МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР

УПРАВЛЕНИЕ ПО ВНЕДРЕНИЮ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

ВСЕСОЮЗНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ И ИСПЫТАТЕЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

СБОРНИК РУКОВОДЯЩИХ МЕТОДИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ ПО ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЯМ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ И ИЗДЕЛИЙ НА ИХ ОСНОВЕ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Москва 1987

gost.e-ecolog.ru

Утверждено начальником Управления
по внедрению новых лекарственных средств
и медицинской техники
Э. А. Бабаяном от 27 ноября 1985 года

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Э. А. Бабаян, В. Г. Лаппо, С. Я. Ланина, Т. И. Носкова, В. И. Тимохина.

Научно-методические документы разработаны и внедрены в практику токсиколого-гигиенической оценки материалов и изделий медицинского назначения сотрудниками ВНИИИ медицинской техники Минздрава СССР — **В. Г. Лаппо** (зав. отделом токсикологии), **В. И. Тимохиной, Н. М. Перовой, С. Я. Ланиной, В. И. Долгополовым, Н. М. Каминской, Н. Г. Тышковской, Р. И. Каюмовым, Л. А. Самариной, Н. Б. Емельяновой, Т. М. Винокурской, Т. В. Селаври**; сотрудниками Института органической химии АН УССР — **Г. А. Пхакадзе, Н. А. Галатенко**; Киевского медицинского института — **В. П. Яценко**; сотрудниками Московского медицинского стоматологического института им. Н. А. Семашко — **В. П. Марковым, И. Ю. Лебеденко.**

ОГЛАВЛЕНИЕ

Часть I. **Научно-методические документы по токсиколого-гигиеническим исследованиям новых полимерных, других материалов и изделий на их основе для медицины.**

1. Общие методические указания к токсиколого-гигиенической оценке полимерных материалов и изделий на их основе для медицины . 7
2. Методические указания к токсиколого-гигиеническому исследованию полимерных материалов и изделий для эндопротезирования 18
3. Методические указания к токсиколого-гигиеническому исследованию медицинских клеев, предназначенных для соединения мягких и костной тканей организма 25
4. Методические указания к токсиколого-гигиеническому исследованию материалов, узлов и аппаратов по замене функций внутренних органов 29
5. Методические указания к токсиколого-гигиеническому исследованию шовных хирургических нитей и перевязочных материалов . . 34
6. Методические указания к токсиколого-гигиеническому исследованию полимерных пломбировочных материалов стоматологического назначения 46
7. Методические указания к токсиколого-гигиеническому исследованию металлических сплавов для протезирования в ортопедической стоматологии 58

Часть II. **Унифицированная методика контроля токсичности серийно выпускаемых полимерных изделий медицинского назначения однократного применения**

1.1. Общие положения 62
1.2. Порядок отбора изделий 63
1.3. Условия приготовления экстрактов из изделий 63
1.4. Санитарно-химические испытания изделий 70
1.5. Гемолитический тест 73
1.6. Токсикологические испытания на мышах 73
1.7. Оценка результатов 74

Часть III. **Экспресс-методы определения токсичности полимерных материалов и изделий медицинского назначения**

1. Методика определения токсического действия вытяжек из материалов на культуре тканей 77

2. Методика определения гемолитического действия вытяжек из материалов и изделий «ин витро» 83
3. Методика определения токсического действия вытяжек из материалов и изделий на изолированном сердце лягушки 86
4. Методика определения биосовместимости полимерных материалов и изделий для эндопротезирования по их влиянию на лимфоидную ткань 88
5. Методика определения токсического действия вытяжек из материалов и изделий на половых клетках крупного рогатого скота . 94
Перечень литературы и справочных источников 96

ЧАСТЬ I

НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ ДОКУМЕНТЫ ПО ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЯМ НОВЫХ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ И ИЗДЕЛИЙ НА ИХ ОСНОВЕ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ

6. МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ К ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКОМУ ИССЛЕДОВАНИЮ ПОЛИМЕРНЫХ ПЛОМБИРОВОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Методические указания вводятся взамен ранее утвержденных 24.5.83 года

Настоящие методические указания распространяются на полимерные стоматологические материалы для заполнения кариозных полостей зубов и корневых каналов.

6.1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

6.1.1. Гигиенические требования к полимерным пломбировочным материалам.

6.1.1.1. Вещества, которые входят в композицию пломбировочных материалов, не должны оказывать на организм общетоксического, раздражающего и аллергенного действия.

6.1.1.2. В пломбировочную композицию могут входить малотоксичные соединения, а также вещества умеренной токсичности в недействующих количествах.

6.1.1.3. Технология приготовления полимерных пломбировочных материалов должна обеспечить достаточно полную полимеризацию ингредиентов композиции, в т. ч. технологических химических добавок (растворителей, катализаторов и т. д.).

