подхода» добавить «для смесей (см. раздел 1.3.2.3)».
- 3.2.3.3.4 В первом предложении заменить «классификация некоторых видов химических веществ» на «классификация смесей, содержащих вещества определенных типов».
- Изменить середину третьего предложения следующим образом:  
«...в качестве классификационного критерия следует использовать pH (см. 3.2.3.1.3), поскольку крайнее значение pH...».
- 3.2.3.3.5 В первом предложении заменить «общей концентрации предельных/пороговых значений» на «пороговых значений/предельных концентраций».

Исключить «Классификация опасных веществ и смесей — Использование пороговых значений/предельных значений концентрации» в скобках во втором предложении и убрать скобки вокруг «пункт 1.3.3.2».

В третьем предложении заменить «пороговых значений концентрации» на «пороговых значений/предельных концентраций».

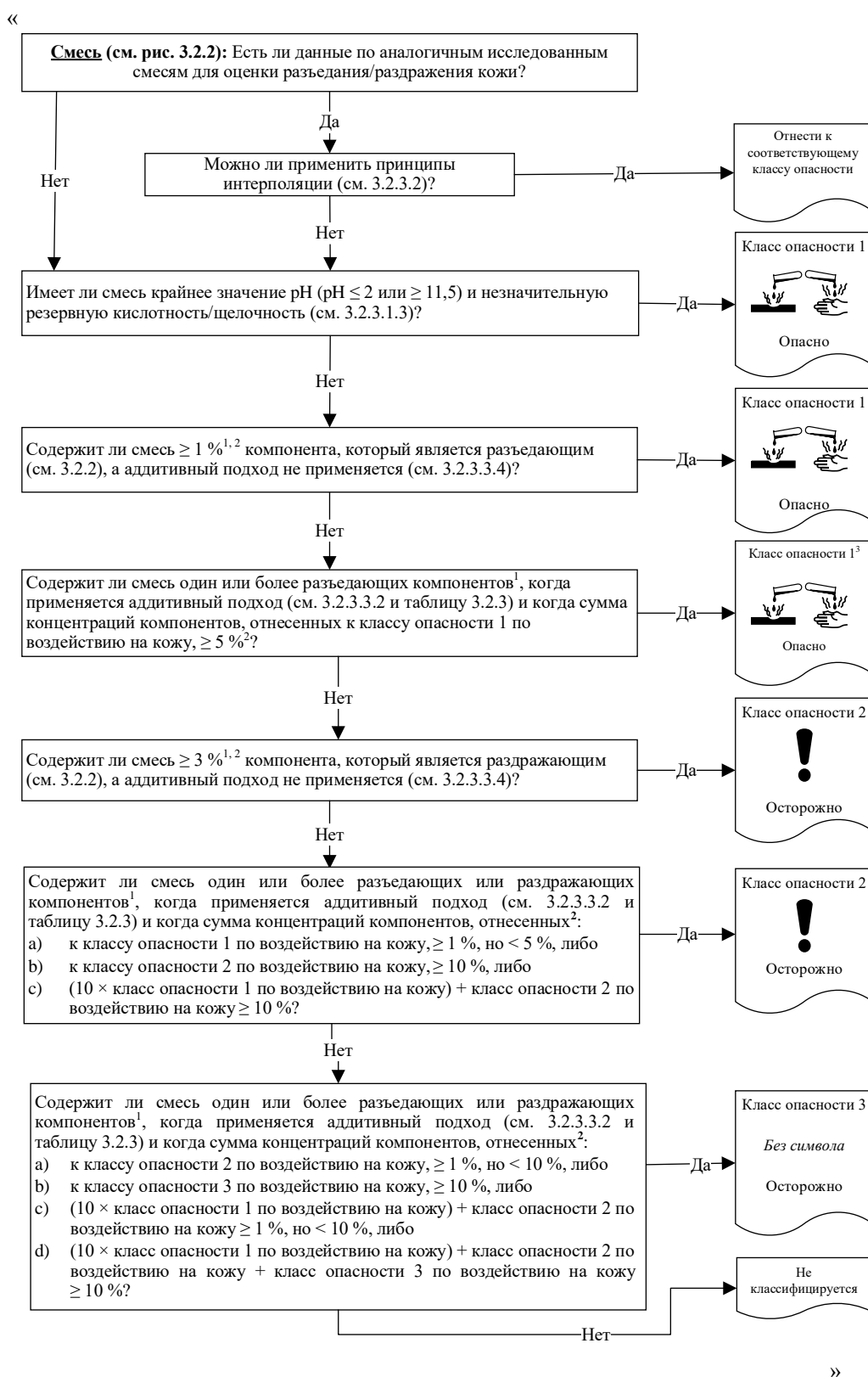
Исключить последнее предложение пункта («В этих случаях... рис. 3.2.1»).

3.2.4 Изменить последнее предложение следующим образом: «В таблице 3.2.5 представлены конкретные элементы маркировки для веществ и их смесей, отнесенных к данному виду опасности на основе критериев, изложенных в настоящей главе».

3.2.5.1 В схеме принятия решения 3.2.1 изменить вопрос, начинающийся со слов «Является ли **вещество или смесь**», следующим образом:

«Является ли **вещество или смесь разъедающим(ей), раздражающим(ей)** или **слабораздражающим(ей)** (см. подразделы 3.2.2 и 3.2.3.1) в соответствии с поэтапным подходом (см. подраздел 3.2.2.8 и рис. 3.2.1 и 3.2.2)?».

## 3.2.5.2 Заменить схему принятия решения 3.2.2 следующей схемой:



В сноске 2 заменить «см. в пункте 3.2.3.3.6» на «см. в пунктах 3.2.3.3.5 и 3.2.3.3.6».

## 3.2.5.3.1 Заменить «подхода, основанного на “весомости доказательства”» на «общей оценки весомости доказательств».



3.2.5.3.4 Первая поправка к тексту на русском языке не относится; в первом предложении заменить «или 439» на «и/или 439».

3.2.5.3.5.2.6 Во втором предложении заменить «подхода, основанного на весомости доказательства» на «общей оценки весомости доказательств».

3.2.5.3.6 Включить следующие новые пункты:

«3.2.5.3.6 Указания по использованию значений pH и резервной кислотности/щелочности для классификации по признаку разъедания/раздражения кожи

3.2.5.3.6.1 Такие методы определения значения pH, как метод, представленный в Руководстве по проведению испытаний 122 ОЭСР, и метод, описанный Young et al. (1988), различаются по концентрации вещества или смеси, для которых определяется pH, и включают значения 1 %, 10 % и 100 %. Эти методы отличаются также способом определения резервной кислотности/щелочности, а именно до pH 7 как для кислот, так и для оснований (Руководство по проведению испытаний 122 ОЭСР) либо до pH 4 для кислот и pH 10 для оснований (Young et al., 1988). Кроме того, между Руководством по проведению испытаний 122 ОЭСР и Young et al. (1988) существуют различия в единицах измерения, используемых для выражения резервной кислотности/щелочности.

3.2.5.3.6.2 Критерии определения веществ и смесей, требующих отнесения к классу опасности 1, на основе значения pH и резервной кислотности/щелочности, были разработаны применительно к воздействию на кожу (Young et al., 1988). Эти критерии были разработаны с использованием сочетания значений pH и резервной кислотности/щелочности, которые были определены особым образом (Young et al., 1988). Таким образом эти критерии могут быть непригодны для непосредственного применения, если для измерения pH и резервной кислотности/щелочности используются другие исследуемые концентрации или методы испытания. Кроме того, калибровка и утверждение этих критериев основывались на ограниченном наборе данных о воздействии на кожу. Таким образом, прогностическая ценность сочетания значений pH и резервной кислотности/щелочности для отнесения к классу опасности 1 по воздействию на кожу ограничена, особенно для веществ и смесей с крайним значением pH, но незначительной резервной кислотностью/щелочностью. Критерии, разработанные Young et al. (1988) для отнесения к классу опасности 1, могут использоваться в качестве отправной точки для определения того, характеризуется ли вещество или смесь значительной или незначительной резервной кислотностью/щелочностью. Компетентный орган может принять решение о том, какие критерии значительной резервной кислотности/щелочности могут быть применены.

---

\* Библиография:

Young, J.R., M.J. How, A.P. Walker, and W.M. Worth. 1988. Classification as corrosive or irritant to skin of preparations containing acidic or alkaline substances, without testing on animals. *Toxicol. In Vitro*, 2(1): 19-26. Doi: 10.1016/0887-2333(88)90032-x».

### Глава 3.3

3.3.1.2 Заменить следующим текстом:

«3.3.1.2 Для классификации собирается вся доступная информация, имеющая отношение к серьезному повреждению/раздражению глаз, и ее

качество оценивается с точки зрения адекватности и надежности. Классификация должна основываться на взаимоприемлемых данных/результатах, полученных с использованием методов и/или установленных подходов<sup>1</sup>, подтвержденных в соответствии с международными процедурами. К ним относятся как руководства ОЭСР, так и эквивалентные методы/установленные подходы (см. пункт 1.3.2.4.3). В пунктах 3.3.2.1–3.3.2.8 содержатся критерии классификации для различных видов информации, которые могут быть доступны».

Включить новую сноску 1 следующего содержания:

«<sup>1</sup> Согласно Руководящему документу 255 ОЭСР о документировании установленных подходов, используемых в рамках комплексных подходов к испытаниям и оценке, установленный подход к испытаниям и оценке представляет собой закрепленную процедуру интерпретации данных (ПИД), полученных с помощью определенного набора источников информации, для выведения результата, который может быть использован либо сам по себе, либо вместе с другими источниками информации в рамках общей оценки весомости доказательств для удовлетворения конкретной нормативной потребности».

3.3.1.3 и 3.3.1.4 Включить следующие два новых пункта:

«3.3.1.3 поэтапный подход (см. пункт 3.3.2.10) упорядочивает имеющуюся информацию по уровням/этапам и обеспечивает структурированное и последовательное принятие решений. Классификация осуществляется сразу же, если информация последовательно удовлетворяет установленным критериям. Вместе с тем если имеющаяся информация дает непоследовательные и/или противоречивые результаты в рамках одного этапа, то классификация вещества или смеси производится на основе весомости доказательств в рамках этого этапа. В некоторых случаях, если информация по разным этапам дает непоследовательные и/или противоречивые результаты (см. пункт 3.3.2.10.3) или если данных по отдельности недостаточно для вынесения заключения о классификации, используется общая оценка весомости доказательств (см. пункты 1.3.2.4.9, 3.3.2.9 и 3.3.5.3.1).

3.3.1.4 Указания по толкованию критериев и ссылки на соответствующие руководящие документы содержатся в подразделе 3.3.5.3».

3.3.2 Исключить слова «(см. таблицу 3.3.1)» в подпункте а) и «(см. таблицу 3.3.2)» в подпункте б) и в последнем предложении.

3.3.2.1 Исключить заголовок «Классификация, основанная на данных стандартных испытаний на животных».

3.3.2.1 и 3.3.2.2 (новый) Включить следующие новые пункты:

**«3.3.2.1 Классификация, основанная на данных о воздействии на организм человека (этап 1 на рис. 3.3.1)**

Существующим надежным и качественным данным о серьезном повреждении/раздражении глаз человека следует придавать высокий вес, когда это уместно для целей классификации (см. пункт 3.3.5.3.2), и эти данные должны анализироваться в первую очередь, поскольку они представляют собой информацию, непосредственно относящуюся к воздействию на глаза. Существующие данные о воздействии на организм человека могут быть получены в результате однократного или многократного воздействия(й), например в условиях профессиональной деятельности, действий потребителей, в ходе перевозок или реагирования на чрезвычайные ситуации, а также по

результатам эпидемиологических и клинических исследований в хорошо документированных отчетах и наблюдениях (см. подраздел 1.1.2.5 с), пункты 1.3.2.4.7 и 1.3.2.4.9). Хотя сведения по людям, полученные из баз данных несчастных случаев или баз данных токсикологических центров, могут служить источником информации для целей классификации, отсутствие таких инцидентов само по себе не является основанием для отказа от классификации, поскольку характер воздействия, как правило, не известен или не определен.

### **3.3.2.2 Классификация, основанная на данных стандартных испытаний на животных (этап 1 на рис. 3.3.1)**

Руководство по проведению испытаний 405 ОЭСР является в настоящее время международно утвержденным методом испытания на животных для целей классификации продукции в качестве вызывающей серьезное повреждение глаз или раздражающих глаза (см. таблицы 3.3.1 и 3.3.2 соответственно) и является стандартом для проведения испытаний на животных. Нынешний вариант Руководства по проведению испытаний 405 ОЭСР предусматривает использование не более трех животных. Результаты исследований на животных, проведенных в соответствии с предыдущими вариантами Руководства по проведению испытаний 405 ОЭСР, в которых использовалось более трех животных, также считаются стандартными испытаниями на животных при их толковании в соответствии с пунктом 3.3.5.3.3».

3.3.2.1.1–3.3.2.1.2.3 Нынешние пункты 3.3.2.1.1–3.3.2.1.2.3 становятся новыми пунктами 3.3.2.2.1–3.3.2.2.2.3.

Таблица 3.3.1 Исключить примечание «а». Существующие примечания «b» и «с» становятся примечаниями «а» и «b» соответственно.

В примечании «b» заменить «3.3.5.3» на «3.3.5.3.3».

3.3.2.2.2.1 (новый, бывший пункт 3.3.2.1.2.1) В последнем предложении перед «вещество» исключить «химическое».

3.3.2.2.2.2 (новый, бывший пункт 3.3.2.1.2.2) Заменить «классов опасности 2А и 2В» на «класса опасности 2А и класса опасности 2В».

Таблица 3.3.2 Исключить примечание «а». Существующие примечания «b» и «с» становятся примечаниями «а» и «b» соответственно.

В примечании «b» заменить «3.3.5.3» на «3.3.5.3.3».

3.3.2.3–3.3.2.9 (новый) Включить следующие новые пункты (и соответствующие сноски 2 и 3) после таблицы 3.3.2:

#### **«3.3.2.3 Классификация, основанная на установленных подходах (этап 2 на рис. 3.3.1)**

3.3.2.3.1 Установленные подходы состоят из основанной на правилах комбинации данных, полученных из заранее определенного набора различных источников информации (например, методы *in vitro*, методы *ex vivo*, физико-химические свойства, не связанные с испытаниями методы). Следует признать, что большая часть отдельных методов *in vitro/ex vivo* не способна полностью заменить методы *in vivo* для большинства конечных точек, используемых в целях регулирования. Таким образом, установленные подходы могут служить полезными стратегиями объединения данных для классификации веществ и смесей. Результаты, полученные с помощью установленного подхода, подтвержденного в соответствии с международными процедурами, такими как руководство по утвержденным подходам ОЭСР или эквивалентный подход, являются убедительными для классификации по признаку серьезного повреждения глаз/раздражения глаз, если критерии этого установленного подхода выполняются (см. 3.3.5.3.4)<sup>2</sup>. Данные,

полученные на основе установленного подхода, могут использоваться для классификации только в том случае, если исследуемое вещество относится к области применения используемого установленного подхода. Следует также принимать во внимание дополнительные ограничения, описанные в опубликованных научных трудах.

3.3.2.3.2 В тех случаях, когда результатам применения установленных подходов присваивается тот или иной уровень доверия, результаты применения установленного подхода с низким уровнем доверия не могут использоваться для целей классификации сами по себе, но могут рассматриваться в сочетании с другими данными.

3.3.2.3.3 Отдельные доказательства, используемые в рамках установленного подхода, не должны также использоваться вне этого установленного подхода.

#### **3.3.2.4 Классификация, основанная на данных *in vitro/ex vivo* (этап 2 на рис. 3.3.1)**

3.3.2.4.1 Критерии классификации для имеющихся в настоящее время методов испытаний *in vitro/ex vivo*, принятые ОЭСР в руководствах по проведению испытаний 437, 438, 460, 491, 492, 494 и 496, описаны в таблице 3.3.6 (см. пункт 3.3.5.3.5.1). Если изучать эти руководства ОЭСР по испытаниям *in vitro/ex vivo* по отдельности, то можно констатировать, что в них рассматривается серьезное повреждение глаз и/или отсутствие классификации по признаку опасности для глаз, но не раздражение глаз. Таким образом, данные по результатам применения одного руководства ОЭСР по испытаниям *in vitro/ex vivo* могут использоваться только для вынесения заключения об отнесении к классу опасности 1 или об отсутствии классификации и не могут применяться для вывода об отнесении к классу опасности 2. Когда результатом применения одного метода *in vitro/ex vivo* является вывод о том, что “самостоятельный прогноз невозможен” (см., например, таблицу 3.3.6), заключение не может быть вынесено на основании этого единственного результата, и для классификации необходимы дополнительные данные (см. пункты 3.3.5.3.4.3 и 3.3.5.3.4.4).

3.3.2.4.2 Указанные в пункте 3.3.2.4.1 методы испытаний *in vitro/ex vivo* с результатом “самостоятельный прогноз невозможен” надлежит использовать на этапе 2 только в сочетании с данными других типов в рамках установленных подходов.

3.3.2.4.3 Другие подтвержденные методы испытаний *in vitro/ex vivo*, принятые некоторыми компетентными органами, описываются в пункте 3.3.5.3.5.2. Некоторые из этих методов испытаний *in vitro/ex vivo* могут быть полезны для целей отнесения к классу опасности 2. Компетентный орган может принять решение о том, какие критерии классификации, если таковые существуют, следует применять для этих методов испытаний, чтобы сделать вывод о классификации, включая вывод о том, что вещество не классифицируется по воздействию на глаза.

3.3.2.4.4 Данные, полученные в ходе испытаний *in vitro/ex vivo*, могут использоваться для классификации только в том случае, если исследуемое вещество относится к области применения используемого(ых) метода(ов) испытания. Следует также принимать во внимание дополнительные ограничения, описанные в опубликованных научных трудах.

### 3.3.2.4.5 *Серьезное повреждение глаз (класс опасности 1)/ необратимые последствия для глаз*

3.3.2.4.5.1 Если испытания проводились в соответствии с руководствами ОЭСР по проведению испытаний 437, 438, 460, 491 и/или 496, то вещество относят к классу опасности 1 как вызывающее серьезное повреждение глаз на основании критериев, приведенных в таблице 3.3.6 (см. пункт 3.3.5.3.5.1).

3.3.2.4.5.2 Несмотря на то, что существующие на сегодняшний день руководства ОЭСР по проведению испытаний *in vitro/ex vivo* и эквивалентные методы не были разработаны для определения веществ, вызывающих обесцвечивание глаз, в ходе этих испытаний могут наблюдаться некоторые сопоставимые эффекты. В этой связи, если в ходе испытаний по руководствам ОЭСР 437, 438, 492 или 494 или другим эквивалентным методам после промывки наблюдается обесцвечивание роговицы или исследуемых клеток по сравнению с контролем, позволяющее сделать предположение о необратимом эффекте, то компетентный орган может потребовать отнесения вещества классу опасности 1 как вызывающего серьезное повреждение глаз.

### 3.3.2.4.6 *Раздражение глаз (класс опасности 2)/обратимые последствия для глаз*

3.3.2.4.6.1 Положительный результат испытаний *in vitro/ex vivo* по методу, который подтвержден с использованием международных процедур для целей идентификации веществ, вызывающих раздражение глаз, может использоваться для отнесения веществ к классу опасности 2/2A<sup>3</sup> как вызывающих раздражение глаз.

3.3.2.4.6.2 Если компетентные органы оперируют классами опасности 2A и 2B, то важно отметить, что утвержденные в настоящее время методы испытаний *in vitro/ex vivo* для исследования воздействия на глаза не позволяют провести различие между этими двумя классами. В этой ситуации, если критерии для отнесения к классу опасности 2 считаются выполненными, а другой соответствующей информации в наличии не имеется, следует использовать класс опасности 2/2A.

### 3.3.2.4.7 *Отсутствие классификации по воздействию на глаза*

Для вынесения заключения о том, что вещество не классифицируется по воздействию на глаза, можно использовать руководства ОЭСР по проведению испытаний 437, 438, 491, 492, 494 и 496 (см. таблицу 3.3.6 в пункте 3.3.5.3.5.1).

### **3.3.2.5 *Классификация, основанная на убедительных данных о воздействии на людей, данных стандартных испытаний о воздействии на животных или данных *in vitro/ex vivo*, по признаку разъедания кожи (этап 3 на рис. 3.3.1)***

Вещества, классифицированные как разъедающие кожу (класс опасности 1 по воздействию на кожу) на основании убедительных данных о воздействии на людей, данных стандартных испытаний о воздействии на животных или данных *in vitro/ex vivo* применительно к разъеданию кожи в соответствии с критериями главы 3.2, также считаются вызывающими серьезные повреждения глаз (класс опасности 1 по воздействию на глаза). Раздражение кожи (класс опасности 2 по воздействию на кожу), слабое раздражение кожи (класс опасности 3 по воздействию на кожу) и отсутствие классификации по признаку раздражения кожи, а также данные испытаний на участках кожи человека (как описано в главе 3.2) не могут использоваться сами по себе для вынесения заключения о раздражении глаз или отсутствии классификации по воздействию на глаза, но могут рассматриваться в рамках общей оценки весомости доказательств.

### **3.3.2.6** *Классификация на основе других существующих данных о воздействии на кожу или глаза животных (этап 4 на рис. 3.3.1)*

Для классификации можно использовать другие существующие данные о воздействии на кожу или глаза животных, но в отношении возможных заключений могут действовать ограничения (см. 3.3.5.3.6). Вещества, классифицированные как разъедающие кожу (класс опасности 1 по воздействию на кожу) на основании других существующих данных о воздействии на кожу в соответствии с критериями главы 3.2, также считаются вызывающими серьезные повреждения глаз (класс опасности 1 по воздействию на глаза). Другие существующие данные о воздействии на кожу, позволяющие сделать вывод об отнесении к классу опасности 2, 3 или об отсутствии классификации не могут использоваться сами по себе для вынесения заключения о раздражении глаз или отсутствии классификации по воздействию на глаза, но могут рассматриваться в рамках общей оценки весомости доказательств.

### **3.3.2.7** *Классификация на основе крайних значений рН ( $pH \leq 2$ или $\geq 11,5$ ) и остаточной кислотности/щелочности (этап 5 на рис. 3.3.1)*

В целом, ожидается, что вещества с крайними значениями рН ( $pH \leq 2$  или  $\geq 11,5$ ), особенно в сочетании со значительной остаточной щелочностью/кислотностью, вызывают значительные последствия для глаз. Таким образом вещество с  $pH \leq 2$  или  $\geq 11,5$  рассматривается на этом этапе как вызывающее серьезное повреждение глаз (класс опасности 1), если оно имеет значительную остаточную кислотность/щелочность или если данные об остаточной кислотности/щелочности отсутствуют. Вместе с тем, если рассмотрение остаточной кислотности/щелочности позволяет предположить, что вещество может не вызывать серьезного повреждения глаз, несмотря на крайнее значение рН, то результат по этому этапу считается неоднозначным (см. рис. 3.3.1). Значение  $pH > 2$  и  $< 11,5$  считается неоднозначным и не может использоваться для целей классификации. Остаточная кислотность/щелочность и рН могут быть определяться различными методами, включая методы, описанные в Руководстве по проведению испытаний 122 ОЭСР и Young et al. (1988), хотя следует признать, что между этими методами существуют некоторые различия (см. пункт 3.3.5.3.7). Компетентный орган может принять решение о том, какие критерии значительной остаточной кислотности/щелочности могут быть применены.

### **3.3.2.8** *Классификация, основанная на не связанных с испытаниями методах, по признаку серьезного повреждения глаз/раздражения глаз или разъедания кожи (этап 6 на рис. 3.3.1)*

3.3.2.8.1 Классификация, включая заключение об отсутствии классификации, может основываться на не связанных с испытаниями методах с должным учетом надежности и применимости в каждом конкретном случае. Такие не связанные с испытаниями методы включают компьютерные модели, предсказывающие качественные зависимости “структура–активность” (структурные признаки, ЗСА), количественные зависимости “структура–активность” (КЗСА), компьютерные экспертные системы и метод структурных аналогов с использованием аналогового и категориального подходов.

3.3.2.8.2 Метод структурных аналогов с использованием аналогового и категориального подходов требует достаточно надежных данных испытаний по аналогичному(ым) веществу(ам) и обоснования сходства исследованного(ых) вещества (веществ) с веществом(ами), подлежащим(ыми) классификации. В тех случаях, когда использование

подхода на основе структурных аналогов обосновано адекватным образом, такой подход, как правило, имеет больший вес, чем (К)ЗСА.

3.3.2.8.3 Классификация на основе (К)ЗСА требует достаточных данных и подтверждения возможности использования такой модели. Достоверность компьютерных моделей и прогнозов должна оцениваться с использованием международно признанных принципов подтверждения (К)ЗСА. Что касается надежности, то отсутствие предупреждающих признаков в ЗСА или экспертной системе не является достаточным доказательством отсутствия необходимости в классификации.

3.3.2.8.4 Убедительные данные по разъеданию кожи, полученные не связанными с испытаниями методами, могут быть использованы для классификации по воздействию на глаза. Таким образом, вещества, классифицированные как разъедающие кожу (класс опасности 1 по воздействию на кожу) в соответствии с критериями главы 3.2, также считаются вызывающими серьезные повреждения глаз (класс опасности 1 по воздействию на глаза). Раздражение кожи (класс опасности 2 по воздействию на кожу), слабое раздражение кожи (класс опасности 3 по воздействию на кожу) и отсутствие классификации по признаку раздражения кожи в соответствии с главой 3.2 не могут использоваться сами по себе для вынесения заключения о раздражении глаз или отсутствии классификации по воздействию на глаза, но могут рассматриваться в рамках общей оценки весомости доказательств.

3.3.2.8.5 Для вынесения решения об отсутствии классификации на основе методов структурных аналогов и (К)ЗСА надлежит хорошо обосновать адекватность и надежность научных доводов, что, как правило, требует наличия многочисленных веществ, обнаруживающих значительное структурное и физическое (с точки зрения токсикокинетики) сходство с классифицируемым веществом, по которым получен отрицательный результат, а также явного отсутствия веществ со значительным структурным и физическим сходством с классифицируемым веществом, по которым был бы получен положительный результат.

### **3.3.2.9 Классификация на основе общей оценки весомости доказательств (этап 7 на рис. 3.3.1)**

3.3.2.9.1 Общую оценку весомости доказательств с использованием экспертного суждения надлежит выполнять в тех случаях, когда ни на одном из предыдущих этапов окончательное заключение по классификации вынести не удалось. В некоторых случаях, когда решение о классификации было отложено до общей оценки весомости доказательств, а дополнительные данные отсутствуют, классификация все же может быть возможна.

3.3.2.9.2 Вещество с крайним значением рН ( $pH \leq 2$  или  $\geq 11,5$ ) и незначительной резервной кислотностью/щелочностью (результат по этапу 5 считается неоднозначным; см. пункт 3.3.2.7), по которому нет иной информации, следует относить на этом этапе к классу опасности 1 как вызывающее серьезное повреждение глаз. Если неоднозначная информация имеется и по другим этапам, а общая оценка весомости доказательств остается неоднозначной, то преимущественное значение должно придаваться крайнему значению рН ( $pH \leq 2$  или  $\geq 11,5$ ) и вещество должно быть отнесено на этом этапе к классу опасности 1 как вызывающее серьезное повреждение глаз независимо от его резервной кислотности/щелочности. Для смесей применяется иной подход, который подробно описан в пункте 3.3.3.1.3».

Сноски           Добавить следующие новые сноски 2 и 3 внизу страницы для пунктов 3.3.2.3 (сноска 2) и 3.3.2.4.6.1 (сноска 3):

«<sup>2</sup> Для серьезного повреждения глаз/раздражения глаз были предложены некоторые установленные подходы (Alérée et al., 2019a, b), однако критерии классификации еще не согласованы на международном уровне».

«<sup>3</sup> Хотя на международном уровне еще не согласованы критерии классификации для некоторых подтвержденных и/или принятых методов испытаний *in vitro/ex vivo*, предложенных для идентификации веществ, вызывающих раздражение глаз, эти методы испытаний все же могут приниматься некоторыми компетентными органами (см. пункт 3.3.2.4.2). Если установленный подход (см. подраздел 3.3.2.3) отсутствует или не подходит для целей классификации, то данные, полученные в результате применения этих методов, могут рассматриваться при оценке весомости доказательств в рамках этого этапа».

3.3.2.2 и 3.3.2.2.1   Нынешние пункты 3.3.2.2 и 3.3.2.2.1 становятся новыми пунктами 3.3.2.10 и 3.3.2.10.1.

Исключить существующие пункты 3.3.2.2.2; 3.3.2.2.3, 3.3.2.2.4, 3.3.2.2.5 и 3.3.2.2.6.

3.3.2.10 и 3.3.2.10.1 (новые, прежние пункты 3.3.2.2 и 3.3.2.2.1) Изменить следующим образом:

**«3.3.2.10   Классификация с использованием поэтапного подхода (рис. 3.3.1)**

3.3.2.10.1   В соответствующих случаях (рис. 3.3.1) следует рассмотреть вопрос о применении поэтапного подхода к оценке информации, признавая при этом, что не все этапы или информация, относящаяся к тому или иному этапу, могут быть пригодными. Вместе с тем всю имеющуюся подходящую информацию достаточного качества необходимо проверять на согласованность с точки зрения итоговой классификации».

3.3.2.10.2 и 3.3.2.10.3 (новый)   Включить следующие два новых пункта:

«3.3.2.10.2   В поэтапном подходе (рис. 3.3.1) существующие данные о воздействии на человека и данные стандартных испытаний на животных применительно к воздействию на глаза образуют данные этапа самого высокого уровня, за которыми следуют установленные подходы и данные о воздействии на глаза, полученные на основе испытаний *in vitro/ex vivo*, существующие данные о воздействии на человека/данные стандартных испытаний о воздействии на животных/данные *in vitro/ex vivo* применительно к разъеданию кожи, другие существующие данные о воздействии на кожу или глаза животных, крайние значения pH, резервная кислотность/щелочность и, наконец, данные, полученные не связанными с проведением испытаний методами. Если информация, полученная на основе данных одного и того же этапа, является непоследовательной и/или противоречивой, то заключение по этому этапу делают исходя из общей оценки весомости доказательств.

