EUR/ICP/PCS 017
0771A
ОРИГИНАЛ: АНГЛИЙСКИЙ

МЕХАНИЗМЫ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНТРОЛЯ ТОКСИЧНОСТИ В ЕВРОПЕ

Отчет о совещании ВОЗ

Берлин
11-13 декабря 1991 г.

1993 г.

Задача 19 ЗДВ/ЕРБ

РЕЗЮМЕ

Большое и все увеличивающееся число используемых химических веществ, а также осознание как химического загрязнения, так и озабоченности всего общества последствиями для здоровья - все это вынудило все страны Европейского региона ВОЗ приступить к активным действиям по предупреждению опасности воздействия химических веществ и контролю за ними. Поскольку контроль токсичности может предоставить необходимую для таких мероприятий информацию, Европейское региональное бюро провело консультативное совещание для рассмотрения возникающих в настоящее время проблем в связи с такой проверкой и для разработки рекомендаций относительно путей и способов повышения эффективности контроля. Специалисты из 15 стран и представители трех международных организаций, занимающихся вопросами токсикологии и химической безопасности, обсудили множество вопросов. К числу этих вопросов относились, в том числе, увеличение количества и повышение качества информации, получаемой в процессе проверки токсичности, разработка более лучших или альтернативных методов (без использования животных), а также налаживание международного сотрудничества, с особым учетом стран Центральной и Восточной Европы. Участники рекомендовали обеспечить систематическое обновление, с привнесением самых последних данных, руководящих принципов в отношении стратегии контроля, различные способы улучшения и усовершенствования проверки токсичности и методов тестирования (включая применение методов in vitro вместо методов in vivo или в их дополнение), а также пути и способы налаживания международного сотрудничества в области обучения, сбора и распространения информации, а также научных исследований.

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Введение 1

Обсуждение 4

Методы in vivo 6

Методы in vitro 11

Выводы и рекомендации 13

Приложение 1. Рабочие документы 22

Приложение 2. Список участников 23

Введение

Наш век можно было бы назвать веком химии. По оценочным данным, в рыночном обращении в Европе находится примерно 60 000 химических веществ, и от 200 до 1000 новых веществ вводятся в обращение ежегодно. Рост и развитие химической промышленности являются весьма впечатляющими. Подсчитано, что объем химической продукции удваивается каждые 7-8 лет на протяжении всего существования промышленности как таковой, а количество химических веществ, производимых в расчете на каждого жителя Европы, более чем удваивается за каждое десятилетие.

Осознание возможного воздействия загрязнения окружающей среды химическими веществами и озабоченность широких слоев общества возможными последствиями для здоровья вынудили все страны Европейского региона ВОЗ активизировать мероприятия, направленные на предупреждение опасности химических веществ и контроль за ними. Поскольку достоверные данные о токсичности являются необходимыми для оценки химических веществ, они являются обязательным условием, предпосылкой для принятия соответствующих мер, включая регламентирующие меры и действия для обеспечения безопасного применения вредных или опасных для здоровья химических веществ. Имеющиеся в распоряжении данные являются ограниченными, и многие химические вещества и их смеси, токсикологическая информация по которым недостаточна, все еще используются.

С помощью только лишь информации, получаемой в результате экспериментов на лабораторных животных, нельзя с полной достоверностью предсказать конечный эффект воздействия химических веществ на людей. Кроме того, до использования химических веществ нельзя предсказать их возможное взаимодействие в окружающей среде. При регламентировании новых химических веществ приходится почти исключительно полагаться на данные токсикологических исследований, которые проводятся до маркетинга. Поэтому до-

полнительная токсикологическая информация, которая может быть получена после появления химического вещества на рынке, имеет чрезвычайную важность; такая информация, как правило, получается через клиническую токсикологию или в результате эпидемиологических исследований.

Число возможных комбинаций факторов, могущих повлиять на последствия воздействия химических веществ на здоровье, столь велико, что связанная с этим источником неопределенность никогда не может быть полностью устранена. Производимая перед маркетингом оценка должна в идеале охватывать всю совокупность различных комбинаций во всех средах. Теоретически это бы означало, что заключение об отсутствии наблюдаемых последствий для здоровья не могло бы считаться сугубо достоверным до тех пор, пока не были рассмотрены все такие комбинации, что невозможно. Тем не менее надлежащие проверка и контроль химического вещества, прежде чем запускать его в массовое производство, имеют исключительно важное значение. Накопленный в настоящее время опыт подсказывает, что большинство химических веществ, производимых в больших количествах, проходят примерно шестилетние испытания, что обходится примерно в 1 млн. долл. США, прежде чем они допускаются в производство и обращение в Европе. Важно признать, что, несмотря на все эти усилия, некоторые возникающие в связи с вышесказанным неопределенности могут быть устранены, а некоторые - нет.