6.1.1.4. Полимерные пломбировочные материалы при их практическом применении не должны отдавать в организм продукты деструкции (в т. ч. всех перечисленных в пп. 6.1.1.2. и 6.1.1.3. химических агентов) в количествах, способных оказать вредное действие.

6.2. ЭТАПЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

6.2.1. Гигиенические исследования полимерных стоматологических материалов, предназначенных для заполнения кариозных полостей.

6.2.1.1. Санитарно-химические исследования:
— приготовление пломб и вытяжек;
— определение окисляемости вытяжек;
— определение бромируемости вытяжек;
— определение изменения значения pH экстрактов;
— определение в вытяжках ингредиентов полимерной плом-

бировочной композиции, технологических добавок и примесей в сырье.

6.2.1.2. Токсикологические исследования:

— изучение раздражающего действия;

— изучение сенсибилизирующего действия;

— изучение общетоксического действия.

6.2.2. Гигиенические исследования полимерных материалов, предназначенных для заполнения корневых каналов.

6.2.2.1. Санитарно-химические исследования:

— приготовление образцов и вытяжек;

— определение окисляемости вытяжек;

— определение бромируемости вытяжек;

— определение изменения значения pH экстрактов;

— определение в вытяжках ингредиентов полимерной пломбировочной композиции, технологических добавок, примесей в сырье.

6.2.2.2. Токсикологические исследования:

— изучение раздражающего действия;

— изучение сенсибилизирующего действия;

— изучение гемолитического действия;

— изучение биосовместимости материалов по их влиянию на лимфоидную ткань;

— изучение реакции окружающей ткани на имплантацию материала.

6.2.3. Оценка результатов исследований.

6.3. САНИТАРНО-ХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ ДЛЯ ПЛОМБИРОВАНИЯ КАРИОЗНЫХ ПОЛОСТЕЙ

6.3.1. Приготовление пломб.

Для приготовления пломб используется набор приспособлений и инструментов (см. рис. 1 и 2).

Замешивание пломбировочной массы производится согласно прилагаемой к материалу инструкции.

Готовое пломбировочное тесто загружается в матрицу, лежащую на подложке плоскостью с меньшим диаметром. Избыток теста удаляется шпателем, после чего матрица с подложкой помещается в воздушный термостат ($t=40\pm1{,}0^\circ C$) на 10 мин. По истечении указанного срока приспособление выгружается из термостата, матрица отделяется от подложки, ставится плоскостью с большим диаметром на эбонитовый стакан.

С помощью стального стержня пломба выдавливается в стакан и используется для приготовления вытяжек.

6.3.2. Условия и режим приготовления вытяжек.

6.3.2.1. В качестве модельной среды используется предварительно подогретая до 40° С дистиллированная вода. Соотношение между весом пломбировочного материала (мг) и объемом ди-