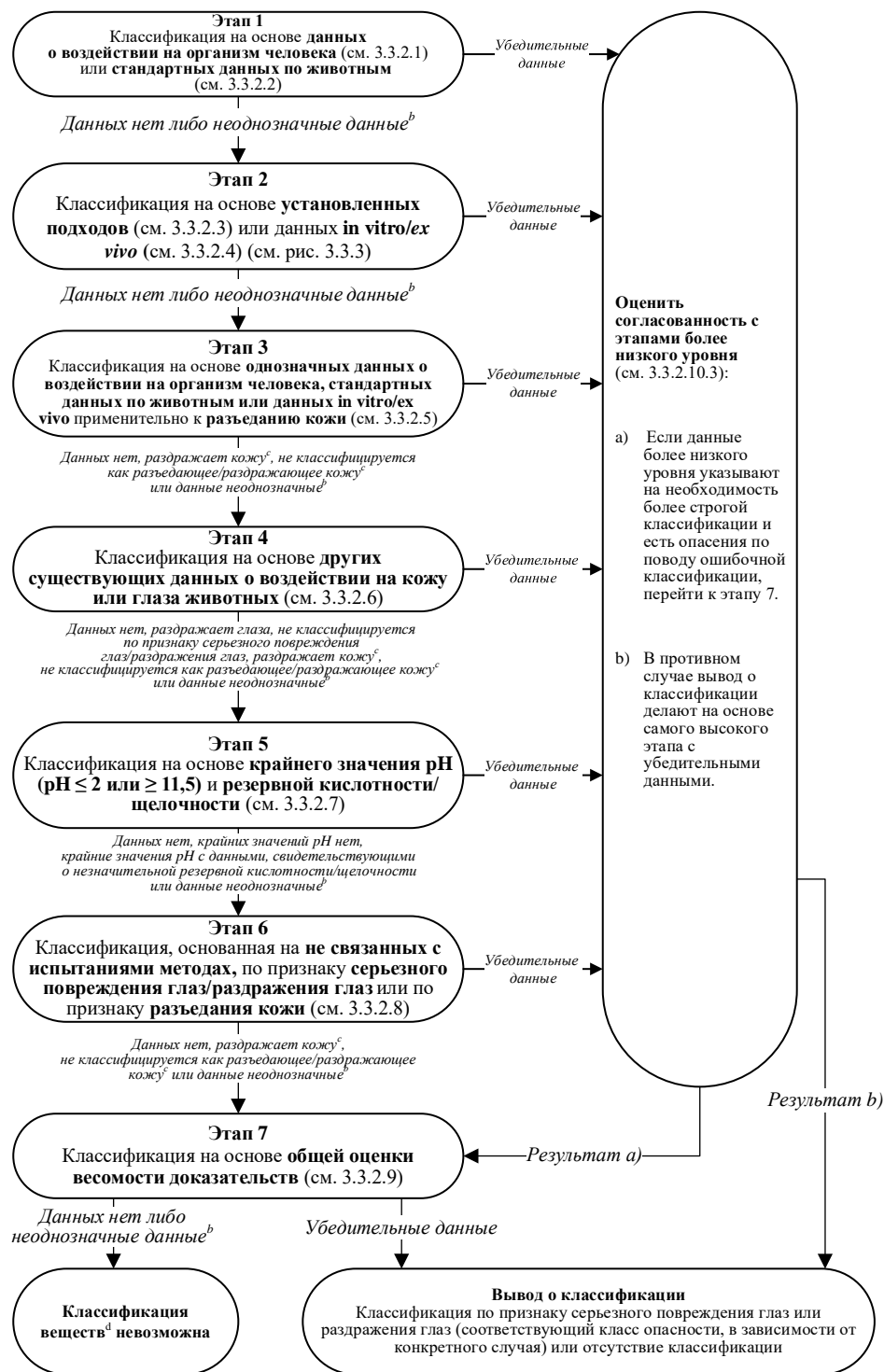
3.3.2.10.3   Если информация по нескольким этапам является непоследовательной и/или противоречивой для целей итоговой классификации, то, как правило, больший вес имеет информация достаточного качества, относящаяся к более высокому, нежели более низкому этапу. Однако, если на основе информации более низкого этапа делается вывод об отнесении к более высокому классу опасности, нежели на основе информации более высокого этапа, и существует обеспокоенность по поводу неправильности классификации, то класс



опасности определяют на основе общей оценки весомости доказательств. Например, ознакомившись, по мере необходимости, с указаниями, содержащимися в пункте 3.3.5.3, специалисты по классификации, у которых обеспокоенность вызывает отрицательный результат по серьезному повреждению глаз в исследованиях *in vitro/ex vivo* при наличии положительного результата по серьезному повреждению глаз согласно другим имеющимся данным о воздействии на глаза животных, будут руководствоваться общей оценкой весомости доказательств. То же самое относится и к случаям, когда имеются данные, указывающие на раздражение глаз человека, но существуют также положительные результаты испытаний *in vitro/ex vivo* на серьезное повреждение глаз».

Рис.3.3.1 Заменить следующим:

«Рис. 3.3.1: Применение поэтапного подхода для классификации по признаку серьезного повреждения/раздражения глаз<sup>a</sup>»



»

Заменить существующие примечания «а», «b», «с» и «d» к рис. 3.3.1 нижеследующим текстом и исключить примечания «е» и «f»:

*«<sup>a</sup> Прежде чем применять этот подход, следует ознакомиться с пояснительным текстом в пункте 3.3.2.10, а также с указаниями в подразделе 3.3.5.3. При применении поэтапного подхода должны учитываться только адекватные и надежные данные достаточного качества.*

*<sup>b</sup> Информация может оказаться неубедительной по различным причинам, таким как:*

- имеющиеся данные могут быть недостаточного качества или иным образом недостаточными/неадекватными для целей классификации, например по причине проблем с качеством, связанных со схемой проведения эксперимента и/или отчетностью;*
- имеющихся данных может быть недостаточно для того, чтобы сделать вывод о классификации, например они могут указывать на отсутствие серьезного повреждения глаз, но быть недостаточными для подтверждения раздражения глаз;*
- когда компетентные органы оперируют классами опасности 2A и 2B по признаку раздражения глаз, имеющихся данных может оказаться недостаточно для проведения различия между классами опасности 2A и 2B.*

*<sup>c</sup> Следует признать, что не все раздражители кожи являются раздражителями глаз и что не все вещества, которые не раздражают кожу, не вызывают и раздражения глаз (см. пункты 3.3.2.5, 3.3.2.6, 3.3.2.8.4 и 3.3.2.9.1).*

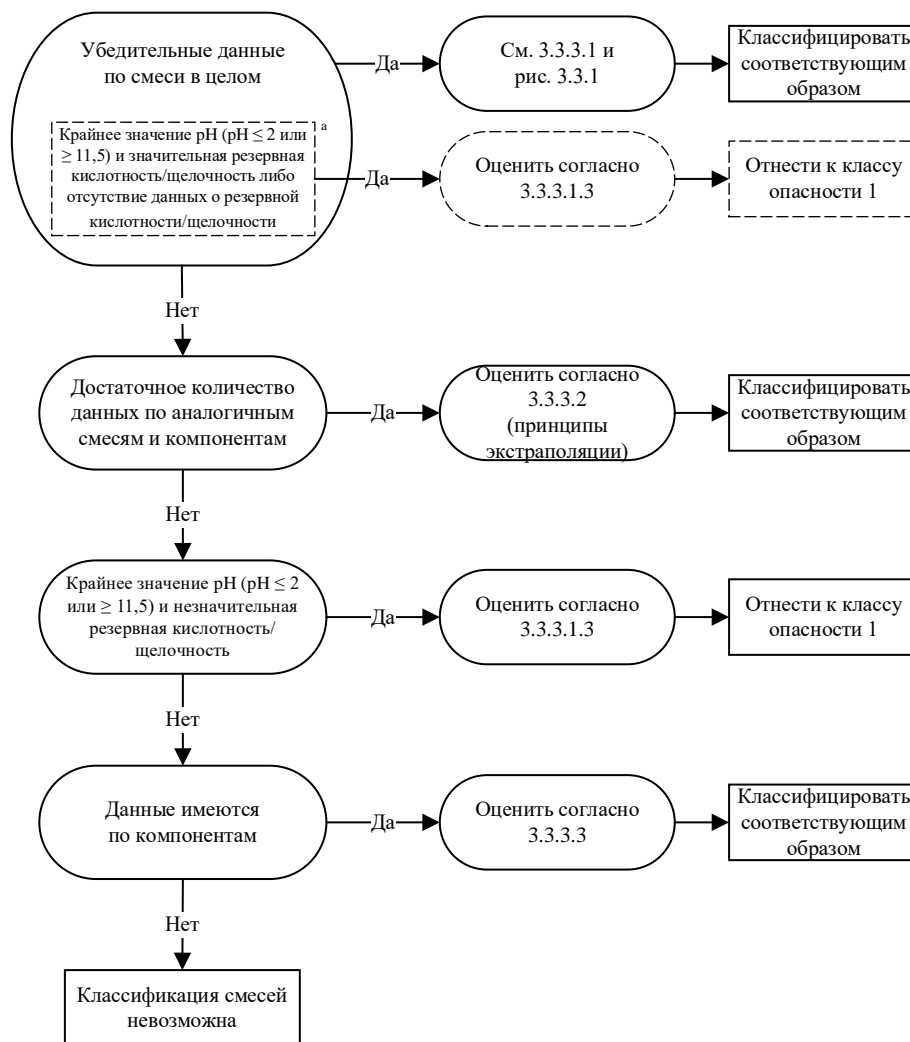
*<sup>d</sup> Для смесей следует придерживаться схемы, приведенной на рис. 3.3.2».*

3.3.3 Изменить следующим образом:

### **«3.3.3 Критерии классификации опасности для смесей**

Подход к классификации по признаку серьезного повреждения/раздражения глаз является поэтапным и зависит от объема информации, имеющейся как по самой смеси, так и по ее отдельным компонентам. Ниже на рис. 3.3.2 представлена процедура, которой надлежит следовать.

**Рис. 3.3.2**  
**Поэтапный подход к классификации смесей по признаку серьезного повреждения/раздражения глаз**



<sup>a</sup> Блоки, выделенные пунктиром, представляют собой отдельный этап в рамках этапа с однозначными данными по смеси в целом. Однако в отличие от веществ для смесей крайнее значение pH ( $pH \leq 2$  или  $\geq 11,5$ ) и незначительная резервная кислотность/щелочность, когда других однозначных данных по смеси в целом не имеется или же не имеется однозначной оценки весомости доказательств для всех данных, имеющих по смеси в целом, не позволяют сделать однозначный вывод в рамках этапов с однозначными данными по смеси в целом. Такие смеси сначала оценивают в соответствии с принципами интерполяции, а уже затем крайнее значение pH рассматривают в качестве достаточного для целей классификации».

3.3.3.1.1 и 3.3.3.1.2 Изменить следующим образом:

«3.3.3.1.1 Как правило, смесь следует классифицировать с использованием критериев для веществ с учетом поэтапного подхода к оценке данных для этого вида опасности (как показано на рис. 3.3.1) и положений пунктов 3.3.3.1.2 и 3.3.3.1.3 ниже. Если классификация с использованием поэтапного подхода невозможна, то следует придерживаться подхода, описанного в подразделе 3.3.3.2 (принципы экстраполяции) или, если он не применим, — подхода, изложенного в подразделе 3.3.3.3 (классификация на основе компонентов).

3.3.3.1.2 Установленные подходы и/или методы испытаний *in vitro/ex vivo*, подтвержденные в соответствии с международными процедурами, возможно, не были утверждены для смесей; и, хотя эти подходы/методы в целом считаются применимыми к смесям, они могут использоваться для классификации смесей, только если все компоненты смеси относятся к области применения установленного подхода или используемого(ых) метода(ов) испытаний. Конкретные ограничения в отношении областей применения описаны в рамках соответствующих установленных подходов и методов испытаний и должны приниматься во внимание так же, как и любая дополнительная информация о таких ограничениях, содержащаяся в опубликованных научных трудах. Если есть основания предполагать или доказательства, указывающие на то, что область применения конкретного установленного подхода или метода испытания ограничена, то при интерпретации данных необходимо проявлять осмотрительность, иначе результаты следует считать неприменимыми».

3.3.3.1.3 (новый) Включить новый пункт следующего содержания:

«3.3.3.1.3 Смесь с крайним значением pH ( $\text{pH} \leq 2$  или  $\geq 11,5$ ) считается на этапе 5 вызывающей серьезное повреждение глаз (класс опасности 1), если она имеет значительную резервную кислотность/щелочность или если данные о резервной кислотности/щелочности отсутствуют. Вместе с тем если рассмотрение остаточной кислотности/щелочности позволяет предположить, что смесь может не вызывать серьезного повреждения глаз, несмотря на крайнее значение pH, то результат по этапу 5 считается неоднозначным (см. рис. 3.3.1). Если общая оценка весомости доказательств остается неоднозначной или же данные, помимо pH и резервной кислотности/щелочности, отсутствуют, то смеси с крайним значением pH ( $\text{pH} \leq 2$  или  $\geq 11,5$ ) и незначительной резервной кислотностью/щелочностью должны оцениваться с использованием принципов интерполяции, описанных в пункте 3.3.3.2. Если принципы интерполяции применены быть не могут, то смеси с крайним значением pH ( $\text{pH} \leq 2$  или  $\geq 11,5$ ) и незначительной резервной кислотностью/щелочностью следует отнести к классу опасности 1 по воздействию на глаза (см. рис. 3.3.2). Значение  $\text{pH} > 2$  и  $< 11,5$  считается неоднозначным и не может использоваться для целей классификации. Остаточная кислотность/щелочность и pH могут определяться различными методами, включая методы, описанные в Руководстве по проведению испытаний 122 ОЭСР и Young et al. (1988), хотя следует признать, что между этими методами существуют некоторые различия (см. пункт 3.3.5.3.7). Компетентный орган может принять решение о том, какие критерии значительной резервной кислотности/щелочности могут быть применены».

3.3.3.2.6 В последнем предложении заменить «путем тестирования» на «на основе данных испытаний»; вторая поправка к тексту на русском языке не относится.

3.3.3.2.7 Данные поправки к тексту на русском языке не относятся.

Нынешняя сноска 1 становится сноской 4.

3.3.3.3.1 Вступительное предложение изложить в следующей редакции: «В целях использования всех имеющихся данных для целей классификации смесей по признаку серьезного повреждения/раздражения глаз, в рамках поэтапного подхода для смесей (см. раздел 1.3.2.3) были сделаны и при необходимости применяются следующие допущения:».

3.3.3.3.4 В первом предложении после слова «классификации» добавить «смесей, содержащих» и заменить «опасности некоторых видов химических веществ, таких как» на «такие вещества, как».

В третьем предложении заменить «в качестве классификационного критерия следует использовать рН (см. пункт 3.3.3.1.2), поскольку рН» на «в качестве классификационного критерия следует использовать рН (см. пункт 3.3.3.1.3), поскольку крайнее значение рН» и исключить «(при условии учета остаточной кислотности/щелочности)».

3.3.3.3.5 В первом предложении заменить «необратимые/обратимые последствия для глаз какого-либо компонента» на «серьезное повреждение глаз/раздражение глаз, вызываемое каким-либо компонентом».

Во втором предложении исключить слова «Использование пороговых значений/предельных значений концентрации» в скобках.

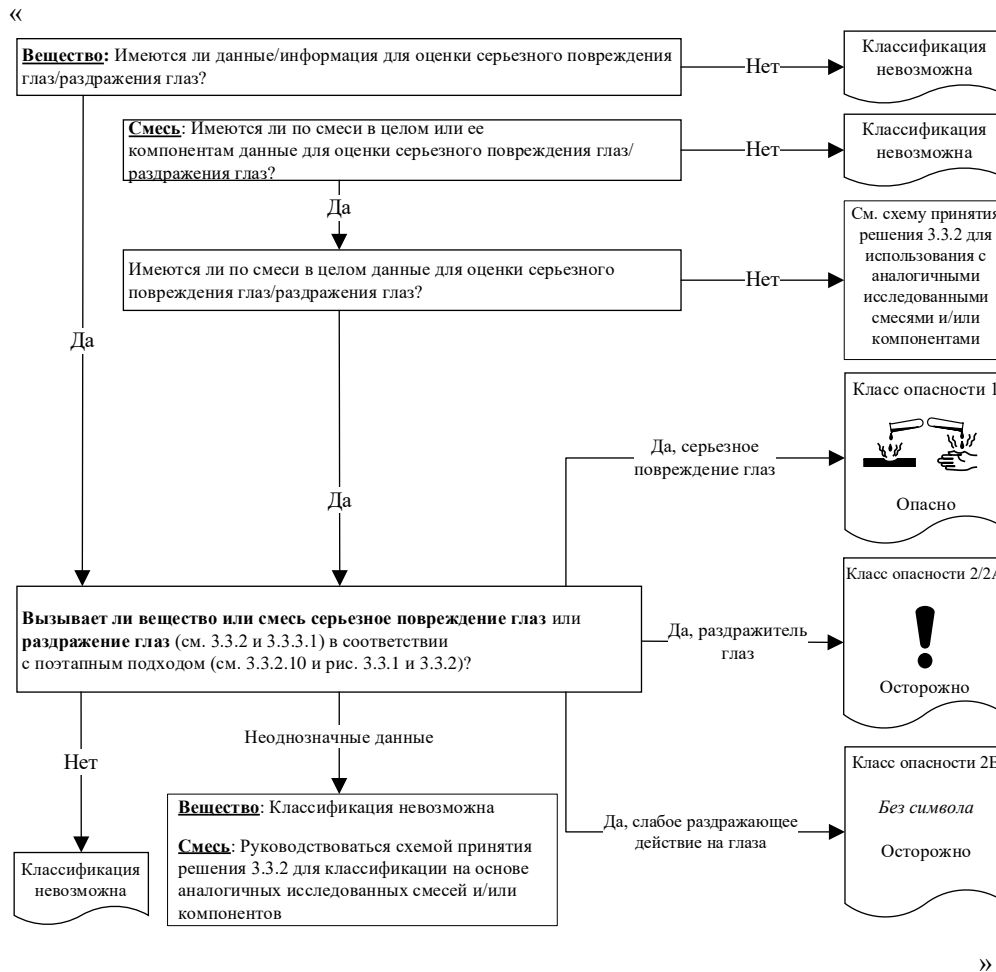
В третьем предложении заменить «необратимые/обратимые последствия для глаз» на «серьезное повреждение глаз/раздражение глаз», а «общей концентрации от пороговых значений» на «пороговых значений/предельных значений концентрации».

Исключить последнее предложение пункта («В этих случаях... в настоящей главе»).

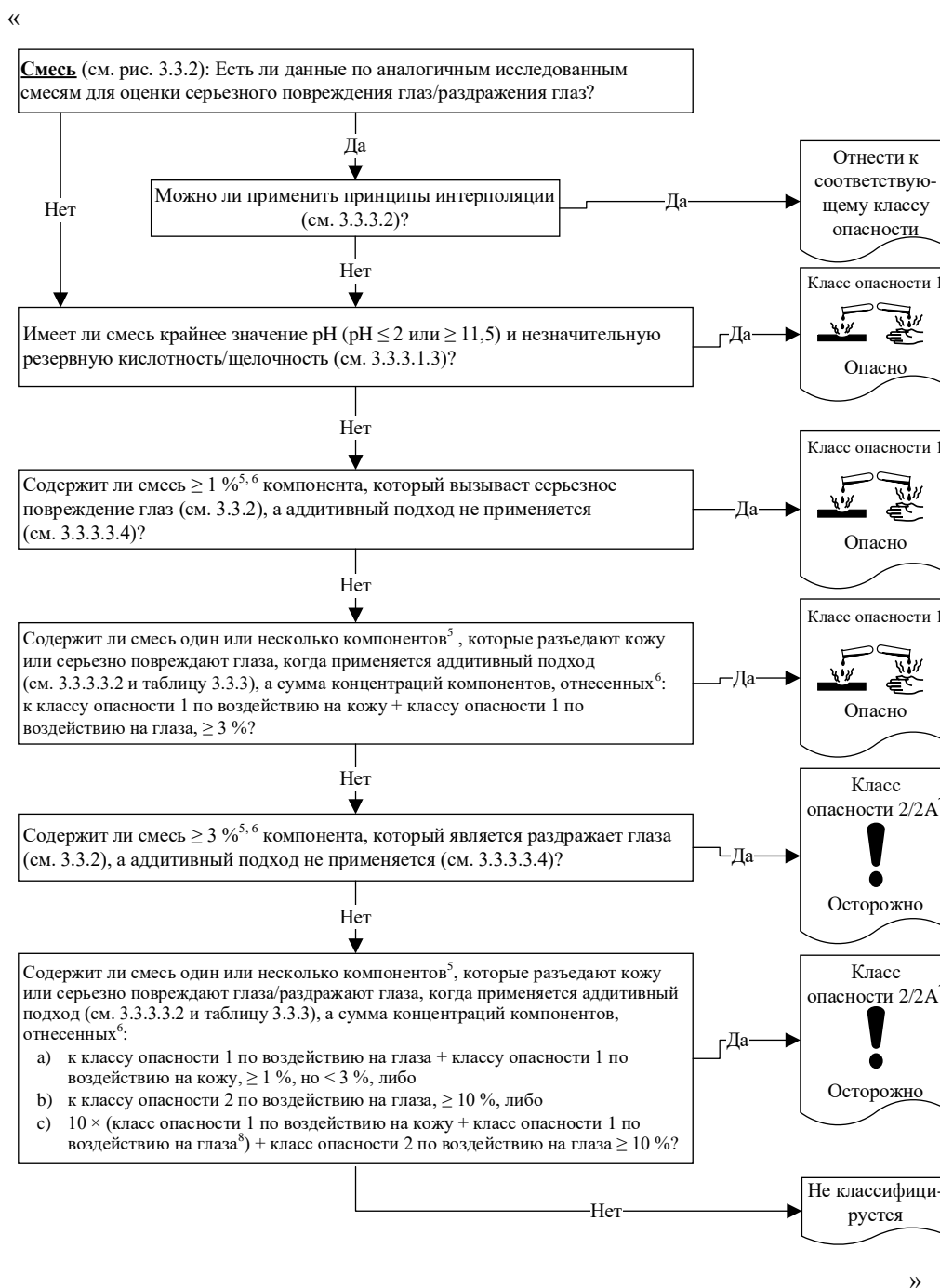
3.3.4 В конце пункта добавить «В таблице 3.3.5 представлены конкретные элементы маркировки для веществ и их смесей, отнесенных к данному виду опасности на основе критериев, изложенных в настоящей главе».

Таблица 3.3.5, третий столбец    Заменить «Класс 2A» на «Класс 2/2A».

3.3.5.1 Заменить схему принятия решения 3.3.1 следующей схемой и исключить нынешние сноски 2 и 3:



## 3.3.5.2 Заменить схему принятия решения 3.3.2 следующей схемой:



Нынешние сноски «4», «5», «6» и «7» становятся сносками «5», «6», «7» и «8».

## 3.3.5.3.1 и 3.3.5.3.2 (новые) Включить следующие два новых пункта:

## «3.3.5.3.1 Соответствующие руководящие документы

Полезная информация о сильных и слабых сторонах различных основанных и не основанных на испытаниях методов, а также ценные указания по применению оценки весомости доказательств содержатся в Руководящем документе 263 ОЭСР по комплексному подходу к испытаниям и оценке (КПИО) на предмет серьезного повреждения глаз и раздражения глаз.



3.3.5.3.2 *Указания по использованию данных о воздействии на людей для классификации по признаку серьезного повреждения глаз/раздражения глаз*

Доступность данных о серьезном повреждении глаз/раздражении глаз у человека ограничена, а имеющиеся данные могут характеризоваться некоторой неопределенностью. Однако, если такие данные существуют, их следует рассматривать с учетом их качества. Источниками данных о воздействии на людей могут быть эпидемиологические исследования, опыт людей (например, опыт потребителей), токсикологические центры, национальные и международные программы учета несчастных случаев на дому, исследования конкретных случаев, либо опыт трудящихся и несчастные случаи на производстве. Когда речь идет о людях, исследование конкретных случаев может иметь ограниченную прогностическую ценность, поскольку часто попадание в глаз вещества или смеси сопровождается болью и быстрым промыванием глаз. В этой связи наблюдаемые последствия не позволяют в полной мере оценить присущую веществу или смеси способность воздействовать на глаза без промывания. Более подробную информацию о сильных сторонах и ограничениях данных о серьезном повреждении глаз/раздражении глаз у человека можно найти в Руководящем документе 263 ОЭСР (раздел 4.1, Модуль 1: Существующие данные о серьезном повреждении глаз и раздражении глаз у человека)».

3.3.5.3.3 Включить новый заголовок следующего содержания:

«3.3.5.3.3 *Классификация, основанная на стандартных испытаниях более чем на трех животных*».

3.3.5.3.1–3.3.5.3.5 Нынешние пункты 3.3.5.3.1–3.3.5.3.5 становятся новыми пунктами 3.3.5.3.3.1–3.3.5.3.3.5.

3.3.5.3.3.2 (новый, бывший пункт 3.3.5.3.2) Заменить «3.3.2.1» на «3.3.2.2»; вторая поправка к тексту на русском языке не относится.

3.3.5.3.4–3.3.5.3.7.2 Включить следующие новые разделы:

«3.3.5.3.4 *Указания по использованию установленных подходов и/или данных испытаний in vitro/ex vivo для классификации на этапе 2 рис. 3.3.1*

3.3.5.3.4.1 Установленные подходы включают заранее определенный набор различных источников информации (например, методы in vitro, методы ex vivo, физико-химические свойства, не связанные с испытаниями методы), которые при совмещении в рамках закрепленной процедуры интерпретации данных (ПИД) для преобразования вводных данных в прогноз (или результат), могут позволить сделать заключение по классификации вещества или смеси. Под закрепленной ПИД понимается любой фиксированный алгоритм для интерпретации данных из одного или, как правило, нескольких источников информации, который основан на правилах в том смысле, что он опирается, например, на формулу или алгоритм (например, критерии принятия решения, правило или набор правил), которые не включают экспертную оценку. Результатом ПИД, как правило, обычно является прогнозирование интересующего биологического воздействия или конечной точки для целей регулирования. Поскольку при установленном подходе круг источников информации предопределен, а набор правил по их совмещению и интерпретации установлен заранее, разные оценщики всегда будут приходить к одному и тому же выводу по одному и тому же набору данных, так как субъективная интерпретация исключена. Напротив, при оценке весомости доказательств экспертное суждение делается ситуативно на основе имеющейся информации, что может

привести к различным выводам, поскольку закрепленных правил интерпретации данных не существует.

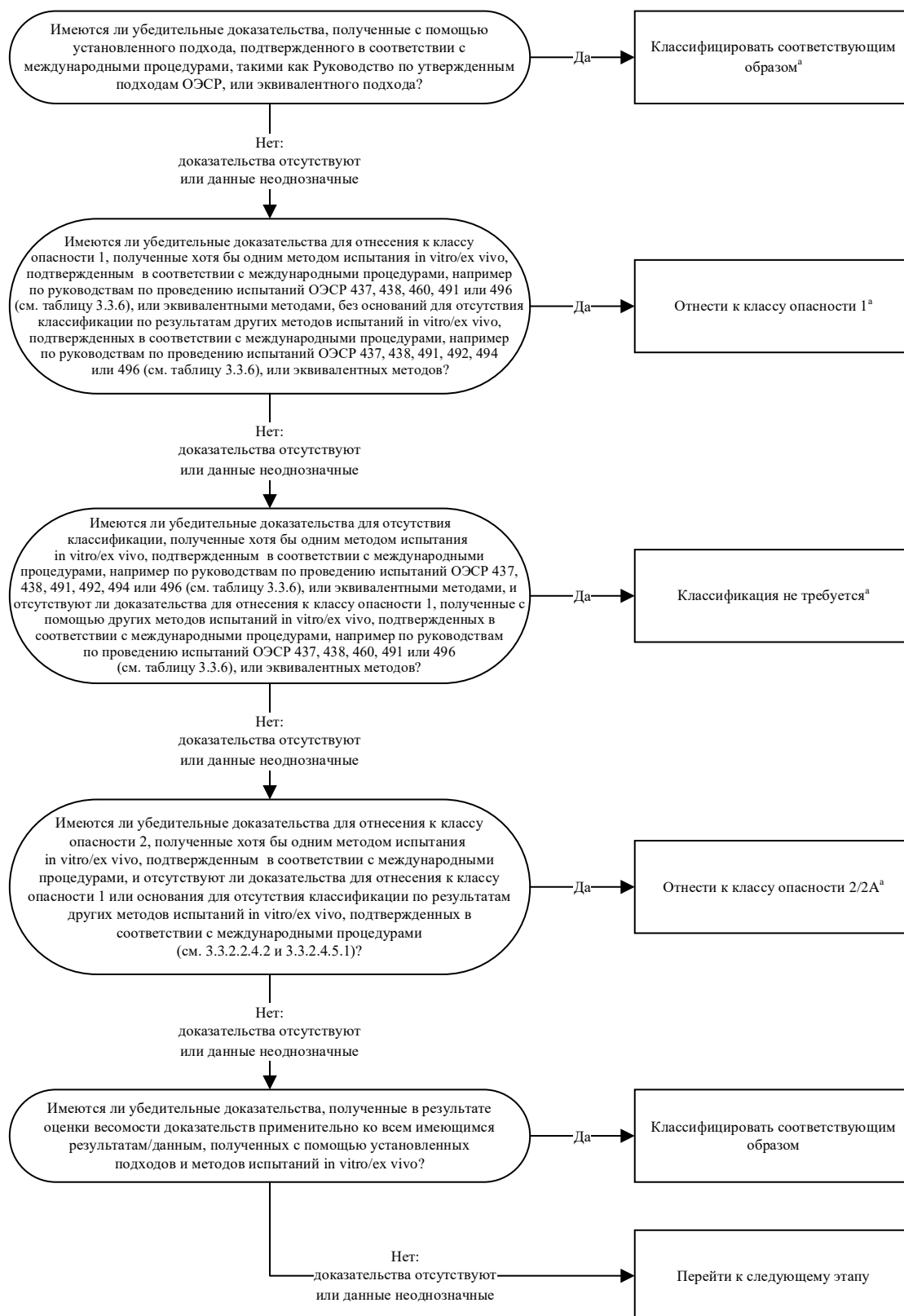
3.3.5.3.4.2 В соответствующих случаях (рис. 3.3.3) следует рассмотреть вопрос о применении поэтапного подхода к оценке информации, полученной на этапе 2 рис. 3.3.1, т.е. в результате использования установленных подходов и/или методов испытаний *in vitro/ex vivo*, признавая при этом, что не все этапы или информация, относящаяся к тому или иному этапу, могут быть пригодными. Вместе с тем всю имеющуюся подходящую информацию достаточного качества необходимо проверять на согласованность с точки зрения итоговой классификации. Результат применения установленного подхода, включающий убедительные данные о воздействии на животных и/или человека, может в конечном итоге учитываться также в рамках общей оценки весомости доказательств на этапе 7 (см. рис. 3.3.1). Если информация по нескольким шагам является непоследовательной и/или противоречивой для целей итоговой классификации, то, как правило, больший вес имеет информация достаточного качества, относящаяся к более высокому, нежели более низкому шагу. Однако если на основе информации более низкого шага делается вывод об отнесении к более высокому классу опасности, нежели на основе информации более высокого шага, и существует обеспокоенность по поводу неправильности классификации, то класс опасности определяют на основе оценки весомости доказательств в пределах данного этапа. Например, специалисты по классификации, у которых обеспокоенность вызывает отрицательный результат по серьезному повреждению глаз в контексте установленного подхода при наличии положительного результата по серьезному повреждению глаз в рамках метода *in vitro/ex vivo* будут руководствоваться оценкой весомости доказательств в пределах данного этапа.

3.3.5.3.4.3 Существующие методы испытаний *in vitro/ex vivo* не позволяют разграничить определенные последствия, наблюдаемые *in vivo*, такие как помутнение роговицы, ирит, покраснение конъюнктивы или хемоз конъюнктивы, но доказали свою способность правильно прогнозировать серьезное повреждение глаз/раздражение глаз, вызываемое теми или иными веществами, независимо от типов последствий для глаз, наблюдаемых *in vivo*. Таким образом, многие из существующих методов испытаний *in vitro/ex vivo* позволяют идентифицировать вещества или смеси, не требующие детальной классификации, но обладают ограниченной специфичностью при использовании для разграничения неклассифицируемых и классифицируемых веществ или смесей. Таким образом, можно с достаточной степенью уверенности заключить, что вещество или смесь, считающиеся не требующими классификации согласно руководствам по проведению испытаний ОЭСР 437, 438, 491, 492, 494 или 496 (см. таблицу 3.3.6), действительно не вызывают последствий для глаз, которые бы обосновывали необходимость в классификации, тогда как при изолированном использовании этих методов испытаний *in vitro/ex vivo* некоторые вещества или смеси, не требующие классификации, будут переоценены. Кроме того, следует учитывать, что вещества, вызывающие серьезные повреждения глаз, определяются многими из этих методов испытаний с высокой степенью специфичности, но с ограниченной чувствительностью при использовании для целей разграничения класса опасности 1 и класса опасности 2, а также отсутствия классификации. Таким образом, можно с достаточной степенью уверенности заключить, что вещество или смесь, отнесенные к классу опасности 1 согласно руководствам по проведению испытаний ОЭСР 437, 438, 460, 491 или 496 (см. таблицу 3.3.6), действительно вызывают необратимые последствия для глаз, тогда как при

изолированном использовании этих методов испытаний *in vitro/ex vivo* некоторые вещества или смеси, вызывающие серьезные повреждения глаз, будут недооценены. Как следствие, в настоящее время одного метода испытаний *in vitro/ex vivo* по руководству ОЭСР достаточно для заключения об отнесении к классу опасности 1 или об отсутствии классификации в соответствии с критериями, определенными в таблице 3.3.6, но не для вынесения заключения по классу опасности 2. Когда результатом применения одного метода *in vitro/ex vivo* является вывод о том, что «самостоятельный прогноз невозможен» (см., например, таблицу 3.3.6), заключение не может быть вынесено на основании этого единственного результата, и для классификации необходимы дополнительные данные. Некоторые методы испытаний *in vitro/ex vivo*, подтвержденные в соответствии с международными процедурами, но не принятые в рамках руководств по проведению испытаний ОЭСР, могут приниматься некоторыми компетентными органами для целей отнесения к классу опасности 2 (см. пункт 3.3.5.3.5.2). Кроме того, сочетание методов *in vitro/ex vivo* в поэтапных подходах или их интеграция в установленные подходы (см. пункт 3.3.2.3) могут помочь уменьшить количество ложных прогнозов и оказаться вполне приемлемыми для целей классификации.