В Европейской хартии по окружающей среде и охране здоровья правительствами Европы были приняты основные принципы, механизмы и приоритеты для дальнейшей разработки и развития программ по санитарии окружающей среды. В Хартии подчеркивается важность международного сотрудничества по борьбе с опасными с точки зрения гигиены окружающей среды факторами и содержится требование о представлении надлежащей токсикологической информации в целях обеспечения эффективного принятия решений на международном и национальном уровнях.

Уже сейчас прилагаются значительные усилия с целью согласования вопросов проверки и контроля токсичности на международном уровне путем применения руководящих принципов и положений Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР), взаимного утверждения данных, а также - в Европейском сообществе (ЕСо) путем внедрения шестой и седьмой поправок к директиве Совета G7/548/EEC об аппроксимации законов, регламентирующих и административных положений и правил, касающихся классификации, упаковки и этикетирования опасных химических веществ. Европейское региональное бюро ВОЗ оказывает государствам-членам помощь и содействие в развитии этого сотрудничества через свою программу по токсикологии. В этой программе акцентируется необходимость более лучшей координации через систему органов власти стран, отвечающих за контроль и проверку безопасности химических веществ, а также через сеть токсикологических институтов и токсикологов. Все это должно способствовать эффективному использованию ресурсов и согласованию методов и процедур, уменьшению неопределенности в отношении научного качества токсикологических исследований, а также внедрению более лучших или носящих альтернативный характер методик испытаний.

Консультативное совещание по механизмам повышения эффективности контроля токсичности в Европе было организовано Региональным бюро при финансовом содействии со стороны Федерального министерства Германии по окружающей среде, охране природы и безопасности ядерных реакторов и проводилось непосредственно Федеральным управлением в Берлине. Цель консультативного совещания заключалась в постановке и рассмотрении этих проблем, разработке рекомендаций относительно механизмов увеличения количества и повышения качества данных контроля токсичности и относительно более лучших или носящих альтернативный характер методик испытания и проверок, избегая при этом использования лабораторных животных. Далее, участники совещания обсудили вопросы налаживания международного сотрудничества по вопросам проверки и контроля токсичности, с особым учетом потребностей стран Центральной и Восточной Европы.

В работе совещания приняли участие эксперты из 15 стран, представители правительства Германии, ОЭСР и Комиссии европейских сообществ (КЕС), а также сотрудники ВОЗ. Председателем на совещании был избран проф. D. Neubert, а составителем отчета - д-р J. Duffus. Рабочие документы и список участников приводятся в Приложениях 1 и 2, соответственно.

Обсуждение

В последние годы таким международным органам, как КЕС и ОЭСР, удалось достичь значительных успехов в деле упорядочения и согласования руководящих принципов и методик испытаний с целью оценки токсичности. Однако составление руководящих принципов и положений сопряжено как с преимуществами, так и недостатками. К основным преимуществам относятся:

- сравнимость и взаимная приемлемость данных из различных лабораторий;

- обеспечение надежной основы для отношений доверия между химической промышленностью и регламентирующими органами.

К основным же недостаткам относятся:

- тенденция к тому, чтобы придерживаться жесткой схемы испытания/проверки (именуемой "токсикологией поваренной книги"), хотя это и не оговаривается специально руководящими принципами;

- медленный характер операций и методик по включению и интегрированию новых научных факторов и подтверждений в действующие руководства и руководящие принципы, с тем чтобы последние действительно отражали современное понимание токсикологии.

Договоренность была достигнута по многим контрольно-испытательным методикам, однако оценка токсикологического риска должна меняться по мере развития и прогресса науки. Методика и стратегия проведения контрольных испытаний должны адаптироваться с учетом новой информации. Любые инструкции и руководства характеризуются органически присущей им тенденцией к тому, чтобы закреплять и фиксировать текущие методики и способы оценки и - хотя и медленно - реагировать на научный прогресс и меняющиеся позиции и условия. Все это обусловливает необходимость привнесения небольших или даже весьма значительных и существенных изменений в контрольно-испытательные стратегии и методики; при этом принимать участие в этом процессе должны эксперты из как можно большего числа стран.

Токсикология переживает период изменений. Ценность и значимость многих методик, используемых для проведения испытаний (таких, например, как методика испытания на канцерогенность или в отношении воздействия на фертильность или иммунную систему) или для оценки риска, все более подвергаются сомнению. Кроме того, в настоящее время следует принимать также во внимание озабоченность вопросами, связанными с благополучием животных, а также новые возможности в отношении методов in vitro. Таким образом, усиление сотрудничества имеет исключительно важное значение как на уровне международных и национальных специализированных учреждений, так и на уровне отдельных ученых. Оптимальная оценка риска достигается лишь в результате широкого сотрудничества между промышленностью и научными учреждениями при университетах и другими научно-исследовательскими учреждениями национального и международного уровней. Одной из целей ВОЗ является всяческое инициирование и всемерное расширение такого сотрудничества в области базовых научных исследований.