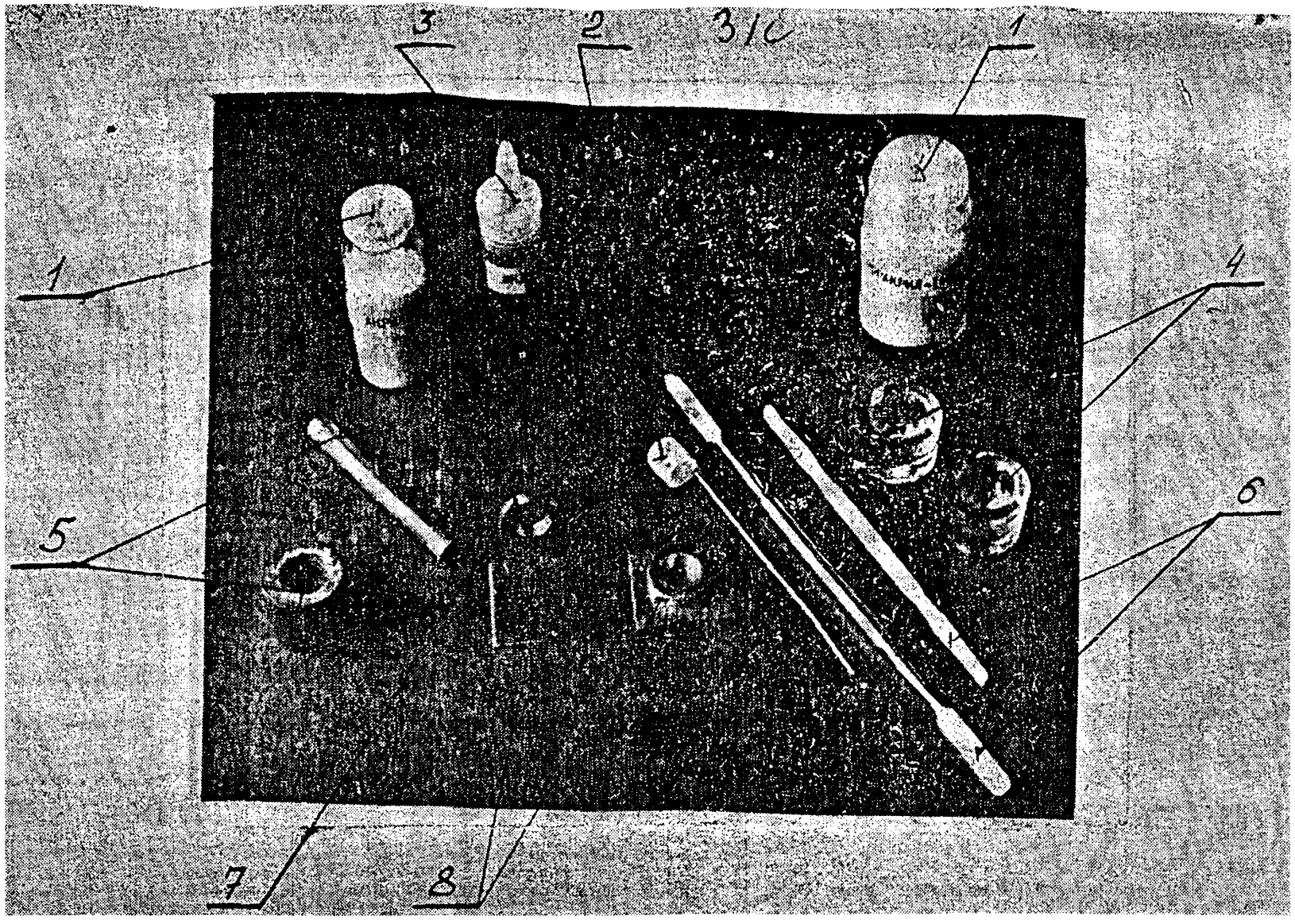

Рис. 1. Набор инструментов и приспособлений для изготовления пломб:

1 — емкости с порошками; *2* — мерник для дозирования жидкости; *3* — капельница для дозирования жидкости; *4* — стеклянные ступки для приготовления пломбировочного теста; *5* — эбонитовый стакан и стальные стержни для извлечения пломб из приспособлений; *6* — штапель для замешивания пломбировочного теста; *7 8* — приспособления для изготовления пломб, состоящие из отхромированных стальной кольцеобразной матрицы и латунной подложки

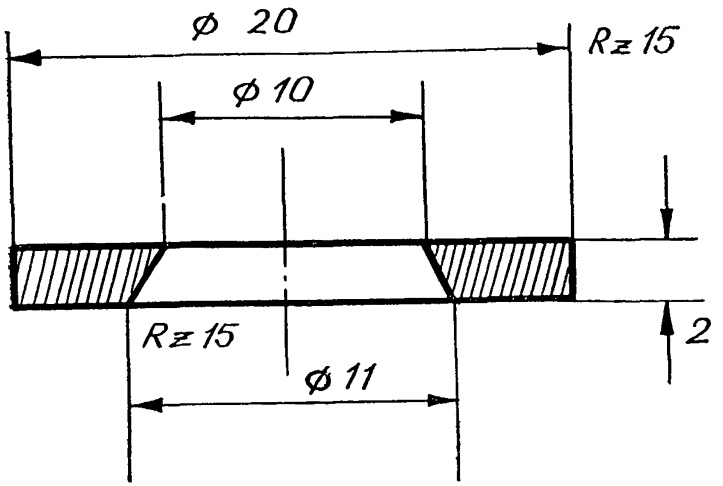

Рис. 2. Эскиз матрицы

стиллированной воды (см³) принимается 100 : 1. Общий объем вытяжки должен быть не менее 300 см³.

Параллельно ставится не менее двух вытяжек.

Одновременно с вытяжкой из пломбировочных материалов ставится «холостая проба» — дистиллированная вода из той же порции, что и для вытяжки, в такой же посуде и при тех же условиях.

6.3.2.2. Приготовление вытяжек.

Вынутые из приспособления пломбы помещаются в тщательно пришлифованный стеклянный сосуд, заполненный предварительно подогретой до 40° С дистиллированной водой. Вода должна доходить до пробки, чтобы не осталось свободного воздушного пространства.

6.3.2.3. Приготовленные вытяжки термостатируются при температуре 40° С в течение 1, 3, 7, 14 суток в динамическом режиме. Через сутки вытяжка сливается и анализируется, те же образцы пломб заливаются новой порцией модельной среды. Описанная процедура повторяется на каждом сроке наблюдения.

Все экстракты отдельно анализируются и результаты суммируются.

6.3.3. Определение окисляемости вытяжек из образов полимерных пломбировочных материалов.