3.3.5.3.4.4 При отсутствии приемлемого установленного подхода (см. пункт 3.3.2.3) или убедительных данных *in vitro/ex vivo* (см. пункты 3.3.2.4.1 и 3.3.2.4.2) самостоятельный прогноз невозможен. В таких случаях для классификации на этапе 2 необходимо выполнить оценку весомости доказательств, полученных на основании нескольких методов, в пределах данного этапа. Если оценка весомости доказательств в пределах данного этапа по-прежнему не является однозначной, то для вынесения заключения могут потребоваться данные, относящиеся к более низким этапам (см. рис. 3.3.1).

**Рис. 3.3.3**  
**Классификация на основе установленных подходов и/или данных**  
**in vitro/ex vivo в рамках этапа 2 на рис. 3.3.1**



<sup>a</sup> Доказательства считаются убедительными, если данные соответствуют критериям установленного подхода или метода и отсутствует противоречивая информация, полученная in vitro/ex vivo. Если на основе информации более низкого шага делается вывод об отнесении к более высокому классу опасности, нежели на

---

*основе информации более высокого шага, и существует обеспокоенность по поводу неправильности классификации, то класс опасности определяют на основе оценки весомости доказательств в пределах данного этапа.*

*3.3.5.3.5 Критерии классификации, основанные на данных in vitro/ex vivo*

3.3.5.3.5.1 Если испытания in vitro/ex vivo выполнялись в соответствии с руководствами по проведению испытаний ОЭСР 437, 438, 460, 491, 492, 494 и/или 496, см. таблицу 3.3.6 с критериями для отнесения к классу опасности 1 по признаку серьезного повреждения глаз/необратимого воздействия на глаза и вынесения заключения об отсутствии классификации.

Таблица 3.3.6: Критерии серьезного повреждения глаз/необратимого воздействия на глаза и заключения об отсутствии классификации<sup>а</sup> для методов *in vitro/ex vivo*

Класс опасности	Руководство по проведению испытаний 437 ОЭСР Метод испытания на помутнение и снижение проницаемости роговицы у крупного рогатого скота	Руководство по проведению испытаний 438 ОЭСР Метод испытания на изолированном глазу курицы	Руководство по проведению испытаний 460 ОЭСР Метод испытания на утечку флуоресцеина	Руководство по проведению испытаний 491 ОЭСР Метод испытания на кратковременное воздействие	Руководство по проведению испытаний 492 ОЭСР Методы испытаний на основе реконструированного человеческого роговицеподобного эпителия (РЧРЭ): методы 1, 2, 3 и 4 согласно приложению II к Руководству по проведению испытаний 492 ОЭСР	Руководство по проведению испытаний 494 ОЭСР Метод испытания продукции на раздражение тканей глаза на мембране из витригеля	Руководство по проведению испытаний 496 ОЭСР Метод макромолекулярного испытания <i>in vitro</i> (метод испытания 1)
	<p>Органотипический анализ <i>ex vivo</i> с использованием изолированных роговиц из глаз свежезабитого крупного рогатого скота. Исследуемая химическая продукция наносится на эпителиальный слой роговицы. Повреждения, вызванные исследуемой химической продукцией, оцениваются путем количественных измерений:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– помутнение роговицы измеряют с помощью светопропускающего опацитометра (опацитометр 1) или опацитометра на основе лазерного излучения (ООЛИ, опацитометр 2);</li> <li>– проницаемость (краситель — флуоресцеин натрия). Оба измерения используются для расчета показателя раздражающей способности <i>in vitro</i> (РСИВ) при использовании опацитометра 1 или показателя раздражающей способности ООЛИ (ПРЛ)</li> </ul>	<p>Органотипический анализ <i>ex vivo</i>, основанный на кратковременном хранении <i>in vitro</i> глаз курицы. Исследуемая химическая продукция наносится на эпителиальный слой роговицы. Повреждения, вызванные исследуемой химической продукцией, оцениваются путем:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i) количественного измерения увеличения толщины роговицы (отек), ii) качественной оценки помутнения роговицы, iii) качественной оценки повреждения эпителия на основе нанесения флуоресцеина на поверхность глаза и iv) качественной оценки макроскопического морфологического повреждения поверхности. Для повышения чувствительности</li> </ul>	<p>Анализ <i>in vitro</i> цитотоксичности и клеточной функции, проводимый на конфлюэнтном монослое тубулярных эпителиальных клеток СВ997 почек собаки Мадин-Дарби (MDCK), культивируемых на проницаемых вкладышах. Токсическое воздействие исследуемой химической продукции измеряют после непродолжительного времени воздействия (1 минута) по увеличению проницаемости эпителиального монослоя клеток MDCK для флуоресцеина натрия. Степень утечки флуоресцеина пропорциональна вызванному химической продукцией повреждению плотных десмосомальных межклеточных контактов и клеточных мембран и используется для оценки потенциала</p>	<p>Анализ <i>in vitro</i> цитотоксичности, проводимый на конфлюэнтном монослое клеток роговицы кролика Statens Seruminstitut (SIRC). Каждый вид исследуемой химической продукции испытывают в концентрациях 5 % и 0,05 %. После пятиминутного воздействия жизнеспособность клеток оценивают по ферментативному превращению в жизнеспособных клетках витального красителя МТТ в соль формаза синего цвета, которую количественно измеряют после экстракции из клеток.</p> <p><b>Критерии, основанные на средней процентной доле жизнеспособных клеток после определенного периода воздействия</b></p>	<p>Трехмерные тканевые культуры РЧРЭ создают либо из первичных культур клеток человека, либо из иммортализованных клеток эпителия роговицы человека, которые культивируются в течение нескольких дней для формирования стратифицированного, высокодифференцированного сквамозного эпителия, состоящего по крайней мере из 3 жизнеспособных слоев клеток с некератинизированной поверхностью и имеющего роговицеподобную структуру, морфологически сходную с роговицей глаза человека. После воздействия и инкубации после обработки (в соответствующих случаях) жизнеспособность тканей оценивают по ферментативному превращению в жизнеспособных клетках витального красителя МТТ в соль формаза синего цвета, которую количественно измеряют после экстракции из тканей.</p> <p><b>Критерии, основанные средней процентной доле жизнеспособных тканей после определенных периодов воздействия и периодов времени после воздействия (в соответствующих случаях).</b></p>	<p>Анализ <i>in vitro</i> с использованием моделей эпителия роговицы глаза человека, изготовленных в камере с мембраной из коллагенового витригеля (МКВ). Способность исследуемой химической продукции вызывать раздражение глаз прогнозируют путем анализа зависящих от времени изменений трансэпителиального электрического сопротивления с использованием значений трех показателей. Значения сопротивления измеряют с интервалом в 10 секунд в течение трех минут после воздействия исследуемой химической продукции. Критерии, основанные на трех измеряемых</p>	<p>Анализ <i>in vitro</i>, выполняемый на макромолекулярной матрице растительного происхождения, полученной из конского боба <i>Canavalis enisformis</i>. Эта матрица служит объектом для исследуемой химической продукции и состоит из смеси белков, гликопротеинов, углеводов, липидов и низкомолекулярных компонентов, которые при регидратации образуют высокоупорядоченную и прозрачную гелевую структуру. Воздействие исследуемой химической продукции, вызывающей повреждение глаз, приводит к нарушению и</p>

Класс опасности	Руководство по проведению испытаний 437 ОЭСР Метод испытания на помутнение и снижение проницаемости роговицы у крупного рогатого скота	Руководство по проведению испытаний 438 ОЭСР Метод испытания на изолированном глазу курицы	Руководство по проведению испытаний 460 ОЭСР Метод испытания на утечку флуоресценца	Руководство по проведению испытаний 491 ОЭСР Метод испытания на кратковременное воздействие	Руководство по проведению испытаний 492 ОЭСР Методы испытаний на основе реконструированного человеческого роговицеподобного эпителия (РЧРЭ): методы 1, 2, 3 и 4 согласно приложению II к Руководству по проведению испытаний 492 ОЭСР	Руководство по проведению испытаний 494 ОЭСР Метод испытания продукции на раздражение тканей глаза на мембране из витригеля	Руководство по проведению испытаний 496 ОЭСР Метод макромолекулярного испытания in vitro (метод испытания 1)
	при использовании опацитометра 2. <b>Критерии, основанные на РСИВ или ПРЛ.</b>	метода в целях идентификации детергентов и ПАВ класса опасности 1 с некрайним значением рН ( $2 < \text{pH} < 11,5$ ) может использоваться гистопатологическое исследование <sup>b</sup> . <b>Критерии, основанные на оценке отека роговицы, помутнения роговицы и удержания флуоресценца, которые используются для присвоения классов ИГК (I, II, III или IV) каждой конечной точке, а также на макроскопической и гистопатологической оценке<sup>b</sup>.</b>	окулярной токсичности исследуемой химической продукции. <b>Критерии, основанные на средней процентной доле утечки флуоресценца после определенного периода воздействия.</b>			показателях: временной интервал, интенсивность и стабильный уровень электрического сопротивления.	дезагрегации высокоорганизованной матрицы макромолекулярного реактива и вызывают его помутнение. Такие явления оцениваются количественно путем измерения изменений в рассеивании света. <b>Критерии, основанные на максимальном установленном показателе (МУП), полученном на основе показаний оптической плотности при различных концентрациях, рассчитанных с помощью программного обеспечения.</b>

**Таблица 3.3.6: Критерии серьезного повреждения глаз/необратимого воздействия на глаза и заключения об отсутствии классификации<sup>a</sup>  
для методов in vitro/ex vivo (продолжение)**

Классе опасности	Руководство по проведению испытаний 437 ОЭСР Метод испытания на помутнение и снижение проницаемости роговицы у крупного рогатого скота		Руководство по проведению испытаний 438 ОЭСР Метод испытания на изолированном глазу курицы	Руководство по проведению испытаний 460 ОЭСР Метод испытания на утечку флуоресцеина	Руководство по проведению испытаний 491 ОЭСР Метод испытания на кратковременное воздействие	Руководство по проведению испытаний 492 ОЭСР Методы испытаний на основе реконструированного человеческого роговицеподобного эпителия (РЧРЭ): методы 1, 2, 3 и 4 согласно приложению II к Руководству по проведению испытаний 492 ОЭСР				Руководство по проведению испытаний 494 ОЭСР Метод испытания продукции на раздражение тканей глаза на мембране из витригеля	Руководство по проведению испытаний 496 ОЭСР Метод макромолекулярного испытания in vitro (метод испытания 1)
	Опацитометр 1 РСИВ > 55	Опацитометр 2 ПРЛ > 30 и lux/7 ≤ 145 и OD 490 > 2,5, ЛИБО ПРЛ > 30 и lux/7 > 145	Не менее 2 ИГК с присвоением класса IV, ЛИБО помутнение роговицы = 3 после 30 минут (минимум 2 глаза), ЛИБО помутнение роговицы = 4 в любой момент времени (минимум 2 глаза), ЛИБО значительное разрыхление эпителия (по крайней мере 1 глаз), ЛИБО определенные гистопатологические эффекты <sup>b</sup>	Концентрация химической продукции, вызывающая 20-процентную утечку флуоресцеина (FL <sub>20</sub> ) ≤ 100 мг/мл	Жизнеспособность ≤ 70 % при 5 % и 0,05 %	Самостоятельный прогноз невозможен.				Самостоятельный прогноз невозможен.	МУП > 30,0
2/2A/2B	Самостоятельный прогноз невозможен.	Самостоятельный прогноз невозможен.	Самостоятельный прогноз невозможен.	Самостоятельный прогноз невозможен.	Самостоятельный прогноз невозможен.	Самостоятельный прогноз невозможен.				Самостоятельный прогноз невозможен.	Самостоятельный прогноз невозможен.
Не классифицируется	Опацитометр 1 РСИВ ≤ 3	Опацитометр 2 ПРЛ ≤ 30	Класс I по методу ИГК для всех 3 конечных точек, ЛИБО класс I по методу ИГК для	Самостоятельный прогноз невозможен.	Жизнеспособность > 70 % при концентрациях 5 % и 0,05 %	Метод испытания 1 Жидкости и твердые	Метод испытания 2 Жидкости: жизнесп-	Метод испытания 3 Жидкости и твердые	Метод испытания 4 Жидкости: жизнесп-	Временной интервал > 180 секунд и интенсивность < 0,05 %/сек.	МУП ≤ 12,5



Класс опасности	Руководство по проведению испытаний 437 ОЭСР Метод испытания на помутнение и снижение проницаемости роговицы у крупного рогатого скота		Руководство по проведению испытаний 438 ОЭСР Метод испытания на изолированном глазу курицы	Руководство по проведению испытаний 460 ОЭСР Метод испытания на утечку флуоресцеина	Руководство по проведению испытаний 491 ОЭСР Метод испытания на кратковременное воздействие	Руководство по проведению испытаний 492 ОЭСР Методы испытаний на основе реконструированного человеческого роговицеподобного эпителия (РЧРЭ): методы 1, 2, 3 и 4 согласно приложению II к Руководству по проведению испытаний 492 ОЭСР				Руководство по проведению испытаний 494 ОЭСР Метод испытания продукции на раздражение тканей глаза на мембране из витригеля	Руководство по проведению испытаний 496 ОЭСР Метод макромолекулярного испытания in vitro (метод испытания 1)
						вещества: жизнеспособность > 60 %	способность > 60 %; Твердые вещества: Жизнеспособность > 50 %	вещества: жизнеспособность > 40 %	способность > 35 %; Твердые вещества: Жизнеспособность > 60 %		
			2 конечных точек и класс II по методу ИГК для оставшейся конечной точки, ЛИБО класс II по методу ИГК для 2 конечных точек и класс I по методу ИГК для оставшейся конечной точки							и стабильный уровень ≤ 5,0 %	

<sup>a</sup> Критерии классификации понимаются согласно описанию в руководствах по проведению испытаний ОЭСР 437, 438, 460, 491, 492, 494 и 496.

<sup>b</sup> Информацию о критериях см. в Руководстве по проведению испытаний 438 ОЭСР.

3.3.5.3.5.2 Ниже приведен неполный перечень других подтвержденных методов испытания *in vitro/ex vivo*, признанных некоторыми компетентными органами, но не принятых в рамках руководств по проведению испытаний ОЭСР. Компетентный орган может принять решение о том, какие критерии классификации, если таковые существуют, следует применять для этих методов испытаний.

- испытания на время развития токсического эффекта (ET<sub>50</sub>) с использованием реконструированного человеческого роговицеподобного эпителия (РЧРЭ), описанные в Руководстве по проведению испытаний 492 ОЭСР (Kandarova et al., 2018; Alépée et al., 2020);
- испытание *ex vivo* на раздражение глаз (EVEIT): анализ *ex vivo*, в котором используются иссеченные ткани роговицы кролика, хранящиеся в культуре в течение нескольких дней, и отслеживается восстановление тканей для моделирования как обратимых, так и необратимых последствий для глаз. Восстановление всей толщины ткани контролируют неинвазивно с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) (Frentz et al., 2008); Spöler et al., 2007; Spöler et al., 2015);
- испытание на помутнение роговицы глаза свиньи/обратимость повреждений (PorCORA): анализ *ex vivo*, в котором используются иссеченные ткани роговицы свиньи, хранящиеся в культуре в течение периода продолжительностью до 21 дня, и отслеживается восстановление тканей для моделирования как обратимых, так и необратимых последствий для глаз. Ткани окрашивают флуоресцентным красителем, и воздействие на эпителий роговицы визуализируется по удержанию флуоресцентного красителя (Piehl et al., 2010; Piehl et al., 2011);
- исследование *in vitro* раздражения глаз EyeIRR-IS: геномный подход, примененный к модели РЧРЭ (Cottrez et al., 2021);
- акромолекулярный метод испытания *in vitro* (метод испытания 2), аналогичный методу испытания 1, описанному в Руководстве по проведению испытаний 496 ОЭСР (Choksi et al., 2020);
- анализ метаболической активности: испытание *in vitro*, состоящее в измерении изменений скорости метаболизма в монослое клеток L929, обработанных исследуемым материалом (Harbell et al., 1999; EURL ECVAM, 2004a; Hartung et al., 2010; Nash et al., 2014);
- испытание с использованием хориоаллантоической мембраны куриных эмбрионов (HET-CAM): органотипическое исследование, в котором васкуляризованная мембрана оплодотворенных куриных яиц используется для оценки способности исследуемого материала вызывать сосудистые изменения (Spielmann et al., 1993); Balls et al., 1995; Spielmann et al., 1996; Brantom et al., 1997; ICCVAM, 2007; ICCVAM, 2010);
- васкулярное исследование хориоаллантоической мембраны куриных эмбрионов (CAMVA): органотипическое исследование, в котором васкуляризованная мембрана оплодотворенных куриных яиц используется для оценки способности исследуемого материала вызывать сосудистые изменения (Bagley et al., 1994; Brantom et al., 1997; Bagley et al., 1999; Donahue et al., 2011);
- анализ высвобождения красителя нейтрального красного (NRR): анализ *in vitro*, который позволяет количественно оценить способность вещества вызывать повреждение клеточных мембран в монослое нормальных эпидермальных кератиноцитов человека

(NHEK) (Reader et al. 1989); Reader et al., 1990; Zuang, 2001; EURL ECVAM, 2004b; Settivari et al., 2016); и

- испытание с использованием изолированного глаза кролика (ИГКр), аналогичный испытанию, предусмотренному Руководством по проведению испытаний 438 ОЭСР, но с использованием изолированных глаз кролика вместо изолированных глаз курицы (Burton et al., 1981); Whittle et al. 1992; Balls et al., 1995; Brantom et al., 1997; ICCVAM, 2007; ICCVAM, 2010).

3.3.5.3.6 *Указания относительно использования других имеющихся данных о воздействии на кожу или глаза животных для классификации по признаку серьезного повреждения глаз или раздражения глаз*

3.3.5.3.6.1 Доступность других данных об исследованиях на животных на предмет серьезного повреждения глаз/раздражения глаз может быть ограничена, поскольку испытания с использованием глаз в качестве пути воздействия на организм обычно не проводятся. Исключением могут быть ретроспективные данные, полученные при проведении испытаний на глазах с малым объемом испытуемого вещества (ИГМО), которые могут использоваться при оценке весомости доказательств. ИГМО является модификацией стандартного метода испытаний, предусмотренного Руководством по проведению испытаний 405 ОЭСР.

3.3.5.3.6.2 Существующие данные ИГМО могут рассматриваться на предмет использования для целей классификации и маркировки опасности, но должны пройти тщательную оценку. Различия между ИГМО и испытанием в Руководстве по проведению испытаний 405 ОЭСР таковы, что использование данных ИГМО может привести к занижению классификации (или отсутствию классификации) по сравнению с классификацией на основе данных, полученных в результате стандартного испытания *in vivo* (Руководство по проведению испытаний 405 ОЭСР). Таким образом, положительные результаты ИГМО могут самостоятельно служить мотивом для постановки вопроса об отнесении к классу опасности 1, однако для присвоения класса опасности 2 или решения об отсутствии классификации данные этого испытания не являются однозначными (ЕСНА, 2017). Вместе с тем эти данные могут использоваться при общей оценке весомости доказательств. Следует отметить, что область применения ИГМО ограничена бытовыми моющими и чистящими средствами и их основными ингредиентами (поверхностно-активными веществами) (ESAC, 2009).

3.3.5.3.6.3 Последствия для глаз могут наблюдаться в ингаляционных исследованиях с использованием высоких или повторных доз при воздействии на все тело. Однако балльная оценка по критериям Дрейза не выполняется, а продолжительность периода наблюдения может составлять менее 21 дня. Кроме того, последствия для глаз, вероятно, будут зависеть от концентрации вещества/смеси и продолжительности воздействия. Поскольку критериев минимальной концентрации и продолжительности не существует, отсутствие последствий для глаз или раздражения глаз не может служить убедительным доказательством отсутствия серьезного повреждения глаз. Наличие необратимого воздействия на глаза должно учитываться при оценке весомости доказательств.

3.3.5.3.7 *Указания по использованию значений pH и резервной кислотности/щелочности для классификации по признаку серьезного повреждения глаз*

3.3.5.3.7.1 Такие методы определения значения pH, как метод, представленный в Руководстве по проведению испытаний 122 ОЭСР, и метод, описанный Young et al. (1988), различаются по концентрации

вещества или смеси, для которых определяется рН, и включают значения 1 %, 10 % и 100 %. Эти методы отличаются также способом определения резервной кислотности/щелочности, а именно до рН 7 как для кислот, так и для оснований (Руководство по проведению испытаний 122 ОЭСР) либо до рН 4 для кислот и рН 10 для оснований (Young et al., 1988). Кроме того, между Руководством по проведению испытаний 122 ОЭСР и Young et al. (1988) существуют различия в единицах измерения, используемых для выражения резервной кислотности/щелочности.

3.3.5.3.7.2 Критерии определения веществ и смесей, требующих отнесения к классу опасности 1, на основе значения рН и резервной кислотности/щелочности, были разработаны применительно к воздействию на кожу (Young et al., 1988), и те же критерии применяются в отношении воздействия на глаза. Эти критерии были разработаны с использованием сочетания значений рН и резервной кислотности/щелочности, которые были определены особым образом (Young et al., 1988). Таким образом эти критерии могут быть непригодны для непосредственного применения, если для измерения рН и резервной кислотности/щелочности используются другие исследуемые концентрации или методы испытания. Кроме того, калибровка и утверждение этих критериев основывались на ограниченном наборе данных о воздействии на кожу. Таким образом, прогностическая ценность сочетания значений рН и резервной кислотности/щелочности для отнесения к классу опасности 1 по воздействию на глаза ограничена, особенно для веществ и смесей с крайним значением рН, но незначительной резервной кислотностью/щелочностью. Критерии, разработанные Young et al. (1988) для отнесения к классу опасности 1, могут использоваться в качестве отправной точки для определения того, характеризуется ли вещество или смесь значительной или незначительной резервной кислотностью/щелочностью. Компетентный орган может принять решение о том, какие критерии значительной остаточной кислотности/щелочности могут быть применены.

\* *Библиография:*

*Alépée, N., E. Adriaens, T. Abo, D. Bagley, B. Desprez, J. Hibatallah, K. Mewes, U. Pfannenbecker, Á. Sala, A.R. Van Rompay, S. Verstraelen, and P. McNamee. 2019a. Development of a defined approach for eye irritation or serious eye damage for liquids, neat and in dilution, based on Cosmetics Europe analysis of in vitro STE and BCOP test methods. Toxicol. In Vitro, 57: 154-163. Doi: 10.1016/j.tiv.2019.02.019.*

*Alépée, N., E. Adriaens, T. Abo, D. Bagley, B. Desprez, J. Hibatallah, K. Mewes, U. Pfannenbecker, Á. Sala, A.R. Van Rompay, S. Verstraelen, and P. McNamee. 2019b. Development of a defined approach for eye irritation or serious eye damage for neat liquids based on Cosmetics Europe analysis of in vitro RhCE and BCOP test methods. Toxicol. In Vitro, 59: 100-114. Doi: 10.1016/j.tiv.2019.04.011.*

*Alépée, N., V. Leblanc, M.H. Grandidier, S. Teluob, V. Tagliati, E. Adriaens, and V. Michaut. 2020. Development of the SkinEthic HCE Time-to-Toxicity test method for identifying liquid chemicals not requiring classification and labelling and liquids inducing serious eye damage and eye irritation. Toxicol. In Vitro, 69: 104960. Doi: 10.1016/j.tiv.2020.104960.*

*Bagley, D.M., D. Waters, and B.M. Kong. 1994. Development of a 10-day chorioallantoic membrane vascular assay as an alternative to the Draize rabbit eye irritation test. Food Chem. Toxicol., 32(12): 1155-1160. Doi: 10.1016/0278-6915(94)90131-7.*

- Bagley, D.M., D. Cerven, and J. Harbell. 1999. Assessment of the chorioallantoic membrane vascular assay (CAMVA) in the COLIPA in vitro eye irritation validation study. *Toxicol. In Vitro*, 13(2): 285-293. Doi: 10.1016/s0887-2333(98)00089-7.
- Balls, M., P.A. Botham, L.H. Bruner, and H. Spielmann. 1995. The EC/HO international validation study on alternatives to the draize eye irritation test. *Toxicol. In Vitro*, 9(6): 871-929. Doi: 10.1016/0887-2333(95)00092-5.
- Brantom, P.G., L.H. Bruner, M. Chamberlain, O. De Silva, J. Dupuis, L.K. Earl, D.P. Lovell, W.J. Pape, M. Uttley, D.M. Bagley, F.W. Baker, M. Bracher, P. Courtellemont, L. Declercq, S. Freeman, W. Steiling, A.P. Walker, G.J. Carr, N. Dami, G. Thomas, J. Harbell, P.A. Jones, U. Pfannenbecker, J.A. Southee, M. Tchong, H. Argembeaux, D. Castelli, R. Clothier, D.J. Esdaile, H. Itigaki, K. Jung, Y. Kasai, H. Kojima, U. Kristen, M. Larnicol, R.W. Lewis, K. Marenus, O. Moreno, A. Peterson, E.S. Rasmussen, C. Robles, and M. Stern. 1997. A summary report of the COLIPA international validation study on alternatives to the draize rabbit eye irritation test. *Toxicol. In Vitro*, 11: 141-179. Doi:10.1016/S0887-2333(96)00069-0.
- Burton, A.B., M. York, and R.S. Lawrence. 1981. The in vitro assessment of severe eye irritants. *Food Cosmet. Toxicol.*, 19(4): 471-480. Doi: 10.1016/0015-6264(81)90452-1.
- Choksi, N., S. Lebrun, M. Nguyen, A. Daniel, G. DeGeorge, J. Willoughby, A. Layton, D. Lowther, J. Merrill, J. Matheson, J. Barroso, K. Yozzo, W. Casey, and D. Allen. 2020. Validation of the OptiSafe™ eye irritation test. *Cutan. Ocul. Toxicol.*, 39(3): 180-192. Doi: 10.1080/15569527.2020.1787431.
- Cottrez, F., V. Leblanc, E. Boitel, H. Groux, and N. Alépée. 2021. The EyeIRR-IS assay: Development and evaluation of an in vitro assay to measure the eye irritation sub-categorization of liquid chemicals. *Toxicol. In Vitro*, 71: 105072. Doi: 10.1016/j.tiv.2020.105072.
- Donahue, D.A., L.E. Kaufman, J. Avalos, F.A. Simion, and D.R. Cerven. 2011. Survey of ocular irritation predictive capacity using Chorioallantoic Membrane Vascular Assay (CAMVA) and Bovine Corneal Opacity and Permeability (BCOP) test historical data for 319 personal care products over fourteen years. *Toxicol. In Vitro*, 25(2): 563-572. Doi: 10.1016/j.tiv.2010.12.003.
- ECHA. 2017. *Guidance on the Application of the CLP Criteria. Version 5.0. Reference ECHA-17-G-21-EN.* Doi: 10.2823/124801. URL: <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-clp>.
- ESAC. 2019. *Statement on the use of existing low volume eye test (LVET) data for weight of evidence decisions on classification and labelling of cleaning products and their main ingredients. Statement of the ECVAM Scientific Advisory Committee (ESAC) of 9<sup>th</sup> July 2009.* URL: [https://ec.europa.eu/jrc/sites/jrcsh/files/esac31\\_lvvet\\_20090922.pdf](https://ec.europa.eu/jrc/sites/jrcsh/files/esac31_lvvet_20090922.pdf).
- EURL ECAM. 2004a. *Tracking System for Alternative Methods Towards Regulatory Acceptance (TSAR). Method TM2004-01. The cytosensor microphysiometer toxicity test.* URL: <https://tsar.jrc.ec.europa.eu/test-method/tm2004-01>.
- EURL ECAM. 2004b. *Tracking System for Alternative Methods Towards Regulatory Acceptance (TSAR). Method TM2004-03. Neutral Red Release Assay.* URL: <https://tsar.jrc.ec.europa.eu/test-method/tm2004-03>.
- Frentz, M., M. Goss, M. Reim, and N.F. Schrage. 2008. Repeated exposure to benzalkonium chloride in the Ex Vivo Eye Irritation Test (EVEIT): observation of isolated corneal damage and healing. *Altern. Lab. Anim.*, 36(1): 25-32. Doi: 10.1177/026119290803600105.

Harbell, J.W., R. Osborne, G.J. Carr, and A. Peterson. 1999. Assessment of the Cytosensor Microphysiometer Assay in the COLIPA In Vitro Eye Irritation Validation Study. *Toxicol. In Vitro*, 13(2): 313-323. Doi: 10.1016/s0887-2333(98)00090-3.

Hartung, T., L. Bruner, R. Curren, C. Eskes, A. Goldberg, P. McNamee, L. Scott, and V. Zuang. 2010. First alternative method validated by a retrospective weight of evidence approach to replace the Draize eye test for the identification of non-irritant substances for a defined applicability domain. *ALTEX*, 27(1): 43-51. Doi: 10.14573/altex.2010.1.43.

ICCVAM. 2007. ICCVAM test method evaluation report: in vitro ocular toxicity test methods for identifying ocular severe irritants and corrosives. NIH Publication No. 07-4517. National institute of environmental health sciences, research Triangle Park, North Carolina, USA.

ICCVAM. 2010. ICCVAM test method evaluation report: current validation status of in vitro test methods proposed for identifying eye injury hazard potential of chemicals and products. NIH Publication No. 10-7553. National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, North Carolina, USA.

Kandarova, H., S. Letasiova, E. Adriaens, R. Guest, J.A. Willoughby Sr., A. Drzewiecka, K. Gruszka, N. Alépée, S. Verstraelen, and A.R. Van Rompay. 2018. CON4EI: Consortium for in vitro Eye Irritation testing strategy - EpiOcular™ time-to-toxicity (EpiOcular ET-50) protocols for hazard identification and labelling of eye irritating chemicals. *Toxicol. In Vitro*, 49: 34-52. Doi: 10.1016/j.tiv.2017.08.019.

Nash, J.R., G. Mun, H.A. Raabe, and R. Curren. 2014. Using the cytosensor microphysiometer to assess ocular toxicity. *Curr. Protoc. Toxicol.* 61: 1.13.1-11. Doi: 10.1002/0471140856.tx0113s61.

Piehl, M., A. Gilotti, A. Donovan, G. DeGeorge, and D. Cerven. 2010. Novel cultured porcine corneal irritancy assay with reversibility endpoint. *Toxicol. In Vitro* 24: 231-239. Doi:10.1016/j.tiv.2009.08.033.

Piehl, M., M. Carathers, R. Soda, D. Cerven, and G. DeGeorge. 2011. Porcine corneal ocular reversibility assay (PorCORA) predicts ocular damage and recovery for global regulatory agency hazard categories. *Toxicol. In Vitro*, 25: 1912-1918. Doi:10.1016/j.tiv.2011.06.008.

Reader, S.J., V. Blackwell, R. O'Hara, R.H. Clothier, G. Griffin, and M. Balls. 1989. A vital dye release method for assessing the short-term cytotoxic effects of chemicals and formulations. *Altern. Lab. Anim.*, 17: 28-33. Doi: 10.1177/026119298901700106.

