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

2. МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ К ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКОМУ ИССЛЕДОВАНИЮ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ И ИЗДЕЛИЙ ДЛЯ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ

Настоящие указания вводятся взамен утвержденных 24 августа 1977 года

Настоящие методические указания распространяются на следующие материалы для имплантации:

— стабильные (материалы для изготовления протезов различных внутренних органов, элементы опорно-двигательного аппарата, оболочек имплантируемых деталей стимуляторов внутренних органов);

— биодеградирующие (соединительные элементы для внутренних органов, пластики тканей организма, штифты для остеосинтеза).

Методические указания не распространяются на протезы кровеносных сосудов, клапанов сердца, имплантируемые катетеры, а также протезы стоматологического назначения.

2.1. ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ К МАТЕРИАЛАМ И ИЗДЕЛИЯМ, ИМПЛАНТИРУЕМЫМ В ОРГАНИЗМ

2.1.1. Полимерные материалы и изделия, имплантируемые в организм, не должны оказывать общетоксическое, аллергенное и местное раздражающее действие на ткани и вызывать отдаленные неблагоприятные последствия (канцерогенное, мутагенное, тератогенное, эмбриотоксическое действие и др.).

2.1.2. Изделия не должны оказывать токсического действия после стерилизации.

2.2. ЭТАПЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

2.2.1. Санитарно-химические исследования.

2.2.2. Токсикологические исследования:

— исследование реакции окружающей ткани, в том числе бластомогенного действия, на имплантат;

— изучение общетоксического действия полимерного материала;

— изучение биосовместимости образцов материала методами клеточной иммунологии.

2.3. САНИТАРНО-ХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.3.1. Условия приготовления вытяжек. Исследуемые вытяжки из изучаемых материалов готовят путем настаивания послед-

них в дистиллированной воде при температуре, равной 70° С ± 1,0° С. Соотношение между весом испытуемого материала и объемом модельной среды рассчитывается по формуле $\frac{M}{V} \cdot K$, где М — максимально возможное количество имплантируемого материала;

V — объем крови в организме человека (5 л),

К — коэффициент аггравации, равный 10.

Экспозиция вытяжек определяется продолжительностью контакта с организмом и может колебаться от 24 до 30 суток (в случае пожизненного ношения протеза). Режим приготовления вытяжек динамичный: на каждом сроке вытяжки сливаются и анализируются. Тот же образец материала заливается новой порцией модельной среды.

2.3.2. Химический анализ вытяжки.

2.3.2.1. Исследование вытяжек интегральными методами (определение окисляемости, бромируемости и pH среды).

2.3.2.2. Качественное и количественное определение мигрирующих в модельную среду компонентов композиции, остаточных количеств химических соединений, используемых в технологическом процессе синтеза некоторых композиций и изготовлении изделия, а также стерилизующих агентов, указаны в табл. 2.1.

Таблица 2.1

Материалы	Исходные продукты	Технологические добавки	Основные химические соединения, подлежащие определению
Нити полиэфирные	Диметиловый эфир терефталевой к-ты, этиленгликоль	Дигликоль-терефталат, метанол	Формальдегид
Полиамид (капрон)	Капролактам, соль АГ (соль гексаметилендиамина и адипиновой кислоты).		Капролактам, гексаметилендиамин
Полипропилен	Полипропилен (гранулы)	Формальдегид	Пропилен, формальдегид
Полифен	Тетрафторэтилен поливиниловый спирт	ОП-7, сульфат аммония, сульфат цинка	Ацетальдегид
Полиметилметакрилат	Метилметакрилат		Метилметакрилат
Сополимер винилпирролидона и метилметакрилата	Винилпирролидон Метилметакрилат	Парафор 4А-4С	Винилпирролидон Метилметакрилат

Результаты позволяют получить информацию о стабильности полимерного материала или об интенсивности процессов деструкции. В случае, если композиция изготавливается из новых компонентов или с использованием технологических добавок, не указанных в табл. 2.1., они подлежат определению с привлечением чувствительных и селективных методов физико-химического и химического анализа.

2.3.3. Оценка результатов санитарно-химических исследований.

В случае обнаружения миграции в модельную среду веществ с известной токсикологической характеристикой в количествах, выше порога хронического действия при пероральном введении (или выше ДКМ веществ, мигрирующих из пластмасс, контактирующих с пищевыми продуктами, если таковые известны) делается вывод о несоответствии изделия гигиеническим требованиям. Дальнейшее исследование его не проводится.