В основу определения окисляемости положен перманганат-

ный метод Куделя-Тимана, известный в литературе, указанной в Приложении.

6.3.4. Определение содержания бромирующихся соединений.

Метод основан на способности ненасыщенных соединений присоединять бром по месту двойной связи, а также на способности некоторых органических соединений замещать водород на бром. Методика определения указана в источниках, приведенных в Приложении.

6.3.5. Определение изменения значения pH вытяжки.

Для измерения значений pH могут быть использованы pH-метры с чувствительностью ±0,05 ед.

Для измерения значений pH могут быть использованы pH-метры с чувствительностью ±0,05 ед.

Для проведения испытаний отбираются 25-50 мл вытяжки и контроля. Отклонение в значениях pH вытяжки по сравнению с контролем не должно превышать ±1,0 ед.

6.3.6. Определение перехода в вытяжке продуктов разрушения полимерных композиций.

Вытяжки из пломбировочных композиций анализируются на содержание в них продуктов разрушения (составляющих композиции, технологических добавок, примесей в сырье, а также продуктов их преобразования) с использованием достаточно чувствительных и селективных методов физико-химического анализа. Некоторые из подлежащих анализу соединений с указанием их допустимых количеств миграции приведены в Приложении.

Если в состав новых пломбировочных композиий входят не указанные в приложении соединения, они подлежат определению.

6.4. ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ САНИТАРНО-ХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

6.4.1. Если токсикологические характеристики веществ, обнаруженных в вытяжках из пломбировочных материалов известны и содержание их выше ДКМ, указанных в Приложении, делается ввод о несоответствии композиции требованиям. В этом случае разработчику могут быть даны рекомендации об изменении технологии изготовления материала, а дальнейшие токсикологические исследования его не проводятся.

6.4.2. Если содержание продуктов разрушения пломбировочных композиций ниже ДКМ, указанных в Приложении, эти материалы подлежат дальнейшим токсикологическим исследованиям. Токсикологические исследования проводятся также со всеми вновь разработанными полимерными пломбировочными композициями.

6.5. ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЛИМЕРНЫХ ПЛОМБИРОВОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ ДЛЯ ЗАПОЛНЕНИЯ КАРИОЗНЫХ ПОЛОСТЕЙ

6.5.1. Изучение раздражающего действия вытяжек.

Испытания проводятся на белых крысах и кроликах.

6.5.1.1. Изучение раздражающего действия на кроликах.

Кроликам (не менее 5 голов) ежедневно в течение 5 дней в конъюнктивальный мешок глаза закапывают по 3 капли трехсуточной вытяжки, приготовленной по п. 6.3.2. Контрольным животным вводят дистиллированную воду в том же режиме. Реакцию регистрируют ежедневно, при этом отмечают явления раздражения (гипермия, отек и т. д.).

6.5.1.2. Изучение раздражающего действия на белых крысах.

Используются 2 группы животных не менее чем по 5 голов в каждой. Животным подопытной группы до кормления ежедневно внутрижелудочно (через зонд) вводят по 5 мл трехсуточной вытяжки, приготовленной по п. 6.3.2. в течение 10 дней. Контрольным животным в том же режиме вводят дистиллированную воду. Реакцию регистрируют через 10 дней от начала введения, после умерщвления животных методом декапитации и вскрытия. При этом макроскопически отмечают явления раздражения слизистой желудочно-кишечного тракта (гиперемия, отек, отбразование язв и т. д.), а также состояние внутренних органов в сравнении с животными контрольной группы.

6.5.1.3. Оценка результатов.

При выявлении раздражающего действия вытяжек в одной из серии опытов делается вывод о несоответствии пломбировочного материала гигиеническим требованиям и дальнейшие исследования не проводятся.

При отсутствии раздражающего действия проводятся дальнейшие токсикологические исследования.

6.5.2. Изучение сенсибилизирующего действия вытяжек.

Для изучения сенсибилизирующего действия могут быть использованы методики, известные в литературе, указанной в Приложении.

При обнаружении аллергической реакции, регистрируемой одним из использованных методов, делается вывод о несоответствии пломбировочного материала гигиеническим требованиям и дальнейшие исследования не проводятся.

В случае отсутствия сенсибилизирующего действия материал подлежит дальнейшим токсикологическим исследованиям.

6.5.3. Изучение общетоксического действия вытяжек.

Подопытным животным (белые крысы самцы весом 180-200 г в количестве не менее 10 голов) ежедневно в течение месяца внутрижелудочно (с помощью зонда) вводят по 20 мл/кг веса тела трехсуточной вытяжки, приготовленной в соответствии с

п. 6.3.2. Контрольным животным в том же режиме вводят дистиллированную воду.

Обследования животных проводят через 1, 2, 4 недели от начала затравки.

