МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР

# МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ПО ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ (изделий), ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В СУДОСТРОЕНИИ

Москва — 1981

gost.e-ecolog.ru

«Методические указания» подготовлены Научно-исследовательским институтом гигиены водного транспорта
(рук. лабор., к. м. н. Я. Г. Двоскин, ст. н. с., к. м. н. А. Б. Сысоев)

УТВЕРЖДАЮ

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО САНИТАРНОГО ВРАЧА СССР

_____ 1981 г.

# МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ПО ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ (изделий), ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В СУДОСТРОЕНИИ

Настоящие "Методические указания" предназначены для санитарных врачей санитарно-эпидемиологических станций и для исследователей, работающих в гигиенических институтах и научно-исследовательских лабораториях, и изучающих синтетические материалы и изделия из них судостроительного назначения.

# В В Е Д Е Н И Е

Методические указания по токсикологической оценке летучих веществ, выделяющихся из синтетических материалов, предназначенных для использования в судостроении, были впервые разработаны токсиколого-гигиенической лабораторией ЦНИИТС и кафедрой гигиены труда Киевского медицинского института им. акад. А.А. Богомольца. В качестве Временных методических указаний они были утверждены Заместителем главного санитарного врача СССР в 1969 году. С этого периода в течение 10 лет они являлись единственным методическим пособием для всех исследователей, работавших в области токсикологической оценки полимерных материалов судостроительного назначения.

Развитие исследований в области производства синтетических материалов и внедрение их в практику привели к появлению значительного количества новых материалов, а насыщенность ими судовых помещений постоянно возрастает, что привело к необходимости изучения комплексов основных материалов. За этот же период значительно возрос уровень гигиенической науки, определивший необходимость изучения комбинированного действия на организм летучих токсичных компонентов полимерных композиций. Учитывая специфмческие особенности судовой среды, где на человека одновременно воздействует ряд неблагоприятных факторов, появилась необходимость изучения сочетанного действия газовыделений из полимерных материалов и физических факторов, а также проведения исследований на судах с вычленением роли токсического фактора и его действия на организм на фоне многофакторной системы, определяющей условия плавания. Все эти новые положения не были отражены в Методических указаниях, утвержденных в 1969 году.

Необходимость проведения токсикологических исследований в указанных целях приобретает все большее значение. Опыт гигиенической оценки синтетических материалов, накопленность ведущими гигиенистами страны, работающими в этой области (Н.А. Боков, К.И. Станкевич, В.М. Стяжкин, К.А. Раппопорт), а также в лаборатории НИИГВТ показал, что санитарно-химические исследования не могут служить достаточным основанием для положительной оценки материалов. Поэтому они могут использоваться только на предварительных этапах. Положительные результаты санитар-

но-химической оценки должны служить основанием для проведения токсикологических исследований, которые являются обязательными, если речь идет о комплексах материалов.

Результаты изучения полимерных материалов как в лабораторных, так и натурных экспериментах, позволили выявить наиболее ранимые системы организма, а также определить информативные тесты при исследовании токсического в особенности комбинированного и сочетанного действия, что чаще всего имеет место в условиях судна.

Действие на организм факторов малой интенсивности не обладает специфичностью, поэтому в качестве методов исследования следует применять интегральные показатели. Вместе с тем исследования должны проводиться на субклеточном, клеточном, органном, системном и организменном уровнях. В этой связи в настоящих Методических указаниях приводятся схемы основных видов исследований. Даны рекомендации о принципах постановки эксперимента, установления критериев вредности, оценки полученных результатов.

Эти рекомендации не должны ограничивать творческой инициативы исследователя. В то же время единая, в основном, схема планирования и проведения эксперимента, унификация методов исследования позволит получать в различных лабораториях сопоставимые результаты, что будет способствовать более правильной и объективной оценке полимерных материалов.

Настоящие Методические указания составлены с учетом опыта, накопленного в течение последних лет исследователями в нашей стране и за рубежом. Они предназначены для сотрудников токсикологических лабораторий, выполняющих экспериментальные работы по оценке синтетических материалов судостроительного назначения в лабораторных и натурных условиях.

Разделы I., 2. и 5. составлены на основе Временных методических указаний 1969 г., при этом они были откорректированы, дополнены и изменены с учетом новейших данных. Разделы 3. и 4. составлены заново и вносятся в Методические указания впервые.

## I. ПОСТАНОВКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

I.I. Основные требования к постановке эксперимента.

I.I.I. Проведению токсикологических экспериментов должны предшествовать одорометрические и санитарно-химические исследования.

I.I.2. Для проведения токсикологических исследований необходимы следующие данные:

I.I.2.I. паспортные характеристики полимерного материала или изделий из него, химический состав (рецептура) материала;

I.I.2.2. перечень исходных продуктов, использованных для синтеза полимерных материалов;

I.I.2.3. сведения о предполагаемых областях применения материала и изделий из него (о типе судов, назначении конструкций или изделий и т.д.), сведения об условиях эксплуатации полимерного материала: насыщенности материалом судовых помещений и кратности обмена воздуха в них, температуре материала и воздушной среды с учетом возможных колебаний их максимальных величин, относительной влажности воздуха, о наличии сочетанного действия факторов судовой среды;

I.I.2.4. результаты санитарно-химических исследований материала и изделий из него, а также сведения о продуктах разложения или горения их;

I.I.2.5. сведения о физических и химических свойствах полимерного материала, являющегося источником выделения в воздух летучих веществ;

I.I.2.6. сведения о длительности пребывания людей в условиях возможного воздействия летучих веществ, выделяющихся из полимерных материалов;

I.I.2.7. данные литературы о токсикологических свойствах исследуемых летучих веществ, поступающих в воздух в низких кон-

центрациях.

I.I.3. Систематизация и анализ указанных выше сведений позволяют до начала токсикологических исследований обосновать и конкретизировать следующие условия постановки эксперимента:

I.I.3.I. заданные величины насыщенности емкости, в которую помещается исследуемый материал (отношение объема, веса или площади материала к I $м^3$ воздуха);

I.I.3.2. предполагаемый уровень концентраций (порядок величин) летучих веществ при экспериментальной затравке животных;

I.I.3.3. сроки проведения эксперимента и общая продолжительность затравки, длительность ежедневной экспозиции;

I.I.3.4. выбор экспериментальных животных (вид, количество, возраст);

I.I.3.5. выбор наиболее чувствительных методик и тестов, позволяющих наиболее полно выявить возможное токсическое воздействие исследуемого комплекса летучих веществ на организм теплокровных животных;

I.I.3.6. использование специальных затравочных камер и стендов, в которых могут быть воспроизведены возможно точно факторы, моделирующие реальную обстановку применения полимерного материала (температура воздуха, относительная влажность и т.д.).

I.2. Сроки проведения эксперимента.

I.2.I. В связи с необходимостью моделирования в эксперименте условий, близких к реальным условиям эксплуатации на судах, необходимо предварительно произвести некоторые сопоставления, в процессе которых следует регламентировать продолжительность ежедневной затравки животных.

I.2.2. Продолжительность ежедневной затравки эксперимен-

тальных животных следует устанавливать, исходя из времени предполагаемого ежедневного пребывания человека в условиях возможного контакта с исследуемыми веществами (4, 6, I2, I8 ч. или круглосуточно). В дальнейшем, при расчете общей экспозиции затравки животных, следует исходить из соблюдения условия пропорциональности соотношения средней продолжительности жизни человека и срока предполагаемого пребывания его в условиях практического использования полимерных материалов, и, соответственно, средней продолжительности жизни данного вида животных и рассчитанной длительности эксперимента. Так, например, в гражданском морском флоте, где работа продолжается в среднем 20–25 лет, из которых около 30–40% времени человек непосредственно находится на судах и, следовательно, может подвергаться воздействию летучих токсических веществ, выделяющихся из полимерных материалов в течение 7–I0 лет (это составляет по времени I0–I4% средней продолжительности его жизни), длительность круглосуточной затравки в опыте должна быть установлена для белых мышей примерно 2,5–3, а для белых крыс – 3–3,5 мес. Очевидно, что расчеты общей продолжительности эксперимента, в зависимости от вида животного, проведенные исходя из указанного выше принципа, являются весьма ориентировочными.

I.2.3. При выявлении явно выраженных изменений со стороны исследуемых показателей у подавляющего большинства животных эксперимент может быть прекращен раньше намеченного срока.

I.3. Выбор подопытных животных.

I.3.I. Учитывая необходимость постановки одновременно нескольких серий опытов, а также целесообразность проведения эксперимента на разных видах животных, рекомендуется использовать преимущественно мелких лабораторных животных (белые мыши, кры-

сы) либо, когда в этом имеется необходимость, также кроликов и кошек. Это позволяет провести исследования на достаточном количестве животных; использовав либо одну из универсальных (крупных) затравочных камер, либо несколько сравнительно небольших камер, объемом не менее 200 л.

I.3.2. В эксперименте необходимо использовать прежде всего молодых половозрелых животных, так как они по сравнению со взрослыми более чувствительны к токсическим агентам. На растущих животных удобно также регистрировать изменения прироста их веса.