При попытках создания новых методик испытаний следует различать три возможные ситуации. Во-первых, это когда установившаяся и апробированная методика испытаний используется для какой-то новой конечной цели (например,

испытание нейротоксичности в рамках субхронического испытания токсичности). В таком случае новая оценка может без труда быть включена в установившиеся методы исследования. Во-вторых, может быть рассмотрена возможность применения нового метода для достижения привычной "традиционной" цели (например, новое краткосрочное испытание на канцерогенность). В таком случае требуются доказательства того, что новая методика не уступает другим методам или превосходит их по своей эффективности. И, наконец, в-третьих, новый метод может рассматриваться с точки зрения замены или дополнения существующих методик, Так, например, испытания in vitro также могли бы заменить испытания in vivo на канцерогенность. Последнее представляет собой наиболее трудную задачу, поскольку прогностическая ценность новой методики должна быть оценена по сравнению с уже действующими методиками.

Не подлежит сомнению то, что такого рода изменения могут осуществляться лишь в условиях широкого международного сотрудничества. В случае достаточных согласованных усилий в этом направлении можно ожидать значительных сдвигов и прогресса в ряде областей токсикологии.

МЕТОДЫ IN VIVO

Острая токсичность

Следует различать два совершенно различных аспекта острой токсичности. Информация может потребоваться для того, чтобы отнести химическое вещество к тому или иному классу или определить его токсический потенциал (и эффективность) после разового воздействия.

Соображения и требования обеспечения благополучия животных являются одним из основных отправных импульсов для усовершенствования или замены тех или иных действующих методов. К числу основных проблем относится необходимость точных определений категории токсичности и консенсуса относительно крайних ограниченных состояний.

Смерть являлась таким классическим конечным состоянием и все еще используется для классификации токсичности во всем мире. Тем не менее проявляется и тенденция к использованию гистологических, морфологических, функциональных и клинических конечных значений. Работа международных специализированных учреждений и агентств по упорядочению и согласованию классификационных систем должна всячески приветствоваться и поощряться.

Хроническая токсичность (исключая канцерогенность в качестве конечной величины)

Поскольку конечная цель испытания на токсичность заключается в предупреждении неблагоприятного воздействия на здоровье людей, то оценка риска, как правило, основана на так называемом "уровне незамеченного эффекта" (УНЗЭ), достигаемом при исследованиях токсичности, осуществляемых на протяжении более чем 1-2 лет. Однако данные таких исследований отсутствуют по большинству химических веществ. Поэтому важно оценить целесообразность использования данных по многократным исследованиям доз (проводившихся на протяжении 28-90 дней) в качестве компенсаторной замены. Это можно было бы проделать либо путем проведения ретроспективного анализа данных о хронической и субхронической токсичности, либо путем исследований, специально разработанных для этой цели.

Канцерогенность

Долгосрочное испытание на химическую канцерогенность представляет собой нечто особое, поскольку выявлены многие вещества, считающиеся разъедающими канцерогенами, а процент так называемых канцерогенов человека в проверенных веществах превышает 30% и приближается к 50%. Это может объясняться отчасти недостатками применяемой в настоящее время методики проверки и отчасти долгосрочным воздействием на животных чрезмерных доз, что ведет к изменению их гомеостаза. Поэтому применимость таких

результатов для человека не может считаться достоверно установленной, а интерпретация ее затруднительна. Возможно, было бы легче определить, какие вещества являются потенциально канцерогенными в отношении человека, путем проведения ряда испытаний, дающих информацию, позволяющую понять механизмы токсикологического воздействия.

Кроме того, все большую значимость и важность обретает рассмотрение агентов, вызывающих опухоли, и испытание на стимуляцию опухолей не может быть включено в классические "подострые" методики испытаний. Проблемы возникают по причине особенностей агентов в зависимости от тканей или органа, а также из-за выбора подходящих инициаторов (включая использование соответствующей дозы).

Для экстраполяции риска канцерогенных токсичных агентов необходима разработка новой стратегии. Это позволило бы дополнить количественную оценку риска (соображения эффективности) к классификации через доказательства, что помогло бы установлению надлежащих приоритетов для принятия регламентирующих мер.

Две основные области требуют своей дальнейшей разработки. Во-первых, в межвидовой экстраполяции следовало бы отойти от экстраполяции с зависимостью от дозы, например, мг на кг веса, чтобы перейти к оценке целевой дозы с помощью базирующейся на физиологии фармакокинетики (ФБФК). При вторичной, высокои низкодозовой экстраполяции следует отойти от математических методик, основывающихся на подобных линейным многофазовым моделям дозах, к биологическим моделям, таким как модель Moolgavka (MVK). Одна из основных проблем заключается в необходимости крупной базы данных, которая в настоящее время может быть разработана лишь для небольшого числа веществ. Кроме того, необходимо рассмотреть вопрос о механизмах токсического или канцерогенного действия. И, наконец, в основу экстраполяции риска должно быть положено определение незначительного риска в отношении канцерогенных веществ.

