

## NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: **Rozszerzone badanie toksyczności reprodukcyjnej jednego pokolenia zgodnie z wytyczną OECD TG 443**

2. Czas trwania projektu: 09 października 2017 – 31 grudnia 2019 r.

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) OECD TG 443, ocena toksyczności reprodukcyjnej

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych): F

A. Badania podstawowe

B. Badania translacyjne lub stosowane

C. Badania mające na celu zachowanie gatunku

D. Badania z zakresu medycyny sądowej

E. Badania zapewniające poprawę dobrostanu zwierząt lub warunków chowu lub hodowli zwierząt gospodarskich

F. Badania w celu opracowania i produkcji produktów leczniczych, środków spożywczych, pasz lub innych substancji lub produktów, lub badań ich jakości, skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania

G. Badania w celu ochrony środowiska naturalnego

H. Badania w celu kształcenia na poziomie szkolnictwa wyższego lub szkolenia w celu nabycia lub doskonalenia kompetencji zawodowych

### 5. OPIS PLANOWANEGO DOŚWIADCZENIA

Rozszerzone badanie toksyczności reprodukcyjnej jednego pokolenia służy jako badanie głównych reprodukcyjnych punktów końcowych, na podstawowych etapach życia zwierząt od wzajemnego oddziaływania samców z samicami, samic z jajem płodowym oraz samic z potomstwem aż do osiągnięcia dojrzałości płciowej. Metoda zapewnia ocenę przed- i pourodzeniowego wpływu działania substancji na rozwój, a także dogłębną ocenę toksyczności ogólnoustrojowej u samic w okresie ciąży i laktacji oraz u młodego i dorosłego potomstwa. Szczegółowe badanie głównych rozwojowych punktów końcowych, takich jak żywotność potomstwa, zdrowie noworodków, stan rozwoju w momencie narodzin oraz rozwój fizyczny i funkcjonalny aż do osiągnięcia dorosłości, pozwoli zidentyfikować organy docelowe u potomstwa. Ponadto badanie pozwoli uzyskać lub potwierdzić informacje na temat wpływu

badanej substancji chemicznej na funkcjonowanie układów rozrodczych dorosłych samców i samic a także potomstwa. Pod uwagę brane będą w szczególności: czynność gonad, cykl estrogenowy, dojrzewanie plemników w najądrach, zachowanie kopulacyjne, zapłodnienie, ciąża, poród i laktacja. Po odsadzeniu wybrane potomstwo przydziela się do specjalnych podgrup w celu prowadzenia dalszych badań dotyczących dojrzałości płciowej, funkcji narządów rozrodczych oraz neurologicznych i behawioralnych wzrostu, rozwoju. Dane otrzymane z badań posłużą do określenia poziomów dawkowania, przy których nie obserwuje się szkodliwych zmian oraz najniższych poziomów, przy których obserwuje się szkodliwe zmiany.

Badaną substancję chemiczną podaje się w sposób ciągły w dawkach stopniowanych w oleju kukurydzianym jako nośniku. Wszystkie zwierzęta poddaje się również obserwacjom klinicznym i badaniom patologicznym pod kątem oznak toksyczności.

Badanie uzupełnia wymaganą wiedzę doświadczalną dla substancji chemicznych produkowanych w ilościach powyżej 1000 ton rocznie. Jest ono przeprowadzane zawsze w celu odpowiedniego zabezpieczenia użytkowników narażonych na te chemikalia i wypełnia lukę informacyjną w tym zakresie, a ponadto w przyszłości nie będzie już wymagane tego typu doświadczenie dla tej samej substancji chemicznej. Jest to bezcenne uzupełnienie istniejącej wiedzy naukowej i stanowi o bezpieczeństwie człowieka. Dane z doświadczenia pozwolą na ocenę wpływu substancji chemicznej na każdym etapie reprodukcji.

Zwierzęta w badaniu nie będą narażone na dawki powodujące stopień dotkliwości powyżej umiarkowanej. Niedokrwistość i działanie methemoglobino tworzące jest jednym z częstych objawów toksyczności podczas stosowania badanej substancji. Poziomy dawkowania zostały dobrane w ten sposób aby przez okres dawkowania nie doszło do poważnego uszkodzenia układu krwiotwórczego. Przez cały okres doświadczenia zwierzęta będą obserwowane. W dłuższych badaniach (ok. 13 tygodni) obserwowano także zwiększenie masy wątroby, przy wyższych poziomach dawkowania niż planowane w badaniu. Notowane objawy w postaci zwiększenia liczby leukocytów, zwiększenia masy śledziony, czy drobnych zaburzeń w gospodarce lipidowej mogą wystąpić pod koniec trwania badania. W wyższych dawkach może pojawić się zaburzenie w postaci spadku masy jąder i zaburzenia ich funkcjonowania w postaci wpływu na rozród.

Procedura jest klasyfikowana w punkcie F - Badanie w celu opracowania i produkcji pasz, produktów biobójczych, produktów leczniczych, substancji chemicznych, środków ochrony roślin, wyrobów medycznych lub żywności, lub wykorzystuje się w nich zwierzęta do celów produkcyjnych lub diagnostycznych za pomocą ustalonych metod.

## 6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Szczur szczepu Wistar, samice i samce – 200 osobników na jedno badanie (100 samic i 100

samców – pokolenie P oraz ich potomstwo).

## 7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA

Metoda według wytycznej OECD TG 443 jest metodą alternatywną czyli w sposób maksymalny zmniejszającą liczbę zwierząt oraz odczuwany przez nie ból i stres. Jak każda wytyczna OECD jest opracowana ze szczególnym uwzględnieniem przyjętych już w 1959 roku zasad 3R. Metoda została opracowana w ten sposób aby możliwe było zredukowanie liczby zwierząt wykorzystywanych w badaniu do minimum, bez uszczerbku dla celów projektu, jak również tak aby wszelki potencjalny ból, cierpienie, dystres (stres na który są narażone zwierzęta przez długi okres czasu) lub trwałe uszkodzenie u zwierząt zostały wyeliminowane. W przebiegu badania, jak w każdej wytycznej OECD dotyczącej oceny toksyczności, na pierwszym miejscu stawiany jest dobrostan zwierząt – są one pod stałą opieką a w każdym etapie wykonywania badania rozpatruje się czy jest on konieczny i czy liczba zwierząt wykorzystywanych w badaniu jest optymalna.

Stosowanie w badaniach oceny toksyczności najnowszych wytycznych OECD stanowi o nowoczesnym i najbardziej racjonalnym z naukowego punktu widzenia podejściu do badań toksykologicznych w przemyśle chemicznym.

Niedokrwistość i działanie methemoglobinotwórcze jest jednym z częstych objawów toksyczności podczas stosowania badanej substancji. Poziomy dawki zostały dobrane w ten sposób aby przez okres dawki nie doszło do poważnego uszkodzenia układu krwiotwórczego. Przez cały okres doświadczenia zwierzęta będą obserwowane. W dłuższych badaniach (ok. 13 tygodni) obserwowano także zwiększenie masy wątroby, przy wyższych poziomach dawki niż planowane w badaniu. Notowane objawy w postaci zwiększenia liczby leukocytów, zwiększenia masy śledziony, czy drobnych zaburzeń w gospodarce lipidowej mogą wystąpić pod koniec trwania badania. W wyższych dawkach może pojawić się zaburzenie w postaci spadku masy jąder i zaburzenia ich funkcjonowania w postaci wpływu na rozród.