I.3.3. Целесообразно, как правило, в длительном эксперименте использовать животных одного пола, если это не обусловлено специальными целями исследований. В каждом конкретном случае предпочтение следует отдавать тому виду животных, который по своей чувствительности к действию конкретных химических веществ и соединений, наиболее приближался бы к человеку. При этом важно учитывать то обстоятельство, чтобы видовые особенности тех или иных звеньев обмена веществ, в которые активно могут вмешиваться компоненты подлежащей исследованию газовоздушной смеси, не отличались значительно от соответствующих участков обмена веществ человека.

I.3.4. Для определения необходимого количества животных в опыте имеет значение вариабельность исходных величин исследуемых показателей. Поэтому при выборе количества животных в зависимости от их вида необходимо использовать существующие методы статистического расчета, на основе которых должно определяться число животных, обладающее достаточной репрезентативностью, но не менее I2-I5.

I.4. Содержание и уход за подопытными животными.

I.4.I. До начала опыта необходимо произвести дополнитель-

но тщательный осмотр всех животных, выделить и изолировать тех из них, у которых предполагается наличие заболеваний. Животные выдерживаются в карантине в течение двух недель до начала опыта. Для эксперимента отбираются здоровые животные с чистой гладкой блестящей шерстью, подвижные, с хорошим аппетитом. Крысы должны размещаться в помещениях при температуре в пределах +16-18°С, мыши - при температуре +18-22°С (Елизарова О.Н.,1971).

I.4.2. Клетки (табл. I.4.2.I.), в которых содержатся подопытные и контрольные животные, должны быть одинаковой величины, сделаны из одного и того же материала (лучше решетчатые из нержавеющей стали), неокрашенные изнутри, легко очищаемые (с выдвижным поддоном) и дезинфицируемые. Дезинфекция химическими веществами не допускается.

Таблица I.4.2.I.

Рекомендуемые размеры стандартных клеток и количество животных, размещенных в одной клетке (по К.А. Ковальскому) (в см)

| Вид животных | длина | ширина | высота | количество животных в одной клетке |
|---|---|---|---|---|
| Крысы, морские свинки | 70 | 50 | 30 | 8-10<br>5-6 |
| Мыши | 70 | 50 | 25 | 15-20 |
| Кролики | 70 | 50 | 74 | I |

I.4.3. Кормление животных может производиться в нескольких вариантах:

I.4.3.I. использование рациона синтетического корма, разработанного Институтом питания АМН СССР, рекомендуется как оптимальный (приложение № I);

I.4.3.2. использование комбинированных и стандартизированных кормов в виде брикетов, составленных по определенным прописям для каждого вида животных;

I.4.3.3. использование стандартного рациона с зеленой подкормкой ростками овса, принятого в ряде учреждений АМН СССР, либо согласно нормам, регламентированных приказом Министра здравоохранения СССР № 755 от II/П-1953 г.

I.4.4. Обязательно применение кормушек и закрытых поилок, т.к. это устраняет загрязнение корма и питья и позволяет учитывать потребление воды животными в течение суток.

I.5. Требования к устройству и эксплуатации камер. Воспроизведение условий эксперимента.

I.5.I. Особенности постановки эксперимента требуют дифференцированного подхода и к выбору конструкций затравочных камер. Рациональное использование камер оригинальной конструкции, специально приспособленных для постоянного пребывания в них животных. К таким затравочным камерам предъявляются следующие требования:

I.5.I.I. камера должна быть сделана из материала, который бы не вступал в реакцию с летучими веществами, выделяющимися из полимерных материалов, а также, практически, не адсорбировал их. В качестве таких материалов, как правило, могут быть использованы нержавеющая сталь и стекло. Камеры не должны быть окрашены изнутри, т.к. большинство красок и лаков вступают в реакцию со многими органическими растворителями (бензол, толуол, ацетон и др.), а также потому, что окрашенная поверхность легко адсорбирует летучие вещества. Кормушки и поилки изготовляются из того же материала, что и камеры; поилки могут быть изготовлены из стекла;

I.5.I.2. работа может производиться как в герметичных, так и в негерметичных камерах в зависимости от условий опыта, герметичность затравочной камеры должна быть достаточно полной;

I.5.3.3. конструкция камеры должна обеспечивать быструю

уборку, смену корма, воды за счет устройства поддона и боковых люков;

I.5.3.4. в камере необходимо предусмотреть регулировку и регистрацию температуры, влажности воздуха и барометрического давления (последнее желательно осуществлять автоматически), а по возможности содержание кислорода и углекислоты.

I.5.4. При проведении токсикологических исследований создаются условия "насыщенности" емкости затравочных камер синтетическим материалом, аналогичные условиям эксплуатации.

I.5.5. В затравочной камере в соответствии с задачей исследования должны быть обеспечены условия для создания необходимого воздухообмена. Это позволит моделировать в различных сериях эксперимента условия вентилируемых помещений. Постановка эксперимента в условиях вентилируемой емкости требует, чтобы создаваемый в каждой камере воздухообмен был не ниже допустимых гигиеническими нормами для судов. Содержание кислорода должно быть не менее I9%, двуокиси углерода - не более 0,I%.

I.5.6. Сроки выдержки образцов синтетических материалов от момента изготовления до начала исследования должны соответствовать графику поступления материалов при постройке судов. Перед исследованием поверхность образцов следует тщательно очистить от пыли, влаги и случайных примесей.

I.5.7. При проведении эксперимента с моделированием условий исследуемый материал должен помещаться либо в затравочную камеру и размещаться с животными, либо в камеру-генератор с последующей подачей газовоздушной смеси в камеры с животными. Аналогично следует поступать при изучении не отдельных материалов, а комплексов. При размещении отдельных материалов или комплексов в камерах с животными, необходимо предусмотреть их

размещение, исключающее контакт с животными и их экскрементами.

I.5.8. Отбор проб воздуха из затравочной камеры для химических анализов производится для определения основных компонентов исследуемой смеси не менее одного раза в неделю с соблюдением общих правил. При наличии соответствующих методик, допускается суммарное количественное определение ряда веществ. Результаты заносятся в регистрационный журнал учета концентраций.

I.5.9. В тех случаях, когда в лаборатории, где размещаются затравочные камеры, отмечается наличие в воздухе различных вредных примесей (окись углерода, аммиак и т.д.), что может привести к искажению результатов исследования, следует использовать соответствующие фильтры для предварительной очистки поступающего в камеру воздуха, а также соответствующие сорбенты для химического контроля его на содержание этих примесей.

## 2. МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ИЗМЕНЕНИЙ, ВОЗНИКАЮЩИХ В ОРГАНИЗМЕ ПОД ВЛИЯНИЕМ ВДЫХАНИЯ ЛЕТУЧИХ КОМПОНЕНТОВ ПОЛИМЕРНЫХ КОМПОЗИЦИЙ

### 2.I. Общие рекомендации.

2.I.I. Выбор соответствующих показателей и методов, а также объем планируемых исследований в каждом конкретном случае определяется особенностями токсического действия исследуемого комплекса летучих веществ и необходимостью применения общепринятых интегральных тестов и некоторых специфических показателей.

2.I.2. Творчески определяя для каждого конкретного эксперимента тот или иной объем исследований, экспериментатор должен

тщательно проанализировать целесообразность и реальную возможность выбора соответствующих показателей.

2.I.3. Следует отметить, что при анализе токсического влияния комплекса летучих веществ нередко представляется целесообразным выявить раздражающее действие. У мелких лабораторных животных раздражающее действие химических веществ может проявляться симптомокомплексом, характеризующимся частым почесыванием мордочки, слюнотечением, покраснением слизистой оболочки глаз, рта и носа, покраснением ушей, учащением дыхания. При комбинированном влиянии тех или иных веществ порог раздражающего действия может быть значительно снижен по сравнению с концентрацией, вызывающей подобный эффект при действии каждого из компонентов "летучего комплекса" в отдельности, что обуславливает необходимость применения специальных морфологических исследований.

2.I.4. Наряду с приведенной выше примерной схемой, рекомендующей ориентировочно характер и число необходимых показателей, экспериментатором должна быть определена аналогичная схема, касающаяся сроков исследования этих показателей. Примерно такая схема может выглядеть следующим образом.

Определение соответствующих показателей должно быть начато за 2-3 недели до начала эксперимента. В зависимости от характера исследуемых показателей следует строго дифференцировать сроки определения каждого из них. После установления исходных величин исследуемых показателей должны быть намечены сроки определения соответствующих показателей в процессе последующих опытов.

2.I.5. Учитывая фазовость характера изменений под воздействием изучаемых факторов, следует устанавливать сроки исследований дифференцированно с учетом степени лабильности регист-

рируемых сдвигов, а также возможностей, определяемых спецификой методики. При этом следует иметь в виду, что частота исследований функциональных проб должна быть неравномерной на протяжении всего срока проведения эксперимента; в первые недели исследования проводятся чаще, а затем реже.