Кроме экстраполяции риска следует разработать соответствующую стратегию для включения элементов прогнозирования риска (например, взаимосвязи "структура - активность") в рамках общего процесса оценки риска.

Поведенческая токсикология развития/роста

Химическая промышленность затратила много денежных средств на эту область, однако испытания были введены преждевременно и их прогнозирующее значение неизвестно. Поэтому результаты такой проверки оказались разочаровывающими, и полезность применяемых в настоящее время методов и стратегических установок может быть поставлена под сомнение. Данная проблема подтверждает важность осуществления затрат на проведение научных исследований для создания хорошей научной базы для разработки и внедрения новых контрольно-испытательных методик.

Необходимо вновь вернуться к вопросу о необходимости исследований токсичности применительно к поведенческим аспектам и аспектам развития, с доведением их, в случае целесообразности, до приемлемого научного уровня. В этом смысле особую важность приобретает работа по усовершенствованию клинического наблюдения и функциональных испытаний и тестов в рамках до- и послеродовых исследований и исследований в области репродукции.

Респираторная сенсибилизация

Респираторная сенсибилизация является примером требования ввести еще один новый токсикологический метод с постановкой новой экспериментальной конечной цели. С проблемами приходится сталкиваться и в выборе видов, и с точки зрения путей и направлений внедрения в практику, и с точки зрения выбора опытного материала (применяемого без изменений или в соединении с белком), а также при выборе иммунологических и респираторных параметров испытаний.

Иммунотоксичность

Иммунотоксичность определяется как результат неблагоприятного воздействия на иммунную систему без учета аспекта сенсибилизации. Необходимо проведение научных исследований для выявления вопроса о том, могут ли иммунологические конечные значения/точки инкорпорированы в классическую методику, применяемую в отношении не столь продолжительных токсических эффектов. Это может быть относительно легким делом применительно к определенным (морфологическим) предельным величинам, но может быть неосуществимо в отношении других (таких как прямое испытание иммунных функций). Проблемы могут возникнуть при отборе подходящих видов. Крысы являются наиболее предпочитаемым для проведения общих токсических оценок видом, но они не реагируют на целый ряд хорошо известных иммуномодуляторов равнозначным приматам образом. Видовые различия по многим аспектам иммунной системы все еще ждут своей оценки. Дополнительные проблемы могут возникнуть и в связи с созданием достаточной исторической базы данных, а также при разграничении результатов прямого воздействия на иммунную систему и на вторичные проявления, и эффекты общей токсичности как следствие воздействия токсичности с широким спектром возможных эффектов.

Нейротоксичность

В этом контексте необходимо усовершенствовать испытания в отношении не столь продолжительных токсических эффектов для включения подробных клинических и функциональных наблюдений (включая зрение и слух), наряду с подробной гистопатологией центральной и периферической нервных систем. Основные проблемы, с которыми приходится при этом сталкиваться, это проблемы наличия таких ресурсов, как штат квалифицированных сотрудников, необходимость подобрать надлежащие стандартно-эталонные вещества, а также разграничение между прямыми и вторичными эффектами, являющимися следствием общей токсичности.

МЕТОДЫ IN VITRO

За последние годы было разработано множество методов токсикологических исследований in vitro. Однако лишь немногие из них (а то и никакие) позволяют, по-видимому, вывести и обеспечить стандартные и утвержденные на международной основе системы испытаний для определенных токсикологических конечных значений. С другой стороны, методы in vitro могут оказаться весьма полезными для проведения скрининга или для получения дополнительной информации, когда полученные в результате проведения исследований in vivo данные трудно интерпретировать. В этом смысле испытания in vitro могут оказаться даже имеющими преимущество по сравнению с применяемыми в настоящее время испытаниями in vivo.

Оценка прогностической ценности испытаний in vitro является одной из основных проблем, с которыми приходится сталкиваться при их введении и интегрировании в нынешнюю контрольно-испытательную стратегию (за исключением испытаний на мутагенность). При испытаниях in vitro может использоваться лишь небольшая часть организма млекопитающих и следует избегать артефактов.

Прогностическое значение испытания должно оцениваться через ряд стадий или ступеней. К ним относятся:

- оценка возможных различий внутри лабораторий или между лабораториями;

- проверка конечного результата с ограниченным числом химических веществ с хорошо известным образом действия; и

- валидация испытания, включающая проверку веществ с неизвестными характеристиками в контрольно-испытательной системе либо пары сходных в химическом отношении веществ, отличающихся друг от друга токсическим потенциалом или эффективностью/активностью.

Токсикология - это наука, требующая точности в отношении количественных параметров, и отношение "доза - реакция" должно оцениваться на основании данных in vitro. Кроме того, данные должны экстраполироваться на реально существующую среди людей ситуацию, учитывая при этом генетические переменные, что станет возможным только после того, как будет разработана, путем проведения соответствующих научных исследований, необходимая для этого научная база.