Reader, S.J., V. Blackwell, R. O'Hara, R.H. Clothier, G. Griffin, and M. Balls. 1990. Neutral red release from pre-loaded cells as an in vitro approach to testing for eye irritancy potential. *Toxicol. In Vitro*, 4(4-5): 264-266. Doi: 10.1016/0887-2333(90)90060-7.

Settivari, R.S., R.A. Amado, M. Corvaro, N.R. Visconti, L. Kan, E.W. Carney, D.R. Boverhof, and S.C. Gehen. 2016. Tiered application of the neutral red release and EpiOcular™ assays for evaluating the eye irritation potential of agrochemical formulations. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 81: 407-420. Doi: 10.1016/j.yrtph.2016.09.028.

Spielmann, H., S. Kalweit, M. Liebsch, T. Wirnsberger, I. Gerner, E. Bertram-Neis, K. Krauser, R. Kreiling, H.G. Miltenburger, W. Pape, and W. Steiling. 1993. Validation study of alternatives to the Draize eye irritation test in Germany: Cytotoxicity testing and HET-CAM test with 136 industrial chemicals. *Toxicol. In Vitro*, 7(4): 505-510. Doi: 10.1016/0887-2333(93)90055-a.

Spielmann, H., M. Liebsch, S. Kalweit, F. Moldenhauer, T. Wirnsberger, H.-G. Holzhütter, B. Schneider, S. Glaser, I. Gerner, W.J.W. Pape, R. Kreiling, K. Krauser, H.G. Miltenburger, W. Steiling, N.P. Luepke, N. Müller, H. Kreuzer, P. Mürmann, J. Spengler, E. Bertram-Neis, B. Siegemund, and F.J. Wiebel. 1996. Results of a validation study in Germany on two in vitro alternatives to the Draize eye irritation test, HET-CAM test and the 3T3 NRU cytotoxicity test. *Altern. Lab. Anim.*, 24: 741-858.

Spöler, F., M. Först, H. Kurz, M. Frentz, and N.F. Schrage. 2007. Dynamic analysis of chemical eye burns using high-resolution optical coherence tomography. *J. Biomed. Opt.*, 12: 041203. Doi:10.1117/1.2768018.

Spöler, F., O. Kray, S. Kray, C. Panfil, and N.F. Schrage. 2015. The Ex Vivo Eye Irritation Test as an alternative test method for serious eye damage/eye irritation. *Altern. Lab. Anim.*, 43(3): 163-179. Doi: 10.1177/026119291504300306.

Whittle, E., D. Basketter, M. York, L. Kelly, T. Hall, J. McCall, P. Botham, D. Esdaile, and J. Gardner. 1992. Findings of an interlaboratory trial of the enucleated eye method as an alternative eye irritation test. *Toxicol. Mech. Methods.*, 2: 30-41.

Young, J.R., M.J. How, A.P. Walker, and W.M. Worth. 1988. Classification as corrosive or irritant to skin of preparations containing acidic or alkaline substances, without testing on animals. *Toxicol. In Vitro*, 2(1): 19-26. Doi: 10.1016/0887-2333(88)90032-x.

Zuang, V. 2001. The neutral red release assay: a review. *Altern. Lab. Anim.*, 29(5): 575-599. Doi: 10.1177/026119290102900513.

## Глава 3.4

3.4.2.1.1.3 Заменить «подхода, учитывающего вес фактических свидетельств» на «оценки весомости доказательств» и «подхода, учитывающего вес фактического воздействия» на «оценки весомости доказательств».

3.4.2.2.1.2 Заменить «3.4.2.2.1.3» на «3.4.2.2.2–3.4.2.2.6».

3.4.2.2.1.3 Заменить следующим:

«3.4.2.2.1.3 Для классификации кожных сенсibilizаторов собирают всю доступную соответствующую информацию и оценивают ее качество с точки зрения адекватности и надежности. Классификация должна основываться на взаимоприемлемых данных/результатах, полученных с использованием методов и/или установленных подходов, подтвержденных в соответствии с международными процедурами. К ним относятся как руководства ОЭСР, так и эквивалентные методы/установленные подходы (см. пункт 1.3.2.4.3). В пунктах 3.4.2.2.2–3.4.2.2.6 содержатся критерии классификации для различных видов информации, которые могут быть доступны».

Таблица 3.4.2 Исключить.

3.4.2.2.1.4 и 3.4.2.2.1.5 Включить следующие два новых пункта:

«3.4.2.2.1.4 Поэтапный подход (см. пункт 3.4.2.2.7) упорядочивает имеющуюся информацию о кожной сенсibilизации по уровням/этапам и обеспечивает структурированное и последовательное принятие решений. Классификация осуществляется сразу же, если информация последовательно удовлетворяет установленным критериям. Вместе с тем, если имеющаяся информация дает непоследовательные и/или противоречивые результаты в рамках одного этапа, то классификация вещества или смеси производится на основе весомости доказательств в рамках этого этапа. В некоторых случаях, если информация по разным

этапам дает непоследовательные и/или противоречивые результаты (см. пункт 3.4.2.2.7.7) или если данных по отдельности недостаточно для вынесения заключения о классификации, используется общая оценка весомости доказательств (см. пункты 1.3.2.4.9 и 3.4.2.2.7.6).

3.4.2.2.1.5 Указания по толкованию критериев и ссылки на соответствующие руководящие документы содержатся в подразделе 3.4.5.3».

3.4.2.2.2 Изменить заголовок следующим образом: *«Классификация, основанная на основе данных о воздействии на организм человека (этап 1 на рис. 3.4.1)»*.

3.4.2.2.2.1 (новый) Включить следующий новый пункт и изменить нумерацию последующих пунктов соответствующим образом:

«3.4.2.2.2.1 Вещество классифицируют как кожный сенсibilизатор класса опасности 1, если существует свидетельство того, что у значительного числа людей это вещество может привести к сенсibilизации при контакте с кожей».

3.4.2.2.2.2 (бывший пункт 3.4.2.2.2.1) Изменить начало пункта следующим образом:

«Вещества, характеризующиеся высокой частотой реакции у людей, можно считать способными вызывать значительную сенсibilизацию и относить к подклассу опасности 1A. Во внимание может приниматься также серьезность реакции. Свидетельства воздействия на организм человека для целей подкласса опасности 1A могут включать:».

3.4.2.2.2.3 (бывший пункт 3.4.2.2.2.2) Изменить начало пункта следующим образом:

«Вещества, характеризующиеся низкой-умеренной частотой реакции у людей, можно считать способными вызывать сенсibilизацию и относить к подклассу опасности 1B. Во внимание может приниматься также серьезность реакции. Свидетельства воздействия на организм человека для целей подкласса опасности 1B могут включать:».

3.4.2.2.3 Изменить заголовок следующим образом: *«Классификация, основанная на данных стандартных испытаний на животных (этап 1 на рис. 3.4.1)»*.

3.4.2.2.3.1 Изменить пункт и включить новую таблицу 3.4.2 следующего содержания:

«3.4.2.2.3.1 Вещество классифицируют как кожный сенсibilизатор, если имеются положительные результаты соответствующего испытания на животных. Для категории 1, когда используется метод испытания адьювантного типа на сенсibilизацию кожи, положительным результатом считается реакция у не менее 30 % животных. Для метода испытания неадьювантного типа на морских свинках положительной считается реакция по крайней мере у 15 % животных. Для класса опасности 1 индекс стимуляции, равный трем или более, считается положительным результатом при радиоизотопном анализе реакции локальных лимфатических узлов (LLNA). Для нерадиоактивных модификаций LLNA положительными результатами считаются индекс стимуляции 1,8 или более в случае модифицированного испытания LLNA: DA, 1,6 или более — в случае LLNA: BrdU-ELISA и 2,7 или более — в случае LLNA: BrdU-FCM. Методы испытания на сенсibilизацию кожи описаны в Руководстве 406 ОЭСР (максимизационное испытание на морских свинках и испытание на морских свинках по методу Бюлера) и руководствах 429/442A/442B (анализ реакции локальных лимфатических узлов). Могут использоваться другие методы при условии, что они хорошо проверены и научно обоснованы. Тест отека уха мыши (ТОУМ) представляется надежным отсеивающим испытанием для определения сенсibilизаторов



от умеренных до сильных и может использоваться в качестве первого этапа при оценке способности вызывать сенсibilизацию кожи.

**Таблица 3.4.2: Результаты испытаний на животных для класса опасности 1**

Испытание	Критерии
Анализ реакции локальных лимфатических узлов	ИС $\geq 3$
Анализ реакции локальных лимфатических узлов LLNA: DA	ИС $\geq 1,8$
Анализ реакции локальных лимфатических узлов LLNA: BrdU-ELISA	ИС $\geq 1,6$
Анализ реакции локальных лимфатических узлов LLNA: BrdU-FCM	ИС $\geq 2,7$
Адьювантный метод испытания на морских свинках	$\geq 30$ % реагирующих при любой интрадермальной индукционной дозе
Неадьювантный метод испытания на морских свинках	$\geq 15$ % реагирующих при любой локальной индукционной дозе

».

3.4.2.2.3.2 Изменить следующим образом (нынешняя таблица 3.4.3 остается без изменений):

«3.4.2.2.3.2 Вещества, характеризующиеся сильным воздействием на организм животных, можно считать способными вызывать значительную сенсibilизацию у человека и относить к подклассу опасности 1A. Во внимание может приниматься также серьезность реакции. Результаты испытаний на животных для подкласса опасности 1A могут включать данные со значениями, указанными ниже в таблице 3.4.3:».

Примечание к таблице 3.4.3 Добавить под нынешней таблицей 3.4.3 следующее новое примечание:

*«Примечание: Для LLNA: BrdU-ELISA критерии отнесения к подклассам опасности (1A: значение ЭП  $1,6 \leq 6$  %, 1B: значение ЭП  $1,6 > 6$  %, Maeda and Takeyoshi, 2019; Kobayashi et al., 2020) были предложены и одобрены ОЭСР, однако на международном уровне никаких критериев отнесения к подклассам опасности согласовано еще не было. Проверенные критерии отнесения к подклассам опасности все же могут приниматься некоторыми компетентными органами. Компетентный орган может принять решение о том, какие критерии отнесения к подклассам опасности, если таковые существуют, следует использовать для этих методов испытаний.*

*Что касается LLNA: DA и LLNA: BrdU-FCM, то в настоящее время подтвержденных и согласованных на международном уровне критериев для отнесения кожных сенсibilизаторов к подклассам опасности не существует. Таким образом, эти методы испытаний могут использоваться только для вынесения заключения об отнесении к классу опасности 1 или об отсутствии классификации.*

3.4.2.2.3.3 Изменить следующим образом (нынешняя таблица 3.4.4 остается без изменений):

«3.4.2.2.3.3 Вещества, характеризующиеся слабым — умеренным воздействием на организм животных, можно считать способными вызывать значительную сенсibilизацию у человека и относить к подклассу опасности 1B. Во внимание может приниматься также серьезность реакции. Результаты испытаний на животных для подкласса опасности 1B могут включать данные со значениями, указанными ниже в таблице 3.4.4 ниже:».

Примечание к таблице 3.4.4      Добавить под нынешней таблицей 3.4.4 следующее новое примечание:

*«Примечание: Для LLNA: BrdU-ELISA критерии отнесения к подклассам опасности (1A: значение ЭП 1,6 ≤ 6 %, 1B: значение ЭП 1,6 > 6 %, Maeda and Takeyoshi, 2019; Kobayashi et al., 2020) были предложены и одобрены ОЭСР, однако на международном уровне никаких критериев отнесения к подклассам опасности согласовано еще не было. Проверенные критерии отнесения к подклассам опасности все же могут приниматься некоторыми компетентными органами. Компетентный орган может принять решение о том, какие критерии отнесения к подклассам опасности, если таковые существуют, следует использовать для этих методов испытаний.*

*Что касается LLNA: DA и LLNA: BrdU-FCM, то в настоящее время подтвержденных и согласованных на международном уровне критериев для отнесения кожных сенсibilizаторов к подклассам опасности не существует. Таким образом, эти методы испытаний могут использоваться только для вынесения заключения об отнесении к классу опасности 1 или об отсутствии классификации».*

3.4.2.2.4      Заменить пункт 3.4.2.2.4 (заголовок) и пункты 3.4.2.2.4.1–3.4.2.2.4.3 (включая соответствующие новые сноски 3 и 4) следующим текстом:

*«3.4.2.2.4      Классификация, основанная на установленных подходах (этап 1 или этап 2 на рис. 3.4.1)*

3.4.2.2.4.1      Установленные подходы состоят из основанной на правилах комбинации данных, полученных из заранее определенного набора различных источников информации (например, методы *in chemico*, методы *in vitro*, физико-химические свойства, не связанные с испытаниями методы). Следует признать, что большая часть отдельных методов без использования животных не способна полностью заменить методы *in vivo* для большинства конечных точек, используемых в целях регулирования. Таким образом, установленные подходы могут служить полезными стратегиями объединения данных для классификации веществ и смесей. Результаты, полученные с помощью установленного подхода, подтвержденного в соответствии с международными процедурами, такими как руководство 497 ОЭСР или эквивалентный подход, являются убедительными для классификации по признаку сенсibilизации кожи, если критерии этого установленного подхода выполняются (см. таблицу 3.4.7)<sup>3</sup>. Данные, полученные на основе установленного подхода, могут использоваться для классификации только в том случае, если исследуемое вещество относится к области применения используемого установленного подхода. Следует также принимать во внимание дополнительные ограничения, описанные в опубликованных научных трудах.

3.4.2.2.4.2      В тех случаях, когда результатам применения установленных подходов присваивается тот или иной уровень доверия, как например в рамках руководства 497 ОЭСР, то результат применения установленного подхода с низким уровнем доверия по этапу 1 является неоднозначным и поэтому не может самостоятельно использоваться для целей классификации, но может рассматриваться в сочетании с другими данными по этапу 2.

3.4.2.2.4.3      Отдельные доказательства, используемые в рамках установленного подхода, не должны также использоваться вне этого установленного подхода.

3.4.2.2.5 *Классификация, основанная на данных in chemico/in vitro (этап 1 или этап 2 на рис. 3.4.1)*

3.4.2.2.5.1 Существующие в настоящее время методы in chemico/in vitro основаны на конкретных биологических механизмах, приводящих к сенсibilизации кожи, как это описано, например, в документе ОЭСР “Путь неблагоприятного исхода для сенсibilизации кожи” (см. OECD (2014)). Отдельные методы испытаний, которые подтверждены в соответствии с международными процедурами и приняты в качестве самостоятельных, могут использоваться для вынесения заключения о классификации на этапе 1. Компетентный орган может принимать решение, использовать ли метод, описанный в добавлении III к Руководству по проведению испытаний 442С ОЭСР, в качестве самостоятельного метода для разграничения продукции, относимой к подклассу опасности 1А, и продукции, которая не относится к подклассу 1А (см. пункт 3.4.5.3.5).

3.4.2.2.5.2 Другие несамостоятельные методы in chemico/in vitro, подтвержденные в соответствии с международными процедурами, такие как методы, предусмотренные руководствами по проведению испытаний ОЭСР 442С (приложения I и II), 442D и 442E, принимаются в качестве источника вспомогательных доказательств и должны использоваться на этапе 1 только в сочетании с другими типами данных в рамках установленных подходов. Использование этих методов на этапе 2 описано в пункте 3.4.2.2.7.5.

3.4.2.2.5.3 Другие подтвержденные методы испытаний in chemico/in vitro, принятые некоторыми компетентными органами, описываются в пункте 3.4.5.3.6.2<sup>4</sup>. Компетентный орган может принять решение о том, какие критерии классификации, если таковые существуют, следует применять для этих методов испытаний для принятия окончательного решения по классификации.

3.4.2.2.5.4 Данные, полученные в ходе испытаний in chemico/in vitro, могут использоваться для классификации только в том случае, если исследуемое вещество относится к области применения используемого(ых) метода(ов) испытания. Следует также принимать во внимание дополнительные ограничения, описанные в опубликованных научных трудах.

3.4.2.2.6 *Классификация, основанная на не связанных с испытаниями методах (этап 2 на рис. 3.4.1)*

3.4.2.2.6.1 Классификация, включая заключение об отсутствии классификации, может основываться на не связанных с испытаниями методах с должным учетом надежности и применимости в каждом конкретном случае. Такие не связанные с испытаниями методы включают компьютерные модели, предсказывающие качественные зависимости “структура–активность” (структурные признаки, ЗСА), количественные зависимости “структура–активность” (КЗСА), компьютерные экспертные системы и метод структурных аналогов с использованием аналогового и категориального подходов.

3.4.2.2.6.2 Метод структурных аналогов с использованием аналогового и категориального подходов требует достаточно надежных данных испытаний по аналогичному(ым) веществу(ам) и обоснования сходства исследованного(ых) вещества (веществ) с веществом, подлежащим классификации. В тех случаях, когда использование подхода на основе структурных аналогов обосновано адекватным образом, такой подход, как правило, имеет больший вес, чем (К)ЗСА.

3.4.2.2.6.3 Классификация на основе (К)ЗСА требует достаточных данных и подтверждения возможности использования такой модели. Достоверность компьютерных моделей и прогнозов должна оцениваться с использованием международно признанных принципов подтверждения (К)ЗСА. Что касается надежности, то отсутствие предупреждающих признаков в ЗСА или экспертной системе не является достаточным доказательством отсутствия необходимости в классификации.

3.4.2.2.6.4 Для вынесения заключения об отсутствии классификации на основе методов структурных аналогов и (К)ЗСА надлежит хорошо обосновать адекватность и надежность научных доводов, что как правило требует наличия многочисленных веществ, обнаруживающих значительное структурное и физическое (с точки зрения токсикокинетики) сходство с классифицируемым веществом, по которым получен отрицательный результат, а также явного отсутствия веществ со значительным структурным и физическим сходством с классифицируемым веществом, по которым был бы получен положительный результат.

3.4.2.2.7 *Классификация с использованием поэтапного подхода (рис. 3.4.1)*

3.4.2.2.7.1 В соответствующих случаях (рис. 3.4.1) следует рассмотреть вопрос о применении поэтапного подхода к оценке информации, признавая при этом, что не все этапы или информация, относящаяся к тому или иному этапу, могут быть пригодными. Вместе с тем всю имеющуюся подходящую информацию достаточного качества необходимо проверять на согласованность с точки зрения итоговой классификации.

3.4.2.2.7.2 Этап 1 — классификация на основе данных о воздействии на организм человека, данных стандартных испытаний на животных, установленных подходов или самостоятельных методов *in chemico/in vitro*.

Для классификации вещества доказательства на этапе 1 могут включать данные из любой или всех нижеследующих групп доказательств. Если информация, полученная на основе данных в рамках этапа 1, является непоследовательной и/или противоречивой, то вывод делают исходя из общей оценки весомости доказательств:

- a) экспериментальные исследования на людях (например, прогностические аппликационные пробы, HRIPT, HMT (см. пункт 1.3.2.4.7, критерии в пункте 3.4.2.2.2.2 a) и пункт 3.4.2.2.2.3 a) и указания в пункте 3.4.5.3.2);
- b) эпидемиологические исследования (например, исследования “случай–контроль”, проспективные исследования) по оценке аллергического контактного дерматита (см. пункт 1.3.2.4.7, критерии в подпунктах 3.4.2.2.2.2 b) и c) и 3.4.2.2.2.3 b) и c) и указания в пункте 3.4.5.3.2);
- c) хорошо документированные случаи аллергического контактного дерматита (см. критерии в подпунктах 3.4.2.2.2.2 b) и 3.4.2.2.2.3 b) и указания в пункте 3.4.5.3.2);
- d) соответствующие исследования на животных (см. критерии в пункте 3.4.2.2.3 и указания в пункте 3.4.5.3.3);
- e) установленные подходы, подтвержденные в соответствии с международными процедурами (см. пункт 3.4.2.2.4, указания в пункте 3.4.5.3.4 и таблицу 3.4.7);

- f) самостоятельные методы *in chemico/in vitro*, подтвержденные в соответствии с международными процедурами (см. пункт 3.4.2.2.5, указания в пункте 3.4.5.3.5 и таблицу 3.4.8).

3.4.2.2.7.3 Этап 2 — классификация на основе неоднозначных данных этапа 1, несамостоятельных методов *in chemico/in vitro* или не связанных с испытаниями методов.

В случае если окончательное заключение о классификации, включая отнесение к подклассам опасности, если это требуется компетентным органом, не может быть получено на этапе 1, надлежит рассмотреть дополнительные группы доказательств в рамках оценки весомости доказательств на этапе 2. Они могут включать:

- a) данные, полученные несамостоятельными методами *in chemico/in vitro* (см. пункты 3.4.2.2.5 и 3.4.5.3.5);
- b) данные, полученные не связанными с испытаниями методами (см. пункт 3.4.2.2.6).

3.4.2.2.7.4 Данные, полученные несамостоятельными методами *in chemico/in vitro* и не связанными с испытаниями методами, не должны рассматриваться на этом этапе, если они уже используются в рамках установленного подхода согласно пункту 3.4.2.2.7.2.

3.4.2.2.7.5 Отдельные несамостоятельные методы *in chemico/in vitro*, подтвержденные в соответствии с международными процедурами, и не связанные с испытаниями методы (включая метод структурных аналогов) могут применяться при оценке весомости доказательств вместе с неоднозначными данными по этапу 1 и должны использоваться на этом втором этапе, поскольку они, как правило, не могут быть применены в качестве самостоятельных (за исключением качественных методов структурных аналогов). Однако компетентный орган может решить, что положительный результат по одному из этих несамостоятельных методов *in chemico/in vitro* может использоваться сам по себе для присвоения класса опасности 1 (см. таблицу 3.4.8).

3.4.2.2.7.6 Этап 3 — классификация на основе общей оценки весомости доказательств, включая дополнительные показатели

В случае если окончательное заключение о классификации, включая отнесение к подклассам опасности, если это требуется компетентным органом, не может быть сделано на предыдущих этапах, надлежит использовать общую оценку весомости доказательств с использованием экспертного суждения, которая может включать сочетание двух или более показателей сенсibilизации кожи, перечисленных ниже:

- a) отдельные случаи аллергического контактного дерматита;
- b) недостаточно надежные эпидемиологические исследования, например, в которых не полностью исключаются с достаточной уверенностью случайные факторы, системные ошибки или искажающие факторы;
- c) данные испытаний на животных, проводившихся в соответствии с действующими руководящими принципами, которые не отвечают требованиям для положительного результата, описанным в пункте 3.4.2.2.3, однако которые достаточно близки к предельным значениям, чтобы рассматриваться в качестве существенных;
- d) данные, полученные в результате применения нестандартных методов.

3.4.2.2.7.7 Если информация по различным этапам является непоследовательной и/или противоречивой для целей итоговой классификации, то, как правило, больший вес имеет информация достаточного качества, относящаяся к более высокому, нежели более низкому этапу. Однако, если на основе информации более низкого этапа делается вывод об отнесении к более высокому классу опасности, нежели на основе информации более высокого этапа, и существует обеспокоенность по поводу неправильности классификации, то класс опасности определяют на основе общей оценки весомости доказательств (т. е. на этапе 3). Например, ознакомившись по мере необходимости с указаниями, содержащимися в пункте 3.4.5.3, специалисты по классификации, у которых обеспокоенность вызывает отрицательный результат по сенсibilизации кожи в испытании по методу Бюлера при наличии явного положительного результата в исследованиях на людях с использованием весьма сходных веществ (метод структурных аналогов), будут руководствоваться общей оценкой весомости доказательств».

3.4.2.2.4.4 Нынешний пункт 3.4.2.2.4.4 «Иммунологическая контактная крапивница» становится новым разделом 3.4.2.2.8. Изменить нумерацию двух подпунктов под этим заголовком следующим образом:

3.4.2.2.8.1 «Вещества, отвечающие критериям для...».

3.4.2.2.8.2 «Не существует признанной модели для животных...».

Сноски 3 и 4 Добавить следующие новые сноски 3 и 4 внизу страницы для пунктов 3.4.2.2.4.1 (сноска 3) и 3.4.2.2.5.3 (сноска 4):

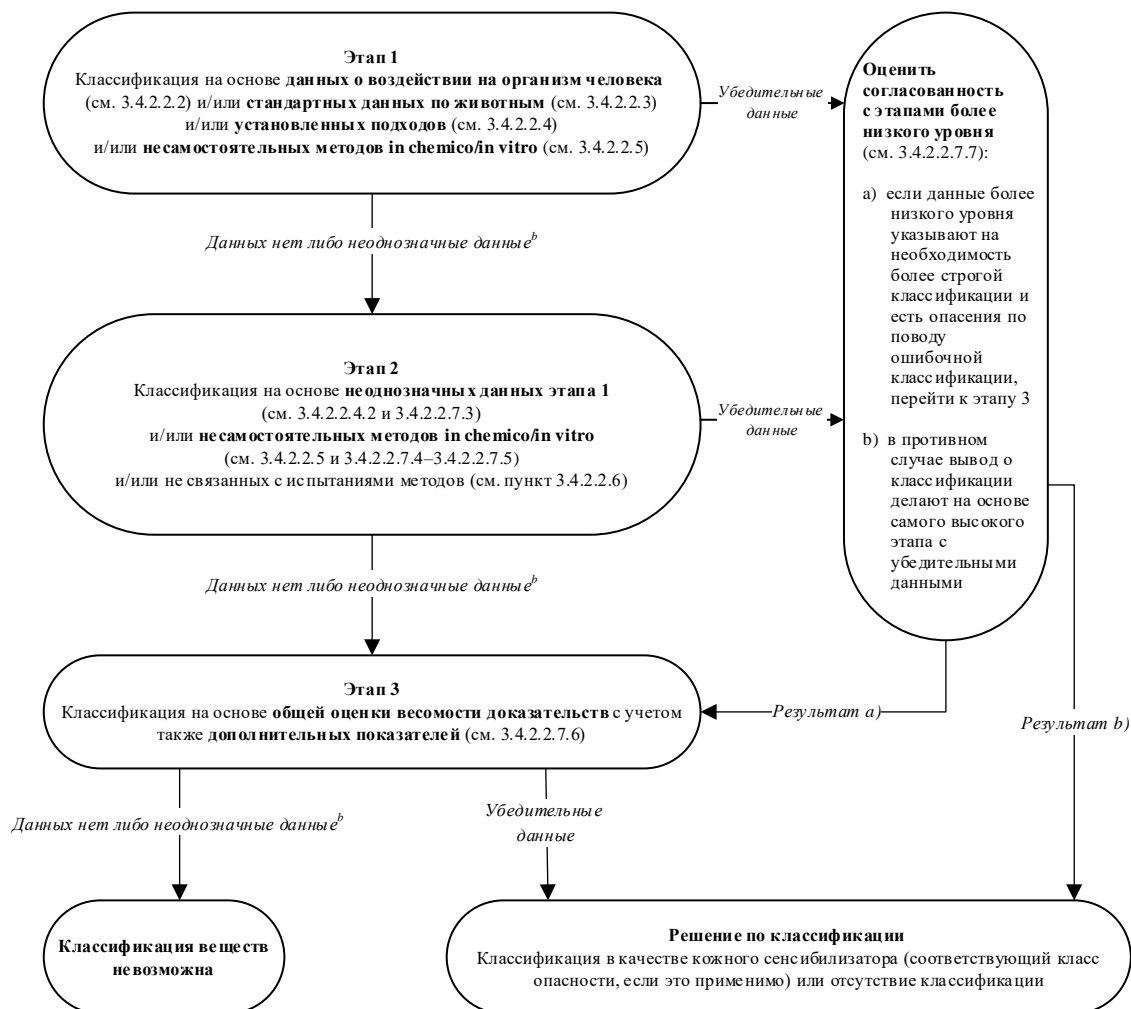
«<sup>3</sup> Для сенсibilизации кожи были предложены дополнительные установленные подходы (OECD 2017), но на международном уровне критерии классификации еще не согласованы».

«<sup>4</sup> Для сенсibilизации кожи были предложены дополнительные методы *in chemico/in vitro* (см. пункт 3.4.5.3.6.2), но на международном уровне критерии классификации еще не согласованы».

Рис. 3.4.1 Включить следующий новый рис. 3.4.1 и соответствующие примечания после раздела 3.4.2.2.8 (прежний 3.4.2.2.4.4):

Рис. 3.4.1

**Применение поэтапного подхода для классификации по признаку сенсibilизации кожи<sup>a</sup>**



<sup>a</sup> Прежде чем применять этот подход, следует ознакомиться с пояснительным текстом в пункте 3.4.2.2.7, а также с указаниями в подразделе 3.4.5.3. При применении поэтапного подхода должны учитываться только адекватные и надежные данные достаточного качества.

<sup>b</sup> Информация может оказаться неубедительной по различным причинам, таким как:

- имеющиеся данные могут быть недостаточного качества или иным образом недостаточными/неадекватными для целей классификации, например по причине проблем с качеством, связанных со схемой проведения эксперимента и/или отчетностью;
- если компетентные органы используют подклассы опасности по признаку сенсibilизации кожи IA и IB, имеющиеся данные могут не позволить провести различие между подклассом опасности IA и подклассом опасности IB».

3.4.3.1 В первом предложении заменить «оценки этих данных» на «общей оценки весомости доказательств».

- 3.4.3.2.6 В последнем предложении заменить «проведения испытаний» на «на основе данных испытаний»; вторая поправка к тексту на русском языке не относится.
- 3.4.3.2.7 Данная поправка к тексту на русском языке не относится.
- 3.4.4.1 Изменить последнее предложение пункта следующим образом: «В таблице 3.4.6 представлены конкретные элементы маркировки для веществ и их смесей, отнесенных к данному виду опасности на основе критериев, изложенных в настоящей главе».
- 3.4.5 Изменить заголовок следующим образом: «**Схема принятия решений и указания**».
- 3.4.5.1 Изменить схему принятия решения 3.4.1 следующим образом:  
 Во втором сверху текстовом блоке справа заменить «Класс опасности 1<sup>5</sup>» на «Класс опасности 1<sup>7</sup>».  
 В самом нижнем текстовом блоке слева, начинающемся со слов «Содержит ли смесь...», изменить ссылки на сноски «3, 4» на «5, 6».  
 Нынешние сноски «3», «4» и «5» становятся сносками «5», «6» и «7» соответственно.
- 3.4.5.2 Изменить схему принятия решения 3.4.2 следующим образом:  
 Заменить текст в центральном текстовом блоке, который в нынешней редакции читается словами «а) Имеются ли свидетельства...», следующим: «Имеются ли свидетельства того, что вещество/смесь соответствует критериям, описанным в пунктах 3.4.2.2.2–3.4.2.2.8 для веществ и в пункте 3.4.3.1 для смесей?».  
 Во втором сверху текстовом блоке справа заменить «Класс опасности 1<sup>6</sup>» на «Класс опасности 1<sup>8</sup>».  
 В самом нижнем текстовом блоке слева, начинающемся со слов «Содержит ли смесь...», изменить ссылки на сноски «3, 4» на «5, 6».  
 Нынешние сноски «3», «4» и «6» становятся сносками «5», «6» и «8».
- 3.4.5.3 Добавить следующий новый текст:  
**«3.4.5.3 Указания по использованию справочных данных**  
 3.4.5.3.1 *Соответствующие руководящие документы*  
 Описание механизма сенсibilизации кожи содержится в документе ОЭСР «Путь неблагоприятного исхода для сенсibilизации кожи» (см. OECD (2014)). Эта информация может быть полезной для понимания ценности отдельных методов *in chemico* и *in vitro* по сравнению с методами *in vivo*.  
 3.4.5.3.2 *Указания по использованию данных о воздействии на организм человека*  
 3.4.5.3.2.1 Классификация вещества может основываться на данных о воздействии на организм человека, полученных из различных источников. Эти источники включают прогностические аппликационные пробы на коже человека, эпидемиологические исследования, тематические исследования, описания случаев или истории болезни, диагностические аппликационные пробы и отчеты о медицинском наблюдении, а также информацию, предоставляемую токсикологическими центрами. Сбор этих данных мог производиться среди потребителей, обслуживающего персонала или по населению в целом. При рассмотрении данных о воздействии на организм человека следует учитывать размер группы, подвергшейся воздействию, а также его уровень и частоту. Некоторые компетентные органы (например,



ЕАХВ в его Руководстве по применению критериев классификации опасности, маркировке и упаковке, 2017 год) предлагают указания по оценке данных о воздействии на организм человека и критериев в пункте 3.4.2.2.2.