2.I.6. При выборе показателей и тестов, а также при последующей оценке полученных сдвигов необходимо учитывать характер и диапазон "Физиологических колебаний" того или иного показателя. При этом не может быть однотипного подхода к оценке анализируемых сдвигов, так как в одних случаях даже чрезвычайно широкие колебания исследуемого показателя укладываются в "физиологическую норму", а в других - даже весьма назначительные уже свидетельствуют о развитии патологического процесса. При изучении факторов малой интенсивности получаемый статистически значимый полиморфизм данных следует трактовать как результат токсического воздействия.

2.I.7. При воздействии (в условиях эксперимента) токсических веществ малой интенсивности в течение нескольких месяцев нередко представляется возможным обнаружить на фоне видимого благополучия ряд скрытых изменений. Часто имеются налицо функциональные нейрогуморальные, иммунобиологические сдвиги, которые могут возникать как результат воздействия токсических веществ на интерорецепторы, особенно тканевые, обладающие высокой чувствительностью к изменениям тканевого обмена. Отсюда важное значение приобретает исследование сдвигов со стороны обменных процессов.

2.I.8. В эксперименте могут быть применены различные функциональные нагрузки: длительная мышечная работа, вращение в

центрифуге, гипоксия, пребывание в неблагоприятных условиях внешней среды, воздействие некоторых фармакологических агентов и др. Если при функциональной нагрузке в организме животного возникает патологическое состояние, значит достигнутое при токсическом воздействии "равновесие", обусловленное напряжением компенсаторных защитных механизмов, находится на грани "повреждения". Если же при функциональной нагрузке реакции организма не отличаются от таковых у контрольных животных или от сдвигов, наблюдавшихся у животных до нагрузки, то следует полагать, что регистрируемые сдвиги находятся в пределах физиологических норм защиты.

2.2. Рекомендуемые схемы исследований влияния газовыделений из полимерных материалов на организм: *

Схема № I - Изучение общего состояния организма (см. Приложение 2). Используются общепринятые методы определения. Для изучения корма, динамики веса и энергоемкости I г привеса тела необходимо содержание животных на синтетических кормах с учетом их веса. Рецептура синтетических кормов, разработанная Институтом питания АМН СССР, представлена в приложении № I.

Схема № 2 - Изучение функционального состояния центральной нервной системы (ЦНС) (см. Приложение № 3).

Схема предусматривает изучение корковых, подкорковых и обменных процессов.

---

При выборе методик для решения вопроса о наличии токсического действия газовыделений из полимерных материалов следует учитывать системный подход и наибольшую информативность показателя при решении конкретной задачи.

Для изучения энергетического обмена - ферментный состав цикла трикарбоновых кислот, биосинтез аскорбиновой кислоты в гомогенатах мозга.

Схема № 3 - Изучение неспецифической реактивности организма. Схема включает, в основном, оценку влияния токсических газовыделений на гипофиз-адреналовую систему, фагоцитарную активность нейтрофилов крови, активность лизоцима, фракционный состав белков крови и др. (см. Приложение № 4).

Схема № 4 - Изучение функционального состояния печени (см. Приложение № 5). Рекомендуется исследовать белковый, липидный, углеводный и энергетический виды обмена, специфическую ферментативную активность, биосинтез аскорбиновой кислоты.

Схема № 5 - Изучение функционального состояния сердца (см. Приложение № 6). Определяющими могут быть показатели ЭКГ не менее 100 кардиоциклов, артериальное давление, специфическая ферментативная активность, энергетический и липидный обмены.

Схема № 6 - Изучение функционального состояния почек (см. Приложение № 7). Схема предусматривает определение показателей выделительной функции, фильтрационной способности, биосинтеза аскорбиновой кислоты.

Схема № 7 - Изучение функциональной способности кроветворной системы (см. Приложение № 8). Предусматривается определение форменных элементов крови, лейкоцитограмма, биосинтез аскорбиновой кислоты в селезенке.

Схема № 8 - Изучение гонадотоксического действия (см. Приложение № 9). Включает функциональное состояние сперматозоидов, морфологические показатели, белковый и энергетический обмены, окислительно-восстановительные процессы.

Схема № 9 - Изучение аллергенной активности производится в тех случаях, когда к этому есть прямые показания (см. Прило-

жение № IO). Предусматривается использование одного из методов определения аллергенности в моделированных условиях вне организма и коньюнктивальной пробы на морских свинках.

Схема № IO - Морфологическое и гистохимическое исследование внутренних органов (см. Приложение № II). Помимо основных предложенных схем по показаниям должны проводиться исследования отдаленных последствий: мутагенное действие, тератогенное действие и изучение генеративной функции.

Рекомендуемые схемы исследований не являются строго обязательными во всех случаях. Выбор тестов должен производиться в зависимости от цели исследования, а также возможности лаборатории.

Литературные источники по рекомендуемым методам исследований представлены в указателе литературы.

## 3. СОЧЕТАННОЕ ДЕЙСТВИЕ КОМПЛЕКСА ЛЕТУЧИХ ВЕЩЕСТВ И ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ (методика эксперимента)

3.I. Общие положения.

3.I.I. При учете особенности обитаемости судов, необходимо иметь в виду, что при применении синтетических материалов в судостроении экипаж может подвергаться комбинированному воздействию выделяемых из пластмасс летучих фракций химических веществ в сочетании с физическими факторами (повышенная температура, шум, вибрация и др.).

При постановке токсикологического эксперимента необходимо учитывать особенности совместного действия летучих веществ и физических факторов судовой среды. Эти исследования проводятся в том случае, если возможность воздействия факторов обусловлена (в каждом конкретном случае) предполагаемыми условиями эксплуатации материала.

В судовых условиях возможность вредного воздействия синтетических материалов чаще всего сопровождается влиянием физических факторов малой интенсивности, характерных для условий обитания. Основным проявлением действия факторов малой интенсивности являются неспецифические реакции организма, поэтому в качестве показателей сочетанного действия, как правило, следует использовать интегральные тесты на системном, органном, клеточном и субклеточном уровнях.

В случаях изучения влияния полимерных материалов на организм в сочетании с физическими факторами значительной интенсивности, характерных для условий производственных помещений (шум и температура воздуха в машинном отделении, производственные химические загрязнения воздушной среды и др.) необходимо учитывать специфические действия каждого из изучаемых факторов.

3.2. Методика проведения эксперимента.

3.2.I. При постановке экспериментальных исследований необходимо исходить из того, что для каждого опыта должно быть взято не менее 4-х групп животных при условии изучения сочетанного действия полимерных материалов с одним из физических факторов.

3.2.2. Первая группа экспериментальных животных подвергается затравке газовыделениями из исследуемого образца полимерного материала в камере, где одновременно создаются либо повышенная температура воздуха, либо шум или другие изучаемые факторы той же интенсивности, которые наиболее адекватно моделируют судовые условия.

3.2.3. При установлении длительности эксперимента следует исходить из предпосылок, аналогичных тем, которые были приняты для основных исследований. В отдельных случаях конкретные обстоятельства условий эксплуатации диктуют необходимость устанав-

ливать в эксперименте прерывистое действие физических факторов в течение 4-I2 часов.

3.2.4. Вторая группа животных помещается в камеру и подвергается влиянию только моделируемых физических факторов.

Третья группа экспериментальных животных подвергается изолированному воздействию полимерных материалов.

Четвертая группа экспериментальных животных является "универсальным контролем". Животные этой группы пребывают в обычных температурных условиях на протяжении всего опыта и не подвергаются никаким дополнительным воздействиям.

При изучении температурного фактора в тепловых камерах следует тщательно соблюдать необходимый температурный режим. Даже временный выход из строя регулятора нагрева теплоносителя приводит к кратковременному подъему температуры на 5-6°С, и вследствие этого животные могут погибнуть. Для регистрации подобных случаев целесообразно в камере, помимо обычных термометров, устанавливать максимальный термометр, показания которого могут помочь отдифференцировать случайную гибель животных.

3.2.5. Общее требование при постановке перечисленных выше и подобных им исследований заключается в том, что все перечисленные исследования у животных должны проводиться в возможно короткий срок с тем, чтобы время пребывания животных вне камеры было минимальным.

## 4. ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ В СУДОВЫХ УСЛОВИЯХ (методика эксперимента)

4.I. Методика организации и постановки эксперимента.

4.I.I. Оценка токсического действия полимерных материалов

в судовых условиях является одним из важнейших разделов гигиенического исследования. Лабораторные эксперименты не могут в полной мере моделировать натурные, так как не учитывают таких факторов, как постоянно меняющийся климат и микроклимат, волнение моря, смена биоритмов при изменении часовых поясов, сочетанное действие многих физических и химических факторов и т.д. В процессе эксплуатации полимерных материалов может меняться уровень миграции из них токсичных компонентов, что также нельзя учесть в лабораторном эксперименте.

Вместе с тем, постановка эксперимента на животных в судовых условиях имеет ряд специфических особенностей и достаточно сложна как в организационном, так и в методическом отношении.

4.I.2. Перед началом эксперимента на судне должны быть проведены фоновые исследования по основным из выбранных методов изучения влияния полимерных материалов. По полученным результатам животные распределяются на отдельные экспериментальные группы. Количество животных в группе должно быть достаточным для того, чтобы каждое исследование проводилось не менее, чем на I2-I5 особях.