Изучаются показатели состояния организма, характеризующие функции основных систем и органов: поведенческие реакции, общая реактивность, функции ЦНС, сердечно-сосудистой системы, белковый, углеводный, жировой обмен, состояние эндокринной системы. Рекомендуется использовать функциональные нагрузки для выявления скрытого периода развития интоксикации.

При наличии данных о миграции в модельную среду определенных химических ингредиентов с известными токсикологическими свойствами, помимо указанных выше, исследуются те функции систем и органов, которые преимущественно поражаются обнаруженными в санитарно-химическом эксперименте веществами.

Методики исследования указанных функций описаны в ряде монографий и руководств, приведенных в Приложении к настоящему сборнику.

По окончании эксперимента проводятся макро- и микроскопические исследования внутренних органов и тканей: печени, почек, желудка, селезенки, кишечника, надпочечников, тимуса.

Оценивается общая архитектоника внутренних органов (окраска гематоксилин-эозином), наличие жировой дистрофии (окраска Суданом III), состояние волокнистых структур (окраска по Ван-Гизону).

Данные токсикологического эксперимента статистически обрабатываются методом Стьюдента (определение критерия «t»).

В случае отсутствия токсического действия за время наблюдения (1 месяц) исследования необходимо продолжить до 4 месяцев. По истечении каждого месяца проводится изучение показателей состояния организма животных.

Материал считается нетоксичным, если на протяжении всего исследования не выявлены статистически достоверные изменения функционального состояния организма животных.

6.6. САНИТАРНО-ХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ПЛОМБИРОВАНИЯ КОРНЕВЫХ КАНАЛОВ

6.6.1. Приготовление образцов.

Замешивание пломбировочной массы производится согласно прилагаемой инструкции.

Готовое пломбировочное тесто наносится на часовое стекло. Полимерный пломбировочный материал, нанесенный на стеклянную подложку, используется для приготовления вытяжки.

6.6.2. Условия и режим приготовления вытяжек.

В качестве модельной среды используется предварительно подогретая до 40° С дистиллированная вода. Соотношение между весом пломбировочного материала (мг) и объемом дистиллированной воды (см³) принимается 0,2 : 1. (Общий объем вытяжки должен быть не менее 300 см³). Параллельно ставится не менее двух вытяжек.

Одновременно с вытяжкой из материала ставится «холостая проба» — дистиллированная вода из той же порции, что и для вытяжки, в такой же посуде и в тех же условиях. В «холостую пробу» помещается такое же количество одинаковых по массе и размерам стеклянных подложек, что и в вытяжку.

6.6.3. Приготовление вытяжек.

Пломбировочный материал вместе со стеклянной подложкой помещается в тщательно пришлифованный стеклянный сосуд, заполненный предварительно подогретой до 40° С дистиллированной водой.

Приготовленные вытяжки и «холостая проба» термостатируются при температуре 40° С в течение 1, 3, 7, 14 суток в динамическом режиме — через сутки вытяжки сливаются и анализируются, те же образцы материала с подложкой заливаются новой порцией модельной среды. Описанная процедура повторяется на каждом сроке наблюдения.

Все экстракты анализируются отдельно и результаты суммируются.

6.6.4. Определение окисляемости вытяжек из образцов полимерных материалов для пломбирования корневых каналов проводится по п. 6.3.3.

6.6.5. Определение содержания бромирующихся соединений проводится в соответствии с п. 6.3.4.

6.6.6. Определение изменения значений pH экстрактов проводится по п. 6.3.5.

6.6.7. Определение перехода в вытяжки продуктов разрушения полимерных пломбировочных композиций проводится по п. 6.3.6. настоящих методических указаний.

6.7. ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ САНИТАРНО-ХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

6.7.1. Если токсикологические характеристики веществ, обнаруженных в вытяжках из материалов для корневых каналов известны, а содержание их выше ДКМ, указанных в Приложении, делается вывод о несоответствии композиции требованиям. В этом случае разработчику могут быть даны рекомендации об изменении технологии изготовления материала, а дальнейшие токсикологические исследования не проводятся.

6.7.2. Если содержание продуктов разрушения пломбировочных композиций ниже ДКМ, указанных в Приложении, материалы подлежат дальнейшему токсикологическому исследованию.

Токсикологические исследования проводятся также со всеми вновь разработанными полимерными пломбировочными композициями.

6.8. ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ ДЛЯ ЗАПОЛНЕНИЯ КОРНЕВЫХ КАНАЛОВ

6.8.1. Изучение раздражающего действия.

Для проведения испытаний используется трехсуточная вытяжка, приготовленная по пп. 6.6.1.—6.6.3.

Методика изучения аналогична, описанной в п. 6.5.1.