3.4.5.3.2.2 Положительные данные прогностических аппликационных проб (HRIPT или НМТ) в ходе экспериментальных и клинических исследований на людях, свидетельствующие об аллергическом контактном дерматите, вызванном исследуемым веществом, могут использоваться для классификации веществ по признаку сенсибилизации кожи. Эти исследования обычно проводятся в контролируемых клинических условиях, и, как правило, чем больше размер группы, тем надежнее результаты исследования. Критерии оценки этих данных приведены в пунктах 3.4.2.2.2.1 и 3.4.2.2.2.

3.4.5.3.2.3 Положительные данные тщательно проведенных эпидемиологических исследований (отвечающих руководящим принципам СМНМО ВОЗ 2009 года) могут использоваться для классификации веществ по признаку сенсибилизации кожи. Некоторые примеры эпидемиологических исследований могут включать в себя исследования «случай–контроль», когортные исследования, поперечные исследования или продольные исследования. Эти исследования должны иметь большой объем выборки с хорошо документированным воздействием вещества.

3.4.5.3.2.4 Определенный тип эпидемиологического исследования (например, рандомизированные контролируемые исследования или испытания) может включать информацию, полученную по результатам диагностических аппликационных проб. Некоторые компетентные органы считают диагностические аппликационные пробы золотым стандартом диагностики контактной аллергии у пациентов с дерматитом (Johansen et al, 2015). Важно отметить, что необходимо уделять должное внимание надлежащему выбору носителя, вещества и концентрациям для аппликационной пробы во избежание ложноотрицательных и ложноположительных результатов, реакций на раздражитель или контактной аллергии (сенсибилизации кожи). Положительные данные экспериментальных/клинических/диагностических исследований на людях и/или надлежащим образом документированные случаи аллергического контактного дерматита могут использоваться для классификации веществ по признаку сенсибилизации кожи, когда можно с достаточной уверенностью предположить, что исследуемое вещество действительно является наиболее вероятной причиной развития сенсибилизации. Таким образом, необходимо установить, что существует хотя бы общая вероятность того, что соответствующий(е) пациент(ы) ранее уже подвергался(лась) воздействию данного вещества. С другой стороны, отрицательные результаты таких проб не являются достаточным доказательством того, что исследуемое вещество не следует классифицировать как кожный сенсибилизатор.

3.4.5.3.2.5 При использовании данных о воздействии на организм человека, которые не были получены в ходе контролируемых экспериментов с добровольцами для целей отнесения к классам опасности (например, тематические исследования, описания случаев и истории болезни, а также информация, предоставляемая токсикологическими центрами), следует проявлять осмотрительность. Надлежит учитывать частоту случаев, присущие веществам свойства, а также такие факторы, как ситуация воздействия, биодоступность, индивидуальная предрасположенность, перекрестная реактивность и принятые профилактические меры.

3.4.5.3.2.6 Особое внимание следует уделять отрицательным данным о воздействии на организм человека, поскольку полная информация о дозовой реакции обычно отсутствует. Например, отрицательный результат HRIPT или HMT при низкой концентрации вещества не позволяет сделать вывод о том, что оно не обладает сенсibiliзирующими кожу свойствами, поскольку такой эффект нельзя исключить при более высокой концентрации. Кроме того, отрицательные данные по людям не обязательно должны привлекаться для отрицания положительных результатов исследований на животных и/или установленных подходов, но могут использоваться как часть оценки весомости доказательств. Для данных как по животным, так и по людям следует учитывать влияние носителя (например, Wright et al, 2001 и Kligman, 1966).

3.4.5.3.2.7 Например, отрицательные результаты по веществам, исследуемым с помощью прогностических аппликационных проб при ДПК (доза на площадь участка кожи)  $< 500$  мкг/см<sup>2</sup>, означают, что классификация по признаку сенсibiliзации кожи, возможно, вообще не требуется, однако отнесение к классам опасности 1A или 1B не может быть исключено, поскольку исследованная концентрация не была достаточно высокой для того, чтобы исключить эту возможность. То же самое касается результатов испытаний, для которых неизвестно, соответствовала ли исследованная концентрация ДПК  $< 500$  мкг/см<sup>2</sup>. Отрицательные результаты по веществам, исследованным при ДПК  $\geq 500$  мкг/см<sup>2</sup>, позволяют предположить, что классификация может не потребоваться. Однако, хотя отнесение к подклассу 1A можно исключить, про класс 1B этого сказать нельзя, поскольку при более высокой исследуемой концентрации проба могла дать положительный результат. Вместе с тем отрицательный результат пробы при концентрации 100 % может оправдать отсутствие классификации (на основе этого испытания). Отрицательные результаты при низких концентрациях все же могут быть полезными в случае смесей, содержащих вещество в аналогичных или более низких концентрациях.

#### 3.4.5.3.3 *Указания по использованию данных стандартных испытаний на животных*

3.4.5.3.3.1 Наиболее распространенными испытаниями, используемыми для анализа кожной сенсibiliзации у животных, являются анализ местных лимфатических узлов (LLNA, Руководство по проведению испытаний ОЭСР 429, 442A и 442B), испытания по методу максимизации на морских свинках (ММС, Руководство по проведению испытаний 406 ОЭСР) и испытание Бюлера (Руководство по проведению испытаний 406 ОЭСР). При оценке качества исследования следует учитывать, по мере необходимости, линию используемых мышей и морских свинок, количество, возраст и пол животных, а также условия испытаний (например, подготовка участка для аппликационного исследования, выбор уровня дозы, подготовка химических веществ, положительный и отрицательный контроль).

3.4.5.3.3.2 Руководства ОЭСР по проведению испытаний LLNA охватывают испытания с радиоизотопным анализом (Руководство по проведению испытаний 429 ОЭСР) и без такового (Руководства по проведению испытаний ОЭСР 442A и 442B; LLNA:DA, LLNA:BrdU-ELISA и LLNA:BrdU-FCM). В этих испытаниях сенсibiliзаторы приводят к увеличению среднегруппового индекса стимуляции («ИС», мера пролиферации лимфатических узлов) в обработанных группах по сравнению с одновременным контролем с использованием носителя более чем на заранее определенное критическое значение, которое отличается для каждого вида LLNA (например, ИС  $\geq 3$  для радиоизотопного LLNA, ИС  $\geq 1,6$  для

LLNA:BrdU-ELISA). Для сенсibilизаторов отнесение к подклассам опасности осуществляется на основе эффективной концентрации (ЭК), вызывающей увеличение СИ, кратное критической величине (например, ЭКЗ согласно Руководству по проведению испытаний 429 ОЭСР — это концентрация, при которой среднегрупповой ИС увеличивается ровно в три раза по сравнению с контролем).

3.4.5.3.3.3 В соответствующих руководствах ОЭСР для различных видов LLNA указано, что для определения наивысшей концентрации, подлежащей исследованию, необходимо провести предварительное скрининговое испытание. Если такое испытание не проводилось и LLNA выполнялось при исследуемой концентрации < 100 %, необходимо представить обоснование (например, на основе растворимости, местной или системной токсичности, см. руководства по проведению испытаний ОЭСР 429, 442А и 442В), что испытание проводилось с использованием самой высокой поддающейся исследованию концентрации. В противном случае надежность отрицательного результата теста следует считать сомнительной.

3.4.5.3.3.4 Значения ЭК обычно получают путем интерполяции между соседними исследуемыми значениями концентрации, т. е. между самой высокой исследуемой концентрацией, при которой ИС ниже критического значения, и самой низкой исследуемой концентрацией, при которой ИС выше него. Вместе с тем следует проявлять осмотрительность, когда значение ИС опускается ниже самой низкой исследованной концентрации и поэтому может быть оценено только путем экстраполяции, поскольку таким образом привносится дополнительная неопределенность. В некоторых случаях ИС при самой высокой исследуемой концентрации оказывается лишь несколько ниже критического значения ИС, в связи с чем может возникнуть вопрос об экстраполяции в сторону повышения (если только не использовалась максимальная поддающаяся исследованию концентрация). Эти и другие вопросы, касающиеся надежности результатов LLNA, более подробно обсуждаются в Ryan et al. (2007) и в приложении 3 к Серии ОЭСР по испытаниям и оценке 336 (Вспомогательный документ к Руководящему документу 497 ОЭСР), где также представлен тщательно проработанный перечень значений ЭКЗ LLNA на основе руководства по проведению испытаний 429.

3.4.5.3.3.5 Для радиоизотопного и нерадиоизотопного исследования LLNA были выявлены дополнительные ограничения. Например, на точность исследования могут влиять вещества, содержащие определенные функциональные группы. Эти ограничения, а также возможность получения пограничных положительных результатов описаны в руководствах по проведению испытаний ОЭСР 429, а также 442А и 442В. Вариативность значений ЭК для одного и того же вещества может также быть результатом используемого носителя. Например, анализ показал, что недооценка способности вещества вызывать реакцию (т. е. более высокие значения ЭКЗ) связана с использованием преимущественно водных носителей или пропиленгликоля (см. Jowsey, 2008).

3.4.5.3.3.6 В соответствии с Руководством по проведению испытаний 406 ОЭСР концентрация исследуемого химического вещества, используемая для каждого индукционного воздействия, должна быть хорошо переносимой организмом при использовании самой высокой дозы, вызывающей слабое или умеренное раздражение кожи. Концентрация, используемая для провокационного воздействия, должна соответствовать максимальной дозе, не вызывающей раздражения. Положительному результату испытания на морских свинках присваивается балльный показатель выше нуля в соответствии с

применимой шкалой оценки, например шкалой оценки Магнуссона и Клигмана для испытания по Руководству 406 ОЭСР в одной или обеих временных точках наблюдения. Таким образом, иногда регистрируемое значение 0,5 также считается положительным результатом.

#### 3.4.5.3.4 *Указания по использованию установленных подходов*

Установленные подходы, подтвержденные в соответствии с международными процедурами и описанные в Руководстве 497 ОЭСР, характеризуются тем уровнем доверия, который может быть присвоен прогнозам на основе области применения отдельных используемых источников информации и применяемой процедуры интерпретации данных (см. таблицу 3.4.7). Некоторыми компетентными органами могут приниматься другие установленные подходы, находящиеся на рассмотрении, но еще не подтвержденные в соответствии с международными процедурами и описанные в руководстве по проведению испытаний 256 ОЭСР в соответствии с согласованными на международном уровне критериями в отношении их регистрации (Руководство ОЭСР 255).

#### 3.4.5.3.5 *Руководство по использованию несамостоятельных методов in chemico/in vitro*

Отдельные методы in chemico/in vitro, например, указанные в руководствах по проведению испытаний ОЭСР 442С, 442D и 442Е, из-за их ограниченного механистического охвата не могут использоваться сами по себе для вынесения заключения о классе опасности 1 или отсутствии классификации в соответствии с критериями, определенными в таблице 3.4.8, и требуются дополнительные данные для классификации на этапе 2. Кроме того, хотя некоторые из этих методов позволяют получить количественную информацию, они не могут применяться для целей деления на подклассы 1А и 1В, поскольку соответствующие критерии не были подтверждены в соответствии с международными процедурами. Тем не менее такая количественная информация может приниматься компетентным органом при использовании в рамках оценки весоности доказательств на этапе 2 для целей отнесения к подклассам опасности. Эти соображения также согласуются с содержащимся в руководстве замечанием о том, что «в зависимости от нормативно-правовой базы положительные результаты, полученные с помощью этих методов, могут использоваться сами по себе для отнесения химической продукции к классу опасности 1 согласно СГС ООН». Таким образом СГС также позволяет компетентному органу принимать решение о том, может ли положительный результат одного из этих несамостоятельных методов in chemico/in vitro сам по себе использоваться для отнесения к классу опасности 1 и может ли кинетический анализ прямой пептидной реактивности (kDPRA), указанный в Руководстве по проведению испытаний 442С (добавление III), использоваться для разграничения между подклассом 1А и отсутствием классификации по этому подклассу.

#### 3.4.5.3.6 *Указания по использованию нестандартных данных*

3.4.5.3.6.1 Проверенные, но еще не принятые методы in chemico/in vitro, такие как указанные в пункте 3.4.5.3.6.2, а также методы испытаний in vivo, которые не соответствуют согласованным на международном уровне руководящим принципам по выявлению сенсibilизаторов кожи или оценке способности вызывать сенсibilизацию кожи, могут служить вспомогательным доказательством при использовании в рамках общей оценки весоности доказательств (т. е. этап 3).

3.4.5.3.6.2 Ниже приведен неполный перечень других подтвержденных методов испытания *in chemico/in vitro*, признанных некоторыми компетентными органами, но не принятых в рамках руководств по проведению испытаний ОЭСР. Компетентный орган может принять решение о том, какие критерии классификации, если таковые существуют, следует применять для этих методов испытаний:

- a) геномное экспресс-выявление аллергенов с оценкой их активности (GARDpotency) — это основанный на транскриптомике анализ *in vitro*, ориентированный на третье ключевое событие пути неблагоприятного исхода для сенсибилизации кожи (активация дендритных клеток), аналогичный GARDskin, но с другой геной сигнатурой, который позволяет распределять сенсибилизаторы кожи по подклассам (Gradin et al., 2020); Zeller et al., 2017; Corsini et al. 2021);
- b) анализ SENS-IS — это геномный подход, применяемый к реконструированному эпидермису человека (ПЭч) (Cottrez et al., 2015); Cottrez et al., 2016);
- c) исследование эпидермальной сенсибилизации (EpisensA) основано на измерении повышения экспрессии четырех генов в реконструированном эпидермисе человека (ПЭч) для различения сенсибилизаторов и несенсибилизаторов (Saito et al., 2017).

3.4.5.3.7 *Указания по оценке весомости доказательств для классификации веществ и смесей по признаку сенсибилизации кожи*

3.4.5.3.7.1 Возможны случаи, когда результаты испытаний и/или не связанных с испытаниями методов имеются в наличии, но противоречат друг другу для целей классификации. В этих ситуациях поэтапный подход к классификации по признаку сенсибилизации кожи требует оценки весомости доказательств в соответствии с принципами, подробно описанными в разделах 1.3.2.4.2 и 1.3.2.4.9 о качестве данных испытаний и весомости доказательств соответственно. Кроме того, ниже представлены некоторые рекомендации по оценке весомости доказательств, относящиеся непосредственно к сенсибилизации кожи, которые могут применяться, когда общие принципы не позволяют вынести заключение о классификации. Следует отметить, что результаты исследований воздействия низких концентраций того или иного вещества на организм человека или животных все же могут оказаться полезными для классификации смеси, содержащей это вещество в аналогичных или более низких концентрациях.

3.4.5.3.7.2 *Взаимная совместимость результатов исследования*

3.4.5.3.7.2.1 В случаях, когда результаты расходятся друг с другом (например, отсутствие классификации/класс опасности 1, подклассы 1A или 1B; подкласс опасности 1A/подкласс опасности 1B), необходимо выполнить оценку весомости доказательств. Однако возможны и менее очевидные ситуации, например когда некоторые исследования указывают на отсутствие классификации или возможность отнесения к подклассу опасности 1B, но нельзя исключить возможность отнесения к более высокому классу опасности при другом режиме дозирования. Например, отрицательный результат НМТ при дозе на площадь участка кожи 100 мкг/см<sup>2</sup> не позволяет исключать того, что положительный результат мог быть получен, например, при дозе 300 мкг/см<sup>2</sup> (подкласс опасности 1A) или 700 мкг/см<sup>2</sup> (подкласс опасности 1B). То же самое относится и к результатам LLNA, полученным в ходе испытаний, которые не проводились с использованием максимально возможной исследуемой концентрации (подробнее см. в Руководстве по проведению испытаний 429 ОЭСР).

3.4.5.3.7.2.2 В следующих неоднозначных случаях результаты исследования веществ и смесей не противоречат результату другого исследования, указывающего на необходимость отнесения к более высокому классу опасности.

- a) Результат «Отсутствие классификации», полученный при более низкой исследуемой концентрации, не исключает возможности результата «Подкласс опасности 1B» при более высокой исследуемой концентрации. Таким образом, результат «Отсутствие классификации», полученный при низкой концентрации, совместим с другими результатами «Отсутствие классификации» и с результатами «Класс опасности 1» и «Подкласс опасности 1B», полученными при более высоких исследуемых концентрациях.
- b) Результат «Отсутствие классификации», полученный при очень низкой исследуемой концентрации даже не исключает возможный результат «Подкласс опасности 1A» при более высокой исследуемой концентрации. Таким образом, результат «Отсутствие классификации», полученный при очень низкой концентрации, совместим со всеми возможными классификационными результатами (т. е. «Отсутствие классификации», «Класс опасности 1», «Подкласс опасности 1A» и «Подкласс опасности 1B»), полученными при более высоких исследуемых концентрациях.
- c) Результат «Подкласс опасности 1B» при более высокой исследуемой концентрации не исключает возможность получения результата «Подкласс опасности 1A» при более низкой исследуемой концентрации. Таким образом, результат «Подкласс опасности 1B» при испытании с высокой исследуемой концентрацией совместим с другими результатами «Подкласс опасности 1B» или даже с результатами «Подкласс опасности 1A», полученными при более низких исследуемых концентрациях.

3.4.5.3.7.2.3 Если хотя бы один однозначный результат исследования позволяет отнести вещество или смесь к тому или иному подклассу опасности, а результаты всех остальных исследований не являются противоречивыми (см. выше), то это вещество или смесь можно отнести к соответствующему подклассу опасности. Например, если результаты всех исследований укладываются в один подкласс опасности (т. е. 1A или 1B) или по крайней мере одно исследование допускает отнесение к подклассу опасности (т. е. либо 1A, либо 1B), а все результаты всех остальных исследований указывают на необходимость отнесения к классу опасности 1 без разграничения на подклассы, то вещество или смесь можно отнести к соответствующему подклассу опасности.

3.4.5.3.7.3 Учет весомости доказательств, позволяющий придать одному результату исследования больший вес, чем другому.

3.4.5.3.7.3.1 Некоторые специалисты по классификации и компетентные органы могут использовать различные подходы к оценке результатов исследований с учетом требуемого уровня экспертного суждения (см. пункт 1.3.2.4.8), необходимого для выполнения оценки весомости доказательств. Компетентные органы могут указать предпочтительный подход в собственном руководстве. Эти подходы могут заключаться, например, в следующем:

- a) применение подхода, основанного на предосторожности, с приданием большего веса исследованиям, по результатам которых присваивается более высокий класс опасности;

- b) придание данным о воздействии на организм человека большего веса, чем данным по животным или данным, полученным не связанными с испытаниями методами;
- c) придание определенным данным по животным (например, данным LLNA) большего веса, нежели другим (например, данным испытания Бюлера).

3.4.5.3.7.3.2 Зачастую при оценке весомости доказательств необходимо рассмотреть несколько результатов (одного или разных типов). Общеизвестных правил для этого случая не существует, однако возможные решения по учету нескольких результатов одного типа могут, например, включать:

- a) подход, основанный на предосторожности, при котором из всех исследований достаточного качества в качестве общего результата классификации выбирается результат, предусматривающий присвоение самого высокого класса опасности;
- b) усреднение полученных дескрипторов дозы (например, значений ЭКЗ LLNA) или результатов классификации (отсутствие классификации, класс опасности 1, 1A, 1B). Подробное обсуждение таких подходов см. в приложении 3 (для данных LLNA) и приложении 4 (для данных НМТ/НРИПТ) Серии по испытаниям и оценке № 336 ОЭСР (Вспомогательный документ к Руководящему документу 497 ОЭСР)».

Таблица 3.4.7: Критерии для установленных подходов

Класс опасности	Руководство 497 ОЭСР по установленным подходам применительно к сенсibilизации кожи Установленный подход «2 из 3»	Руководство 497 ОЭСР по установленным подходам применительно к сенсibilизации кожи Установленный подход с комплексной стратегией испытаний по варианту 1 (КСИв1) и установленный подход с комплексной стратегией испытаний по варианту 2 (КСИв2)
	<p>Установленный подход «2 из 3» для выявления опасности сенсibilизации кожи на основе методов <i>in chemico</i> (ключевое событие 1 – анализ прямой пептидной реактивности (KE1-DPRA)) и <i>in vitro</i> (ключевое событие 2 – по добавлению IA руководящего документа 442D ОЭСР, ключевое событие 3 – испытание на активацию клеточных линий человека (KE3-h-CLAT)).</p> <p>Испытания проводятся для двух ключевых событий, и если они дают последовательные результаты, то в отношении химической продукции делается прогноз «сенсibilизатор» или «несенсibilизатор». Если результаты двух первых испытаний являются противоречивыми, то проводят анализ на оставшееся ключевое событие. Общий вывод основывается на двух совпадающих результатах с учетом доверия к полученным прогнозам, как это описано в Руководстве.</p>	<p>КСИв1 на основе данных <i>in chemico</i> (KE1-DPRA) и <i>in vitro</i> (KE3-h-CLAT), а также прогнозов <i>in silico</i> (Derek Nexus). КСИв2 на основе данных <i>in chemico</i> (KE1 -DPRA) и <i>in vitro</i> (KE3 -h-CLAT), а также прогнозов <i>in silico</i> (инструментарий ОЭСР для КЗСА).</p> <p>Количественные результаты h-CLAT и DPRA преобразуют в баллы от 0 до 3. Для прогнозирования <i>in silico</i> (Derek или инструментарий ОЭСР для КЗСА) положительный результат оценивается в 1 балл; отрицательный результат оценивается в 0 баллов. После того, как результаты были оценены, путем суммирования отдельных баллов рассчитывают общий балл для серии испытаний от 0 до 7, который используется для прогнозирования сенсibilизирующей способности (выявление опасности; класс опасности 1/отсутствие классификации согласно СГС) и степени воздействия (подкласс опасности 1A, подкласс опасности 1B и отсутствие классификации согласно СГС).</p>
1	Положительные прогнозы – 2 из 3 или 3 из 3	Общий балл по серии $\geq 2$
1A	Неприменимо	Общий балл по серии 6–7
1B	Неприменимо	Общий балл по серии 2–5
Не классифицируется	Отрицательные прогнозы – 2 из 3 или 3 из 3	Общий балл по серии $< 2$



Таблица 3.4.8: Критерии для отдельных методов in chemico/in vitro

Класс опасности	Руководство по проведению испытаний 442С ОЭСР Руководство по проведению испытаний на основе ключевых событий — испытания in chemico на сенсibilизацию кожи на основе ключевого события (ковалентное связывание с белками) пути неблагоприятного исхода (ПНИ)			Руководство по проведению испытаний 442D ОЭСР Руководство по проведению испытаний на основе ключевых событий — методы испытания in vitro на сенсibilизацию кожи на основе ключевого события ПНИ, заключающегося в активации в кератиноцитах сигнальных путей через элемент антиоксидантного ответа и ядерный фактор 2, связанный с эритроидным фактором 2 (ARE-Nrf2), с экспрессией гена люциферазы		Руководство по проведению испытаний 442Е ОЭСР Испытание in vitro на сенсibilизацию кожи на основе ключевого события ПНИ, заключающегося в активации дендритных клеток			
	Метод, описанный в добавлении I Анализ прямой пептидной реактивности (DPRA) <sup>a</sup>	Метод, описанный в добавлении II Анализ реактивности производных аминокислот (ADRA) <sup>a</sup>	Метод, описанный в добавлении III Кинетический анализ прямой пептидной реактивности (kDPRA) <sup>b</sup>	Метод, описанный в добавлении 1A <sup>a</sup>	Метод, описанный в добавлении 1B «Люисенс» <sup>a</sup>	Метод, описанный в приложении I Анализ активации клеточных линий человека (h-CLAT) <sup>a</sup>	Метод, описанный в приложении II Испытание на активацию клеточной линии U937 <sup>a</sup>	Метод, описанный в приложении III Люциферазный анализ интерлейкина-8 (IL-8 Luc) <sup>a</sup>	Метод, описанный в приложении IV Геномное экспрессивное выявление аллергенов для оценки кожных сенсibilизаторов
	<p>Методы: методы in chemico на основе процесса гаптенации, предусматривающие количественную оценку реактивности исследуемой химической продукции по сравнению с модельными синтетическими пептидами, содержащими либо лизин, либо цистеин (DPRA и kDPRA) или с модельными синтетическими производными аминокислот, содержащим либо N-(2-(1-нафтил)ацетил)-L-цистеин (NAC) или α-N-(2-(1-нафтил)ацетил)-L-лизин (NAL) (ADRA). Критерии основаны на среднем значении процентного снижения содержания пептидов, в состав которых входят цистеин и лизин (DPRA), кинетической скорости снижения содержания цистеина (kDPRA) и среднем значении процентного снижения содержания NAC и NAL (ADRA). Модели прогнозирования, основанные только на процентном снижении содержания цистеина или NAC, в случае, если непрореагировавший лизиновый пептид или NAL не могут быть надежно измерены, могут использоваться для DPRA и ADRA.</p>			<p>Методы: клеточные методы на основе процесса активации кератиноцитов, предусматривающие оценку с помощью люциферазы Nrf2-опосредованной экспрессии ARE (элемент антиоксидантного ответа)-зависимых генов в результате воздействия на клетки исследуемой химической продукции. Параллельно проводится количественное измерение жизнеспособности клеток путем ферментативного преобразования красителя 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромид (MTT). Критерии основаны на индукции гена люциферазы выше заданного порога, количественно определяемого при субтоксических концентрациях. Критерии должны выполняться в 2 из 2 или в 2 из 3 повторных проб.</p>		<p>Методы: клеточные методы на основе активации моноцитов/дендритных клеток, предусматривающие количественную оценку либо изменения экспрессии маркера(ов) клеточной поверхности (например, кластера дифференцировки 54 (CD54), кластера дифференцировки 86 (CD86)), либо изменения экспрессии IL-8 или транскрипционной активности геномных биомаркеров, специфичных для той или иной конечной точки, в результате воздействия на клетки исследуемой химической продукции. Критерии должны выполняться в 2 из 2 или по крайней мере в 2 из 3 повторных проб для методов испытаний, описанных в приложениях I, II и III, или в трех действительных биологических повторях для метода испытаний, описанного в приложении IV.</p>			

Таблица 3.4.8: Критерии для отдельных методов *in chemico/in vitro* (продолжение)

Класс опасности	Руководство по проведению испытаний 442С ОЭСР Руководство по проведению испытаний на основе ключевых событий — испытания <i>in chemico</i> на сенсibilизацию кожи на основе ключевого события (ковалентное связывание с белками) пути неблагоприятного исхода (ПНИ)			Руководство по проведению испытаний 442D ОЭСР Руководство по проведению испытаний на основе ключевых событий — методы испытания <i>in vitro</i> на сенсibilизацию кожи на основе ключевого события ПНИ, заключающегося в активации в кератиноцитах сигнальных путей через элемент антиоксидантного ответа и ядерный фактор 2, связанный с эритроидным фактором 2 (ARE-Nrf2), с экспрессией гена люциферазы		Руководство по проведению испытаний 442Е ОЭСР Испытание <i>in vitro</i> на сенсibilизацию кожи на основе ключевого события ПНИ, заключающегося в активации дендритных клеток			
	Метод, описанный в добавлении I  Анализ прямой пептидной реактивности (DPRA) <sup>a</sup>	Метод, описанный в добавлении II  Анализ реактивности производных аминокислот (ADRA) <sup>a</sup>	Метод, описанный в добавлении III  Кинетический анализ прямой пептидной реактивности (kDPRA) <sup>b</sup>	Метод, описанный в добавлении 1A <sup>a</sup>	Метод, описанный в добавлении 1B  «Люсенс» <sup>a</sup>	Метод, описанный в приложении I  Анализ активации клеточных линий человека (h-CLAT) <sup>a</sup>	Метод, описанный в приложении II  Испытание на активацию клеточной линии U937 <sup>a</sup>	Метод, описанный в приложении III  Люциферазный анализ интерлейкина-8 (IL-8 Luc) <sup>a</sup>	Метод, описанный в приложении IV  Геномное экспрессивное выявление аллергенов для оценки кожных сенсibilизаторов
1	Среднее снижение содержания цистеина/лизина в % > 6,38 % либо среднее снижение содержания цистеина в % > 13,89 %	Среднее снижение содержания NAC и NAL в % ≥ 4,9 % либо снижение содержания NAC в % ≥ 5,6 %	Неприменимо	В 2 из 2 или в тех же 2 из 3 повторений выполняются все 4 нижеследующих условия: 1. I <sub>max</sub> в 1,5 или более (≥) раза выше и статистически значимо отличается от результата для контроля с растворителем; 2. жизнеспособность клеток выше (>) 70 % при самой низкой концентрации с индукцией активности люциферазы в 1,5 или более раз выше по сравнению с контролем; 3. значение ЭК <sub>1,5</sub> составляет менее (<) 1000 мкмоль (или < 200 мкг/мл для исследуемой химической продукции без определенной молекулярной массы);	В 2 из 2 или в тех же 2 из 3 повторений выполняются все нижеследующие условия: 1. индукция люциферазы в 1,5 или более (≥) раза выше по сравнению с контролем, содержащим растворитель, наблюдается по крайней мере в 2 последовательных нецитотоксичных исследуемых концентрациях (т.е. жизнеспособность клеток равна или	По крайней мере одно из следующих условий выполняется в 2 из 2 или по крайней мере в 2 из 3 независимых проб: относительная интенсивность флуоресценции CD86 равна или превышает 150 % при любой исследуемой концентрации (при жизнеспособности клеток ≥ 50 %); либо относительная интенсивность флуоресценции CD54 равна или превышает 200 %	Следующее условие выполняется в 2 из 2 или по крайней мере в 2 из 3 независимых проб: индекс стимуляции CD86 равен или превышает (≥) 150 % и/или наблюдается интерференция.	Индукция нормализованной люциферазной активности интерлейкина-8 (Ind-IL8LA) соответствует или превышает (≥) 1,4, а нижняя граница 95 % доверительного интервала Ind-IL8LA равна или выше (≥) 1,0 по крайней мере в 2 из максимум 4 независимых проб.	Средний порог для принятия решения (IP) ≥ 0

Таблица 3.4.8: Критерии для отдельных методов *in chemico/in vitro* (продолжение)

Класс опасности	Руководство по проведению испытаний 442С ОЭСР Руководство по проведению испытаний на основе ключевых событий - испытания <i>in chemico</i> на сенсibilизацию кожи на основе ключевого события (ковалентное связывание с белками) пути неблагоприятного исхода (ПНИ)			Руководство по проведению испытаний 442D ОЭСР Руководство по проведению испытаний на основе ключевых событий - методы испытания <i>in vitro</i> на сенсibilизацию кожи на основе ключевого события ПНИ, заключающегося в активации в кератиноцитах сигнальных путей через элемент антиоксидантного ответа и ядерный фактор 2, связанный с эритроидным фактором 2 (ARE-Nrf2), с экспрессией гена люциферазы		Руководство по проведению испытаний 442E ОЭСР Испытание <i>in vitro</i> на сенсibilизацию кожи на основе ключевого события ПНИ, заключающегося в активации дендритных клеток			
	Метод, описанный в добавлении I	Метод, описанный в добавлении II	Метод, описанный в добавлении III	Метод, описанный в добавлении 1A <sup>a</sup>	Метод, описанный в добавлении 1B	Метод, описанный в приложении I	Метод, описанный в приложении II	Метод, описанный в приложении III	Метод, описанный в приложении IV
	Анализ прямой пептидной реактивности (DPRA) <sup>a</sup>	Анализ реактивности производных аминокислот (ADRA) <sup>a</sup>	Кинетический анализ прямой пептидной реактивности (kDPRA) <sup>b</sup>		«Люсенс» <sup>a</sup>	Анализ активации клеточных линий человека (h-CLAT) <sup>a</sup>	Испытание на активацию клеточной линии U937 <sup>a</sup>	Люциферазный анализ интерлейкина-8 (IL-8 Luc) <sup>a</sup>	Геномное экспрессивное выявление аллергенов для оценки кожных сенсibilизаторов
				4. наблюдается очевидное общее дозозависимое повышение индукции люциферазы.	2. по крайней мере три исследуемые концентрации должны быть нецитотоксичными (жизнеспособность клеток равна или превышает (≥) 70 %).	при любой исследуемой концентрации (при жизнеспособности клеток ≥ 50 %).			
1A	Неприменимо		log kmax ≥ -2,0	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо
1B	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо

Таблица 3.4.8: Критерии для отдельных методов in chemico/in vitro (продолжение)

Класс опасности	Руководство по проведению испытаний 442C ОЭСР Руководство по проведению испытаний на основе ключевых событий - испытания in chemico на сенсibilизацию кожи на основе ключевого события (ковалентное связывание с белками) пути неблагоприятного исхода (ПНИ)			Руководство по проведению испытаний 442D ОЭСР Руководство по проведению испытаний на основе ключевых событий - методы испытания in vitro на сенсibilизацию кожи на основе ключевого события ПНИ, заключающегося в активации в кератиноцитах сигнальных путей через элемент антиоксидантного ответа и ядерный фактор 2, связанный с эритроидным фактором 2 (ARE-Nrf2), с экспрессией гена люциферазы		Руководство по проведению испытаний 442E ОЭСР Испытание in vitro на сенсibilизацию кожи на основе ключевого события ПНИ, заключающегося в активации дендритных клеток			
	Метод, описанный в добавлении I	Метод, описанный в добавлении II	Метод, описанный в добавлении III	Метод, описанный в добавлении 1A <sup>a</sup>	Метод, описанный в добавлении 1B	Метод, описанный в приложении I	Метод, описанный в приложении II	Метод, описанный в приложении III	Метод, описанный в приложении IV
	Анализ прямой пептидной реактивности (DPRA) <sup>a</sup>	Анализ реактивности производных аминокислот (ADRA) <sup>a</sup>	Кинетический анализ прямой пептидной реактивности (kDPRA) <sup>b</sup>		«Люисенс» <sup>a</sup>	Анализ активации клеточных линий человека (h-CLAT) <sup>a</sup>	Испытание на активацию клеточной линии U937 <sup>a</sup>	Люциферазный анализ интерлейкина-8 (IL-8 Luc) <sup>a</sup>	Геномное экспрессивное выявление аллергенов для оценки кожных сенсibilизаторов
<b>Не классифицируется</b>	Среднее снижение содержания цистеина/лизина в % ≤ 6,38 %. либо среднее снижение содержания цистеина в % ≤ 13,89 %.	Среднее снижение содержания N-ацетил-L-цистеина (NAC) и нацистелина (NAL) в % < 4,9 % либо снижение содержания NAC в % < 5,6 %	Неприменимо	Не выполнено хотя бы одно из условий для подкласса опасности 1	Не выполнено хотя бы одно из условий для подкласса опасности 1	Не выполнено ни одно из условий для подкласса опасности 1	Индекс стимуляции CD86 < 150 % при всех нецитотоксичных концентрациях (жизнеспособность клеток ≥ 70 %) и при отсутствии интерференции	Ind-IL8LA меньше (<) 1,4 и/или нижняя граница 95 % доверительного интервала Ind-IL8LA меньше (<) 1,0 по меньшей мере в 3 из максимум 4 независимых проб	Средний порог для принятия решения (ПР) < 0

<sup>a</sup> Данные не могут использоваться самостоятельно для вынесения заключения об отнесении к классу опасности 1 или об отсутствии классификации на этапе 1, но могут применяться для вынесения заключения об отнесении к классу опасности 1 на этапе 2 в зависимости от решения компетентного органа в соответствии с применимой нормативной базой.