4.I.3. До помещения животных на судно, они подвергаются карантинизации (не менее двух недель) и переводу на специализированные корма. После прохождения карантина не более, чем за три дня до отхода судна, необходимо получить сертификат от ветеринарной службы об отсутствии заболеваний и возможности нахождения животных на борту судна.

4.I.4. До начала эксперимента следует ознакомиться с проектом судна, произвести предварительный выбор экспериментальных помещений, выяснить использованные при строительстве полимерные

материалы и их насыщенности с целью выбора методов санитарно-химических исследований.

4.I.5. В целях первичной адаптации к судовым условиям при посадке на судно первоначально все животные размещаются в одном помещении без полимерных материалов. Уровни судовых физических факторов в этом помещении также должны быть ориентировочно минимальными (как правило, складские или подсобные помещения в носовой части судна). В течение первых дней в предполагаемых для размещения животных помещениях проводятся замеры насыщенности полимерными материалами, уровней шума, вибрации, температуры и влажности воздуха, а также других факторов, если они подвергаются исследованию.

4.I.6. Формирование и размещение групп экспериментальных животных производится в зависимости от целей и задач исследования. Одна группа животных оставляется в виварии на берегу и служит береговым контролем. Вторая группа размещается на судне в помещении, где нет полимерных материалов, а уровни физических факторов соответствуют требованиям санитарных правил для жилых помещений судов. Эта группа является "условным контролем" для дифференциации действия изучаемых факторов. Если задачей эксперимента является изучение изолированного действия полимерных материалов, то подопытные животные (третья группа) размещаются в помещении каюты, либо в помещении аналогичном по насыщенности полимерными материалами; остальные факторы судовой среды должны соответствовать требованиям санитарных правил для жилых помещений. При изучении сочетанного действия количество экспериментальных групп животных увеличивается в соответствии с требованиями, изложенными в п. 3.2. настоящих методических указаний.

4.I.7. Изучение влияния на организм животных исследуемых

факторов должно проводиться в рейсе не менее 3-х месяцев при круглосуточной экспозиции . Если в цели эксперимента входит изучение прерывистого действия, то в указанных помещениях животные должны находиться заданное время в течение суток. На остальное время их следует переносить в помещения, где уровни изучаемых факторов соответствуют санитарным правилам для жилых помещений.

4.I.8. В течение всего эксперимента в помещениях, где находятся животные должен производиться контроль за состоянием загрязнения воздушной среды газовыделениями из полимерных материалов, кратностью воздухообмена, за уровнями температуры и влажности воздуха, шума, вибрации или других изучаемых факторов. Периодичность замеров определяется целями и задачами исследования.

4.2. Методические приемы исследований животных в судовых условиях.

4.2.I. Общий план исследований влияния изучаемых факторов на животный организм соответствует требованиям, изложенным в разделе 2.

4.2.2. Наблюдение за общим поведением животных должно быть особенно тщательным, так как возможны различные реакции на общесудовые условия содержания. Взвешивание желательно производить на весах, показания которых в меньшей степени зависят от качки и вибрации судна. Используемые приборы и аппаратура, по возможности, не должна подвергаться коррозии. Выбор методов следует производить с учетом использования портативной и малогабаритной аппаратуры.

4.2.3. Выбор методов следует производить с учетом возможности консервации биоматериала с последующим проведением иссле-

дований на берегу. Вместе с тем, это не должно снижать информативность и точность получаемых данных. В тех случаях, когда консервация с учетом указанных требований невозможна, исследования должны выполняться непосредственно на судне.

4.2.4. С целью вычленения роли изучаемых факторов проведение функциональных нагрузок является обязательным. Наиболее рекомендуемым и легко выполнимым в судовых условиях можно считать метод относительного или полного кратковременного голодания (2-4 суток).

## 5. ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ, ОБОСНОВАНИЕ ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ

### 5.I. Статистическая обработка экспериментальных данных.

5.I.I. В практике исследований токсичности химических веществ обязательным требованием является статистическая обработка получаемых результатов. Это положение относится полностью и к оценке данных о токсичности различных комплексов летучих веществ, поступающих в воздух в процессе использования синтетических материалов и при их сочетанном действии с физическими факторами.

5.I.2. Для проведения статистической обработки существует ряд специальных параметрических и непараметрических методов. В тех случаях, когда результаты имеют правильное распределение и приближаются по форме к кривой Гауса, может быть рекомендована в качестве оптимальной обработка параметрическим методом с использованием критерия Стьюдента.

В случаях, если не имеется нормального распределения ряда следует использовать непараметрические методы: критерий Вилкок-

сона, критерий Ван дер Вардена, $x^2$ и др.

Для измерения связи может быть использован коэффициент корреляции. Для анализа результатов исследований в судовых условиях особое значение имеет корреляция полученных данных с изменяющимися факторами судовой среды.

5.I.3. В зависимости от получаемых результатов и задач, стоящих перед исследователем, экспериментатор сам выбирает тот или иной метод статистической обработки и степень значимости обнаруженных изменений (от 95% до 99%) в зависимости от точности и специфичности выбранного метода исследования.

В сводных таблицах должны быть указаны число наблюдений ($n$), средняя арифметическая (M), ошибка средней арифметической ($\pm m$) и величина критерия Стьдента ($t$).

При обработке материалов непараметрическими методами статистики в таблицах также необходимо представлять средние арифметические величины (M) и их средние ошибки ($\pm m$).

5.2. Интерпретация и анализ полученных экспериментальных данных.

5.2.I. Определенное суждение о степени наблюдаемых сдвигов можно получить при анализе обратимости исследуемых реакций. Возвращение показателей функциональной деятельности к первоначальным величинам в сравнительно короткие сроки (например 2-3 недели) может свидетельствовать о начальном приспособительном характере реакций, возникающих в организме в ответ на токсическое воздействие. Инертность процессов восстановления, медленное (на протяжении одного-полутора месяцев, а иногда и больше) возвращение исследуемых реакций к исходным величинам может рассматриваться как показатель неблагоприятного (предпатологического) характера возникающих в организме сдвигов. При анализе этих данных следует учитывать различную динамику, а, следовательно, и различную ско-

рость восстановления исследуемых функций в зависимости от физиологической лабильности последних.

5.2.2. В связи с тем, что в ходе токсикологического эксперимента используется комплекс показателей и тестов, представляется рациональным выявление степени их корреляционных зависимостей. Результаты такой обработки, количественно характеризующие степень и направленность отдельных изменений, сопоставляются между собой. Выраженность наблюдаемых сдвигов и сроки их появления, наличие определенного параллелизма между функциональными изменениями и морфологическими нарушениями, вовлечение в процесс одной или нескольких функций и систем организма позволяют судить о токсичности изучаемого комплекса в целом.

5.3.Обоснование и оформление заключения.

5.3.I. При обосновании заключения о результатах проведенных токсикологических исследований следует прежде всего сопоставить конкретные данные отдельных опытов с теми концентрациями токсических веществ в воздухе экспериментальных камер, при которых были выявлены какие-либо изменения. Одновременно следует попытаться проследить зависимость токсического эффекта от концентрации летучих веществ и сочетанного действия с физическими факторами в длительном эксперименте.

Отсутствие токсических веществ в воздухе не гарантирует отсутствие биологического действия, поэтому данные санитарно-химических исследований являются только ориентировочными.

5.3.2. Дальнейший анализ экспериментальных данных, сведенных в таблицы должен учитывать:

а) математическую достоверность выявленных изменений;

б) сроки появления сдвигов и время обратного их развития после окончания затравки;

в) постоянство выявленных сдвигов ,

г) наличие фазности в развитии функциональных изменений,

д) наличие или отсутствие параллелизма в изменениях интегральных и специфических показателей.

5.3.3. Систематизация,обобщение и анализ полученных данных, предпринятые с учетом указанных выше сопоставлений,позволяют аргументировать допустимость или запрещение использования исследуемого синтетического материала при его изолированном,а также сочетанном действии с изучаемым физическим фактором.

Временные методические указания "Токсикологическая оценка летучих веществ,выделяющихся из синтетических материалов,предназначенных для использования в судостроении",утвержденные заместителем главного санитарного врача СССР 23 июня 1969г.,считать утратившими силу.

