

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

*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. Тышковой, 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 пломбирочных 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);

— биодegradирующие (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 blastomogenous 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 $70^{\circ}\text{C} \pm 1,0^{\circ}\text{C}$. Соотношение между весом испытуемого материала и объемом модельной среды рассчитывается по формуле

$$\frac{M}{V} \cdot K, \text{ где } M — \text{максимально возможное количество имплантируемого материала;}$$

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

K — 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, бромлируемости 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 изготовления 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	Диметилловый эфир терефталевой к-ты, этиленгликоль	Дигликоль-терефталат, метанол	Формальдегид
Полиамид (капрон)	Капролактam, соль АГ (соль гексаметилендиамина и адипиновой кислоты).		Капролактam, 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 деградации. 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 биodeградируемого 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 кислотную 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, гексанолам, 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, лимфоцитоз, 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 композиции, 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 vitro» 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 blasts 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. Заугольников 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. Агломерация 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.

Л-57177.

Подписано к печати 11.08.86

Тираж 500.

Зак. 27.

Типография Академии МВД СССР, Москва