

## НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ (СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ)

О.А. Харченко, Г.М. Балан, проф., Т.Ф. Харченко, к.мед.н., В.М. Левицкая, к.биол.н.,  
Н.П. Чермных, Н.В. Терещенко

Институт экологии и токсикологии им. Л.И. Медведя, г. Киев

**РЕЗЮМЕ.** Проведено аналіз сучасних даних про несприятливі ефекти на здоров'я людини хімічних полімерних матеріалів (ПМ), які використовуються в медицині і мігрують з ПМ речовин. Показано, що ПМ і речовини, які мігрують з ПМ, що використовуються в медицині, можуть призвести до розвитку різної гострої та хронічної патології як у хворих, так і в медичних працівників.

Ключові слова: хімічні полімерні матеріали, міграція.

**РЕЗЮМЕ.** Проведен анализ современных данных о неблагоприятных эффектах на здоровье человека химических полимерных материалов (ПМ), используемых в медицине и мигрирующих из ПМ веществ. Показано, что ПМ и вещества, мигрирующие из ПМ, используемых в медицине, могут привести к развитию разной острой и хронической патологии как у больных, так и у медицинских работников.

Ключевые слова: химические полимерные материалы, миграция.

**SUMMARY.** This paper analyses evidence the regarding adverse effects to the human health of the chemical polymeric materials used in medicine. It was shown that substances migratory from polymers have ability to cause the development different acute and chronic pathology as in patients so in an employee.

Key words: chimacal polymers materials, migratory.

Клинико-экспериментальные исследования в разных странах свидетельствуют о том, что полимерные материалы (ПМ), используемые в медицине и мигрирующие из ПМ вещества, могут вызывать различные неблагоприятные эффекты на организм человека [1, 2, 3, 4]. Эта патология не всегда укладывается в понятие "острое отравление", но сопряжена с разнообразными эффектами неблагоприятного воздействия химических веществ на организм. Широкое распространение ПМ обострило проблему долговременного действия химических веществ в сравнительно небольших дозах и концентрациях. Миграция вредных химических веществ из ПМ определяет не столько ухудшение качества изделий, сколько характер и уровень их влияния на здоровье людей [1, 2]. При этом химические загрязнения малой интенсивности отличаются медленным незаметным действием, чаще в форме хронических интоксикаций, которые могут приобретать столь массовый характер, что их предупреждение становится важнейшей гигиенической и социальной проблемой [1]. Уровень миграции химических соединений из ПМ зависит от строения макромолекул полимеров, срока их эксплуатации, качества экстрагирующей среды, ее температуры и времени контакта, а также от ряда других, менее значимых факторов [1, 2, 3]. Форма макромолекул полимера имеет определенное значение с точки зрения потенциальной опасности выделения из ПМ вредных веществ (в воздух, воду или

биосреды), при этом интенсивность миграции низкомолекулярных соединений из сетчатых полимеров ниже, чем из разветвленных и тем более линейных. Миграция химических соединений, входящих в состав ПМ, определяется в значительной степени завершенностью процессов полимеризации или поликонденсации, так как при этом реагирующие вещества не всегда расходуются полностью. Строение ПМ со временем меняется в результате протекания процессов старения и деструкции, а также вымывания, выпотевания, улетучивания компонентов или продуктов их взаимодействия [1]. В состав ПМ вводятся пластификаторы, наполнители, отвердители, смазки, стабилизаторы и другие вспомогательные вещества. Эти компоненты преимущественно не вступают в химическую связь с ПМ, а находятся с ним в механической связи и поэтому способны мигрировать в окружающую среду.

ПМ нашли широкое применение в медицине при производстве различных медицинских изделий, а также при изготовлении косметических препаратов и изделий. Так, ПМ используются при изготовлении эндопротезов, различных имплантатов, искусственных клапанов сердца, при чрескожной вертебропластике и др. ПМ используются также при изготовлении различных медицинских зондов, трубок, фильтров, капельниц, крышек, инъекционных узлов, зажимов, роликов, колпачков, корпусов шприцев, цилиндров шприцев, моче- и калоприемников и других изделий. В

производстве этих медицинских изделий используются такие ПМ, как полиэтилен, полипропилен, поливинилхлоридный пластикат, метилметакрилат, полистирол, полиэфир, полиамид, фторопласт, латекс, медицинская резина, силикон и др. [1, 2, 3, 10, 14, 15]. Основные классы и названия ПМ, а также их целевое назначение в медицинской практике представлены в табл.1. Миграция химических веществ из этих изделий зависит не только от строения и свойств полимерного сырья, технологии изготовления, но и от способа и режима стерилизации. Из данных ПМ могут мигрировать в контактирующую с ними среду формальдегид, фенол, каптакс, бензол, винил хлористый, диокталфталат, метилакрилат, метил-