Приложение № I

## РАЦИОН ДЛЯ КОРМЛЕНИЯ ПОДОПЫТНЫХ КРЫС ИЗ РАСЧЕТА НА I КРЫСУ В СУТКИ

| Вес крыс гр. | 40-60 | | 6I-90 | | 9I-I20 | | I2I-200 | | 20I-280 | | 28I-330 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Продукты | вес в гр. | калор. | вес в гр. | калор. | вес в гр. | калор. | вес в гр. | калор. | вес в гр. | калор. | вес в гр. | калор. |
| I. Казеин | 2,4 | 7,9 | 3,I5 | I0,35 | 3,58 | II,4 | 4,8 | I5,7 | 5,I | I6,75 | 6,0 | I9,05 |
| 2. Дрожжи пивн. | 0,6 | 2,I | 0,78 | 2,73 | 0,89 | 3,II | I,2 | 4,2 | I,27 | 4,44 | I,5 | 5,25 |
| 3. Крахмал | 5,6 | 20,0 | 7,36 | 26,3 | 8,35 | 29,8 | II,2 | 40,0 | II,9 | 42,6 | I4,0 | 50,0 |
| 4. Масло расг. | 0,5 | 4,35 | 0,65 | 5,6 | 0,74 | 6,42 | I,0 | 8,7 | I,0 | 8,7 | I,2 | I0,4 |
| 5. Лярд | 0,5 | 4,35 | 0,65 | 5,6 | 0,74 | 6,42 | I,0 | 8,7 | I,0 | 8,7 | I,2 | I0,4 |
| 6. Солевая смесь x) xx) | 0,4 | - | 0,52 | - | 0,59 | - | 0,8 | - | 0,8 | - | I,0 | - |
| 7. Витамин. смесь | 0,05 | - | 0,065 | - | 0,079 | - | 0,09 | - | 0,I05 | - | 0,II | - |
| И Т О Г О : | I0,05 | 38,7 | I3,I | 50,58 | I4,84 | 57,I5 | 20,04 | 77,4 | 2I,I75 | 8I,I9 | 25,0I | 25,7 |

x) Витаминная смесь: витамины водорастворимые содержатся в пивных дрожжах
витамины жирорастворимые:

A - 0,06 мл
Д - 0,0I3 мл - на I00 гр сухого вещества
E - 3 мг

## СОСТАВ СОЛЕВОЙ СМЕСИ

| | | | |
|---|---|---|---|
| I. $KH_2PO_4$ | – | 400,3 | гр |
| 2. $CaCO_3$ | – | 392,95 | |
| 3. $MgSO_4$ | – | 29,5 | |
| 4. $FeO_4$ | – | 27,23 | |
| 5. $MnO_4$ | – | 4,686 | |
| 6. $CuSO_4$ | – | 0,5 | |
| 7. $ZnSO_4$ | – | 0,57 | |
| 8. $CoCl_2$ | – | 0,022 | |
| 9. Квасцы | – | 0,023 | |
| I0. $NaF$ | – | 0,II6 | |
| II. $NaCl$ | – | I43,5 | |
| I2. $KJ$ | – | 0,44 | |

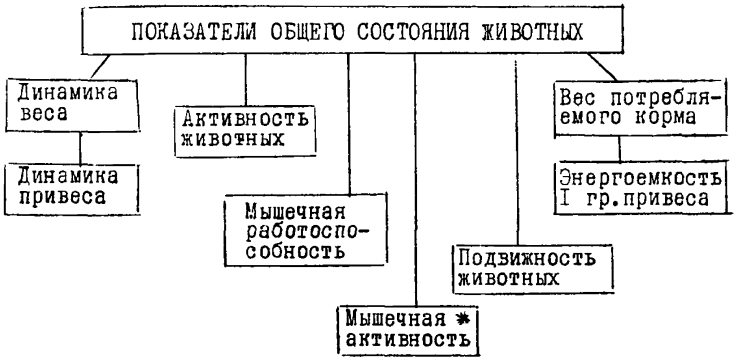
Все компоненты солевой смеси, кроме $NaCl$ и $KJ$, взвешиваются и растираются в ступке, $NaCl$ и $KJ$ взвешивают, растирают и смешивают отдельно, затем к ним добавляют остальные компоненты и тщательно перемешивают. Солевая смесь хранится в стеклянной банке из темного стекла.

## ПРИГОТОВЛЕНИЕ КОРМА:

Все компоненты корма, кроме дрожжей и витаминной смеси, тщательно перемешиваются и завариваются кипятком, затем добавляются дрожжи и витаминная смесь. Количество воды – произвольное. Смесь на первой стадии приготовления должна иметь сметанообразную консистенцию, затем она загустевает и образуется консистенция крутого теста.

Приложение 2.

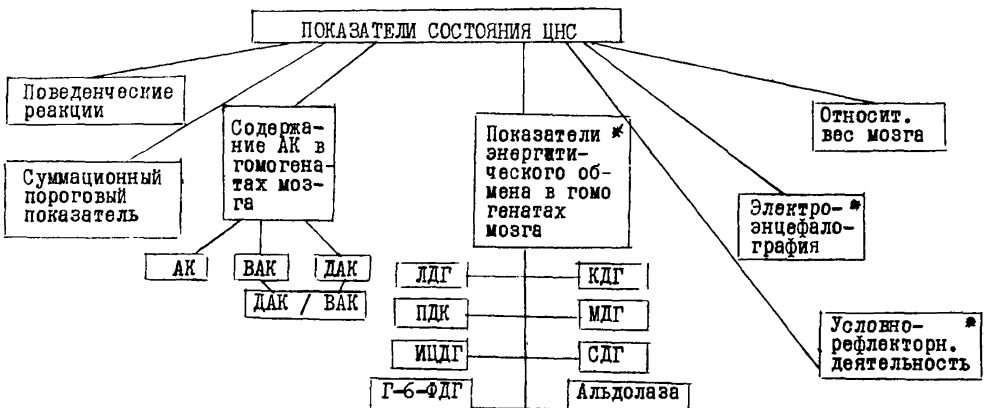
Схема I - Изучение общего состояния подопытных животных.




х - на всех схемах значком обозначены тексты, исследования по которым не являются обязательными; проводятся при наличии экспериментальной базы, а необходимость проведения определяется экспериментаторами.

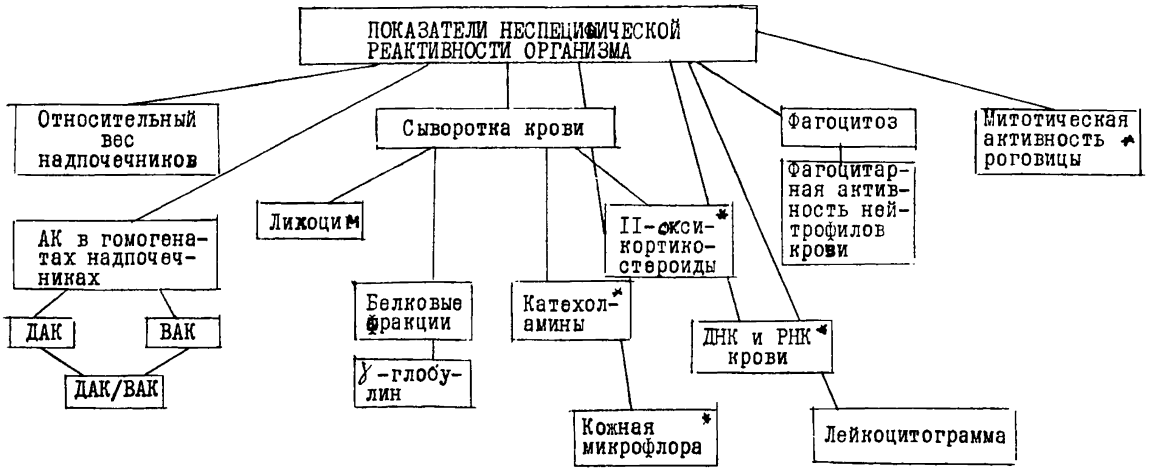
Приложение 3

Схема 2 – Изучение функционального состояния центральной нервной системы



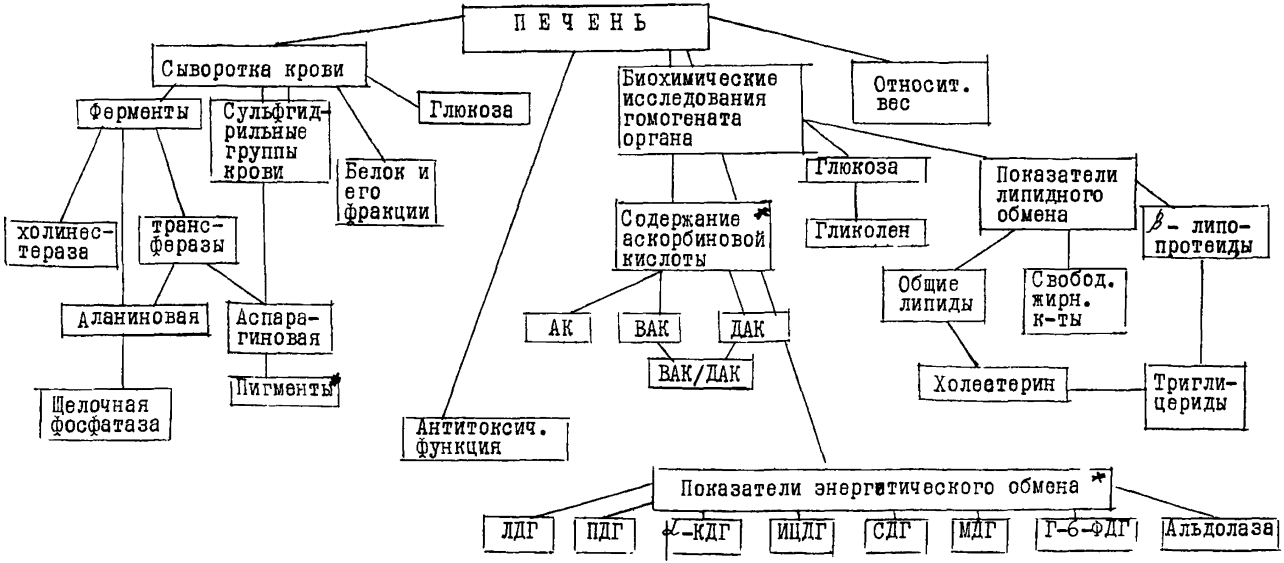
Приложение 4.