Обеспечение благополучия животных является неотъемлемой составной частью научных принципов лабораторного использования животных, согласно которым использование животных для целей научных исследований должно осуществляться эффективным и гуманным образом. Для животного такое его благосостояние состоит в отсутствии жажды, недоедания, хронических неудобств и дискомфорта, повреждений, травм и болезней, страха и стрессов, а также в свободе проявлять и выражать естественные формы своего поведения. Последняя цель не может полностью обеспечиваться в условиях лабораторного исследования.

Опыт и основные сходства и аналогии в клеточной структуре и биохимии между животными и людьми показывают, что лабораторная модель животного дает такую основу, которая в целом приемлема для предсказания возможного воздействия химических веществ на людей. Однако ни одна животная модель не является абсолютно достоверной и приемлемой для таких прогнозов, что объясняется видовыми различиями и различиями в отношении штаммов. Последние нуждаются в оценке и требуют проведения дальнейших изысканий.

На научно-исследовательских работниках лежит правовая и этическая ответственность, обязывающая их учитывать необходимость обеспечения благосостояния находящихся в их распоряжении при проведении экспериментов животных. В частности, они должны определять, действительно ли использование животных является необходимым в тех или иных

условиях. Хорошее отношение к животным и правильное их содержание обеспечивают лучшее качество лабораторных животных и тем самым лучшие научные данные. Лучшее же качество научных данных сокращает, в свою очередь, потребности в животных и дает более значимые и ценные результаты.

Выводы и рекомендации

1. Изменения в руководящих принципах и директивах в отношении стратегии и методик испытаний должны осуществляться на регулярной основе для обеспечения того, чтобы такие руководящие принципы с точностью отражали нынешнее понимание токсикологии и чтобы новые потребности в проведении испытаний удовлетворялись сразу же, как только они возникнут. Международные же организации должны обеспечивать привлечение к такой деятельности экспертов из как можно большего числа стран.

2. Испытания должны проводиться с разбивкой на стадии или фазы (это называется также ступенчатым или ярусным подходом), когда сравнительно неспецифические испытания проводятся сначала для определения присутствия или отсутствия проявлений или эффектов воздействия. Результаты же таких исследований следует использовать для определения целесообразности или необходимости проведения дальнейших испытаний. Таким образом обеспечивается проведение лишь необходимых важных испытаний.

3. Программы испытаний должны рассматриваться в соответствии с принципом "вещество за веществом" в зависимости от предполагаемого применения каждого химического вещества, предположительных путей и масштабов воздействия на человека и с учетом всей другой актуальной или важной информации, такой как сведения о физико-химических свойствах, взаимосвязи между структурой и активностью, а также информации, получаемой в результате регистрирования

данных о воздействии на человека. Хотя руководящие принципы могут оказывать влияние на необходимость обеспечения гибкости, научно-исследовательские работники проявляли все больше склонность к их внедрению и претворению в жизнь на практике с применением подхода "поваренной книги". Для улучшения и обеспечения оптимального характера методик испытания упор должен делаться на привлечении и использовании мнений и экспертизы специалистов в соответствующих областях.

4. При разработке методик испытаний следует стремиться к обеспечению "благосостояния" используемых лабораторных животных и, где это возможно и практически осуществимо, к сокращению их числа или даже к замене, по возможности, методов in vivo подходяшими апробированными и хорошо зарекомендовавшими себя альтернативными системами испытаний и проверок. Любое изменение методики должно тщательно проверяться для обеспечения того, чтобы с помощью измененных методик можно было получать данные с приемлемым для проведения оценки и анализа качеством.

5. Наибольшее улучшение при оценке токсичности достигается в результате повышения понимания базовых механизмов, и для проведения необходимых исследований приводится привлечение и использование достаточных для этих целей ресурсов.

6. Стратегии оценки неблагоприятного воздействия на здоровье играют критическую роль при принятии решений, когда это касается проведения исследований с использованием химических веществ. Поэтому следует поощрять научный подход, направленный на экстраполяцию результатов экспериментальных исследований, включая учет механизмов патологических изменений. При таком подходе внимание концентрируется на получении лишь данных, являющихся абсолютно важными и необходимыми для снижения степени неопределенности. Это позволяет уменьшить число животных, которые должны использоваться. При этом должен применяться принцип веского характера фактических данных и соображений.

7. Соблюдение принципов правильной лабораторной практики может заведомо повысить качество и сравнимость мероприятий по проверке токсичности. Этот метод имеет и дополнительные преимущества обеспечения взаимной приемлемости данных. Исследования, положенные в основу мероприятий по оценке риска, должны также удовлетворять принципам надлежащей лабораторной практики. Даже исследования, осуществлявшиеся первоначально для других целей, выигрывают от применения этих принципов. Их следовало бы использовать и при проведении базовых научных исследований.