метакрилат, бутилакрилат, ацетальдегид, этилацетат, гептан, гексан, стирол, акрилонитрил, этиленгликоль, диметилтерефталат, гексаметилендиамин, каптакс, альтакс, тиурам, цимат, этилцимат, дибутилфталат, дифенилгуанидин, тетрагидрофуран, циклогексанон, оксид этилена и др.; спирты: метиловый, пропиловый, изопропиловый, бутиловый, изобутиловый; токсичные элементы: барий, свинец, кадмий, хром, медь, никель, олово, железо, цинк и др. [1, 2, 3, 4, 5, 11, 12, 13, 14].

В последние годы значительно возрос интерес к высокомолекулярному поливинилацетату (ПВА) и его производным в связи с использованием высокомолекулярного поливинилового спирта (ПВС) при получении мембран и

Таблица 1

**Синтетические полимеры медицинского назначения**

Класс полимеров	Название полимера	Целевое назначение медицинского назначения
Кремнийорганические соединения	Силиконы, полисилоксаны	Изделия применяются для контурной пластики (замена мягких тканей, деталей аппаратов искусственных органов). Иногда эти материалы называют компаундами (сложные соединения полимерных материалов). Они применяются для окклюзии протоков поджелудочной железы, в ортопедических изделиях.
Полиакрилаты	Полигидрооксиэтил метакрилат (НЭМА)	Изделия для кератопротезирования. Применяются при внутренней сосудистой окклюзии, для контурной пластики мягких тканей.
Полиамиды	Полидодекандамид (полиамид-12)	Протезно-ортопедические изделия, хирургические нити.
	Поликапромид (капрон)	Протезно-ортопедические изделия, хирургические нити.
Полиолефины	Полипропилен	Нити, детали искусственных клапанов сердца, сосудистые протезы.
	Полиэтилен (высокого давления)	Изделия для кератопротезирования, детали аппарата "искусственная почка", "сердце - легкие".
	Фторированные лиолефины (фторопласт 4)	Нити, протезы сосудов и клапанов сердца, фетр и трикотажные ткани для реконструктивных операций на сердце.
Полиуретаны	Клей ХЛЗ	Бесшовные соединения тканей при операции.
	Сегментированный полиуретан	Камеры искусственного сердца, внутрисосудистые баллоны, протезно-ортопедические изделия.
Полиэфир	Полигалантин	Нити (VICZIE), перевязочный материал, протезно-ортопедические изделия.
	Полигликолид	Нити (DEXON), перевязочный материал, протезно-ортопедические изделия.
	Поликарбонат	Корпуса деталей искусственных желудочков в кардиологии.
	Полиэтилен-фталат (лавсан)	Сетки, нити, протезы сосудов, ленты для пластики связок и сухожилий.

пленок различного технологического назначения, криогелей с повышенными прочностными характеристиками, применяемыми в медицине и биотехнологии в качестве носителей биологически активных веществ, а также высокомолекулярные волокна для композиционных материалов и средств [10,14,15]. Для применения в этих областях к ПВС предъявляются повышенные требования, и важное значение имеет оптимальное соотношение таких характеристик полимера, как термическая стойкость, прочность и растворимость в воде и биосредах.

Широкое применение синтетические полимерные покрытия нашли в изделиях для краткосрочного или длительного контакта с кровью и кровезаменителями, а также в изделиях для проведения гемодиализа, гемосорбции и других методах эфферентной терапии [10,15,16]. Кроме того, весьма актуальной проблемой является создание синтетических тромборезистентных полимерных покрытий для медицинских изделий, контактирующих с кровью — металлических стентов, сердечных клапанов, кардиостимуляторов. Среди разнообразных требований, предъявляемых к нетоксичным полимерам медицинского назначения, существует общее и важное требование: материалы должны быть гемосовместимыми, если предполагается их непосредственный контакт с кровью. Образование тромбов при контакте крови с чужеродной поверхностью представляет наибольшую опасность при имплантации. Среди синтетических биоматериалов с этой целью наибольшее предпочтение отдается полиорганосилоксанам, полиуретанам и полиэфируретанам, наиболее подходящим по гемосовместимости [10,13,14]. Однако, даже для этих материалов характерна тромбогенность и поэтому их поверхность обычно модифицируют радиационным воздействием или антикоагулянтными композициями [10,14,15].