Схема 3 – Изучение неспецифической реактивности организма.



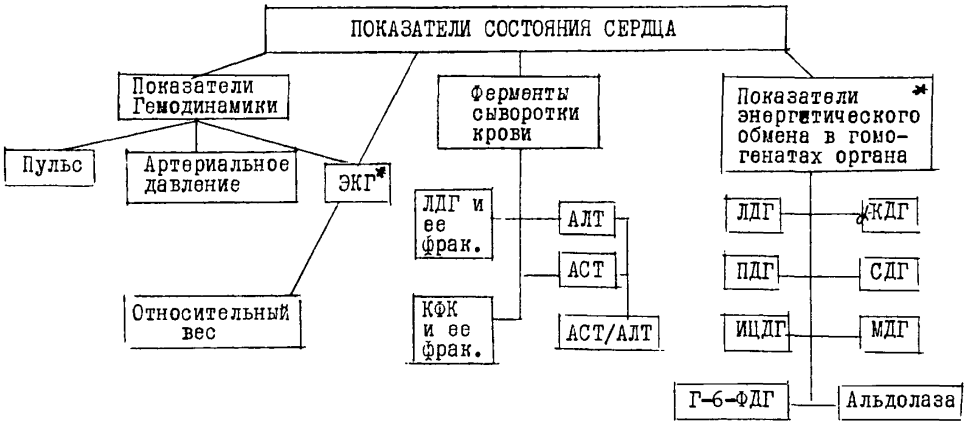
Приложение 5

Схема 4 – Изучение функционального состояния печени



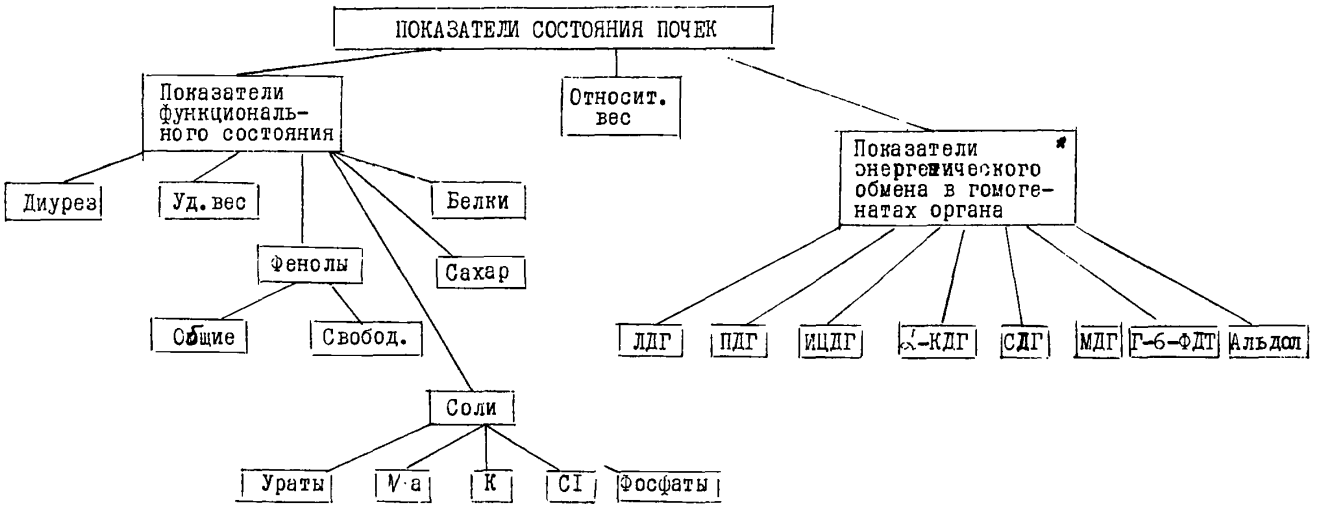
Приложение 6

Схема 5 № Изучение функционального состояния сердца



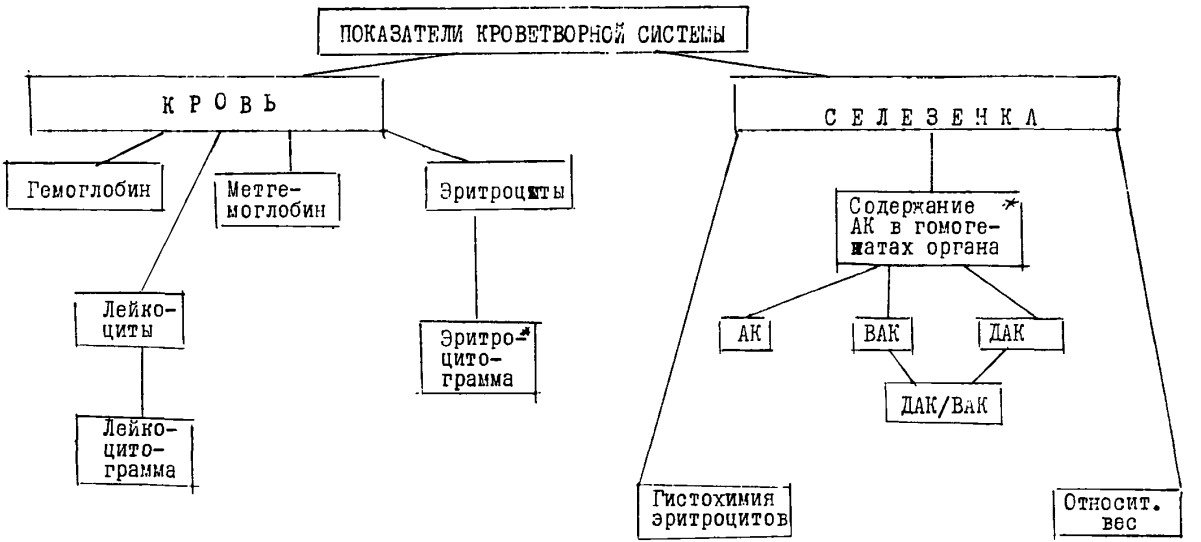
Приложение 7

Схема 6 - Изучение функционального состояния почек



Приложение 8

Схема 7 – Изучение функционального состояния кроветворной системы



Приложение 9

Схема 8 – Изучение гонадотропного действия факторов

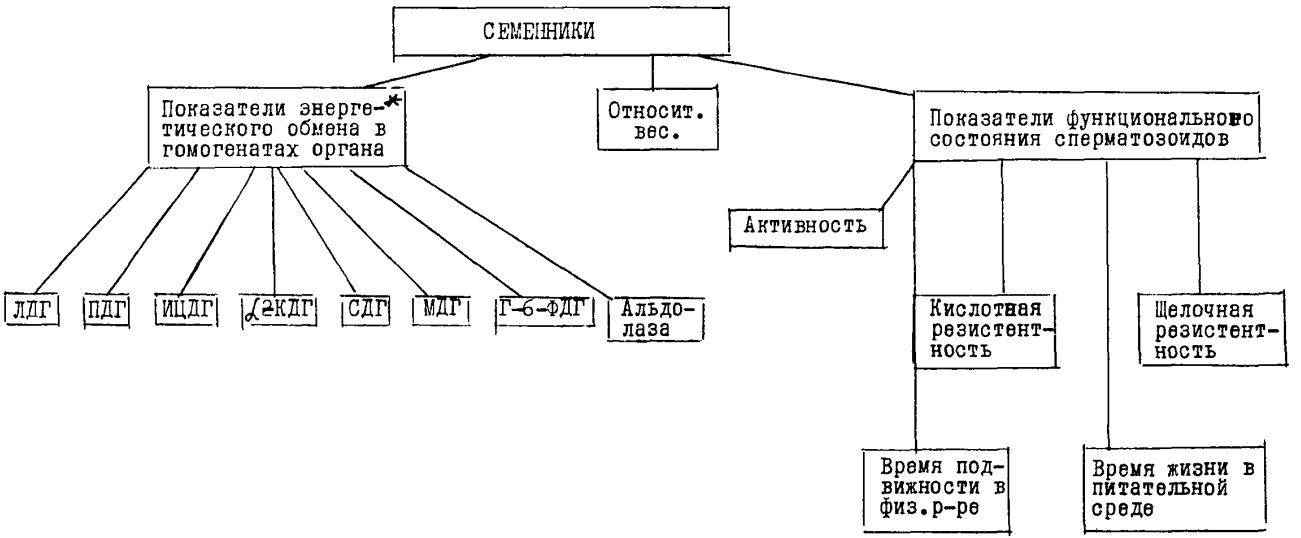
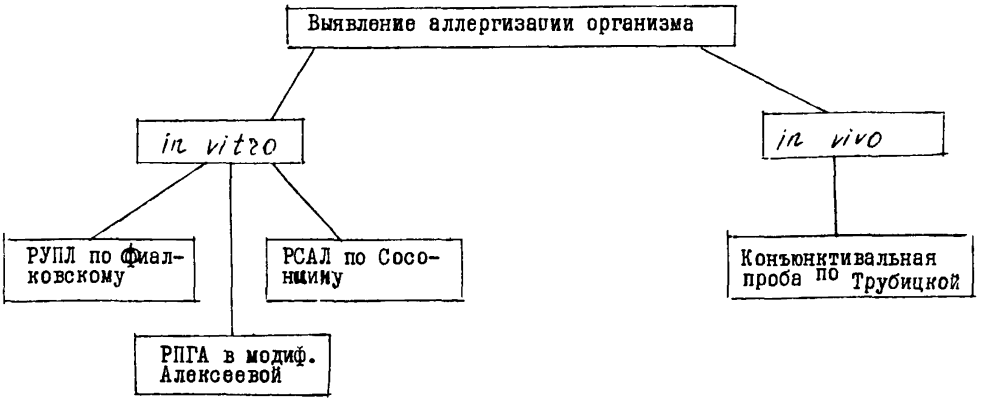