8. Несмотря на свойственные интерпретации трудности, во всех случаях, когда имеются данные, касающиеся людей, их следует использовать для сокращения потребности в данных из других источников, а также в качестве стандарта или критерия для оценки эффективности как методики in vivo, так и методики in vitro. Полезные данные можно будет получить из токсикологических центров, больниц, используя материалы и данные контроля и надзора за промышленными предприятиями, а также исследований результатов и последствий несчастных случаев, связанных с воздействием химических веществ.

9. Множество данных по токсичности, накапливаемых в промышленности, не используется для дальнейшего развития токсикологической науки. Необходимы усилия для создания эффективных путей и способов обеспечения доступности этих данных, не ставя при этом под угрозу принцип конфиденциальности, столь важный для коммерческой деятельности.

10. Для анализа прогностического значения контрольных систем in vitro необходимо проведение в срочном порядке оценки по результатам испытания. Она должна проводиться на основании действительно репрезентативной подборки химических веществ и с надлежащим учетом метаболизма и соответствующих биологических препятствий.

11. Испытания кратковременного токсического эффекта in vivo чрезвычайно важны при этикетировании и обеспечении

безопасного применения химических веществ. В настоящее время не представляется возможным обеспечить их адекватную замену, однако их можно и должно совершенствовать для включения в сферу оценки и анализа большего количества конечных значений или эффектов. Однако положительные результаты испытаний in vitro, оценка обоснованности которых проведена, в случаях раздражения глаза и кожи, должны быть достаточными для целей этикетирования и удовлетворения административных требований.

12. Нехватка или отсутствие надлежащих данных исследований продолжительного токсического эффекта вынуждает производить оценку возможности замены данных, полученных в результате приближающихся к продолжительным (повторная доза) исследований для целей оценки риска. С учетом этого необходимо проводить переоценку имеющихся данных, с проведением также исследований для обеспечения более лучшей базы для определения количественных параметров риска.

13. Испытания с повторными дозами следует совершенствовать путем включения и привлечения более детальных клинических и функциональных наблюдений и подробной гистопатологии. Это потребует обеспечения таких ресурсов, как обладающий достаточной квалификацией персонал, подбор надлежащих эталонных веществ, а также разработка критериев для разграничения и дифференцирования первичных (выборочных) последствий и эффектов и вторичных эффектов, являющихся следствием общей токсичности.

14. Расширение знаний о механизмах канцерогенности является весьма существенным условием для улучшения оценки потенциальной канцерогенности химических веществ для людей и должно вести к разработке более лучших - как in vivo, так и in vitro - систем испытаний и проверки.

15. Что касается поведенческой "эволюционной" токсикологии, необходимо улучшить оценку бихевиоральных, "поведенческих" изменений и установить биохимическую основу неблагоприятных последствий/эффектов, прежде чем их можно

будет исследовать обычным образом в качестве конечных моментов или пунктов испытаний.

16. Необходимо прилагать усилия к тому, чтобы разработать методики испытаний на респираторную сенсибилизацию, учитывая наличие нерешенных проблем в области отбора соответствующих видов, путей и способов практического применения и внедрения, выбора материалов для испытаний, а также отбора контрольно-проверочных параметров.

17. При проведении испытаний на иммунотоксичность может оказаться возможным заменить исследования in vivo, разработанные на основании применяемых в настоящее время методик, связанных с повторными дозами, зарекомендовавшими себя и апробированными методами in vitro. Такие испытания не включают в себя фармакокинетические параметры, и их применимость к ситуации in vivo должна тщательно рассматриваться и анализироваться. При этом нужно тщательно следить за тем, чтобы проводить необходимую дифференциацию между выборочными видами и проявлениями воздействия на иммунную систему (первичные эффекты) и носящими общий характер токсическими эффектами (вторичные эффекты). Разработка надежных методов in vitro для проведения испытаний на иммунотоксичность потребует дальнейших исследований; это работа должна стимулироваться как на национальном, так и на международном уровнях как часть разработки руководящих принципов стратегии проведения испытаний.

18. Особые проблемы возникают при оценке продуктов биотехнологии, и для этого необходима разработка соответствующих методик. Иммунные реакции у подопытных животных препятствуют проведению долговременных исследований.

19. Оптимальная стратегия мероприятий в отношении риска вопросов, касающихся здоровья и безопасности, не может быть достигнута без значительного вклада в эту деятельность со стороны токсикологов; поэтому другие, сталкивающиеся с этой проблематикой сектора следовало бы по-

ощрять к налаживанию более лучшего сотрудничества и финансированию токсикологических программ. Данное положение особенно важно для стран Центральной и Восточной Европы, где в этой области наблюдаются новые процессы и явления, являющиеся результатом и следствием усилий министерств, отвечающих за вопросы охраны здоровья.

20. Токсикология - это быстро развивающаяся научная дисциплина; в некоторых областях вся сумма знаний фактически сконцентрирована в немногих лабораториях Европейского региона. Поэтому следовало бы максимально расширить международное сотрудничество в этой области, поскольку для удовлетворения все возрастающих потребностей в токсикологических знаниях исключительно важно обеспечить максимально эффективное использование всех имеющихся средств и возможностей. Это сотрудничество должно развиваться на различных уровнях и в таких, например, областях, как подготовка и обучение кадров, распространение информации, а также контроль токсичности и иная научно-исследовательская деятельность.