При обнаружении уровня миграции ниже порога хронического действия вещества (или ниже ДКМ) либо при отсутствии достаточных данных о характере биологического действия веществ, мигрирующих в модельную среду, проводятся токсикологические исследования.

2.4. ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.4.1. Исследование реакции окружающей ткани на имплантат, в том числе бластомогенного действия.

Для изучения тканевой реакции образец материала или изделия имплантируется внутримышечно в области бедра: исследуется местное действие полимерного материала с учетом возможного наличия бластомогенных свойств.

Количество животных должно быть не менее 120, предпочтительно самцов одной разводки или равное число самцов и самок. Половине животных образец имплантируется в виде порошка, другой половине в виде пластины (или нескольких) соответствующего веса (см. п. 2.4.2.).

Контрольным животным того же пола и в тех же условиях имплантируется фторопласт-4 того же веса и вида; имплантируемые образцы не должны иметь острых, травмирующих прилегающие ткани, краев.

Продолжительность эксперимента должна быть не менее 1 года 8 месяцев.

К концу эксперимента в каждой из двух групп должно сохраниться не менее 30 животных. Сроки исследования: 3, 7, 14, 21 сутки, 1, 2, 4, 6, 9 месяцев, 1 год и 1 год 8 месяцев. На каждом сроке опыта забивают не менее трех животных как опытных, так и контрольных.

Все животные на всех сроках эксперимента подвергаются патологоанатомическому вскрытию с макроскопическим обследо-

ванием тканей вокруг образца и последующим гистологическим и гистохимическим их исследованием.

При вскрытии животных обращается внимание на состояние окружающей имплантат ткани, форму, величину, консистенцию имплантированного материала, характер связи его с прилежащей тканью. Для дальнейшего исследования имплантат иссекают вместе с окружающей тканью, из которой готовятся гистологические микропрепараты.

Микропрепараты окрашиваются гематоксилин-эозином, по Ван-Гизону, имплантируются серебром по Футу, на жир-Суданом III, на гликоген по Шабадашу, на железо по Перлсу, на РНК по Браше, на мукополисахариды-метахроматической окраской толуидиновым синим.

При микроскопическом исследовании в случае стабильных полимеров имеет значение выраженность и продолжительность асептического воспаления в окружающих тканях, стихающего между 1-й и 2-й неделями. Важным моментом является толщина капсулы, ее клеточный состав, особенно количество лейкоцитов, сроки формирования и созревания капсулы, заканчивающегося приблизительно к первому месяцу. Нарушение процессов коллагенообразования и дифференцировки фибробластов, особенно на поздних сроках, может являться одним из показателей нарушения нормального развития капсулы.

При исследовании биодеградабильного имплантированного полимера обращают внимание на степень и продолжительность асептического воспаления (отек, полнокровие, кровоизлияние, стазы, дистрофические изменения, лейкоцитарная инфильтрация), возникающие сразу после введения полимера и стихающие к 21 суткам. Особенно важно наличие, количество макрофагов и многоядерных гигантских клеток, ответственных за процесс рассасывания полимера, появляющихся на второй неделе или несколько раньше и присутствующих до окончательного его рассасывания. О фагоцитарной активности данных клеток позволяет судить гистохимическая реакция на кислую фосфатазу, являющуюся маркером лизосомального аппарата. Для выявления в них фагоцитированных фрагментов полимера, зачастую невидимых в проходящем свете, рекомендуется применять поляризационную микроскопию.

О начале возникновения и путях формирования и созревания соединительных тканей вокруг имплантата судят по гистохимической реакции на кислые и нейтральные мукополисахариды, а о степени васкуляризации ее — по реакции на щелочную фосфатазу.

Обнаружение таких морфологических изменений, как мононуклеарная инфильтрация, бласттрансформация лимфоцитов служит основанием для проведения специфической аллергодиагностики.

Внутренние органы животных на всех указанных выше сроках подвергаются микроскопическому исследованию с целью динамического изучения возможных морфологических изменений в них.

2.4.2. Изучение общетоксического действия полимерного материала.

Образцы материала имплантируют половозрелым белым крысам, численностью не менее 10 голов в группе под нембуталовым наркозом (доза нембутала 40,0 мг/кг) в ткани, с которыми материал будет иметь контакт при эксплуатации его в реальных условиях или внутримышечно.

Изучению подлежит такое количество материала, которое рассчитано по формуле $\frac{M}{P} \cdot K$,

где M — максимальное количество материала (в граммах), имплантируемое человеку;

P — вес тела человека (70 кг);

K — коэффициент аггравации, равный 20.

Контрольным животным того же пола, возраста и в тех же условиях производится операция без имплантации инородного тела (для стабильных полимеров с введением образцов фторопласта).