При выявлении раздражающего действия вытяжек из материалов делается вывод о несоответствии образцов гигиеническим требованиям и дальнейшие исследования не проводятся. В случае отсутствия раздражающего действия проводятся дальнейшие токсикологические исследования.

6.8.2. Изучение сенсибилизирующего действия вытяжек.

Испытания проводятся по п. 6.5.2.

При обнаружении аллергической реакции делается вывод о несоответствии материала гигиеническим требованиям и дальнейшие исследования не проводятся.

В случае отсутствия сенсибилизирующего действия материал подлежит дальнейшим токсикологическим исследованиям.

6.8.3. Изучение гемолитического действия вытяжек.

Исследование гемолитической активности вытяжек проводится по методике, приведенной в разделе 2 части 3 настоящего сборника.

Если процент гемолиза пробы превышает 5%, вытяжка считается гемолитически активной, а полимерный материал не соответствующим гигиеническим требованиям. В этом случае дальнейшие исследования не проводятся.

Если процент гемолиза менее 5%, вытяжка считается свободной от гемолитически активных веществ, и материал подлежит дальнейшим токсикологическим исследованиям.

6.8.4. Изучение биосовместимости материалов для корневых каналов методами клеточной иммунологии.

Подопытным животным (белые крысы самцы весом 180-200 г в количестве не менее 10 голов) под нембуталовым наркозом в мышцу бедра имплантируются стеклянные пластинки размером 8×4 мм^2, на одну сторону которых наносится 5 мг испытуемого материала, приготовленного по п. 6.6.1. Контрольным животным имплантируются аналогичные стеклянные пластинки с цинкфосфатным цементом для корневых каналов.

Исследования и оценка результатов проводятся в соответствии с методикой, изложенной в разделе 4 части 3 настоящего сборника.

6.8.5. Исследование реакции окружающей ткани на имплантацию пломбировочных материалов для корневых каналов.

Подопытным животным (белые крысы самцы весом 180-200 г в количестве не менее 10 голов) под нембуталовым наркозом в мышцу бедра имплантируются стеклянные пластинки размером 8×4 мм², на одну сторону которых наносится 5 мг испытуемого материала, приготовленного по п. 6.6.1. Контрольным животным имплантируются аналогичные стеклянные пластинки с традиционным материалом для корневых каналов. Вторым контролем являются интактные животные.

Сроки наблюдения: 3, 7, 14, 21, 30, 60 суток после имплантации материала. В указанные сроки эфиром умерщвляются по 3 крысы из каждой группы. На гистологические исследования берется кусочек мышцы в месте имплантации материала. Проводится изучение общей реакции ткани на имплантацию (окраска гематоксилин-эозином), процессов развития коллагеновых волокон. Сопоставляется состояние мышечной ткани на имплантацию полимерного материала с контролем.

При обнаружении выраженной воспалительной реакции, нарушения развития грануляционной и рубцовой ткани, а также процессов заживления делается вывод о несоответствии материалов гигиеническим требованиям и дальнейшие исследования не проводятся.

6.8.6. Исследование общетоксического действия пломбировочных материалов для корневых каналов.

Имплантация материала подопытным животным проводится в соответствии с п. 6.8.4., а изучение оощетоксического действия по п. 6.5.3. настоящих указаний.

6.9. ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ САНИТАРНО-ХИМИЧЕСКИХ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПОЛИМЕРНЫХ ПЛОМБИРОВОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ КАРИОЗНЫХ ПОЛОСТЕЙ И КОРНЕВЫХ КАНАЛОВ

6.9.1. Использование многосторонних комплексных исследований гигиенических свойств полимерных пломбировочных материалов позволяет с большой вероятностью обеспечить безопасность использования изученных изделий в медицинской практике.

Многоступенчатые исследования с оценкой результатов на каждом этапе предполагают отбор наиболее благоприятных в гигиеническом плане материалов, что значительно ускоряет их разработку.

6.9.2. На этапе санитарно-химических исследований при обнаружении миграции в вытяжку соединений с известными ток-

сикологическими характеристиками, в концентрациях выше ДКМ, указанных в приложении, материал считается не соответствующим гигиеническим требованиям. В этом случае разработчику могут быть даны рекомендации об изменении технологии изготовления материала или его состава и токсикологические исследования не проводятся.

6.9.3. В случае отсутствия достаточных данных о токсических свойствах веществ, входящих в композицию, и для всех новых полимерных композиций проводят токсикологические исследования.

6.9.4. При оценке токсичности материалов для кариозных полостей композиция считается нетоксичной, если в результате исследований не выявлено их раздражающих, сенсибилизирующих и общетоксических свойств.

6.9.5. Материал для кариозных полостей зуба считается токсичным, если из него в модельную среду мигрируют химические соединения в количествах, превышающих порог хронического действия веществ при пероральном введении (или выше ДКМ, если таковые известны).