21. Международное сотрудничество в области подготовки и обучения кадров по токсичности может развиваться в пяти направлениях. Первое заключается в описании программ и требований в отношении степеней в области токсикологии, которые могут быть получены в целом ряде европейских стран. В получении такой информации могут помочь Международный союз токсикологических ассоциаций (МСТА) и Европейская ассоциация по токсикологии (ЕВРОТОКС).

Во-вторых, следовало бы организовать учебные курсы продолжительностью в 1-2 недели по особым аспектам токсикологии, таким как токсикокинетика, репродуктивная токсикология, иммунотоксикология, содержание и разведение животных, надлежащая лабораторная практика, биостатистика, мутагенность, канцерогенность и методы in vitro. В случае, если такого рода курсы уже проводятся в тех или иных странах или теми или иными международными организациями, их можно было бы с минимальными расходами расши-

рить и превратить в международные курсы. Для обеспечения доступности этих курсов для международного сообщества необходима финансовая поддержка.

В-третьих, для молодых ученых следовало бы учредить международную программу стипендиатов в области токсикологии. Углубленная подготовка и обучение, по возможности хотя бы на протяжении двух лет, позволили бы этим ученым получить необходимую квалификацию в области общей токсикологии. Хорошо подготовленный и обученный персонал помог бы создать или укрепить научно-исследовательские группы и повысить эффективность уже имеющихся и работающих в этой области учреждений.

В-четвертых, следует учредить программу обучения для научных работников, обладающих необходимым опытом. Они могли бы научиться конкретным и специальным методам, применяемым в области токсикологии, с помощью не менее чем 2-недельных посещений специализированных научно-исследовательских лабораторий.

В-пятых, следовало бы создать программу для содействия сотрудничеству между имеющими большой опыт учеными и промышленными и правительственными лабораториями. Это позволило бы ученым изучить основные методики регистрации химических веществ и проведения других, связанных с этим исследований.

22. Следовало бы рассмотреть вопрос об организации международных, со множеством центров, исследований по отдельным вопросам для оптимального использования имеющихся средств и возможностей. Такие исследования явились бы хорошим форумом для разработки новых научных методов на стадиях, предшествующих их внедрению, с использованием для этого соответствующих регламентирующих механизмов и процедур.

23. Следует поощрять расширение сотрудничества между парами или группами учреждений. Это могло бы привести либо к обоюдной разработке методов и экспертизы в определенных областях токсикологии, либо к "породнению" учреждений в целях проведения долгосрочных исследований. Европейское региональное бюро либо другие организации могли бы оказать содействие такого рода сотрудничеству.

24. Следовало бы разработать конкретные программы содействия странам Центральной и Восточной Европы в повышении уровня осуществляемых в них испытаний на токсичность, учитывая потребности этих стран и в рамках базовых требований ЕСО и ОЭСР. Лучше всего это могло бы быть обеспечено с помощью конкретных проектов, разрабатываемых путем направления соответствующих миссий в страны и путем тесного сотрудничества между ведущими учеными. ВОЗ может играть весьма важную роль в инициации таких проектов через свою программу ЕВРОЗДОРОВЬЕ, которая была учреждена с целью содействия странам Центральной и Восточной Европы в осуществлении реформ в области общественного здравоохранения.

25. Международным организациям необходимо создать программы усиления международного сотрудничества в деле сбора и распространения представляющей важность токсикологической информации. Европейскому региональному бюро ВОЗ следовало бы как можно скорее организовать информационно-справочный центр для специальных знаний и экспертизы, накопленных в отдельных научно-исследовательских учреждениях, всемерно повышая возможности обеспечения сотрудничества между учреждениями, направление стипендиатов и финансирование обучения. Особое внимание при этом следует уделять обеспечению соответствия имеющихся средств, оборудования, возможностей и финансирования испытываемым фактическим нуждам.

Необходимо обеспечить полное информирование стран Центральной и Восточной Европы о деятельности в области токсикологии и химической безопасности, уже осуществля-

емой КЕС и ОЭСР. ОЭСР следует продолжать свои усилия (вместе с Экономической комиссией для Европы Организации Объединенных Наций и Европейским региональным бюро ВОЗ) в контексте сетей и систем химического контроля в Центральной и Восточной Европе с учетом международной применимости данных. Эта работа должна быть направлена на использование руководящих принципов испытаний, принципов надлежащей или образцовой лабораторной практики, а также методов и процедур обеспечения соответствия требованиям. Кроме того, таким международным организациям, как КЕС, ОЭСР и ВОЗ следовало бы организовать проведение небольших симпозиумов для обсуждения новых процессов и явлений в специальных областях, представляющих особую важность с точки зрения токсикологии.