Продолжительность эксперимента обуславливается сроком пребывания материала в организме. При имплантации биодеградирующего материала период наблюдения за животными соответствует предполагаемому сроку деструкции материала или изделия. Контроль за процессом деструкции осуществляется при поэтапном забое животных и изучении соотношения имплантата и окружающих его тканей с помощью морфологических и гистохимических методов в соответствии с п. 2.4.1.

Обследование животных проводится перед операцией, через две недели после имплантации и далее один раз в один или два месяца на протяжении рассчитанного периода исследования. У животных, как обязательный минимум, исследуется общее состояние и поведение, динамика веса тела, состояние центральной нервной системы (изучение условно рефлекторной деятельности или определение способности суммировать подпороговые импульсы), морфологический состав периферической крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, белково- и ферментообразующая и дезинтоксикационная функция печени (определение общего белка и соотношение белковых фракций сыворотки крови, определение количества β-липопротеидов в сыворотке крови, изучение активности холинэстеразы, трансаминаз), содержание гистамина в крови, состояние окислительных процессов в организме. Функциональное состояние почек оценивается по величине спонтанного диуреза, концентрации белка в моче и выделению почками красителя фенола красного. Обязательными в хроническом эксперименте являются функциональные нагрузки

(бромсульфалеином, гексанолом, нембуталом, спиртовая, изменение режима питания, холодовая, ортостатическая и др.).

В ходе токсикологического эксперимента следует обращать внимание на такие неспецифические показатели, как изменение состояния форменных элементов крови (эозинофилия, лимфоцитов, базо- и моноцитопения, тромбоцитопения), увеличение биогенных аминов и т. д., которые могут ориентировать исследователя в плане возможных аллергенных свойств изучаемого полимера и являться обоснованием для проведения аллергологического исследования.

По окончании эксперимента проводят забой животных способом декапитации. Патологоанатомическому вскрытию подлежат все животные, участвовавшие в эксперименте, а также контрольные.

Морфологически исследуются внутренние органы (печень, почки, сердце, селезенка, надпочечники, органы воспроизведения, легкие).

При выявлении у большинства опытных животных достоверных отличий от исходных величин и от контроля изучаемых показателей, эксперимент может быть прекращен до окончания рассчитанного срока наблюдения за животными.

Материал в этом случае не может быть рекомендован к использованию в клинике.

2.4.3. Изучение биосовместимости образцов материала методами клеточной иммунологии.

Исследование и оценка результатов проводятся в соответствии с «Методикой определения биосовместимости полимерных материалов и изделий для эндопротезирования» (раздел 4, часть III настоящего сборника).

2.5. ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ

Вывод о возможности (или невозможности) применения изучаемого в эксперименте материала в клинической практике делается на основании сопоставления результатов всех разделов исследования. Результаты санитарно-химического изучения полимерного материала позволяют обосновать лишь отрицательное гигиеническое заключение.

Основополагающей информацией, на которую следует ориентироваться, являются сведения о действии материала на организм, полученные в хроническом эксперименте, поскольку в этом случае условия изучения токсических свойств его наиболее близки к реальным, клиническим.

Полимерный материал или изделие считается нетоксичным, если он не вызывает статистически достоверные изменения изучаемых функций на протяжении эксперимента; применение нагрузочных проб не вызывает срыва компенсаторных механизмов: не обнаруживаются патологические изменения в формиро-

вании капсулы вокруг имплантата, не обнаруживаются патогистологические изменения во внутренних органах.

Материал считается токсичным, если из него в модельную среду мигрируют химические соединения в количествах, превышающих порог хронического действия веществ при пероральном введении, или выше ДКМ для пищевых пластмасс, если таковые известны.

Аналогичный вывод делается при обнаружении статистически достоверных изменений ($p<0,05$ при T-2,1) результатов количественных определений, наличия изменений поведенческих реакций животных, а также патоморфологических изменений в формировании капсулы вокруг имплантата, а также во внутренних органах.

Оценку результатов при выявлении признаков бластомогенного действия следует проводить согласно «Методическому письму по исследованию бластомогенных (канцерогенных) свойств различных веществ в опытах на животных» № 819-69, утвержденному главным санитарным врачом СССР, зам. министра здравоохранения СССР 16 июля 1969 г., раздел 1, п. 5 (А, Б, В).

В случае положительной оценки изучаемого материала рецептура композизии, а также количества его, вводимые в организм, строго регламентируются. Такой материал может быть использован в клинике в конкретных условиях эксплуатации.

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