Почти 30 лет назад S.D.Bruck [79] пришел к заключению, что полимер может рассматриваться как гемосовместимый, если он и мигрирующие из него вещества не вызывают: а) тромбообразования; б) разрушения ферментных элементов крови, таких как эритроциты, лейкоциты и тромбоциты; в) изменений плазменных протеинов; г) разрушения энзимов; д) нарушения электролитного обмена; е) нарушения иммунного гомеостаза; ж) токсических и аллергических реакций. Перечисленные выше требования в равной степени относятся к полимерам, используемым как для внутреннего протезирования, так и для изготовления изделий медицинской техники, вступающих в прямой контакт с кровью: оксигенаторы крови,

гемодиализаторы, кровепроводящие системы, капельницы, устройства для сбора, переливания и консервации крови, сердечно-сосудистые катетеры и зонды, артериовенозные шунты, коронарные стенты и т.д. Большинство исследователей считают, что несмотря на достигнутые успехи в области синтеза и модификации ПМ, пока что ни один из них не отвечает полностью всем требованиям, которые предъявляются к материалам, рассчитанным на длительный контакт с кровью [1,2,79,80]. Так, изучение патофизиологии тромбообразования и развития рестенозов в коронарных стентах, изготовленных в композициях различных материалов и ПМ, показало, что тромбоз и рестеноз непосредственно связаны с особенностями материала, из которого изготовлены стенты, дизайна, покрытия, присоединенных фармакотерапевтических агентов, с количеством и длиной самих стентов [80,81,82,83]. Показано, что активные стенты на основе различных полимеров снижают рестенозы, но присутствие полимеров нередко инициирует и поддерживает воспаление и таким образом приводит к появлению поздних осложнений. Более выраженный воспалительный ответ отмечен при использовании стентов, покрытых полилактином и полилактин-ко-гликолидом — биодеструктурируемыми полимерами. Тем не менее, продолжаются поиски новых полимерных композиций для улучшения тромборезистентности стентов.

Довольно широко в медицине используются различные полимерные пленки при создании влагостойкого упаковочного материала, различных защитных и изоляционных покрытий, спецодежды в качестве средств для радиационной защиты и др. Как защитные покрытия, как правило, используются различные ПМ, образующие тонкую, снимаемую с обрабатываемой поверхности пленку. Технологически для этих целей используются растворы или дисперсии различных полимерных пленкообразователей, причем, для исключения дополнительного загрязнения окружающей среды различными органическими растворителями, чаще используются водные растворы или дисперсии полимеров. В настоящее время разработаны и используются быстросохнущие полимерные композиции многофункционального назначения для защиты и дезактивации поверхностей оборудования, зданий и сооружений от загрязнения радиоактивными веществами на основе водных дисперсий полимеров, на основе винилацетата [10,11], а также с использованием новых полимерных связующих на основе олигопипериленистирола и алкоксисиланов [12]. Особенно широко стали использоваться новые полимерные компози-

ции на водной и водно-дисперсной основе многофункционального назначения, обладающие высокоэффективной дезактивирующей способностью, обеспечивающие надежную, атмосфероустойчивую длительную защиту. Предпочтение при этом отдается биоразлагаемым ПМ, которые разрушаются при воздействии различных микроорганизмов, что существенно снижает потенциальный экологический риск [12,13]. Создание ПМ, которые часто называют материалами с регулируемым сроком службы, предполагает введение в них специальных добавок, ускоряющих распад макромолекул полимера. Для этих целей используют различные полисахариды, содержание которых может достигать 60%, биополимеры (растительного и животного происхождения) и др. Для интенсификации этого процесса в состав полимерной матрицы вводят добавки, ускоряющие ее распад под действием УФ-облучения. К таким добавкам относятся сополимеры на основе этилена и моносахарида углерода, винилкетоны, полимерные материалы на основе биосинтетических сополимеров — полигидроксибутирата и целлюлозы и другие материалы, используемые в такой коммерческой продукции, как Ecoplast, Ecolyte — Канада, Bioplast, Biopol, Ecostar — Великобритания, Novon и Tone — США, Biocell — Франция и др. [13]. Биосинтетические сополимеры обычно извлекают из биомассы бактерий определенного штамма, который культивируют на углеводных питательных средах. Варьируя соотношение мономерных звеньев, получают полиэфирные материалы с различными свойствами, а главное — с биоразлагаемым эффектом. Большинство биоразлагаемых ПМ получают из различных агрокультур [13,14]. В последние десятилетия все большее внимание уделяется разработке нового класса ПМ — полигидроксисилканоатов (ПГА), они представляют собой продукты бактериальной деятельности и производятся биотехнологическим путем.