6.9.6. В случае обнаружения статистически достоверных изменений ($P<0,05$ при $t=2,1$) результатов количественных определений, наличия изменений поведенческих реакций животных, а также патоморфологических изменений внутренних органов, вывод о возможности использования материала в стоматологической практике делается на основании комплексной оценки указанных исследований.

6.9.7. Полимерные материалы, предназначенные для пломбирования корневых каналов, считаются нетоксичными, если в процессе изучения не выявлено их раздражающего, сенсибилизирующего, гемолитического действия; указанные материалы биосовместимы с организмом, не оказывают общетоксического действия на организм и выраженного отрицательного воздействия на окружающие ткани.

6.9.8. Материал для корневых каналов считается токсичным, если из него в модельную среду мигрируют химические соединения в количествах, превышающих ДКМ (если таковые известны). Аналогичный вывод делается при обнаружении гемолитического действия вытяжек из материала «ин витро».

6.9.9. В случае обнаружения статистически достоверных изменений ($P<0,05$ при $t=2,1$) результатов количественных определений, показателей биосовместимости материалов, наличия изменений поведенческих реакций животных вывод о невозможности использования материала для корневых каналов делается на основании комплексной оценки указанных исследований.

Приложение

Предельно допустимые концентрации веществ, входящих в состав полимерных стоматологических композиций в качестве ингредиентов, технологических добавок, примесей в сырье

Вещество	Допустимые количества миграции (мг/л)	Вещество	Допустимые количества миграции (мг/л)
Метилметакрилат	0,25	Диэтилентриамин	0,05
Эпихлоргидрин	0,1	Метилакрилат	0,02
Дифенилолпропан	0,05	Бутилакрилат	0,02
Цинк	отсутствие		

ПЕРЕЧЕНЬ ЛИТЕРАТУРНЫХ И СПРАВОЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Алексеева О. Г., Петкевич А. И. и др. Оценка некоторых методов «ин витро» для выявления аллергии к химическим веществам // Гигиена и санитария, 1975, № 7.

2. Алексеева О. Г., Дуева Л. А. Аллергия к промышленным химическим соединениям.— М.: Медицина, 1978.

3. Бернет Ф. Клеточная иммунология.— М.: Мир, 1971.

4. Брауде Н. И. Феномен трансформации малых лимфоцитов в бласты как иммунологическая проблема // Успехи современной биологии, 1969, т. 67, вып. 3.

5. Быховская М. С., Гинзбург С. Л. и др. Методы определения вредных веществ в воздухе и других средах.— М.: Медицина, 1961.

6. Ветеринарное акушерство и гинекология.— М.: Колос, 1977.

7. Вопросы гигиенического нормирования и изучения отдаленных последствий воздействия промышленных веществ.— М.: Медицина, 1972.

8. Вильямс Д. Ф., Роуд Р. Имплантаты в хирургии.— М.: Медицина, 1978.

9. ГОСТ 12.1.007—76 Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности.

10. Гадаскина И. Д., Филов В. А. Превращение и определение промышленных органических ядов в организме.— Л.: Медицина, 1971.

11. Гадаскина И. Д., Гадаскина Н. Д., Филов В. А. Определение промышленных неорганических ядов в организме.— Л.: Медицина, 1975.

12. Тезисы докладов V Всесоюзной конференции «Гигиена и токсикология высокомолекулярных соединений и химического сырья, используемого для их синтеза».— Л., 1975

13. Тезисы докладов VI Всесоюзной конференции «Гигиена и токсикология высокомолекулярных соединений и химического сырья, используемого для их синтеза».— Киев, 1976.

14. Гигиеническая оценка медицинских полимерных материалов и изделий различного назначения // Научный обзор ВНИИМИ.— М., 1983.

15. Гублер Е. В., Генкин А. А. Применение методов непараметрической статистики для оценки различий двух групп наблюдений в медико-биологических исследованиях.— М.: Медицина, 1978.

16. Зауголышков С. Д., Качанов М. М. и др. Экспрессные методы определения токсичности и опасности химических веществ.— М.: Медицина, 1978.

17. Измеров М. Ф., Саноцкий И. В., Сидоров К. К. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии.— М.: Медицина, 1977.

18. Комиссарова И. А., Сура В. В. Цитохимические изменения лейкоцитов в периферической крови при иммунологической стимуляции в эксперименте // Бюл. экспрес экспер. биологии и медицины, 1969, т. 68, № 11.

19. Кисели Д. **Практическая микротехника и гистохимия.**— Будапешт: Изд-во Академии наук Венгрии, 1963.

20. Луппа Х. **Основы гистохимии.**— М.: Мир, 1980.

21. Мартынова А. П. **Гигиена труда в производстве и переработке синтетических волокон.**— М.: Медицина, 1977.