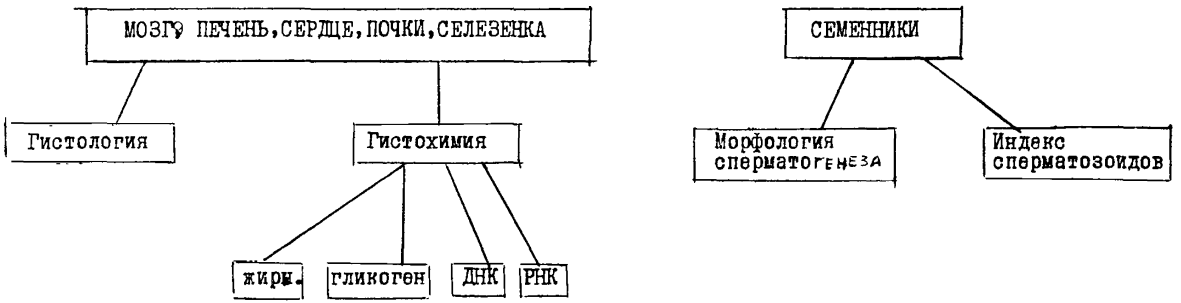
Схема 9 – Изучение аллергенной активности




* Методические основы способов определения аллергенной активности полимерных материалов разработаны А.Н.Боковым и Г.П.Трубицкой.

Приложение II

Схема IO – Морфологические исследования органов



## УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ


1. АНОСОВ Н.Н.
РОЗИН М.А.
Прозерин, эзереин, дибазол и их применение в нервной патологии.
Л., 1956, 25-29

2. БАЛАШОВ В.Е.
БАРТЕНЕВ В.Д.
САВИЦКИЙ И.В.
ТРАХТЕНБЕРГ И.М.
Токсикологическая оценка летучих веществ, выделяющихся из синтетических материалов.
Изд. "Здоровье", Киев, 1968.

3. БЕЙЛИ Дж.
Методы химии белков.
Мир. М., 1965.

4. БОКОВ А.Н.
Методика исследования токсичности строительных материалов и изделий на основе синтетических полимеров в моделированных условиях.
В сб.: "Гигиена и токсикология полимерных строительных материалов и некоторых химических веществ". Ростов-на-Дону, 1968, с. 40-108.

5. ВАСИЛЬЕВ Т.А.
ДВОСКИН Я.Г.
НАЛЕТОВ В.В.
Сравнительный анализ лабораторного, стендового и натурного способов оценки полимеров в судостроении.
Сб.: УП Международн. симпозиум по морской медицине, 23-30 сентября 1976, Одесса, Москва, 1976, с. 104

6. ВЕРЗИЛОВА О.В.
РАЗБАШ Ф.Л.
Изменение биоэлектрической активности головного мозга белых крыс при воздействии шума различной интенсивности и длительности.
В сб.: "IX Всесоюзн. акустическая конференция", Москва, 1977, с. 65-68.

7. ГЕРАСИМОВА Е.Ю.
Нейроэндокринные нарушения у лиц при длительном воздействии низкочастотного ультразвука в сочетании с высокочастотным шумом. В кн.: "Биохимические методы исследования в гигиене", М., 1973, с. 76-81.

8. ГОЛУБЕВ А.А.
ЛЮБЛИНА Е.И.
ТОЛОКОНЦЕВ Н.А.
ФИЛОВ В.А.
Количественная токсикология.
Изд. "Медицина", 1973.

9. ГУСЬКОВА С.И.
ДВОСКИН Я.Г.
СЫСОЕВ А.Б.
ФОМЕНКО В.Н.
Мутагенное и гонадотоксическое действие компонентов полимерных стройматериалов и методы его изучения.
В кн.: "Гигиена применения полимерных материалов", Киев, 1976, с. 90-91.

10. ДАНИШЕВСКИЙ С.Л.
О токсиколого-гигиенической оценке пластических масс.
В сб.: "Токсикология высокомолекулярных материалов и химического сырья для их синтеза. Изд. "Химия", М.-Л., 1966, с. 7-20.

11. ДВОСКИН Я.Г.
САНДРАЦКАЯ С.Э.
КАЛИНКО Т.
БЕЛОБРОВ Е.
ЯНУШЕВСКАЯ Я.
К вопросу о наиболее реактивных показателях при изучении влияния на организм судовых полимерных материалов в натурном эксперименте.
Сб.: "УП международный симпозиум по морской медицине, 23-30 сент. 1976, г. Одесса, Москва, 1976, с. 106.

12. ДВОСКИН Я.Г.
О методике изучения ВНД под влиянием концентраций бензина в условиях хронич. круглосутсчного ингаляционного воздействия.
В кн.: Ученые записки Моск. ин-та сан. и гиг. им. Эрисмана, № 3, М., 1960, с. 25-28.

13. ДОРОФЕЙЧУК В.Г.
Определение активности лизоцима нефелометрическим методом.
Ж. Лаб. дело, 1968, 1, 28-30.

14. ЕЛИЗАРОВА О.Н.
Определение пороговых доз промышленных ядов при пероральном введении.
Изд. "Медицина", М., 1972.

15. ЗАИЧЕНКО А.М.
ШАКЛЕИНА Е.Н.
ПИНЧУК Л.М.
К вопросу о критериях гигиенической оценки полимерных материалов, применяемых в строительстве и пищевой промышленности.
В сб.: "Гигиена и токсикология высокомолекулярных соединений и химического сырья, используемого для их синтеза". Тезисы докл. У Всесоюзн. конференции, Ленинград, октябрь 1975, с. 6-10.

16. КАДЫКОВ Б.И.
ЯЗЕВА Л.И.
ПОГОРЕЛЬКО М.А.
ЛЮТИНСКИЙ Х.И.
Выявление биологической ценности жиров в условиях различного содержания витаминов группы "Б" в рационе.
В кн.: "Значение жира в питании". (Ш-я Всесоюзная научн. конф.)
Л., 1974, с. 195-197.

17. КЛЕМПАРСКАЯ Н.Н.
АЛЕКСЕЕВА О.Г.
О применении некоторых иммунобиологических и микробиологических методов для изучения состояния реактивности организма при лучевых поражениях.
Ж. Мед. радиология, 1959, 4, №3, с. 70-76.

18. КРАСОВСКИЙ Г.Н.
Моделирование интоксикаций и обоснование условий экстраполяции экспериментальных данных с животных на человека при решении задач гигиенического нормирования.
Автореф. докт. дисс., М., 1973.

19. КУСТОВ В.Е.
ТИУНОВ Л.А.
ВАСИЛЬЕВ Г.А.
Комбинированное действие промышленных ядов.
Москва, ("Медицина", 1975 г.)

20. КОТЛЯРЕВСКИЙ Л.И.
"Методика исследования двигательно-пищевых условных рефлексов у мелких животных". В кн.: Труды ин-та высшей нервной деят. т. Ш, 1957, с. 23-28.

21. ЛЕДВИНА М.
Определение содержания беталипопротеидов в сыворотке крови. "Определение β - липопротеидов сыворотки крови турбидиметрическим методом". Лабор.дело, 1960, 3, с. 13-17.

22. МАЙКЕЛОВА В.Ф.
ТАЦНЕВСКИЙ В.А.
Биосинтез холестерина и жирных кислот из $C^{14}$ ацетата в различных органах и тканях крыс.
Вопросы мед. химии, 1966, 6, с.646-647.

23. МИКЛАШЕВСКИЙ В.Е.
Стимулирующее действие фенолина на защитные лейкоцитарные реакции (фагоцитоз) и возможность условнорефлекторного воспроизведения этого эффекта.
М. "Пат. физиолог и эксперимент. терапия", 1961, 5, с. 35-38.