Наиболее известные и распространенные представители полимеров этого класса — полигидроксибутират и сополимеры гидроксибутирата. Эти ПМ становятся все более конкурентоспособными, особенно в медицине [13,14]. Именно здесь происходит научно-технологический прорыв в создании и модификации новейших имплантируемых приборов и материалов (системы для контролируемого высвобождения лекарственных веществ, шовный материал в хирургии, клапаны сердца, биодеградируемые стенты в кардиологии, композиционные остеопротезы в костной хирургии, матрицы для выращивания стволовых клеток, парадонтологические мембраны в стоматологии, материалы для черепно-лицевой хирур-

гии и многие другие [13,14]. Важнейшую группу биологически активных ПМ составляют системы с постепенным контролируемым выделением активного вещества (антисептика, антикоагулянта и др.). Постепенное попадание биологически активных веществ, фиксированных на ПМ, в живой организм в малых дозах, скорость которого можно регулировать изменяя строение системы, позволяет устранить многие недостатки свободных биологически активных веществ или лекарственных средств. Использование таких систем снижает роль побочного действия, например, побочной токсичности, и позволяет ввести в организм повышенную дозу препарата, что важно для лекарственных систем. Кроме того, создаются системы на основе ПМ с целенаправленной доставкой лекарственных веществ в пораженный орган [14]. При этом механизм постепенного дозирования лекарственного вещества из системы реализуется за счет различных факторов. Чаще всего это на основе распада химической связи между ПМ и лекарственным веществом или при диффузионном проникновении через слой ПМ (например, трансдермальные средства), а также на основе выхода активного вещества за счет деградации (эрозии) полимерной системы (наночастицы, покрытия таблеток) или набухания системы (гидрогелевые системы) [13,16]. Новые формы ПМ находят все более широкое применение в различных отраслях промышленности, в том числе и в медицине [13,14]. Авторы отмечают, что, к сожалению, вопросы безопасности новых биомедицинских материалов требуют дальнейшего изучения.

Проблема безопасности ПМ для здоровья человека является одной из фундаментальных проблем современной гигиены, особенно она актуальна для ПМ, применяемых в медицине и медицинской технике [1,4,10,13]. Несмотря на широкое изучение безопасности ПМ, проведение их детальной идентификации с определением типа и структуры полимерной основы, анализа сырья, химического состава, содержания добавок, миграции различных компонентов в контактирующие среды, особенно в процессе старения или биологической деструкции в условиях ферментативного или медикаментозного воздействия, а также стерилизации, дезинфекции и других обработок, производство ПМ и их практическое применение сопровождалось и сопровождается развитием различных неблагоприятных эффектов, развитием как острых отравлений, так и хронических интоксикаций. Обширный экспериментально-клинический материал и эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что при прямом или косвенном контакте ПМ с орга-

низмом в последнем могут происходить необратимые патологические изменения. При этом макромолекулы полимера чаще всего являются физиологически неактивными и не обладают токсическими свойствами, а токсический эффект преимущественно обусловлен образующимися в процессе биологической деструкции образованием низкомолекулярных осколков макромолекул и побочных продуктов взаимодействия с биологической средой [13,14,15,16]. Воздействие биологической среды на полимеры может протекать по механизму гидролитической деструкции (полиамиды, полиуретаны, полиэфирсы), либо через прямое химическое воздействие с ионами хлора, водорода, с активными формами кислорода, с гидроксильными ионами или гидролизующимися энзимами [2,3]. Одним из основных механизмов биодеструкции ПМ является фагоцитоз мономеров и других осколков ПМ в организме с участием нейтрофилов крови и тканевых макрофагов [2]. Основными источниками токсического воздействия служат низкомолекулярные примеси в ПМ: олигомеры, остатки катализаторов, пластификаторы, наполнители, красители, стабилизаторы и др. [2].