<sup>b</sup> Компетентный орган может решить, что данные могут использоваться самостоятельно для вынесения заключения об отнесении к подклассу опасности 1A».

В конце главы 3.4 добавить следующие ссылки:

«\_\_\_\_\_»

\* Библиография:

Corsini, E., Clewell, R., Cotgreave, I., Eskes, C., Kopp-Schneider, A., Westmoreland, C., Alves, P.M., Navas, J.M. and Piersma, A., ESAC Opinion on the Scientific Validity of the GARDskin and GARDpotency Test Methods, Asturiol Bofill, D., Casati, S. and Viegas Barroso, J.F. editor(s), Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2021, ISBN 978-92-76-40345-6, Doi:10.2760/626728, JRC125963.

Cottrez F, Boitel E, Auriault C, Aeby P, Groux H. Genes specifically modulated in sensitized skins allow the detection of sensitizers in a reconstructed human skin model. Development of the SENS-IS assay. *Toxicol In Vitro*. 2015 Jun;29(4):787-802. Doi: 10.1016/j.tiv.2015.02.012.

Cottrez F, Boitel E, Ourlin JC, Peiffer JL, Fabre I, Henaoui IS, Mari B, Vallauri A, Paquet A, Barbry P, Auriault C, Aeby P, Groux H. SENS-IS, a 3D reconstituted epidermis based model for quantifying chemical sensitization potency: Reproducibility and predictivity results from an inter-laboratory study. *Toxicol In Vitro* 2016 Apr;32:248-60. Doi: 10.1016/j.tiv.2016.01.007.

ECHA Guidance on the Application of the CLP Criteria Guidance to Regulation (EC) No 1272/2008 on classification, labelling and packaging (CLP) of substances and mixtures Version 5.0 July 2017

Gradin R., Johansson A., Forreryd A., Aaltonen E., Jerre A., Larne O., Mattson U., Johansson H. (2020) The GARDpotency assay for potency-associated subclassification of chemical skin sensitizers – Rationale, method development, and ring trial results of predictive performance and reproducibility. *Toxicol. Sci.* 176(2):423-432. Doi: 10.1093/toxsci/kfaa068

Johansson H., Lindstedt M., Albrekt A.S., Borrebaeck C.A. (2011) A genomic biomarker signature can predict skin sensitizers using a cell-based in vitro alternative to animal tests. *BMC Genomics* 12:399. Doi: 10.1186/1471-2164-12-399.

Johansson H., Rydnert F., Kühnl J., Schepky A., Borrebaeck C., Lindstedt M. (2014) Genomic allergen rapid detection in-house validation – A proof of concept. *Toxicol. Sci.* 139(2):362- 370. Doi: 10.1093/toxsci/kfu046.

Johansson H., Gradin R., Forreryd A., Agemark M., Zeller K., Johansson A., Larne O., van Vliet E., Borrebaeck C., Lindstedt M. (2017) Evaluation of the GARD assay in a blind Cosmetics Europe study. *ALTEX* 34(4):515-523. Doi: 10.14573/altex.1701121

Jowsey IR, Clapp CJ, Safford B, Gibbons BT, Basketter DA. (2008). The impact of vehicle on the relative potency of skin-sensitizing chemicals in the local lymph node assay. *Cutan Ocul Toxicol*: 27 (2); 67-75. Doi: 10.1080/15569520801904655.

Kligman A.M. (1966): The identification of contact allergens by human assay: II. Factors influencing the induction and measurement of allergic contact dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology* 47 (5), 375-392. Doi: 10.1038/jid.1966.159

Kobayashi T., Maeda Y., Kondo H., Takeyoshi M. (2020) Applicability of the proposed GHS subcategorization criterion for LLNA:BrdU-ELISA (OECD TG442B) to the CBA/J strain mouse. *Journal of Applied Toxicology*. 40(10):1435-1439

Maeda Y., Takeyoshi M. (2019) Proposal of GHS sub-categorization criteria for LLNA: BrdU-ELISA (OECD TG442B). *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 107:104409.

OECD (2014). The Adverse Outcome Pathway for Skin Sensitisation Initiated by Covalent Binding to Proteins, OECD Series on Testing and Assessment, No. 168, OECD Publishing, Paris. Doi.org/10.1787/9789264221444-en

OECD (2017), Guidance Document on the Reporting of Defined Approaches and Individual Information Sources to be Used within Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA) for Skin Sensitisation, OECD Series on Testing and Assessment, No. 256, OECD Publishing, Paris. Doi.org/10.1787/9789264279285-en.

Ryan CA et al. (2007): Extrapolating local lymph node assay EC3 values to estimate relative sensitizing potency. *Cutan Ocul Toxicol* 26(2), 135-45.

Saito K, Takenouchi O, Nukada Y, Miyazawa M, Sakaguchi H. An in vitro skin sensitization assay termed EpiSensA for broad sets of chemicals including lipophilic chemicals and pre/pro-haptens. *Toxicol In Vitro*. 2017 Apr;40:11-25. Doi: 10.1016/j.tiv.2016.12.005.

Wright ZM, Basketter PA, Blaikie L, Cooper KJ, Warbrick EV, Dearman RJ, Kimber I. Vehicle effects on skin sensitizing potency of four chemicals: assessment using the local lymph node assay. *Int J Cosmet Sci*. 2001 Apr;23(2):75-83. Doi: 10.1046/j.1467-2494.2001.00066.x.

Zeller K.S., Forreryd A., Lindberg T., Gradin R., Chawade A., Lindstedt M. (2017) The GARD platform for potency assessment of skin sensitizing chemicals. *ALTEX* 34(4):539-559. Doi: 10.14573/altex.1701101».

## Глава 3.5

- 3.5.3.2.4 В последнем предложении заменить «путем испытания» на «на основе данных испытаний».
- 3.5.4 Изменить последнее предложение пункта следующим образом: «В таблице 3.5.2 представлены конкретные элементы маркировки для веществ и их смесей, отнесенных к данному виду опасности на основе критериев, изложенных в настоящей главе».
- 3.5.5.1.1 В схеме принятия решения 3.5.1 внизу во втором и третьем текстовых блоках заменить «в оценке экспертов в свете подхода на основе совокупности информации» и «в экспертной оценке в свете подхода на основе совокупности имеющейся информации» на «в экспертном анализе в рамках оценки весомости доказательств».

## Глава 3.6

- 3.6.3.2.4 В последнем предложении заменить «на основе испытаний» на «на основе данных испытаний»; вторая поправка к тексту на русском языке не относится.
- 3.6.4 Изменить последнее предложение пункта следующим образом:  
«В таблице 3.6.2 представлены конкретные элементы маркировки для веществ и их смесей, отнесенных к данному виду опасности на основе критериев, изложенных в настоящей главе».
- 3.6.5.3.2 Во втором предложении заменить «Вес доказательного анализа, стремление к которому содержится в СГС, связан» на «рекомендуемая в СГС оценка весомости доказательств связана», а «силой доказательного анализа» — на «оценкой силы доказательств».

- 3.6.5.3.2.1 В последнем предложении заменить «надежность оценки явных проявлений последствий» на «оценка весомости доказательств воздействия».
- 3.6.5.1 В схеме принятия решения 3.6.1 внизу во втором и третьем текстовых блоках заменить «в экспертной оценке в отношении полноты и веса имеющихся данных» и «в оценке экспертов в отношении полноты и веса имеющихся данных» на «в экспертном анализе в рамках оценки значимости и весомости доказательств».

## Глава 3.7

- 3.7.2.2.1 В первом предложении заменить «оценке всей совокупности данных» на «общей оценки весомости доказательств».
- 3.7.2.3.1 В первом предложении заменить «оценки веса данных о свидетельствах токсичности» на «общей оценки весомости доказательств».
- 3.7.2.4.1 В четвертом предложении заменить «подход, основанный на совокупности имеющейся информации» на «общую оценку весомости доказательств».
- 3.7.3.2.4 В последнем предложении заменить «путем испытаний» на «на основе данных испытаний»; вторая поправка к тексту на русском языке не относится.
- 3.7.4 В конце пункта добавить следующее предложение: «В таблице 3.7.2 представлены конкретные элементы маркировки для веществ и их смесей, отнесенных к данному виду опасности на основе критериев, изложенных в настоящей главе».
- 3.7.5.1.1 В схеме принятия решения 3.7.1 внизу во втором и третьем текстовых блоках заменить «в экспертной оценке в отношении веса имеющихся данных» на «в экспертном анализе в рамках оценки весомости доказательств».

## Глава 3.8

- Таблица 3.8.1 В первом предложении примечания а заменить «подхода на основе совокупности данных» на «общей оценки весомости доказательств».
- Во втором предложении примечания b заменить «оценке всей совокупности данных» на «общей оценки весомости доказательств».
- 3.8.2.1.10.1 Заменить «подхода на основе всей совокупности данных» на «оценки весомости доказательств».
- 3.8.2.2.1 d) В последнем предложении заменить «оценки веса данных» на «оценки весомости доказательств».
- 3.8.3.2 В первом предложении заменить «оценки совокупности данных» на «оценки весомости доказательств».
- 3.8.3.3.6 В последнем предложении заменить «путем проведения испытаний» на «на основе данных испытаний»; вторая поправка к тексту на русском языке не относится.
- 3.8.3.3.7 Данная поправка к тексту на русском языке не относится.
- 3.8.4.1 В конце пункта добавить следующее предложение: «В таблице 3.8.3 представлены конкретные элементы маркировки для веществ и их смесей, отнесенных к данному виду опасности на основе критериев, изложенных в настоящей главе».

- 3.8.5.1 В схеме принятия решения 3.8.1 внизу в четвертом, пятом и шестом текстовых блоках заменить «в оценке экспертов в отношении веса имеющихся данных» (четвертый блок) и «в экспертной оценке в отношении веса имеющихся данных» (пятый и шестой блоки) на «в экспертном анализе в рамках оценки весомости доказательств».

### **Глава 3.9**

- 3.9.2.9.8 В первом предложении заменить «части подхода на основе совокупности информации» на «элемента оценки весомости доказательств».
- 3.9.2.10.1 В конце пункта заменить «подхода оценки веса имеющихся данных» на «оценки весомости доказательств».
- 3.9.3.2 В первом предложении заменить «весов элементов всей совокупности данных» на «общей оценки весомости доказательств».
- 3.9.3.3.6 В последнем предложении заменить «путем проведения испытаний» на «на основе данных испытаний»; вторая поправка к тексту на русском языке не относится.
- 3.9.3.3.7 В начале пункта заменить «в форме аэрозоли» на «в аэрозольной форме».
- 3.9.4 В конце пункта добавить следующее предложение: «В таблице 3.9.4 представлены конкретные элементы маркировки для веществ и их смесей, отнесенных к данному виду опасности на основе критериев, изложенных в настоящей главе».
- 3.9.5.1 В схеме принятия решения 3.9.1 внизу в четвертом и пятом текстовых блоках заменить «в экспертной оценке с учетом значимости имеющихся данных» и «в экспертной оценке веса имеющихся данных» на «в экспертном анализе в рамках оценки весомости доказательств».

### **Глава 3.10**

- 3.10.3.2.6 Данная поправка к тексту на русском языке не относится.
- 3.10.4.1 Изменить последнее предложение пункта следующим образом: «В таблице 3.10.2 представлены конкретные элементы маркировки для веществ и их смесей, отнесенных к данному виду опасности на основе критериев, изложенных в настоящей главе».

### **Глава 4.1**

- 4.1.2.5 В четвертом предложении заменить «использован подход на основе веса фактических свидетельств» на «использована оценка весомости доказательств».
- 4.1.3.4.6 Данная поправка к тексту на русском языке не относится.
- 4.1.4 В конце пункта добавить следующее предложение: «В таблице 4.1.6 представлены конкретные элементы маркировки для веществ и их смесей, отнесенных к данному виду опасности на основе критериев, изложенных в настоящей главе».

### **Глава 4.2**

- 4.2.3 В конце пункта добавить следующее предложение: «В таблице 4.2.2 представлены конкретные элементы маркировки для веществ и их смесей, отнесенных к данному виду опасности на основе критериев, изложенных в настоящей главе».



## Приложение 3

### Раздел 1

A3.1.2.3 Изменить последнее предложение следующим образом:

Например, H300 + H310 + H330 говорит о том, что текст на маркировке означает **«Смертельно при проглатывании, при контакте с кожей или при вдыхании»**.

A3.1.2.4 Изменить последнее предложение следующим образом:

«Подобным же образом, когда для двух или более характеристик опасности допускается объединенная характеристика опасности (см. пункт A3.1.2.5), компетентный орган может уточнить следует ли указывать на маркировке объединенную характеристику опасности или соответствующие отдельные характеристики опасности или же она может оставить это на усмотрение изготовителя/поставщика».

A3.1.2.5 (новый) Включить перед нынешней таблицей A3.1.1 новый пункт следующего содержания:

«A3.1.2.5 В дополнение к комбинациям, приведенным в таблице A3.1.2, допускается также сочетание нескольких характеристик опасности эквивалентной степени, если, например, на маркировке не хватает места. В случае объединения характеристик опасности все виды опасности должны быть четко отражены, и исключен может быть только повторяющийся текст. Характеристики опасности могут быть объединены с помощью союза «и», дополнительной пунктуации и изменения регистра первой буквы слова в начале характеристики. Например, H317 «Может вызвать аллергическую кожную реакцию» + H340 «Может вызвать генетические дефекты» + H350 «Может вызвать рак» могут быть объединены, поскольку все они относятся к классу 1 опасностей для здоровья (т. е. характеристики опасности для здоровья эквивалентной степени тяжести) и имеют повторяющиеся элементы (т. е. характеристики начинаются словами «может вызвать»). Эти характеристики опасности можно объединить следующим образом «Может вызвать аллергическую кожную реакцию, генетические дефекты и рак». Компетентный орган может ограничить типы допустимых комбинаций в интересах простоты восприятия (например, ограничить количество характеристик опасности, которые могут быть объединены)».

### Таблица A 3.1.2

Добавить под таблицей A3.1.2 следующее примечание «а»:

*«<sup>а</sup> Компетентные органы могут выбрать применимую(ые) характеристику(и) опасности в зависимости от классов опасности серьезного повреждения глаз/раздражения глаз, применяемых в пределах их юрисдикции (2/2A или 2A/2B)».*

### H 317, столбец 3

Данная поправка к тексту на русском языке не относится.

### H 334, столбец 3

Заменить «Сенсибилизация — респираторная (глава 3.4)» на «Респираторная сенсибилизация (глава 3.4)».

**H315 + H319 (новый)**

Добавить следующую новую позицию после «H303 + H313 + H333»:

H315 + H319	<b>Вызывает раздражение кожи и серьезное раздражение глаз<sup>a</sup></b>	Разъедание/раздражение кожи (глава 3.2) и серьезное повреждение/раздражение глаз (глава 3.3)	2 (кожа) + 2/2A (глаза)
-------------------	---	--	-------------------------------

**H315 + H320**

В столбце (2) в конце характеристики опасности добавить ссылку на примечание «а» следующего содержания: «Вызывает раздражение кожи и глаз<sup>a</sup>».

В столбце (4) заменить «2 (кожа)/2B (глаза)» на «2 (кожа) + 2B (глаза)».

**Раздел 2**

A3.2.2.4 Включить новый пункт следующего содержания:

«A3.2.2.4 Если код меры предосторожности заключен в квадратные скобки [...], это говорит о том, что характеристика опасности относится не ко всем случаям, а лишь к определенным обстоятельствам. В этих случаях условия использования такого текста приводятся в столбце (5) таблиц».

A3.2.4.4 Изменить следующим образом:

«A3.2.4.4 В тех случаях, когда в тексте мер предосторожности некоторые элементы текста заключаются в квадратные скобки [...], это говорит о том, что текст в квадратных скобках относится не ко всем случаям, а лишь к определенным обстоятельствам. В этих случаях условия использования такого текста приводятся в столбце (5) таблиц. Например, P264 означает: “**После работы тщательно вымыть руки [и...]**”. Эта характеристика приводится с условиями использования: “*текст в квадратных скобках может использоваться, если изготовитель/поставщик или компетентный орган указывают другие части тела, которые следует промыть после обращения с продуктом*”. Это условие применения следует истолковывать следующим образом: при наличии дополнительной информации о том, какую(ие) другую(ие) часть(и) тела следует промыть после обращения с продуктом, то следует использовать текст в скобках, за которым следует название(я) соответствующей(их) части(ей) тела. Однако если нет необходимости указывать другие части тела, то текст в квадратных скобках использовать не следует, а мера предосторожности должно быть сформулирована следующим образом: “**После работы тщательно вымыть руки**”».

A3.2.5.2.2 После первого предложения включить следующий текст:

«Характеристики мер предосторожности могут быть объединены с помощью союза “и”, дополнительной пунктуации и изменения регистра первой буквы слова в начале характеристики. Например, P302 + P335 + P334 “**ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Стряхнуть отдельные частицы с кожи и погрузить в холодную воду [или перевязать влажными бинтами]**”».

## Таблица А3.2.2

## P233

После строки «Острая токсичность — при ингаляционном воздействии (глава 3.1)» добавить следующую новую строку:

		Респираторная сенсibilизация (глава 3.4)	1, 1A, 1B	
--	--	---	-----------	--

*(Примечание секретариата: нынешнее условие использования в столбце (5) остается применимым и неизменным для «острой токсичности — при ингаляционном воздействии», но не применяется к новой позиции «Респираторная сенсibilизация»).*

Добавить следующее условие использования в столбец (5) для вида опасности «Специфическая избирательная токсичность, поражающая отдельные органы-мишени при однократном воздействии; раздражение дыхательных путей» и «Специфическая избирательная токсичность, поражающая отдельные органы-мишени при однократном воздействии; сонливость»:

*«– если химическое вещество является летучим и может образовать опасную среду».*

## P260

После позиции, относящейся к острой токсичности при ингаляционном воздействии (глава 3.1) добавить следующую новую позицию:

		Респираторная сенсibilизация (глава 3.4)	1, 1A, 1B	
--	--	---	-----------	--

В столбце (5) для следующих видов опасности «Острая токсичность, при ингаляционном воздействии», «Респираторная сенсibilизация», «Специфическая избирательная токсичность, поражающая отдельные органы-мишени при однократном воздействии» и «Специфическая избирательная токсичность, поражающая отдельные органы-мишени при длительном или многократном воздействии» добавить следующее условие использования:

*«Изготовителю/поставщику или компетентному органу надлежит определить применимое(ые) физическое(ие) состояние(я)».*

## P261

Удалить позиции «Респираторная сенсibilизация», «1, 1A, 1B»

## P 262, столбец 4

Добавить «, 3» после «1, 2».

## P264 и P270, столбец 4

Для вида опасности «Острая токсичность, дермальная» после «1, 2» добавить «, 3».

## P271

В столбце (2) изменить изложить описание меры предосторожности в следующей редакции: **«Использовать только на открытом воздухе или при достаточной вентиляции».**

После позиции «Острая токсичность, при ингаляционном воздействии (глава 3.1)» добавить следующую новую позицию:

		Респираторная сенсibilизация (глава 3.4)	1, 1A, 1B	
--	--	---	-----------	--

В столбце (5) добавить следующее условие использования, применимое ко всем позициям (включая ту, которая относится к респираторной сенсibilизации):

«Изготовителю/поставщику надлежит указать, какой тип вентиляции будет достаточным для безопасного использования, в паспорте безопасности и в любых дополнительных инструкциях по безопасности, предоставляемых потребителям».

#### P280

Добавить следующую новую строку под позиций «Раздражение глаз (глава 3.3)»:

		Респираторная сенсibilизация (глава 3.4)	1, 1A, 1B	– <i>Определить защитные перчатки/одежду.</i> Изготовитель/поставщик или компетентный орган может дополнительно определить тип защитного оборудования в случае необходимости.
--	--	--	-----------	--

#### P284

В столбце (2) исключить квадратные скобки вокруг текста с описанием мер предосторожности.

В столбце (5) изменить условие использования следующим образом:

«Изготовителю/поставщику надлежит указать в паспорте безопасности, какой тип вентиляции будет достаточным для безопасного использования, и приложить к химическому продукту по месту его использования дополнительную информацию с разъяснениями о типе средств защиты органов дыхания, которые могут также оказаться необходимыми».

#### Таблица А3.2.3

##### P302 + P335 + P334, столбец (2)

Изменить текст следующим образом: «**ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Стряхнуть отдельные частицы с кожи и погрузить в холодную воду [или перевязать влажными бинтами]**».

#### Таблица А3.2.4

##### P403

Под существующей записью «Острая токсичность, при ингаляционном воздействии (глава 3.1)» добавить следующую новую строку:

		Респираторная сенсibilизация (глава 3.4)	1, 1A, 1B	
--	--	--	-----------	--

В колонке (5) для позиции «Острая токсичность — при ингаляционном воздействии» добавить следующее условие использования: «Специфическая избирательная токсичность для органов-мишеней при однократном воздействии; раздражение дыхательных путей»; и «специфическая избирательная токсичность для органов-мишеней при однократном воздействии; сонливость»:

«– *если химическое вещество является летучим и может образовать опасную среду*».

### Раздел 3

#### Таблица «Воспламеняющиеся газы» (глава 2.2)

Исключить примечание под таблицами для пирофорных газов и химически неустойчивых газов.

**Таблица для пирофорных твердых веществ (глава 2.10), класс опасности 1, столбец «Реагирование», описание меры предосторожности для P302 + P335 + P334**

Изменить следующим образом:

«P302 + P335 + P334

**ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ:** Стряхнуть отдельные частицы с кожи и погрузить в холодную воду или перевязать влажными бинтами».

**Таблица «Острая токсичность — дермальная (глава 3.1)», класс опасности 3, столбец «Предотвращение»**

Добавить следующие позиции:

«P262

**Избегать попадания в глаза, на кожу или на одежду.**

P264

**После работы тщательно вымыть руки [и...].**

— текст в квадратных скобках может использоваться, если изготовитель/поставщик или компетентный орган указывают другие части тела, которые следует промыть после обращения с продуктом.

P270

**Не принимать пищу, не пить и не курить в процессе использования этого продукта».**

**Таблица «Острая токсичность — при ингаляционном воздействии (глава 3.1)», классы опасности 1 и 2, столбец «Предотвращение»**

Изменить следующим образом:

«P260

**Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/ паров/аэрозолей.**

Изготовителю/поставщику или компетентному органу надлежит указать применимое(ые) физическое(ие) состояние(я).

P271

**Использовать только на открытом воздухе или при достаточной вентиляции.**

Изготовителю/поставщику надлежит указать, какой тип вентиляции будет достаточным для безопасного использования, в паспорте безопасности и в любых дополнительных инструкциях по безопасности, предоставляемых потребителям.

P284

**При недостаточной вентиляции пользоваться средствами защиты органов дыхания.**

Изготовителю/поставщику надлежит указать в паспорте безопасности, какой тип вентиляции будет достаточным для безопасного использования, и приложить к химическому продукту по месту его использования дополнительную информацию с разъяснениями о типе средств защиты органов дыхания, которые могут также оказаться необходимыми».

**Таблицы «Острая токсичность — при ингаляционном воздействии (глава 3.1)», классы опасности 3 и 4, столбец «Предотвращение», мера предосторожности P271**

Изменить следующим образом:

«P271

**Использовать только на открытом воздухе или при достаточной вентиляции.**

Изготовителю/поставщику надлежит указать, какой тип вентиляции будет достаточным для безопасного использования, в паспорте безопасности и в

любых дополнительных инструкциях по безопасности, предоставляемых потребителям».

**Таблица «Сенсибилизация — респираторная (глава 3.4)», заголовок**

Изменить следующим образом: «РЕСПИРАТОРНАЯ СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ (ГЛАВА 3.4)».

**Таблица «Сенсибилизация — респираторная (глава 3.4)», классы опасности 1, 1A, 1B**

Столбец «Предотвращение» изменить следующим образом:

«P233

**Держать контейнер плотно закрытым.**

P260

**Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/ паров/аэрозолей.**

Изготовителю/поставщику или компетентному органу надлежит указать применимое(ые) физическое(ие) состояние(я).

P271

**Использовать только на открытом воздухе или при достаточной вентиляции.**

Изготовителю/поставщику надлежит указать, какой тип вентиляции будет достаточным для безопасного использования, в паспорте безопасности и в любых дополнительных инструкциях по безопасности, предоставляемых потребителям.

P280

**Пользоваться защитными перчатками/защитной одеждой.**

Изготовитель/поставщик или компетентный орган может дополнительно определить тип защитного оборудования в случае необходимости.

P284

**При недостаточной вентиляции пользоваться средствами защиты органов дыхания.**

Изготовителю/поставщику надлежит указать в паспорте безопасности, какой тип вентиляции будет достаточным для безопасного использования, и приложить к химическому продукту по месту его использования дополнительную информацию с разъяснениями о типе средств защиты органов дыхания, которые могут также оказаться необходимыми».

В столбце «Хранение» добавить следующее предупреждение:

«P403

**Хранить в хорошо вентилируемом месте».**

**Таблица «Сенсибилизация — кожная (глава 3.4)», заголовок**

Изменить следующим образом: «КОЖНАЯ СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ (ГЛАВА 3.4)».

**Таблица «Поражающее воздействие на органы-мишени (однократное воздействие) (глава 3.8)», классы опасности 1 и 2, столбец «Предотвращение», мера предосторожности P260**

Заменить «определить соответствующие условия» на «указать применимое(ые) физическое(ие) состояние(я)».

**Таблица «Поражающее воздействие на органы-мишени (однократное воздействие) (глава 3.8)», класс опасности 3, столбец «Предотвращение», мера предосторожности P271**

Изменить следующим образом:

«P271

**Использовать только на открытом воздухе или при достаточной вентиляции.**

Изготовителю/поставщику надлежит указать, какой тип вентиляции будет достаточным для безопасного использования, в паспорте безопасности и в любых дополнительных инструкциях по безопасности, предоставляемых потребителям».

**Таблица «Поражающее воздействие на органы-мишени (многократное воздействие) (глава 3.9)», классы опасности 1 и 2, столбец «Предотвращение», мера предосторожности P260**

Заменить «определить соответствующие условия» на «указать применимое(ые) физическое(ие) состояние(я)».

## Приложение 9

A9.4.3.5.1 Во втором предложении заменить «подхода, основанного на «весомости доказательства» на «оценке весомости доказательств».

A9.4.3.6 В четвертом предложении заменить «подход, основанный на весомости доказательства,» на «оценку весомости доказательств».

A9.5.4.1 Во втором предложении заменить «весомости доказательства» на «оценки весомости доказательств».

A9.7.1.1 Изменить предпоследнее предложение («В этом разделе... или стойкости присутствия») следующим образом: «В данном разделе не рассматривается неметаллический ион (например, CN-) металлических соединений, который может быть токсичным».

A9.7.1.1.1 (новый) Включить новый пункт следующего содержания:

«A9.7.1.1.1 Металлоорганические соединения (например, метилртуть или трибутилтин, ...) и металлоорганические соли могут также вызывать беспокойство, поскольку они могут представлять опасность биоаккумуляции или стойкости присутствия в случае, если они быстро не диссоциируют или не растворяются в воде. Если только они не являются значительным источником ионов металла (в результате процессов диссоциации и/или распада), органические фрагменты молекул и неорганические компоненты следует оценивать по отдельности (OECD, 2015). В этой связи они исключены из указаний данного раздела и должны классифицироваться в соответствии с общими указаниями, приведенными в разделе 4. В качестве альтернативы те металлические соединения, которые содержат органический компонент, но легко диссоциируют или растворяются в воде с образованием ионов металла, должны рассматриваться так же, как металлические соединения, и классифицироваться в соответствии с настоящим приложением (например, ацетат цинка, ...).

A9.7.1.6 Во втором предложении заменить текст в скобках следующим: «(например, разделение на фазы или химическое преобразование в нерастворимую и, следовательно, небiodоступную форму)».

В третьем предложении заменить «хронической токсичности в целях классификации» на «долгосрочной (хронической) токсичности в целях классификации».

A9.7.1.8 В первом предложении заменить слова «проявлять токсичность на уровне Л(Э)К<sub>50</sub>» на «проявлять токсичность на уровне справочного значения экотоксичности (СЗЭ), будь то острой (выражаемой в виде Л(Э)К<sub>50</sub>) и/или хронической (выражаемой в виде КНЭ/ЭКх)».