24. МИЛОВАНОВА В.К.
Биология воспроизведения и искусственное осеменение животных. М., 1962.

25. НЕЧАЕВ И.Л.
ОКСЕНГЕНДЛЕР Г.М.
ВЕСЯВКИН В.А.
К методике определения порога нервно-мышечного возбуждения у лабораторных животных.
Ж. Гиг. труда и профессиональн. заболеваний", 1971, 5, с. 48-50.

26. ПОКРОВСКИЙ А.А.
Определение общих липидов в сыворотке крови турбидиметрическим методом.
В кн.: "Биохимические методы исследования в клинике". М., 1969, с.289-290.

27. ПОКРОВСКИЙ А.А.
Определение содержания общих фосфолипидов в сыворотке крови.
В кн.: "Биохимические методы исследования в клинике". М., 1969, с.314-315.

28. ПОКРОВСКИЙ А.А.
Определение общего холестерина в сыворотке крови.
В кн.:"Биохимические методы исследования в клинике", М., 1969, с. 308-309.

29. ПОЛОСУХИНА Т.Я.
Определение содержания холестерина в тканях.
В об.: "Материалы о физиологии холестеринового обмена". Алма-Ата, 1955.

30. ПРЕДТЕЧЕНСКИЙ В.Е.
Руководство по клиническим лабораторным исследованиям. М.,"Мед.", изд. 5, 1968.

31. ПРОХОРОВА М.И.
ТУНИКОВА З.П.
Определение гликогена в печени прямым антроновым путем , 1950.
В сб.: Большой практикум по углеводному и липидному обмену. ЛТУ, 1965.

32. ПУТИЛИНА Ф.Е.
ЕЩЕНКО Н.Д.
Активность некоторых дегидрогеназ цикла Кребса в мозгу, печени и почках.
В сб.: "Вестник ленинградского университета". Л., № 21, 1969, с.112-116.

33. ПУШКИНА Н.Н.
Электрофоретическое исследование сывороточных белков.
В кн.: "Биохимические методы исследования". М., 1963, с. 13-20.

34. ПУШКИНА Н.Н.
Определение липоидного фосфора(фосфолипидов) в сыворотке крови и печени"
В кн.: "Биохимические методы исследования", М., 1963, с. 119-121.

35. ПУШКИНА Н.Н.
Определение активности трансаминаз (аминофераз) в сыворотке крови.
В кн.:"Биохимические методы исследования", М., 1963, с. 208-210.

36. ПУШКИНА Н.Н.
Объемный феррицианидный метод определения сахара в крови.
В кн.:"Биохимические методы исследования". М., 1963, с. 97-102.

37. ПУШКИНА Н.Н.
Определение щелочной фосфатазы в сыворотке крови.
В кн.: "Биохимические методы исследования". М., 1963, с. 210-211.

38. ПУШКИНА Н.Н.
Определение калия и натрия в крови методом пламенной фотометрии.
В кн.: "Биохимические методы исследования". М., 1963, с. 138-142.

39. ПУШКИНА Н.Н.
Определение общего количества белка при помощи рефрактометра.
Биохимические методы исследования, М., 1963, с. 8-10.

40. РУБИНА Х.М.
РОМАНЧУК Л.А.
Количественное определение SH-групп в цельной и депротеинизированной крови спектрофотометрическим методом.
Х. Вопросы мед. химии, 1961, 7, 6, с. 652-655.

41. РЯЗАНОВ В.А.
О критериях и методах обоснования максимально допустимых концентраций атмосферных загрязнений в СССР.
В кн.: "Предельно допустимые концентрации атмосферных загрязнений".
М., 1964, в УШ, с. 5-20.

42. САВИЦКИЙ И.В.
ЗАРЕЦКАЯ Н.В.
БОРИСОВА А.С.
Энзимогормональная характеристика процессов адаптации моряков к виброшумовому воздействию.
Акт. вопросы здравоохранения на водном транспорте, Одесса, 1975, с. 104.

43. САНОЦКИЙ И.В.
Проблемы критерия вредности, неспецифические и специфические реакции, интегральные и патогенетические показатели при установлении порогов действия профессиональных ядов.
"Принципы предельно допустимых концентраций", М., 1970, с. 35-40.

44. САНОЦКИЙ И.В.
АВХИМЕНКО М.М.
ФОМЕНКО В.Н.
Методы количественного изучения изменений репродуктивной функции самцов и самок лабораторных животных в результате воздействия химических соединений.
В кн.: "Методы определения токсичности и опасности химических веществ",
М., 1970, с. 245-264.

45. СИМАКОВ П.В.
Количественное определение нуклеиновых кислот в крови человека и животных.
Х. Вопросы питания, 1960, 19, 6, с.69-71.

46. СПЕРАНСКИЙ С.В.
Модификация методов измерения мышечной силы у белых мышей.
В кн.: Промышленная токсикология и клиника профессиональных заболеваний

химической этиологии.М.,I962, с.63-64

47. СПЕРАНСКИЙ С.В. О преимуществах использования нарастающего тока при исследовании способности белых мышей к суммации подпороговых импульсов. Фармакол. и токсикол., I965, №I, с. I23-I24.

48. СПИРИН А.С. Спектрофотометрическое определение суммарного количества нуклеиновых кислот. Биохимия, I958, 23, 5, с. 656-662.

49. СТАНКЕВИЧ К.И.
ДЫШЛИНЕВИЧ Н.Е.
ХАРЧЕНКО Т.Ф.
ЗАРЕМБО О.К.
ДРУЖИНИНА В.А.
БОКОВ А.Н.
КЛИМОВА Д.М. Принципы гигиенической регламентации комбинированного и сочетанного действия вредных химических веществ, выделяющихся из полимерных строительных материалов и физических факторов. В кн.: "Гигиена применения полимерных материалов", Киев, I976, с. 23-25.

50. ТОВАРНИЦКИЙ В.И.
ВОЛУЙСКАЯ Е.Н. Ранняя диагностика болезни Боткина (эпидемического гепатита) биохимическим методом. Ж. "Лабораторное дело", I955, 6, с. 7-9.

5I. ШАФРАН Л.М.
НОВИК Л.Я. Окислительное фосфорилирование в печени крыс при аллергическом артрите и действии неблагоприятных климатических факторов. В сб.: "Ревматизм", Киев, вып. 5, I972, с. I53-I57.

52. ШЕЙБАК Н.П.
ГОРБАЧЕВ Р.З. Измерение удельного веса мочи в очень малых ее количествах. Ж. Лаб. дело., I973, 2, I24-I25.

53. ШЕФТЕЛЬ В.О. Актуальные вопросы гигиены применения полимерных материалов в водоснабжении. В сб.: "Гигиена и токсикология высокого сырья, используемого для их синтеза". Тезисы докл. У Всесоюзн. конференц. Ленинград, октябрь 1975, с. 47-50.

54. ШИЛЛИНГЕР Ю.И. ОРЛОВ Н.В. Определение фенолов в моче. Бюлл. эксперимент. биологии, 1953, I, с. 89-92.

56. Burstein M. Определение содержания холестерина в альфа- и бета липопротеидных фракциях сыворотки крови. Docacde du cholesterol clans les et les lipoproteins du serum par une methode lasee sur la precipitation selective des lipoproteins comaine des biohopitaux. P-athol et Biol., 1960,8, N 11-12, 1247-1249.

57. Dvoskin J.G. Vasilev G.A. Sysoev A.B. Jerofeyeva L.F. Invsigations in the Field of combined and sepetate effec of polimer materials and noise, conducted in the form of experiment on animals. VW International symposium on Marine Medicine, october 24-28, 1978 , Varna.

58. Dunkombe W.G. Определение содержания неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в сыворотке крови. "The colorimetric microdetermination of long-cheia fatly aeids," Biochem, 1963,88,7-10.

59. Hestrin S. — The reaction of acetilcholine and ofter carboxylis acid derivatives with hydroxylamine and it's analiticol application. J.Biol. chem.,1949,180,1,249.

60. Tlisscher J.H. Pope E.J. — Colorimetric method for determination of red blood cell cholinisterose activity in whole blood.Archives of Industrial Hygiene and Occupational Medicine,1954,9,4,32,324-334.

6I. Kaplan A. Lu V.F. — Определение содержания триглицеридов в сыворотке крови и печени "A micromethod for determination of serum tryglycirides". Proc. Soc. exp. Biol. Med.,1965,118,№1, 296-297.

62. НИКОЛОВ Н. ПАПАЗОВ Б.Р. — Бесплодие в семье. София "Медицина и физкультура", I97I, с. 258.

63. Roe J.H. Kuether C.A. — Метод определения АК и ее фракций. Цитируется по Schaffert R.R. и Ringsdey J.A. A rapid simple method for the determination of redued , dehydro and total ascorbi acid in Biological meterial. J. Biol. chem.,1955,212,1,59.

Л 78630 от 4/5-81 г. Объем 3,0 п. л Зак. 5396 Тир. 500 экз.

Московская типография № 6

gost.e-ecolog.ru