Среди ПМ, используемых в медицине, наиболее широко неблагоприятные эффекты на здоровье человека описаны при воздействии метилметакрилатных мономеров и полимеров, особенно тех из них, которыми пользуются зубные техники и специалисты в области ортопедического протезирования [18,19,20,60,63]. Метилметакрилаты (ММА) используются, главным образом, для получения глянцевых прозрачных поверхностей или декоративных материалов. Они находят применение в стоматологии, из полиметакрилатов делают искусственные зубы, основу для них и пломбировочные материалы. На рынке ортодонтологических товаров ММА распространяются как материалы для внешнего покрытия зуба, заполнителей полостей и трещин, наносимых на поверхность зуба для предупреждения кариеса [18,19,20,50]. Полиметакрилаты используются также как цемент для костей, особенно при вертебропластике поврежденных или пораженных остеопорозом тел позвонков [51,52,65]. В последние годы ММА стал широко использоваться при производстве искусственных ногтей [52,53,54]. Концентрация ММА и формальдегида в воздухе зубопротезных кабинетов во время работы с данным ПМ, служащим основой для искусственных зубов и пломб, обычно не превышают соответствующих пороговых величин [25]. В США профессиональная экспозиция к n-бутилакрилату допускается на уровне  $55 \text{ мг/м}^3$  в воздухе рабочей зоны и  $100 \text{ мг/м}^3$  — при кратковременном кон-

такте с ММА. Доказано наличие ММА в венозной крови больных, которым во время операции вводили ММА — содержащий цемент в бедро и вертлужную впадину [20,28,29]. При этом в плазме крови максимальная концентрация ММА регистрировалась в первые 5 мин. после введения цемента в кость и составляла  $3,1 \text{ мкг/мл}$  [28]. Отмечено, что уровни ММА в клетках крови в 2 раза выше, чем в плазме, причем из клеток он выводится в 10 раз медленнее, чем из плазмы [29]. Клетки крови при этом выполняют роль накопителя мономера, из которого соединение медленно высвобождается. При воздействии ММА из воздуха рабочей зоны на стоматологов и зубных техников описано как развитие аллергических заболеваний, так и системных реакций с генерализованной токсикодермией, развитием гипертензии, одышки [20,28,29,60,63]. Л.Д.Гожая [60] описывает развитие различных аллергических заболеваний в ортопедической стоматологии как у врачей, так и преимущественно у пациентов в виде бронхиальной астмы, аллергических дерматитов, токсикодермий. Сообщается о более частом выявлении респираторных, кожных и урогенитальных расстройств у лиц, подвергающихся воздействию ММА в воздухе рабочей зоны даже на уровнях ниже ПДК [19,25,26,63]. У многих хирургов-ортопедов наблюдается аллергический контактный дерматит на акрилмономеры и резко положительные результаты кожного теста на ММА [23,30,32,33,34,36,40,60]. Описано развитие гиперчувствительности к ММА и аллергических реакций и у ортопедических больных [32,34,36,40]. Сообщается о развитии аллергических реакций на акриловые искусственные ногти, которые нередко проявляются в форме отторжения ногтей [23, 46, 47, 52, 53, 54]. Парестезии и болезненность в зоне контактного дерматита часто сохраняются и после исчезновения сыпи [18,19]. Имеются сообщения о нескольких случаях остановки сердца у пациентов во время реплантации тазобедренного сустава [33,35]. При полной замене тазобедренного сустава гипотония отмечается в 50-80% случаев [35]. Сообщается о развитии атриовентрикулярной блокады II степени с брадикардией, которая затем перешла в полную поперечную блокаду и привела к смертельному исходу больной при артропластике тазобедренного сустава с использованием ММА — цемента [35]. Описан случай, когда у зубного техника с сорокалетним стажем, подвергавшегося постоянному и довольно интенсивному кожному и ингаляционному воздействию ММА, развилась генерализованная периферическая сенсомоторная нейропатия аксонального дегенеративного типа, подтверж-

денная биопсией [21]. Сообщается о частых парестезиях и жалобах на чувство похолодания и болей в той руке у зубных техников-протезистов, которая больше всего контактирует с ММА-содержащим цементом [30], а обнаружение ММА в моче этих сотрудников указывает на всасывание вещества через кожу. У лиц, занимавшихся разливом ММА по формам, отмечались раздражительность, быстрая утомляемость, частая головная боль [38,73], тошнота, потеря аппетита [18,19,20], нарушения моторной функции желудка с развитием эрозивного гастрита [72]. Описан случай, когда частицы ММА-содержащей пластмассы от полипропиленового шприца вызвали фатальный некроз кишечника у новорожденного [39].

Повышенные концентрации ММА в воздухе помещений вызывают раздражение слизистой глаз, нарушения со стороны респираторного тракта в виде кашля, одышки [18,19,40,65,68], причем не только у пациентов и рабочих, но и у экспериментальных животных [70,71] с развитием воспаления и атрофии назального эндотелия у крыс и мышей [75,78]. Респираторные нарушения при воздействии ММА сопровождаются развитием пневмоний [68,70,71], бронхитов и бронхиальной астмы [71,73,74,77] с тяжелыми нарушениями бронхиальной проходимости [74].