22. Меркулов Г. А. **Курс патогистологической техники.**— М.: Медицина, 1961.

23. **Методические указания по санитарно-химическому исследованию детских резиновых и латексных сосок.**— М., Минздрав СССР, 1974.

24. **Методические указания по санитарно-гигиенической оценке полимерных строительных материалов, предназначенных для применения в строительстве жилых и общественных зданий.**— М.: Минздрав СССР, 1976.

25. **Методы определения токсичности и опасности химических веществ.**— М.: Медицина, 1970.

26. **Методические указания к постановке исследований по гигиеническому нормированию промышленных аллергенов.**— М.: Минздрав СССР, 1978.

27. **Методические указания по гигиенической оценке одежды и обуви из полимерных материалов.**— М.: Минздрав СССР, 1977.

28. **Методические указания к постановке исследований по выявлению сенсибилизирующих свойств и установлению порогов аллергенов действия промышленных химических веществ.**— М.: Минздрав СССР, 1975.

29. **Методические и методологические вопросы гигиены и токсикологии полимерных материалов и изделий медицинского назначения** // Научный обзор ВНИИМИ.— М., 1982.

30. Мороз В. Г. **Влияние малых концентраций некоторых веществ на время переживания сперматозоидов «ин витро» и их энергетический обмен.**— Автореф. канд. дисс.— Л., 1969.

31. Новиков Ю. В., Ласточкина К. О., Болдина З. Н. **Методы определения вредных веществ в воде водоемов.**— М.: Медицина, 1981.

32. **Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно допустимых уровней загрязнения кожи** // Методические указания. Минздрав СССР — М., 1980.

33. Нарциссов Р. П. **Цитохимия ферментов лейкоцитов в педиатрии.**— Автореф. дисс.— М., 1970.

34. Перегуд Е. А. **Санитарная химия полимеров.**— М., 1967.

35. Пирс З. **Гистохимия.**— М.: Медицина, 1967.

36. Пиотровский Е. **Использование кинетики метаболизма и выведение токсичных веществ в решении проблем промышленной токсикологии.**— М.: Медицина, 1976.

37. Покровская М. И., Макарова М. С. **Цитология раневого экссудата как показатель процесса заживления ран.**— М.: Медгиз, 1962.

38. **Предельно допустимые концентрации вредных веществ в воздухе и воде.**— Л.: Химия, 1972.

39. **Принципы предельно допустимых концентраций.**— М.: Медицина, 1970.

40. **Профилактическая токсикология** // Сб. учебно-методических материалов. Программа ООН по окружающей среде. Центр международных проектов ГКНТ.— М., 1984, т. I и т. II.

41. Левицкая Л. А., Лаппо В. Г. **Экспресс-метод сравнительной оценки полимерных материалов для изделий, контактирующих с кровью, по их гемолитическому действию «ин витро».**— Рационализаторское предложение № 19 от 20.02.81 г.

42. Ромейс В. **Микроскопическая техника.**— М.: Иностранная литература, 1953.

43. Рылова М. Л. Методы исследования хронического действия вредных факторов среды в эксперименте.— М.; Л.: Медицина, 1964.

44. Синтетические полимеры медицинского назначения // Сб. лекций и материалов I Всесоюзной школы-семинара по медицинским полимерам.— Ташкент: Изд-во «Фан» УзССР, 1984.

45. Саноцкий И. В., Уланова И. П. Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений.— М.: Медицина, 1975.

46. Соколов В. В., Нарциссов Р. П., Иванова Л. А. Цитохимия ферментов в профпатологии.— М.: Медицина, 1975.

47. Сосонкин И. Е. Агглюмерация лейкоцитов при диагностике аллергии, вызванной химическими и лекарственными соединениями // Лабораторное дело.— 1968.— № 12, С. 707.

48. Саноцкий И. В., Фоменко В. Н. Отдаленные последствия влияния химических соединений на организм.— М.: Медицина, 1979.

49. Трахтенберг И. И., Сова Р. Е., Шефтель В. О. Показатели нормы у лабораторных животных в токсикологическом эксперименте.— М.: Медицина, 1978.

50. Токсикология новых промышленных веществ.— М.: Медицина, 1961—1975, вып. 2—14.

51. Шевченко М. Г., Генель С. В., Феофанов В. Д. Гигиенические требования к полимерным материалам, применяемым в пищевой промышленности.— М.: Медицина. 1972.

52. Шефтель В. О. Полимерные материалы. Токсические свойства: Справочник.— Л.: Химия, 1982.

53. Экспрессные методы определения токсичности и опасности химических веществ.— М.: Медицина, 1978.

Редактор Галахова В. И.
Технический редактор Передерий С. П.

П-57177 Подписано к печати 11.08.86
Тираж 500. Зак. 27.

Типография Академии МВД СССР, Москва

gost.e-ecolog.ru