A9.7.1.9 Изменить вводный абзац следующим образом:

«В настоящем разделе рассматриваются металлы и металлические соединения. Применение настоящих указаний к металлоорганическим соединениям и металлоорганическим солям, см. в разделе A9.7.1.1.1. В контексте настоящего руководства металлы и металлические соединения характеризуются следующим образом:».

A9.7.2.1.1 Включить следующие новые пункты:

«A9.7.2.1.1.1 Данные об экотоксичности растворимых неорганических соединений используются и объединяются для получения справочного значения острой и хронической экотоксичности растворенного иона металла (СЗЭ или СЗЭ<sub>ионов</sub>). Экотоксичность растворимых неорганических соединений металлов зависит от физико-химических свойств среды, независимо от исходных форм металла, попавших в окружающую среду.

A9.7.2.1.1.2 При оценке данных по экотоксичности и выведении СЗЭ общий принцип весомости доказательств также применим к металлам (см. раздел A9.3.4).

A9.7.2.1.1.3 Отобранные данные по экотоксичности должны оцениваться на предмет их адекватности. Адекватность охватывает как надежность (качество проведения испытания с точки зрения его методики, выполнения и описания результатов), так и актуальность (степень, в которой то или иное испытание подходит для целей выведения справочного значения экотоксичности) имеющихся данных по экотоксичности (см. разделы A9.2.6 и A9.3.6).

- a) В соответствии с критериями надежности, соображения, касающиеся конкретных металлов, включают описание некоторых абиотических параметров в условиях испытаний для обеспечения возможности учета концентрации биодоступного металла и концентрации свободных ионов металла:
- i) описание физических условий испытаний: в дополнение к общим параметрам (O<sub>2</sub>, T°, pH, ...) рекомендуется измерение таких абиотических параметров, как растворенный органический углерод (РОУ), жесткость и щелочность воды, которые определяют формы нахождения и, следовательно, биодоступность металлов;
  - ii) описание материалов и методов испытаний: для расчета концентрации свободных ионов металлов с помощью моделей формообразования рекомендуется использовать концентрации основных растворенных ионов и катионов (например, алюминия, железа, магния и кальция).
  - iii) связь между концентрацией и эффектом; гормезис: иногда при низких дозах металлов, превышающих контрольные значения, отмечается повышение интенсивности роста или воспроизводства; это явление именуется гормезисом. Такие эффекты могут возникать в особенности для важнейших микроэлементов, таких как железо, цинк и медь, но могут наблюдаться также применительно к широкому кругу веществ, не являющихся жизненно необходимыми. В таких случаях положительные эффекты не должны учитываться при выведении СЗЭ для острой и — особенно — хронической экотоксичности. Для подборки кривой «Доза-эффект» следует использовать не обычную лог-логистическую модель «Доза-эффект», а другие модели, а также надлежит рассмотреть вопрос об адекватности контрольной диеты/воздействия. С учетом потребностей в жизненно



необходимых элементах необходимо соблюдать осмотренность при экстраполяции кривой "Доза-ответ" (например, при выведении СЗЭ для острой и хронической экотоксичности) ниже самой низкой исследованной концентрации;

- b) в соответствии с критериями релевантности необходимо принять во внимание определенные соображения, связанные с релевантностью исследуемого вещества и акклиматизацией/адаптацией:
- i) релевантность исследуемого вещества: испытания, проводимые с растворимыми солями металлов, должны использоваться для выведения СЗЭ для острой и хронической экотоксичности. Не следует использовать значения экотоксичности, полученные путем адаптации данных по воздействию металлоорганических соединений;
  - ii) акклиматизация/адаптация: для жизненно необходимых металлов культуральная среда должна содержать минимальную концентрацию, не вызывающую дефицита у используемых подопытных видов. Это особенно важно для организмов, используемых в испытаниях на хроническую токсичность, где разница между потребностью в элементе и его токсичностью может оказаться незначительной. По этой причине требуется надлежащее описание условий культуры, касающихся уровней жизненно необходимых металлов».

A9.7.2.1.2.1 Добавить в конце существующего пункта следующий текст:

«Для целей классификации опасности металлов и металлических соединений испытания на трансформацию/растворение проводятся по всему диапазону значений pH (см. пункт A10.2.3.2). Если имеются доказательства того, что токсичность растворенного металла для водной среды зависит от pH, то данные по трансформации/растворению и токсичности для водной среды сопоставляются при аналогичном значении pH. Если таких доказательств нет, то значения токсичности для водной среды не могут быть сгруппированы в зависимости от pH. В этом случае наивысшая наблюдаемая токсичность для водной среды сравнивается с данными по трансформации/растворению, полученными при том значении pH, который вызывает максимальную трансформацию и растворение».

A9.7.2.1.2.2 В конце пункта исключить «или стоять дорого».

A9.7.2.1.2.3 Во втором предложении заменить «(Tipping, 1994)» на «(Tipping, 1994; Tipping et al., 2011)».

Изменить третье и четвертое предложение следующим образом: «В качестве альтернативы, модель биотических лигандов (МБЛ) позволяет рассчитать концентрацию иона металла, вызвавшего токсический эффект на уровне организма, на которую могут влиять концентрация РОУ, pH и концентрации таких конкурирующих ионов, как кальций и магний. Можно рассмотреть возможность применения таких моделей для глубокого понимания влияния состава испытательной среды на токсичность металлов. Модель МБЛ была пока подтверждена лишь для ограниченного числа металлов, организмов и конечных точек (Santore and Di Toro, 1999; Garman et al., 2020)».

Добавить в конце этого пункта следующее предложение: «При наличии МБЛ для конкретного металла, охватывающей соответствующий диапазон pH, сравнение данных по токсичности для водной среды может быть проведено с использованием всей базы данных эффектов для

различных референтных значений рН, актуальных с точки зрения данных о трансформации/растворении».

A9.7.2.2.2 Заменить последнее предложение следующим: «Если это единственная доступная информация, а данные о растворимости не позволяют дать четкого ответа о скорости растворения и равновесии, то данные о растворимости настоятельно рекомендуется получать согласно протоколу по трансформации/растворению (приложение 10)».

A9.7.2.2.3 и A9.7.2.2.4 Заменить следующим:

«A9.7.2.2.3 Предварительное испытание на оценку растворимости металлических соединений

При отсутствии данных о растворимости металлических соединений следует провести предварительное испытание для оценки растворимости, как описано в протоколе по трансформации/растворению (приложение 10). Предварительное испытание проводят при высоком уровне нагружения (100 мг/л) с быстрым и энергичным перемешиванием в течение 24 ч. Цель предварительного испытания состоит в том, чтобы:

- a) выявить металлические соединения, которые подвергаются либо растворению, либо быстрой трансформации таким образом, что их потенциал экотоксичности невозможно отличить от соответствующего потенциала растворимых форм, и, следовательно, могут классифицироваться на основе концентрации растворенных ионов;
- b) проверить зависимость растворения от рН при подготовке к испытанию на полную трансформацию/растворение. Если в результате предварительного испытания получены данные для различных значений рН, то полное испытание следует проводить при рН, обеспечивающем максимальную растворимость. Если данные по полному диапазону рН отсутствуют, необходимо проверить, была ли эта максимальная растворимость получена исходя из подходящих термодинамических моделей образования комплексов металлов или других соответствующих методов (см. пункт A9.7.2.1.2.3). При отсутствии подходящих данных или моделей настоятельно рекомендуется получить данные о растворимости, охватывающие весь диапазон рН. Следует отметить, что это предварительное испытание предназначено лишь для металлических соединений. Металлы должны оцениваться в рамках полного испытания (см. пункт A9.7.2.2.4).

A9.7.2.2.4 Полное испытание на растворимость металлов и металлических соединений

A9.7.2.2.4.1 Полное испытание должно проводиться по крайней мере при значении рН<sup>6</sup>, при котором концентрация металлических ионов в растворе достигает максимума. Значение рН может быть выбрано в соответствии с теми же рекомендациями, что и в отношении предварительного испытания.

A9.7.2.2.4.2 На основе данных, полученных по результатам полного испытания, можно определить концентрацию металлических ионов в растворе по истечении семи суток для каждого из трех уровней нагружения (т. е. для 1 мг/л — “низкий”, 10 мг/л — “средний” и 100 мг/л — “высокий”), использовавшихся в ходе испытания. Если целью испытания является оценка долгосрочной (хроническая токсичность) опасности вещества, то уровень нагружения<sup>7</sup> должен составлять 0,01 мг/л, 0,1 мг/л или 1 мг/л в зависимости от скорости трансформации, а продолжительность испытания должна быть увеличена до 28 суток».

Добавить следующие новые сноски «6» и «7»:

«<sup>6</sup> В протоколе по трансформации/растворению предусмотрен диапазон рН от 6 до 8,5 для 7-суточного испытания и от 5,5 до 8,5 для 28-суточного испытания. Учитывая сложность проведения испытаний на трансформацию/растворение при рН 5,5, ОЭСР одобрила проведение этого испытания только в диапазоне рН от 6 до 8.

<sup>7</sup> Использование уровней нагружения ниже 1 мг/л не всегда может быть практически осуществимым в каждом конкретном случае. Хотя испытания на трансформацию/растворение при более низком уровне нагружения в принципе являются самым оптимальным подходом, его зачастую трудно реализовать на практике по техническим причинам. Обширный опыт использования протокола по трансформации/растворению показал, что надежные прогнозы могут быть получены при других уровнях нагружения. В порядке максимального использования существующих данных о трансформации/растворении результаты 28-суточных испытаний с более низкими уровнями нагружения (0,1 и 0,01 мг/л) зачастую могут быть получены путем экстраполяции данных по другим уровням нагружения. Такой подход должен быть обоснован в каждом конкретном случае и подкреплен надежной информацией о трансформации/растворении при различных уровнях нагружения. Следует также отметить, что зависимость между уровнями нагружения и концентрацией растворенного металла может быть нелинейной. В этой связи экстраполяцию данных о трансформации/растворении на более низкие уровни нагружения предпочтительно проводить с использованием уравнения раздела A10.6.1 или, в качестве альтернативы, осуществлять осторожную экстраполяцию».

A9.7.2.3 Изменить следующим образом:

«A9.7.2.3 Сравнение данных токсичности для водной среды с данными растворимости

Решение о том, как классифицировать вещество, принимается путем сравнения данных по токсичности для водной среды и растворимости. В зависимости от имеющихся данных можно использовать два подхода:

- a) если информация о трансформации/растворении при различных уровнях рН является ограниченной или если токсичность растворенного металла для водной среды не зависит от рН, то основой для классификации должны служить самое низкое СЗЭ и самый высокий результат с точки зрения трансформации/растворения, каждый из которых может быть получен при различных уровнях рН (такой подход следует использовать по умолчанию);
- b) если имеются доказательства того, что токсичность растворенного металла для водной среды зависит от рН, и имеются достаточные данные по токсичности при различных уровнях рН, то значения СЗЭ для острой и хронической токсичности можно развести в соответствии с диапазоном рН. Если дополнительно имеются данные по трансформации/растворению при различных уровнях рН, то классификацию можно произвести путем сравнения данных по трансформации/растворению с СЗЭ при соответствующих уровнях рН при том понимании, что данные по токсичности и данные по трансформации/растворению в этом случае всегда сравниваются при одном и том же диапазоне рН. Такое распределение данных о воздействии по диапазонам рН применяется в равной степени к наборам данных об остром и хроническом воздействии. Следует выбирать самый строгий результат классификации по всем диапазонам рН».

A9.7.4.1 Изменить следующим образом:

«A9.7.4.1 Хотя  $\log K_{ow}$  является хорошим инструментом прогнозирования КБК для определенных типов органических соединений, например неполярных органических веществ, он не представляет интереса в случае неорганических веществ, таких как неорганические соединения металлов, поскольку металлы, в отличие от органических веществ, не являются липофильными и обычно не проникают через клеточные мембраны пассивно. Проникновение ионов металлов обычно является результатом активного мембранного транспорта».

A9.7.4.3 Изменить конец четвертого предложения и добавить новое пятое предложение следующего содержания: «...активно регулируются в организмах, где они выполняют жизненно важную функцию (гомеостаз). Процессы удаления и секвестрации, которые минимизируют токсичность, дополняются способностью накапливать концентрации для обеспечения необходимого уровня жизненно необходимых элементов.».

Остальная часть пункта остается без изменений («Поскольку пищевые потребности организмов... биоконцентрации и экологическим проблемам»).

A9.7.4.4 (новый) Включить новый пункт A9.7.4.4 следующего содержания:

«A9.7.4.4 Для жизненно необходимых элементов измеренные КБК снижаются по мере увеличения внешних концентраций, поскольку внутренние концентрации регулируются организмом. Металлы, не относящиеся к жизненно необходимым, также в определенной степени активно регулируются, поэтому и для них может наблюдаться обратная зависимость между концентрацией металла и внешней концентрацией (McGeer et al., 2003). Когда наружные концентрации настолько высоки, что они превышают пороговый уровень или подавляют механизм регулирования, они могут нанести организму вред. КБК и КБА могут использоваться для оценки накопления металлов посредством:

- a) учета информации о жизненно необходимом уровне и гомеостазе металлов/металлических соединений. С учетом такого регулирования критерий «биоаккумуляции» к металлам не применим;
- b) оценки коэффициентов биоконцентрации для металлов, не относящихся к жизненно необходимым, которая предпочтительно должна проводиться на основе исследований КБК с использованием экологически значимых концентраций в испытательных средах».

A9.7.5.1.1 Изменить следующим образом:

«A9.7.5.1.1 Оценка опасности при краткосрочном воздействии (острая токсичность)/долгосрочном воздействии (хроническая токсичность) производится по отдельности для металлов и металлических соединений. Применительно к опасности при долгосрочном воздействии предпочтение следует отдавать применению подхода, основанного на данных о хронической токсичности. Для легкорастворимых солей металлов такие сведения зачастую имеются в наличии. Порядок определения опасности для водной среды при краткосрочном и долгосрочном воздействии металлов и металлических соединений описан ниже и резюмирован на следующих схемах:

- a) A9.7.1 (классификация опасности металлов при краткосрочном воздействии);
- b) A9.7.2 и A9.7.3 (классификация опасности металлов при долгосрочном воздействии);

- c) A9.7.4 (классификация опасности металлических соединений при краткосрочном воздействии);
- d) A9.7.5 (классификация опасности металлических соединений при долгосрочном воздействии).

A9.7.5.1.1.1 Эти схемы включают несколько этапов, на которых данные используются в целях принятия решения. Схемы классификации не имеют целью создание новых данных. При отсутствии достоверных данных необходимо будет использовать все имеющиеся данные и экспертную оценку.

A9.7.5.1.1.2 В нижеследующих разделах ссылка на СЗЭ для острой и хронической экотоксичности относится к элементу или элементам данных, которые будут использоваться для выбора классов опасности металла или металлического соединения».

A9.7.5.1.2 Изменить следующим образом:

«A9.7.5.1.2 При рассмотрении данных, касающихся СЗЭ для острой и хронической экотоксичности металлических соединений (СЗЭ<sub>соединения</sub>), важно удостовериться в том, что элементом данных, используемым в обоснование классификации, является масса молекулы металлического соединения, подлежащего классификации. Речь идет о поправке на молекулярную массу. Так, хотя большинство данных по металлам выражено, например, в мг/л растворенных ионов металла (сокращенное СЗЭ<sub>ионов</sub>), это значение надлежит скорректировать на соответствующую молекулярную массу металлического соединения. Таким образом:

$$\text{СЗЭ}_{\text{соединения}} = \text{СЗЭ}_{\text{ионов}} \times$$

(молекулярная масса металлического соединения/Σ масс атома(ов) металла в соединении)

где:

СЗЭ<sub>соединения</sub> = СЗЭ металлического соединения

СЗЭ<sub>ионов</sub> = СЗЭ растворенных ионов металла».

A9.7.5.2–A9.7.5.2.4.2 Заменить следующим текстом:

«A9.7.5.2 *Стратегия классификации металлов*

A9.7.5.2.1 *Опасность металлов для водной среды при краткосрочном воздействии (острая токсичность)*

A9.7.5.2.1.1 Порядок определения опасности металлов для водной среды при краткосрочном воздействии (острая токсичность) описан в настоящем разделе и резюмирован на рис. A9.7.1.

A9.7.5.2.1.2 Если СЗЭ (острая токсичность) растворенных ионов металла превышает 100 мг/л, дальнейшие этапы схемы классификации для этих металлов не требуются.

A9.7.5.2.1.3 Если СЗЭ (острая токсичность) растворенных ионов металла меньше или равно 100 мг/л, следует рассмотреть имеющиеся данные о скорости и масштабах образования ионов этого металла. Чтобы быть достоверными и полезными, такие данные должны быть получены с помощью протокола по трансформации/растворению (приложение 10).

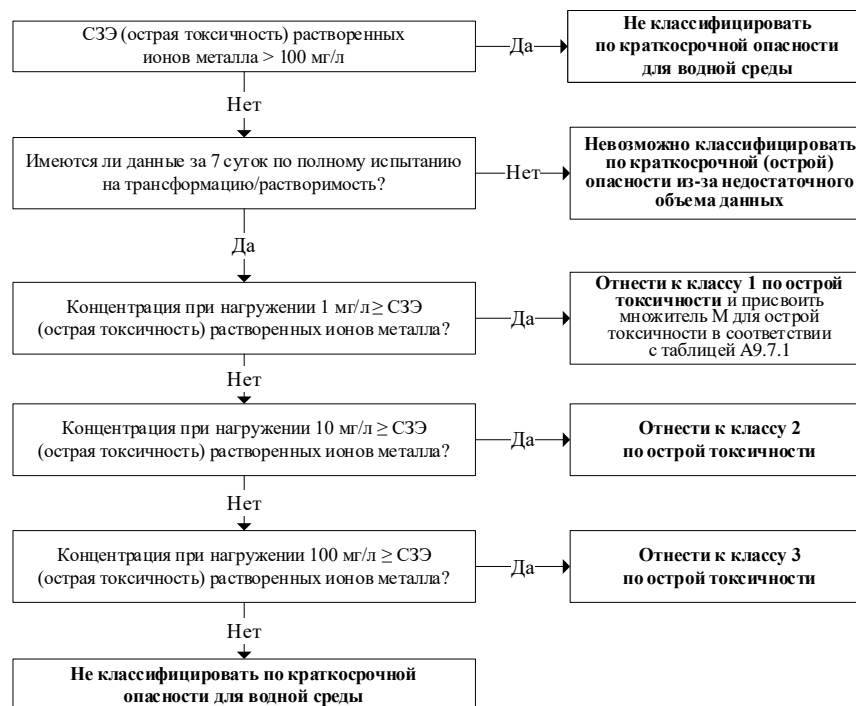
A9.7.5.2.1.4 Когда имеются данные семисуточного испытания согласно протоколу по трансформации/растворению, то следует использовать эти результаты для облегчения классификации, соблюдая при этом следующие правила. Опасность металла классифицируют следующим образом:

- a) класс опасности “острая токсичность 1”, если концентрация растворенных ионов металла при низком уровне нагружения больше или равна СЗЭ для острой токсичности. Присваивают множитель М для острой токсичности в соответствии с таблицей А9.7.1;
- b) класс опасности “острая токсичность 2”, если концентрация растворенных ионов металла при низком уровне нагружения ниже СЗЭ для острой токсичности, но при среднем уровне нагружения больше или равна СЗЭ для острой токсичности;
- c) класс опасности “острая токсичность 3”, если концентрация растворенных ионов металла при низком и среднем уровнях нагружения ниже СЗЭ для острой токсичности, но при высоком уровне нагружения больше или равна СЗЭ для острой токсичности;

Металл не классифицируют по краткосрочной опасности для водной среды, если концентрация растворенных ионов металла при всех уровнях нагружения ниже СЗЭ для острой токсичности.

Рис. А9.7.1

**Стратегия классификации опасности металлов для водной среды при краткосрочном воздействии (острая токсичность)**



**А9.7.5.2.2 Опасность металлов для водной среды при долгосрочном воздействии (хроническая токсичность)**

Порядок определения опасности металлов для водной среды при долгосрочном воздействии (хроническая токсичность) описан в настоящем разделе и резюмирован на рис. А9.7.2 и А9.7.3. Металлы могут быть классифицированы по признаку долгосрочной опасности для водной среды путем использования данных о хронической токсичности, если таковые доступны, или — при отсутствии соответствующих данных о хронической токсичности — суррогатного подхода.

A9.7.5.2.2.1 Подход, основанный на имеющихся данных о хронической токсичности

A9.7.5.2.2.1.1 Если СЗЭ (хроническая токсичность) растворенных ионов металла превышает 1 мг/л, дальнейшие этапы схемы классификации для этого металла не требуются.

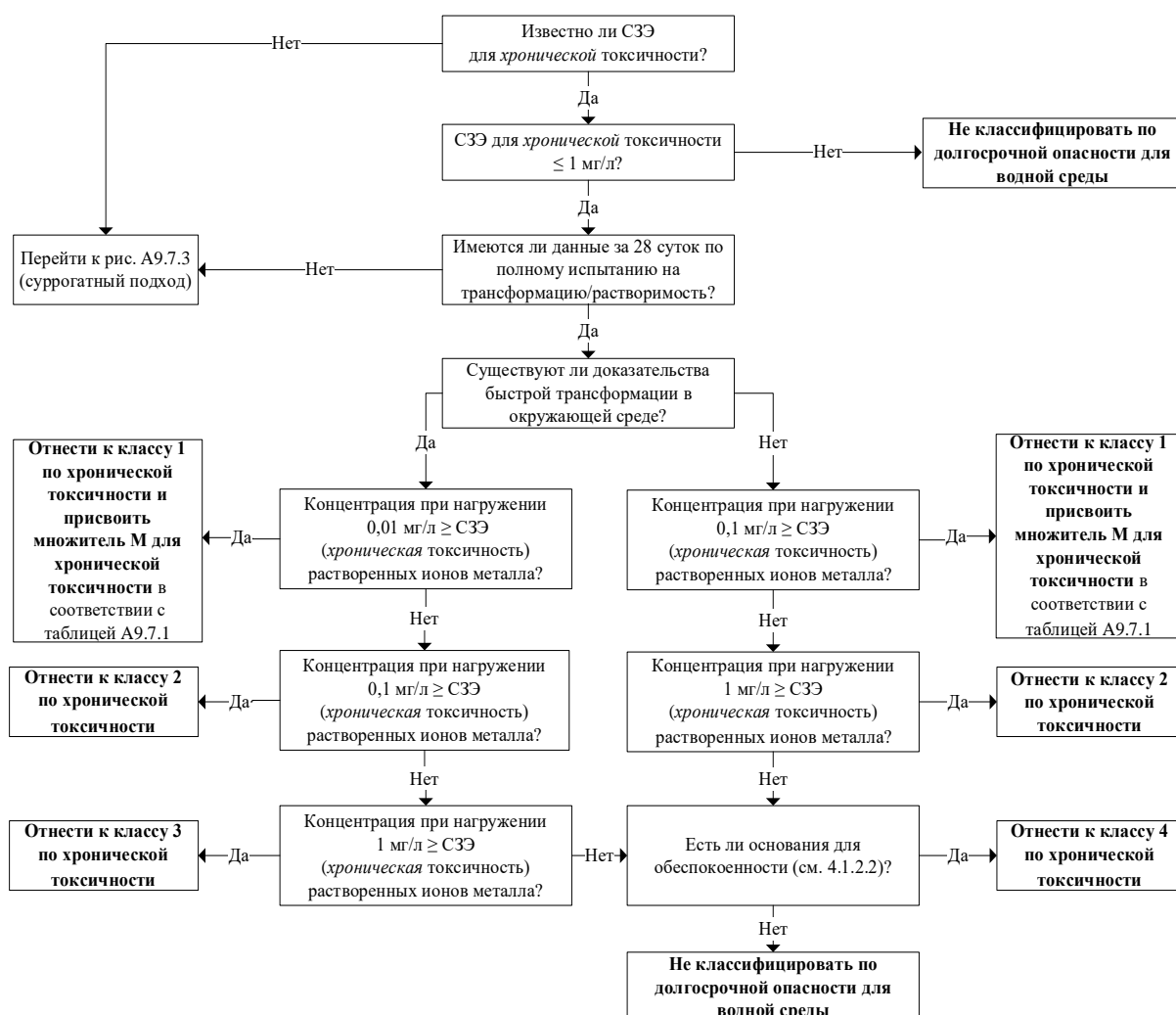
A9.7.5.2.2.1.2 Если СЗЭ (хроническая токсичность) растворенных ионов металла меньше или равно 1 мг/л, следует рассмотреть имеющиеся данные о скорости и масштабах образования ионов этого металла. Чтобы быть достоверными и полезными, такие данные должны быть получены или рассчитаны с помощью протокола по трансформации/растворению (приложение 10) по результатам 28-суточного испытания (см. пункт A9.7.2.2.4). Если такие данные недоступны, следует использовать суррогатный подход (см. пункт A9.7.5.2.2.2). Если имеются данные о трансформации/растворении за 28-суточный период, то опасность металла классифицируют следующим образом:

- a) класс опасности “хроническая токсичность 1”, если концентрация растворенных ионов металла при уровне нагружения 0,1 мг/л (0,01 мг/л, если есть доказательства быстрой трансформации в окружающей среде) больше или равна СЗЭ для хронической токсичности. Присваивают множитель М для хронической токсичности в соответствии с таблицей A9.7.1;
- b) класс опасности “хроническая токсичность 2”, если концентрация растворенных ионов металла при уровне нагружения 1 мг/л (0,1 мг/л, если есть доказательства быстрой трансформации в окружающей среде) больше или равна СЗЭ для хронической токсичности;
- c) класс опасности “хроническая токсичность 3”, если концентрация растворенных ионов металла при уровне нагружения 1 мг/л больше СЗЭ для хронической токсичности и имеются доказательства быстрой трансформации в окружающей среде.

A9.7.5.2.2.1.3 Металл относят к классу опасности “хроническая токсичность 4”, если имеющиеся данные не позволяют проводить классификацию с использованием формальных критериев, но некоторые основания для беспокойства существуют (см. пункт 4.1.2.2).

A9.7.5.2.2.1.4 Металл не классифицируют по долгосрочной опасности для водной среды, если концентрация растворенных ионов металла полученная в результате 28-суточного испытания на трансформацию/растворение при уровне нагружения 1 мг/л, ниже СЗЭ (хроническая токсичность) растворенных ионов металла.

**Рис. А9.7.2**  
**Стратегия классификации опасности металлов для водной среды при долгосрочном воздействии (хроническая токсичность)**



#### А9.7.5.2.2.2 Суррогатный подход

А9.7.5.2.2.2.1 Если соответствующие данные о хронической токсичности и/или трансформации/растворении отсутствуют, но металл классифицируют по признаку опасности для водной среды при краткосрочном воздействии (острая токсичность), то опасность металла классифицируют следующим образом (если нет доказательств быстрой трансформации в окружающей среде и отсутствия биоаккумуляции):

- класс опасности “хроническая токсичность 1”, если по признаку опасности для водной среды при краткосрочном воздействии (острая токсичность) металл отнесен к классу опасности “острая токсичность 1”. Присваивают тот же множитель М, что и по классу опасности “острая токсичность 1”.
- класс опасности “хроническая токсичность 2”, если по признаку опасности для водной среды при краткосрочном воздействии (острая токсичность) металл отнесен к классу опасности “острая токсичность 2”;
- класс опасности “хроническая токсичность 3”, если по признаку опасности для водной среды при краткосрочном воздействии

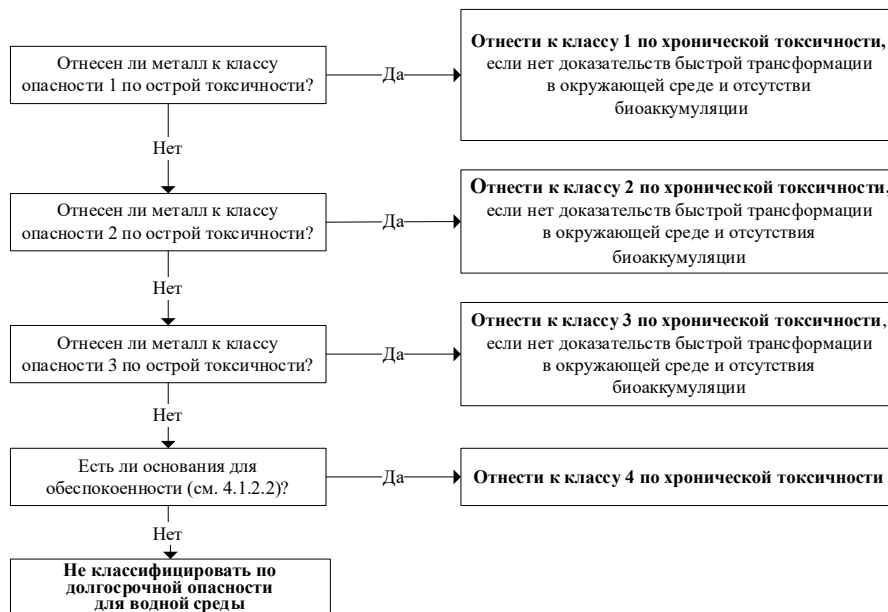


(острая токсичность) металл отнесен к классу опасности “острая токсичность 3”.

A9.7.5.2.2.2 При отсутствии классификации краткосрочной опасности для водной среды из-за нехватки данных о трансформации/растворении, а также при отсутствии достаточно достоверных данных, свидетельствующих о том, что трансформация ионов металлов не произойдет, продукт следует отнести к классу опасности «хроническая токсичность 4» по соображениям безопасности, если известная и подлежащая классификации токсичность этих растворимых форм считается вызывающей достаточную обеспокоенность. Примером тому служит ситуация, когда  $CЗЭ_{\text{ионов}}$  для острой токсичности равно или ниже 100 мг/л, и/или  $CЗЭ_{\text{ионов}}$  для хронической токсичности равно или ниже 1 мг/л. В таких случаях можно рассмотреть возможность проведения испытаний в соответствии с протоколом по трансформации/растворению.

A9.7.5.2.2.3 Металл не классифицируют по долгосрочной опасности для водной среды, если он не классифицирован по краткосрочной опасности для водной среды и если оснований для обеспокоенности нет.

**Рис. А9.7.3**  
**Стратегия классификации долгосрочной опасности металлов для водной среды при отсутствии соответствующих справочных данных по хронической токсичности и/или данных по трансформации/растворению за 28-суточный период**



»

A9.7.5.3–A9.7.5.3.3.3 Заменить следующим текстом:

**«А9.7.5.3 Стратегия классификации опасности металлических соединений»**

Металлические соединения считаются легкорастворимыми, если растворимость в воде (измеренная, например, в рамках предварительного испытания в соответствии с протоколом по трансформации/растворению или оцененная, например, по продукту растворимости), выраженная в виде концентрации растворенных ионов металла, больше или равна  $CЗЭ_{\text{ионов}}$  для острой токсичности. В контексте критериев классификации металлические соединения будут также рассматриваться как

легкорастворимые, если такие данные отсутствуют, т. е. нет четких и достаточно достоверных данных, свидетельствующих о том, что образования ионов металла не произойдет. Следует проявлять осмотрительность в случае, если растворимость близка к СЗЭ для острой токсичности, поскольку условия, при которых измеряется растворимость, могут значительно отличаться от условий проведения испытания на острую токсичность. В этом случае предпочтительно использовать результаты предварительного испытания. Металлические соединения считаются плохорастворимыми, если растворимость в воде (измеренная, например, в рамках предварительного испытания или оцененная, например, по продукту растворимости), выраженная в виде концентрации растворенных ионов металла, ниже СЗЭ<sub>ионов</sub> для острой токсичности.

*A9.7.5.3.1 Опасность металлических соединений для водной среды при краткосрочном воздействии (острая токсичность)*

A9.7.5.3.1.1 Легкорастворимые металлические соединения классифицируются на основе СЗЭ<sub>соединения</sub> для острой токсичности. Опасность легко растворимого металлического соединения классифицируют следующим образом:

- a) класс опасности “острая токсичность 1”, если СЗЭ<sub>соединения</sub> для острой токсичности равно или меньше 1 мг/л. Присваивают множитель М для острой токсичности в соответствии с таблицей А9.7.1;
- b) класс опасности “острая токсичность 2”, если СЗЭ<sub>соединения</sub> для острой токсичности больше 1 мг/л, но меньше или равно 10 мг/л;
- c) класс опасности “острая токсичность 3”, если СЗЭ<sub>соединения</sub> для острой токсичности больше 10 мг/л, но меньше или равно 100 мг/л.