Приводятся также данные, согласно которым среди лиц, работавших на производстве пластмасс в условиях интенсивного воздействия паров мономеров (этил- и метилметакрилата), через 20 лет стали регистрироваться повышенные уровни смертности от рака толстой кишки. Длительность интенсивного контакта с мономером в этой когорте населения была эквивалентна 3 годам [41]. Однако, приведенные наблюдения не удалось подтвердить в более позднем когортном исследовании, охватившем 2671 мужчину [42]. Следует отметить, что многие исследователи и международное агентство по изучению рака с различной степенью уверенности называют 4 вида пластмасс канцерогенными для человека: это винил- и поливинилхлорид (четко доказанная канцерогенность), акрилонитрил (вероятная канцерогенность) и хлоропрен и стирол (есть подозрение) [8,9,47,52,53,67,98].

Ряд исследователей сообщает, что после контакта с такими мономерами, как этил- и бутилакрилат у людей наблюдаются сонливость, головные боли и тошнота, при этом энцефалографического подтверждения токсических энцефалопатий не отмечено [18].

Среди рабочих, работающих на производстве цианакрилатов, используемых в медицине как адгезивные средства (клеи), описаны аллергические астмоидные реакции [18]. Случайное попадание в глаза может вызвать повреждение роговицы. Загрязнение кожи или ногтей нередко вызывает развитие хронического дерматита [55].

В медицине применяют 3 вида цианакрилатов: бутилакрилат, n-бутилцианакрилат и метакрилат [18,56]. Цианакрилаты применяют преимущественно для фиксации кожи, особенно при реконструктивных операциях на веках и на носу, для иммобилизации трансплантатов волос, местного гемостаза, укрытия гингивальных лоскутов при периодонтальных вмешательствах, а также для восстановления зубов и зубных протезов [18]. Обычно ими пользуются и для решения косметологических проблем, приклеивания накладных ногтей, искусственных ресниц, бровей, небольших фрагментов волосяного покрова и лицевых протезов [56]. Цианакрилатные клеи используются также для закрытия сквозных дефектов в роговице и предотвращения вытекания влаги из камер глаза при травмах и спонтанном лизисе роговицы [18,56] и склеивании краев ран на лице, особенно у детей [57].

Алкилцианакрилаты (этил- и метилцианакрилат) могут служить аллергенами, вызывая развитие реакций I типа, проявляющихся астматическим синдромом с чиханием, ринореей, стридорозным кашлем [18]. При этом дыхательные расстройства начинают беспокоить через несколько часов после рабочей смены. При попадании на ногти или кожу возможно развитие хронического дерматита по типу парасориаза в форме мелких бляшек [55].

Описаны патологические состояния и при воздействии многофункциональных акрилатов (МФА) [18]. МФА сильно раздражают глаза и кожу. Неоднократное попадание на кожу может вызвать развитие системных реакций — судороги, тремор и атаксию. Сенсибилизация к этим веществам ведет к развитию отсроченного контактного дерматита. Эти ПМ не относятся к активным кожным канцерогенам, но могут адсорбироваться и вызывать образование опухолей во внутренних органах [18,19].

К числу пластмасс, которые используются в медицине, особенно при производстве упаковочного материала, относятся полиэтилен, полипропилен, этиленвинилацетатные сополимеры, виниловые пластмассы, виниловые сополимеры, винил- и поливинилхлорид, полистирен, стиренакрилонитрил (для измерительных емкостей, крышек и др.), акрилонитрилутилен-стирен для тубиков для мазей, паст, акриловые пластмассы, нейлоны, полиэтилентерефталат и др. При их производстве и при использовании в медицине отмечается развитие аллергической патологии кожи, глаз, респираторного тракта [18]. Фторсодержащие полимеры также используются в медицине. По-

литетрафторэтилен ("Polytef") используется в пластических операциях при поражении головокых связок и недержании мочи. На производстве, где получают данный пластик, описаны случаи воздействия вещества на респираторную систему [18]. При нагревании фторопластов до высоких температур (процесс спекания) воздух производственных помещений загрязняется мономером и продуктами пиролиза: фторфосгена (дифторфосген, фторхлорфосген, возможен фтористый водород и др.), обладающими нейротоксическим действием. Описано развитие лихорадки от воздействия дыма при горении фторопласта (гриппоподобный синдром, начинающийся через 2-3 часа после контакта). Лихорадка, возникающая при горении фторсодержащего пластика, нередко развивается на фоне функционального расстройства нервной системы, исхудания часто сопровождается чувством стеснения в груди [18].