26. Международным организациям, таким как КЕС, ОЭСР и ВОЗ, следует и дальше играть свою важную роль в деле дальнейшего развития международного сотрудничества по токсикологии в рамках своих мандатов и полномочий.

Приложение 1

Рабочие документы[a]

ICP/PCS 017/6	New trends in toxicology and their impact on toxicity testing - scientific/practical aspects, by H.-P. Gelbke
ICP/PCS 017/7	New trends in toxicology and their impact on toxicity testing - administrative implementation, by G. de Mik
ICP/PCS 017/8	Implications of animal welfare on toxicity testing - to reduce and redefine the tests, by O. Meyer
ICP/PCS 017/9	Implications of animal welfare on toxicity testing - to replace the animals, by E.S. Rasmussen
ICP/PCS 017/10	Benefits of good laboratory practice as a tool to improve toxicity testing, by D. Turnheim

[a] Экземпляры этих документов можно получить в Отделении по вопросам токсикологии и безопасности продовольственных продуктов ЕРБ ВОЗ по адресу: WHO Regional Office for Europe, Scherfigsvej 8, DK-2100, Copenhagen Ø, Denmark.

Приложение 2

Список участников

Германия

Professor Dietlev Kayser
Bundesgesundheitsamt, Abt. CV, Berlin

Professor A. Somogyi
Max van Pettenkofer Institut des
Bundesgesundheitsamtes, Berlin

Dr G. Vollmer
Federal Ministry for the Environment, Nature
Conservation and Nuclear Reactor Safety, Bonn

Professor Klaus Wettig
Bundesgesundheitsamt, Abt. CV, Berlin

ВРЕМЕННЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ

Dr Vaclav Benes
Chief, Department of Toxicology, Institute of
Hygiene and Epidemiology, Prague, Czechoslovakia

Dr Matyas Börzsönyi
Deputy Director-General, National Institute of
Hygiene, Budapest, Hungary

Dr Manole Cucu
Director, Institute of Hygiene and Public Health, Bucharest, Romania

Dr John H. Duffus
Director, The Edinburgh Centre for Toxicology, Department of Biological Sciences, Heriot-Watt University, Edinburgh, United Kingdom (Составитель отчета)

Dr H.-Peter Gelbke
Abteilungsdirektor, Toxikologie, BASF AG, Ludwigshafen, Germany

Professor Fina P. Kaloyanova
Head, Department of Toxicology, Institute of Hygiene and Occupational Health, Sofia, Bulgaria

Dr Thaly Lakhanisky
Chief, Toxicology Department, Institute of Hygiene and Epidemiology, Brussels, Belgium

Professor Nils Gunnar Lindquist
Head, Division of Scientific Documentation and Research, National Chemicals Inspectorate, Solna, Sweden

Dr Constantine Loutsidis
National Drug Organization, Athens, Greece

Dr Constantine Maravelias
Department of Forensic Medicine and Toxicology, University of Athens School of Medicine, Greece

Dr R. Maximilien
Life Science Directorate, Department of Pathology and Experimental Toxicology, French Atomic Commission (CEN-FAR), Fontenay-aux-Roses, France

Dr Otto A. Meyer
Head, Biological Section ITA, Institute of Toxicology, National Food Agency, Soborg, Denmark

Dr Gerrit de Mik
Director, Substances and Risks Division, National Institute of Public Health and Environmental Protection, Bilthoven, Netherlands

Professor Diether Neubert
Institut für Toxikologie und Embryonalpharmakologie der Freien Universität, Berlin, Germany (Председатель)

Professor Paolo Preziosi
President, International Union of Toxicology (IUTOX), Chairman, Department of Pharmacology, Catholic University of Sacred Heart, Rome, Italy

Dr Eva Selzer Rasmussen
Senior Research Scientist, Institute of Toxicology, National Food Agency, Soborg, Denmark

Dr Kai M. Savolainen
Head, Department of Toxicology, National Public Health Institute, Kuopio, Finland

Dr Jan Stetkiewicz
Head, Department of Pathomorphology, Nofer's Institute of Occupational Medicine, Lodz, Poland

ПРЕДСТАВИТЕЛИ ДРУГИХ ОРГАНИЗАЦИЙ

Комиссия европейских сообществ (КЕС)

Ms Marie-Thérèse van der Venne
Principal Administrator, Public Health Unit, Health and Safety Directorate, DG V, Luxembourg

Организация экономического сотрудничества и развития (ОЭСР)

Dr Dian Turnheim
Administrator, Chemicals Division, Environment Directorate, Paris, France

ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Европейское региональное бюро

Г-жа Patricia A. Christensen
Помощник по вопросам программы, Отделение токсикологии и безопасности продовольственных продуктов

Д-р Dinko Kello
Региональный советник по вопросам токсикологии и безопасности продуктов питания

Д-р Maged Younas
Токсиколог, Европейский центр по окружающей среде и охране здоровья, Билтховен, Нидерланды

Штаб-квартира

Д-р John Herrman
Международная программа по химической безопасности