Легкорастворимое металлическое соединение не классифицируют по краткосрочной опасности для водной среды, если СЗЭ<sub>соединения</sub> для острой токсичности больше 100 мг/л.

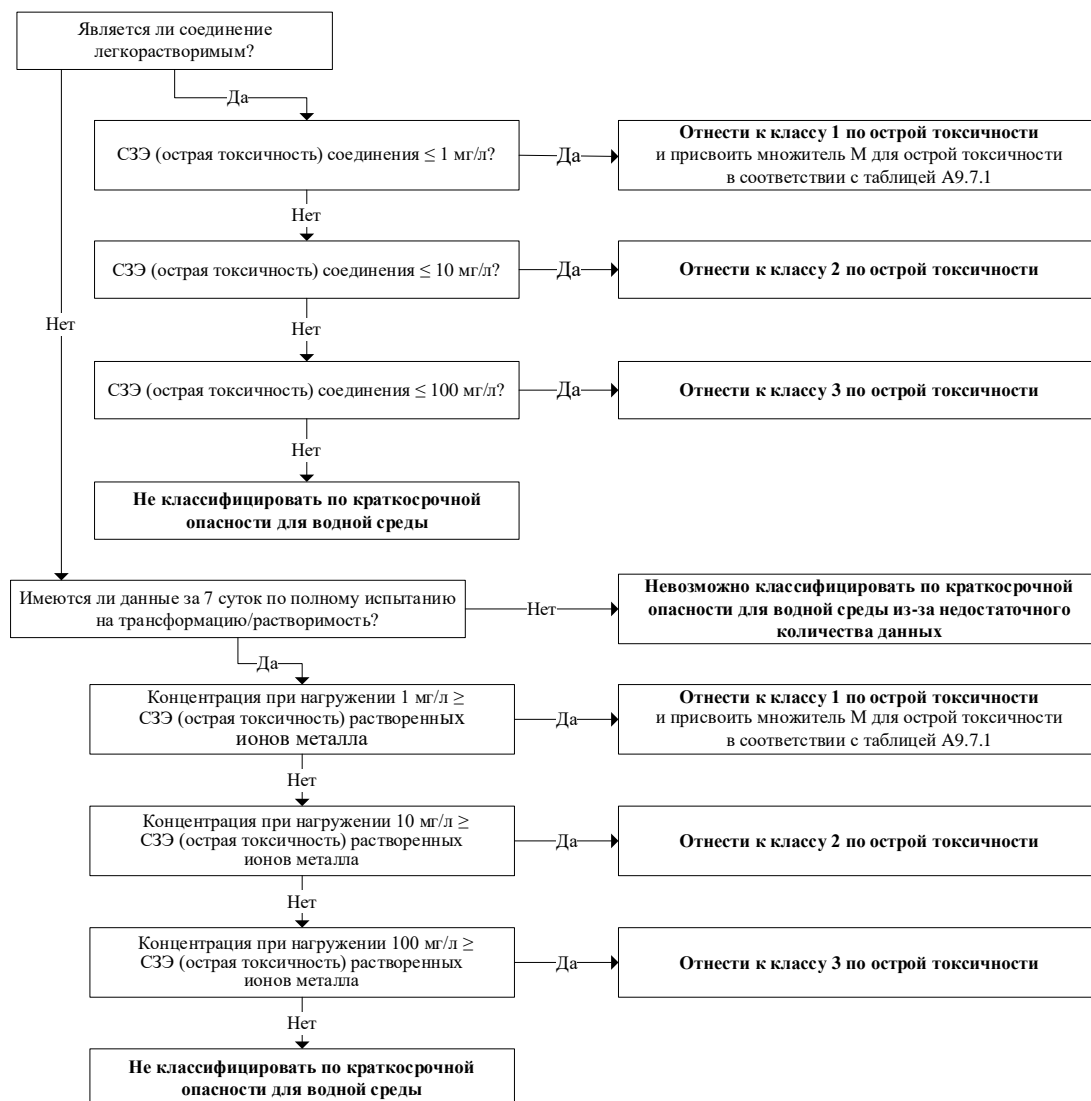
A9.7.5.3.1.2 Плохорастворимые металлические соединения классифицируются на основе СЗЭ (острая токсичность) растворенных ионов металла и данных о трансформации/растворении за 7-суточный период. Опасность плохорастворимого металлического соединения классифицируют следующим образом:

- a) класс опасности “острая токсичность 1”, если концентрация растворенных ионов металла при низком уровне нагружения равна или больше СЗЭ<sub>ионов</sub> для острой токсичности; присваивают множитель М для острой токсичности в соответствии с таблицей А9.7.1;
- b) класс опасности “острая токсичность 2”, если концентрация растворенных ионов металла при среднем уровне нагружения больше или равна СЗЭ<sub>ионов</sub> для острой токсичности;
- c) класс опасности “острая токсичность 3”, если концентрация растворенных ионов металла при высоком уровне нагружения больше или равна СЗЭ<sub>ионов</sub> для острой токсичности.

Плохорастворимые металлические соединения не классифицируют по признаку опасности для водной среды при краткосрочном воздействии (острая токсичность), если концентрация растворенных ионов металла ниже СЗЭ (острая токсичность) растворенных ионов металла при всех уровнях нагружения.

Рис. А9.7.4

**Стратегия классификации опасности металлических соединений для водной среды при краткосрочном воздействии (острая токсичность)**



**А9.7.5.3.2 Опасность металлических соединений для водной среды при долгосрочном воздействии (хроническая токсичность)**

Порядок определения опасности металлических соединений для водной среды при долгосрочном воздействии (хроническая токсичность) описан в настоящем разделе и резюмирован на рис. А9.7.5. Металлические соединения могут быть классифицированы по признаку долгосрочной опасности для водной среды путем использования данных о хронической токсичности, если таковые доступны, или — при отсутствии соответствующих данных о хронической токсичности — суррогатного подхода.

**А9.7.5.3.2.1 Подход, основанный на имеющихся данных о хронической токсичности**

**А9.7.5.3.2.1.1** Если СЗЭ<sub>соединения</sub> для хронической токсичности превышает 1 мг/л, то дальнейшие этапы схемы классификации для этого металлического соединения по признаку долгосрочной опасности не требуются.

A9.7.5.3.2.1.2 Легкорастворимые металлические соединения классифицируются на основе  $CЗЭ_{\text{соединения}}$  для хронической токсичности. Если доказательств быстрой трансформации в окружающей среде нет, то легко растворимое металлическое соединение классифицируют следующим образом:

- a) класс опасности “хроническая токсичность 1”, если  $CЗЭ_{\text{соединения}}$  для хронической токсичности равно или меньше 0,1 мг/л (0,01 мг/л, если есть доказательства быстрой трансформации в окружающей среде). Присваивают множитель М для хронической токсичности в соответствии с таблицей А9.7.1;
- b) класс опасности “хроническая токсичность 2”, если  $CЗЭ_{\text{соединения}}$  для хронической токсичности равно или меньше 1 мг/л (0,1 мг/л, если есть доказательства быстрой трансформации в окружающей среде);
- c) класс опасности “хроническая токсичность 3”, если  $CЗЭ_{\text{соединения}}$  для хронической токсичности равно или меньше 1 мг/л и существуют доказательства быстрой трансформации в окружающей среде;
- d) класс опасности “хроническая токсичность 4”, если имеющиеся данные не позволяют проводить классификацию с использованием формальных критериев, но некоторые основания для обеспокоенности существуют (см. пункт 4.1.2.2).

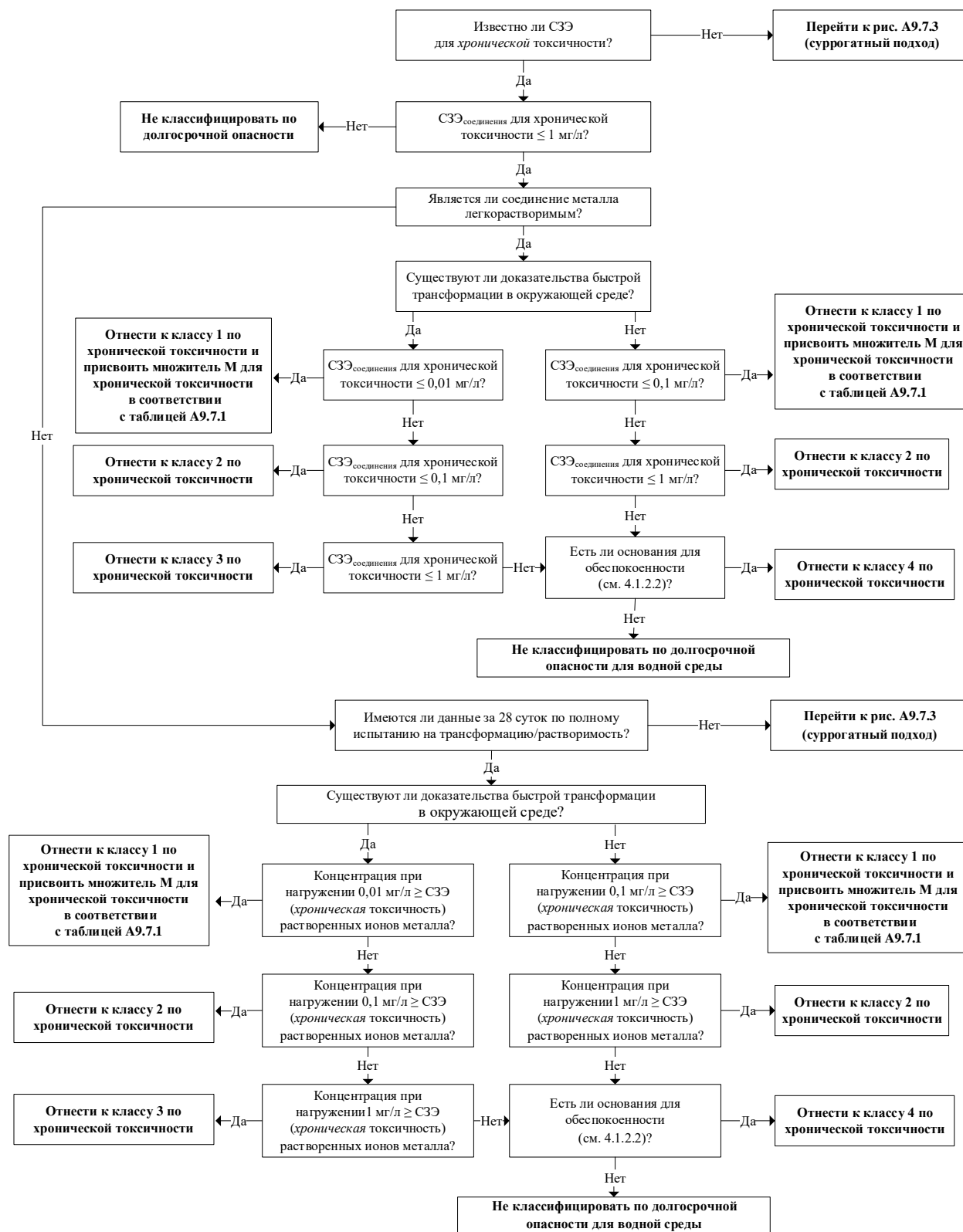
A9.7.5.3.2.1.3 Плохо растворимые металлические соединения: необходимо учитывать имеющиеся данные о скорости и масштабах образования ионов соответствующего металлического соединения. Чтобы быть достоверными и полезными, такие данные о скорости и масштабах образования ионов должны быть получены с помощью протокола по трансформации/растворению в ходе испытания продолжительностью 28 суток. Если такие данные по трансформации/растворению за 28-суточный период недоступны, следует использовать суррогатный подход (см. пункт А9.7.5.3.2.2). Если имеются данные о трансформации/растворении за 28-суточный период, то опасность плохо растворимого металлического соединения классифицируют следующим образом:

- a) класс опасности “хроническая токсичность 1”, если концентрация растворенных ионов металла при уровне нагружения 0,1 мг/л (0,01 мг/л, если есть доказательства быстрой трансформации в окружающей среде) больше или равна  $CЗЭ$  (хроническая токсичность) растворенных ионов металла. Присваивают множитель М для хронической токсичности в соответствии с таблицей А9.7.1;
- b) класс опасности “хроническая токсичность 2”, если концентрация растворенных ионов металла при уровне нагружения 1 мг/л (0,1 мг/л, если есть доказательства быстрой трансформации в окружающей среде) больше или равна  $CЗЭ$  (хроническая токсичность) растворенных ионов металла;
- c) класс опасности “хроническая токсичность 3”, если концентрация растворенных ионов металла при уровне нагружения 1 мг/л больше или равна  $CЗЭ$  (хроническая токсичность) растворенных ионов металла и имеются доказательства быстрой трансформации в окружающей среде;
- d) класс опасности “хроническая токсичность 4”, если имеющиеся данные не позволяют проводить классификацию с использованием формальных критериев, но некоторые основания для обеспокоенности существуют (см. пункт 4.1.2.2).

Плохо растворимое металлическое соединение не классифицируют по долгосрочной опасности для водной среды, если концентрация растворенных ионов металла полученная в результате 28-суточного испытания на трансформацию/растворение при уровне нагружения 1 мг/л, ниже СЗЭ (хроническая токсичность) растворенных ионов металла.

Рис. А9.7.5

**Стратегия классификации опасности металлических соединений для водной среды при долгосрочном воздействии (хроническая токсичность)**



## A9.7.5.3.3.2 Суррогатный подход

Если соответствующие данные о хронической токсичности и/или трансформации/растворении отсутствуют, но металлическое соединение классифицируют по признаку опасности для водной среды при краткосрочном воздействии (острая токсичность), то для целей классификации опасности используют суррогатный подход. Суррогатный подход для металлических соединений идентичен суррогатному подходу для металлов (см. пункт A9.7.5.2.2.2)».

A9.7.5.4.3 Добавить следующий пункт после нынешней таблицы в пункте A9.7.5.4.3:

«Массивные формы обычно испытывают как частицы размером 1 мм. В качестве альтернативы испытания на трансформацию/растворение материалов с различной площадью поверхности могут позволить вывести весьма надежные кинетические уравнения растворения, что позволит определить критический диаметр частиц для соответствующих уровней нагружения при оценке острой и долгосрочной опасности».

A9.7.5.4.4 Изменить следующим образом:

«A9.7.5.4.4 Для некоторых форм металлов имеется возможность получить, используя протокол по трансформации/растворению (OECD, 2001), корреляцию между концентрацией ионов металла по истечении установленного периода времени и нагружением, выражаемым в виде площади поверхности испытываемых форм. Такие корреляции должны быть установлены для соответствующих диапазонов pH, как указано в протоколе по трансформации/растворению. В таких случаях было бы возможно оценить концентрацию растворенных ионов металла с частицами различных размеров по методу критической площади поверхности (Skeaff et. al., 2000) (см. соответствующую ссылку в части 5 дополнения VI — Металлы и металлические соединения). На основе этой корреляции и связи с данными о токсичности при соответствующем уровне pH можно определить критическую площадь поверхности вещества, которая обеспечивает  $L(Э)K_{50}$  в среде растворения, а затем преобразовать критическую площадь поверхности в критический диаметр частиц (см. пример). Этот критический диаметр частиц при соответствующем массовом нагружении для оценки острой и долгосрочной опасности может затем использоваться для:

- a) определения класса опасности порошков на основе самого мелкодисперсного репрезентативного порошка на рынке и
- b) точной классификации массивного металла путем применения диаметра 1 мм (по умолчанию).

A9.7.5.4.4.1 В рамках подхода критической площади поверхности составляется уравнение для прогнозирования высвобождения ионов металла (на основе ранее измеренного высвобождения ионов металла при различных уровнях нагружения металлов), которое соотносится с измеренной площадью поверхности и соответствующим рассчитанным эквивалентным диаметром частиц. В основе подхода критической площади поверхности лежит тот обстоятельство, что высвобождение ионов металла зависит от площади поверхности вещества, причем это высвобождение можно предсказать после установления взаимосвязи. Критическая площадь поверхности — это площадь поверхности нагружения ( $\text{мм}^2/\text{л}$ ) на среду, при которой достигается выбранное справочное значение экотоксичности для этой среды. Термин “площадь поверхности” (ПП) — это измеренная удельная площадь поверхности ( $\text{м}^2/\text{г}$ ) металлического образца. Измеренная удельная критическая площадь поверхности ( $\text{ПП}_{\text{крит}}$ ) ( $\text{м}^2/\text{г}$ ) — это измеренная удельная площадь поверхности при соответствующих низких, средних и

высоких уровнях нагружения, которые связаны с соответствующими классами опасности по признаку острой и долгосрочной токсичности для водной среды в схеме классификации металлов и металлических соединений. Типичное уравнение для этой зависимости для данного вещества, водной среды, pH и времени удержания имеет вид:

$$\log(C_{Me(aq)}) = a + b \log(A_{meas})$$

$C_{Me(aq)}$  = общая растворенная концентрация ионов металла (в мг/л) в течение определенного времени испытания (например, 168 часов для оценки краткосрочной опасности) при определенных условиях (например, pH, заданная среда и т. д.), определенная путем испытания на трансформацию/растворение при различных значениях площади поверхности нагружения.

a, b = коэффициенты регрессии

$A_{meas}$  = начальная площадь поверхности нагружения (в мм<sup>2</sup>/л), рассчитывается следующим образом:

$$A_{meas} = SA \times \text{массовое нагружение веществом} \times 10^6,$$

где:

SA = удельная площадь поверхности (в м<sup>2</sup>/г), измеренная с помощью метода адсорбции-десорбции азота Брунауэра-Эммета-Теллера (БЭТ).

Массовое нагружение веществом измеряется в г/л.

Рис. А9.7.1 Исключить.

А9.7.5.5 Включить новый подраздел А9.7.5.5 следующего содержания:

«А9.7.5.5 Установление коэффициентов М для металлов и неорганических металлических соединений

А9.7.5.5.1 Для вида опасности “Опасно для водной среды”, когда применение обычных пороговых значений/предельных концентраций может привести к “заниженной классификации” смеси, используется концепция коэффициента М. Коэффициенты М используются при применении метода суммирования для целей классификации смесей, содержащих вещества, которые классифицируются как очень экотоксичные. Концепция коэффициентов М была разработана для того, чтобы придать очень токсичным веществам больший вес при классификации смесей. Это делается для того, чтобы степень их токсичности не оказалась преуменьшенной при выведении классификации смесей. Коэффициенты М применяются только к концентрации вещества, классифицированного как опасное для водной среды (классы опасности “острая токсичность 1” и “хроническая токсичность 1”), и используются для выведения методом суммирования при классификации смеси, в которой присутствует данное вещество. Однако они зависят от конкретного вещества, и важно, чтобы они были установлены при классификации веществ. Необходимо отметить, что коэффициенты М для острой и хронической токсичности следует выводить по отдельности и они не обязательно будут иметь одинаковое значение, в зависимости от того, как каждый из них был определен (например, на основе отдельных значений СЗЭ для острой и хронической токсичности).

А9.7.5.5.2 Для легкорастворимых металлических соединений коэффициенты М применяются как для органических веществ (см. таблицу А9.7.1).

A9.7.5.5.3 Для плохо растворимых металлических соединений и металлов применяются коэффициенты М, основанные на соотношении концентрации растворенных ионов металла (полученной в результате испытаний на трансформацию/растворение через 7 и 28 суток соответственно для нагружения, которое использовалось для установления классов опасности “острая токсичность 1” или “хроническая токсичность 1”) и СЗЭ растворенных ионов металла. Если это соотношение меньше 10, то применяется коэффициент М, равный 1; если это соотношение  $\geq 10$  и  $< 100$ , то применяется коэффициент М, равный 10; если это соотношение  $\geq 100$  и  $< 1000$ , то применяется коэффициент М, равный 100... (и так далее с умножением на 10).

**Таблица А9.7.1: Коэффициенты М для легкорастворимых металлических соединений**

СЗЭ соединения для острой токсичности (мг/л)	Множители для острой токсичности (М)
$0,1 < \text{СЗЭ для острой токсичности} \leq 1$	1
$0,01 < \text{СЗЭ для острой токсичности} \leq 0,1$	10
$0,001 < \text{СЗЭ для острой токсичности} \leq 0,01$	100
$0,0001 < \text{СЗЭ для острой токсичности} \leq 0,001$	1000
(и так далее с интервалами, кратными 10)	

СЗЭ соединения для хронической токсичности (мг/л)	Множители для хронической токсичности (М)	
	Отсутствие быстрой трансформации в окружающей среде	Быстрая трансформация в окружающей среде
$0,01 < \text{СЗЭ для хронической токсичности} \leq 0,1$	1	–
$0,001 < \text{СЗЭ для хронической токсичности} \leq 0,01$	10	1
$0,0001 < \text{СЗЭ для хронической токсичности} \leq 0,001$	100	10
$0,00001 < \text{СЗЭ для хронической токсичности} \leq 0,0001$	1000	100
(и так далее с интервалами, кратными 10)		

».

## Приложение 9, дополнение VI

Включить в раздел 5 «Металлы и металлические соединения» следующие источники:

“Garman, E.R., Meyer, J.S., Bergeron, C.M., Blewett, T.A., Clements, W.H., Elias, M.C., Farley, K.J., Gissi, F. and Ryan, A.C. (2020), Validation of Bioavailability-Based Toxicity Models for Metals. *Environmental Toxicology & Chemistry*, 39: 101-117.

OECD (2015). Guidance on selecting a strategy for assessing the ecological risk of organometallic and organic metal salt substances based on their environmental fate. OECD Series on Testing and Assessment nr. 212. OECD, Paris, France.

Tipping, E., Lofts, S., and Sonke, J.E. (2011). Humic Ion-Binding Model VII: a revised parameterisation of cation-binding by humic substances. *Environmental Chemistry* 8 225—235.



## Приложение 10

- A10.1 Данное исправление к тексту на русском языке не относится.  
Изменить два последних предложения этого пункта следующим образом: «Была проведена экспериментальная работа и представлены полученные в ходе нее данные по нескольким металлам и их соединениям, на основе которых были подготовлены настоящие методические указания по испытаниям (ссылки 5–15 в этом приложении). Эти указания по проведению испытаний впоследствии также были опубликованы в качестве руководящего документа ОЭСР (ссылка 16)».
- A10.1.2 Заменить «растворение/трансформацию» в последнем предложении на «трансформацию/растворение».
- A10.1.4 Включить новый пункт следующего содержания:  
«A10.1.4 Настоящие методические указания по испытаниям не применимы к металлоорганическим соединениям».
- A10.2.2.1 Изменить конец последнего предложения следующим образом: «...невозможно отличить от соответствующего потенциала растворимых форм, и проверке зависимости растворения от pH при подготовке к испытанию на полную трансформацию/растворение (см. пункт A9.7.2.3)».
- A10.2.3.1 Изменить конец параграфа следующим образом: «...с нагружением 1 мг/л, 0,1 мг/л или 0,01 мг/л в зависимости от скорости трансформации».
- A10.2.3.2 Изменить последнее предложение следующим образом:  
«...за исключением 28-суточного полного испытания, для которого рекомендуется диапазон pH от 5,5 до 8,5, если это технически возможно, с тем чтобы принять во внимание возможное долгосрочное воздействие на кислые озера».
- A10.2.3.3 Данное исправление к тексту на русском языке не относится.  
В конце существующего пункта добавить следующее предложение: «Испытуемый материал также не должен иметь слоев окисления/коррозии вследствие хранения, поскольку они могут нарушить скорость трансформации. Рекомендуется соответствующая предварительная обработка образцов».
- A10.4 f) Изменить конец предложения следующим образом: «или эквивалентным способом, и распределение частиц по размерам;».
- A10.5 В подпункте d) исключить «радиально-лопастная мешалка,».  
В подпункте e) заменить «(пункт A10.5.1.7); перед началом испытаний фильтр “acrodisc”» на «(пункт A10.5.1.10); перед началом испытаний фильтр».  
В подпункте k) заменить слова «эмиссионный спектрометр индуктивно связанной плазмы с аксиальным наблюдением приемлемой точности» на «масс-спектрометр с индуктивно связанной плазмой» и изменить конец предложения следующим образом: «...наименьшее справочное значение хронической экотоксичности или наименьшее справочное значение острой экотоксичности, если проводится только 7-суточное испытание;».
- A10.5.1.2 Изменить текст в скобках в первом предложении следующим образом: «(например, HCl или “царская водка”)».  
Добавить новое второе предложение следующего содержания: «Типу стеклянной посуды необходимо особое внимание, поскольку из стекла могут выделяться металлы».

- В третьем предложении добавить «например,» перед «одно- или двухлитровые реакционные котлы».
- Сноска 2 Заменить «метода испытания на растворимость/трансформацию» на «протокола по трансформации/растворению».
- A10.5.1.4 Изменить следующим образом:  
«A10.5.1.4 Общая концентрация органического углерода в среде до добавления вещества не должна превышать 2,0 мг/л».
- A10.5.1.5 В первом предложении заменить «трансформации соединения металлов» на «трансформации металлов или металлических соединений».
- A10.5.1.7 Добавить под таблицей A10.1 следующее примечание 3:  
*«ПРИМЕЧАНИЕ 3: Рекомендуется уравнивание за счет свободного пространства, поскольку барботирование CO<sub>2</sub> не гарантирует равномерного распределения между различными испытательными сосудами».*
- A10.5.1.9 Изменить следующим образом:  
«A10.5.1.9 Во время полного испытания на трансформацию/растворение следует производить достаточно активное перемешивание, чтобы поддерживать поток воды вокруг испытуемого вещества, не повреждая при этом поверхность испытуемого вещества и любых покрытий твердых продуктов реакции, образующихся во время испытания. Для 1 л водной среды можно использовать колбу объемом от 1,0 до 3,0 л, закупоренную резиновой пробкой и помещенную на орбитальный или лабораторный шейкер, установленный на 100 об/мин. Можно использовать другие методы легкого перемешивания, если они отвечают критериям целостности поверхности и однородности раствора».
- A10.5.1.10 Изменить конец первого предложения следующим образом: «что, в свою очередь, будет зависеть от распределения частиц по размерам, формы частиц и плотности частиц».  
Заменить два последних предложения («Поэтому фильтрация... перед взятием образца раствора») следующим текстом:  
«В случае более мелких частиц могут быть рассмотрены альтернативные методы. Если есть опасения, что частицы останутся во взвешенном состоянии, то до проведения любых испытаний следует проверить эффективность фильтрации. Варианты, которые можно рассмотреть для повышения эффективности фильтрации, включают центрифугирование с последующей фильтрацией или ожидание около 5 минут для отстаивания суспензии перед взятием пробы раствора».
- A10.5.2.1 Изменить первый абзац следующим образом:  
«Важное для исследования значение имеет выбор подходящего проверенного метода для анализа общего количества растворенных металлов. Аналитический предел обнаружения предпочтительно должен быть в 5 раз ниже соответствующего контрольного значения хронической экотоксичности или контрольного значения острой экотоксичности в случае проведения 7-суточного испытания».
- A10.5.2.3.1 Исключить «(например, 37–44 мкм)» и добавить в конце пункта следующее предложение: «Эти различия могут быть более значимыми при более низких уровнях нагружения».
- A10.5.2.3.3 Данная поправка к тексту на русском языке не относится.

- A10.5.2.3.5 Изменить последнее предложение следующим образом: «Проверка удельной площади поверхности образцов порошка является обязательным требованием».
- A10.5.3.1 Изменить заголовок следующим образом: «*Предварительное испытание на трансформацию/растворение — умеренно растворимые металлические соединения*».
- A10.5.3.1.1 В последнем предложении в тексте в скобках заменить «до добавления твердых веществ» на «до добавления испытываемого материала».
- A10.5.3.1.2 Изменить конец первого предложения следующим образом: «быстро и интенсивно взбалтываются (например, на орбитальном шейкере при 200 об/мин, если это возможно)».
- A10.5.3.2 Изменить заголовок следующим образом: «*Полное испытание на трансформацию/растворение — металлы и металлические соединения*».
- A10.5.3.2.2 Изменить следующим образом:

«Для 7-суточного испытания в лабораторные сосуды (количество которых зависит от воспроизводимости результатов, определенной в соответствии с подразделом A10.5.2.3), содержащие водную среду, добавляется вещество в количестве 1, 10 и 100 мг/л, соответственно. Лабораторные сосуды закупориваются (но при необходимости допускается уравнивание воздухом) и взбалтываются, как это описано в A10.5.1.9. Если необходимо провести 28-суточное испытание, то нагрузка может составлять 0,01 мг/л, 0,1 мг/л или 1 мг/л в зависимости от скорости трансформации. Продолжительность испытания при нагрузке 1 мг/л может быть увеличена до 28 суток, при условии, что как для 7-суточного, так и 28-суточного испытания выбрано одно и то же значение pH. 7-суточные испытания проводятся только при диапазоне pH от 6 до 8,5, в то время как для 28-суточных испытаний рекомендуется использовать несколько более широкий диапазон pH от 5,5 и от 6 до 8,5, если это технически возможно. Параллельно необходимо провести контрольное испытание без добавления испытываемого вещества (т. е. с бланковым испытываемым раствором). Через установленные промежутки времени (например, через 2 часа, 6 часов, 1, 4 и 7 суток для кратковременного испытания и дополнительно, например, через 14, 21 и 28 суток для длительного испытания) измеряют температуру, pH и концентрацию растворенного O<sub>2</sub> в каждом лабораторном сосуде и из каждого лабораторного сосуда шприцем отбирают не менее двух образцов (например, 10–15 мл). Затем производится разделение твердой и растворенной фракций...» [остальной текст остается без изменений].

В конце последнего предложения заменить «(испытание в течение длительного промежутка времени)» на «(длительное испытание)».

- A10.6.2.1 Включить следующий новый пункт в конце раздела:
- «Скорость высвобождения также может быть выражена относительно площади поверхности испытываемого вещества (например, мкг/мм<sup>2</sup>), чтобы можно было сравнивать скорость высвобождения между различными значениями поверхности нагружения или размеров частиц».
- A10.6.2.2 Изменить следующим образом:
- «A10.6.2.2. *Длительное испытание*

Концентрации растворенных металлов, измеренные при нагрузке 1 мг/л в течение 28-суточного испытания, откладываются на графике зависимости от времени, и, по возможности, определяется кинетика трансформации/растворения, как это описано в A10.6.2.1».

**Приложение 10, дополнение**

Включить следующие новые ссылки:

12. Skeaff, J.M., Hardy, D.J. and King, P. (2008), A new approach to the hazard classification of alloys based on transformation/dissolution. *Integr Environ Assess Manag*, 4: 75-93. [https://doi.org/10.1897/IEAM\\_2007-050.1](https://doi.org/10.1897/IEAM_2007-050.1)
  13. Skeaff, J., Adams, W.J., Rodriguez, P., Brouwers, T. and Waeterschoot, H. (2011), Advances in metals classification under the United Nations globally harmonized system of classification and labeling. *Integr Environ Assess Manag*, 7: 559-576. <https://doi.org/10.1002/ieam.194>
  14. Skeaff, J.M. and Beaudoin, R. (2015), Transformation/dissolution characteristics of a nickel matte and nickel concentrates for acute and chronic hazard classification. *Integr Environ Assess Manag*, 11: 130-142. <https://doi.org/10.1002/ieam.1573>
  15. Huntsman-Mapila, P., Skeaff, J.M., Pawlak, M. and Beaudoin, R. (2016), Addressing aquatic hazard classification for metals, metal compounds and alloys in marine systems, *Marine Pollution Bulletin* 109:550-557. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2016.03.055>
  16. OECD Environment Health and Safety Publications; Series on Testing and Assessment n° 29. Guidance document on Transformation Dissolution of Metals and Metal Compounds in Aqueous media, July 2001.
-