Одним из распространенных синдромов интоксикации, вызванной ПМ и веществами, мигрирующими из ПМ, является токсическая полиневропатия, которая наиболее часто описывается при воздействии продуктов горения ПМ [84,85], при длительном воздействии винил- и поливинилхлорида [84,92], при воздействии этилен оксида [84,85,86,87,90,91], пропилен оксида [90], бутилен оксида, перхлорэтилена [84,85,88,90], трихлорэтилена [84,85,89], стирола [84,85]. Токсические полиневропатии развиваются преимущественно при длительном воздействии малых доз или умеренноповышенных концентраций ПМ и веществ, мигрирующих из ПМ [84,85,90]. В то же время авторы отмечают и риск развития токсических полиневропатий после кратковременного воздействия в течение 5-15 мин. более высоких концентраций ПМ.

Описаны провоспалительные эффекты, респираторные нарушения и развитие интерстициальных пневмоний при воздействии на организм животных и работающих наночастиц ПМ — полистирола [62], политетрафтороэтилена [61], полипропиленамин [64], при этом отмечено, что токсические свойства наночастиц ПМ зависят не столько от их массы, сколько от площади их поверхности. Сообщается об аварийной ситуации при производстве наночастиц акриловых пластмасс, повлекшей за собой развитие у рабочих тяжелого бронхообструктивного синдрома с летальным исходом в нескольких случаях [64].

Среди ПМ, применяемых в медицине, при производстве различных изделий из пластмасс особенно глубоко изучены токсические свойства винилхлорида (ВХ) и поливинилхлорида (ПВХ) [92,93,94]. Воздействие ВХ и ПВХ на

человека может быть ингаляционным, пероральным при употреблении загрязненной питьевой воды, пищи или медикаментов, а также при миграции ВХ и ПВХ в контактирующие среды из различных полимерных изделий [92,93]. Токсические эффекты ВХ и ПВХ разнообразны, их кратковременное воздействие при повышенных концентрациях сопровождается наркотическим эффектом — головокружением, сонливостью, а длительное воздействие сопровождается развитием ангионевроза конечностей с синдромом Рейно и остеолитом концевых фаланг пальцев, развитием токсического гепатита, пневмокониоза (при ингаляционном воздействии пыли ПВХ), а также мутагенным, иммунотоксическим, нейротоксическим и канцерогенным эффектом с формированием ангиосаркомы печени, рака легких, полости рта и глотки, злокачественной меланомы, рака мозга и др. [92,93,94,95,96]. На основании многочисленных клинико-экспериментальных и эпидемиологических исследований еще в 1979 г. МА-ИР отнесло ВХ и ПВХ к канцерогенным соединениям для человека, а в 1987 г. определило, что его органами-мишенями являются печень, мозг, легкие и гемо-лимфопоэтические системы [92,97,98].

Таким образом, ПМ и вещества, мигрирующие из ПМ, используемых в медицине, могут привести к развитию различных патологических состояний как у больных, так и у медицинских работников с поражением бронхолегочной, иммунной, нервной системы, а также печени, кожи, с формированием аллергических заболеваний, а при воздействии отдельных ПМ (ВХ, ПВХ, акрилонитрила, хлоропрена и стирола) — к формированию злокачественных новообразований. Биологическая инактивность ПМ и контроль за снижением содержания низкомолекулярных веществ в ПМ медицинского назначения с оценкой их миграционных свойств в контактирующие среды в процессе эксплуатации, стерилизации и дезинфекции, являются основным звеном профилактики неблагоприятных эффектов ПМ и мигрирующих из них веществ на здоровье человека. Первоочередной задачей при токсикологической оценке ПМ медицинского назначения является разработка адекватных методик исследования применительно к конкретному назначению с учетом таких факторов, как характер и продолжительность контакта полимерного изделия с организмом человека. Токсические эффекты новых ПМ на здоровье человека в процессе их эксплуатации, а также вопросы гигиенического нормирования ПМ в биосредах и объектах окружающей среды требуют дальнейшего изучения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шефтель В.О. Токсикология полимерных материалов / В.О. Шефтель, Н.Е. Дышиневиц, Р.В. Сова — Киев: "Здоровье", 1988. — 211 с.
2. Шерстнев П.П. Полимеры в медицинской технике / П.П. Шерстнев — М.: "Медицина", 1980. — 365 с.
3. Гигиеническая оценка медицинских полимерных материалов и изделий различного назначения — М., 1986.
4. Лаппо В.Г. Токсиколого-гигиенический контроль полимеров и изделий медицинского назначения / В.Г. Лаппо, В.И. Ланина, Н.А. Тимохина // Журнал всеоюзного химического общества им. Д.И. Менделеева — 1989. — т. XXX. — С. 461-464.
5. Сборник руководящих методических материалов по токсиколого-гигиеническим исследованиям полимерных материалов и изделий на их основе медицинского назначения — М., 1987. — 102 с.
6. Методические указания по санитарно-гигиенической оценке резиновых и гигиенических изделий медицинского назначения // J. Occup. Med. — 1988. — v. 30. — P. 438 — 440.
7. ISO 1135-4 Международный стандарт. Оборудование переливания для медицинского использования, 2004.
8. Wagoner J.K. Toxicity of vinyl chloride and polyvinyl chloride / J.K. Wagoner // Environ. Health Perspectives. — 1983. — v. 52. — P. 61 — 66
9. Waxweiler R.J. An epidemiologic investigation of an excess lung cancer risk in a synthetic chemicals plant / R.J. Waxweiler, A.N. Smith, H.A. Tyroler // Mater. International Congress on Occupational Health, Dubrovnik, Yugoslavia, 1978. — P. 62-66.
10. Восканян П.С. Применение поливинилацетатных пластиков в медицине / П.С. Восканян // Пластические массы. — 2007. — № 6. — С. 3-6.
11. Гордиенко В.П. Структура и физико-механические свойства линейного полиэтилена, содержащего смесь ZnO-ZnS, при УФ-облучении / В.П. Гордиенко, Сальников // Пластические массы. — 2007. — № 6. — С. 6 — 9.
12. Чухланов В.Ю. Новые полимерные связующие на основе олигопипериленистирола и алкоксиманов / В.Ю. Чухланов, Н.А. Кольшева // Пластические массы. — 2007. — № 6. — С. 15 — 16.
13. Ольхов А.А. Диффузионные свойства новых биомедицинских материалов на основе полигидроксibuтирата и целлюлозы / А.А. Ольхов, А.Л. Иорданский, Р.Ю. Косенко, Д.В. Савельева // Пластические массы. — 2008. — № 11. — С. 44 — 48.
14. Платэ Н.А. Физиологически активные полимеры / Н.А. Платэ — М.: Химия, 1986.
15. Фельдштейн М.М. A structureproperty relationship and quantitative approach to the development of universal transdermal drug delivery system / М.М. Фельдштейн, Н.А. Платэ // In "Nuclear, Biological and Chemical Risks" Kluwer Academic Publ. Dordrecht-Boston-London. — vol. 25. — 1999. — P. 441 — 458.
16. Канюков В.Н. Материалы для современной медицины / В.Н. Канюков, А.Д. Стрекаловская, В.И. Килькинов, Н.В. Базаров — Оренбург: ГОУ ОГУ, 2004.
17. Панкова Ю.Н. Новые композиционные материалы на основе поли (3-гидроксibuтирата) для контролируемого высвобождения лекарственных веществ / Ю.Н. Панкова // Автореф. дисс. на соискание ученой степени кандидата химических наук — М.: МИТХТ, 2007.
18. Элленхорн М.Дж. Медицинская токсикология / М.Дж. Элленхорн М.Дж. — М.: "Медицина", 2003. — т. 2. — С. 737 — 756.
19. Scolnick B. Systemic reaction to methylmethacrylate in an operating room nurse / B. Scolnick, J. Collins // J. Occupational Health — 1986. — v. 28. — P. 196 — 198. Collins
20. Crout D.H.G. Methylmethacrylate metabolism in men. The hydrolysis of methylmethacrylate to methacrylic acid during total hip replacement / D.H.G. Crout, J.A. Corkill, M.L. Jones // Clin. Orthop. — 1978. — v. 141. — P. 90 — 95.
21. Donaghy M. Generalized peripheral neuropathy in a dental technician exposed to methyl methacrylate monomer / M. Donaghy, G. Rushworth // Neurology — 1991. — v. 41. — P. 1112 — 1116.
22. Kechijian P. Dangers of acrylic fingernails / P. Kechijian // JAMA — 1990. — v. 236. — P. 458 — 460.
23. Fisher A.A. Permanent loss of fingernails due to allergic reaction to an acrylic nail preparation. A sixteen-year follow-up study / A.A. Fisher // Cutis — 1989. — v. 43. — P. 404 — 405.
24. Hecht A. Artificial fingernails: apply with caution / A. Hecht // FDA Consumer — 1988. — v. 22. — P. 18 — 21.
25. Brune E. Levels of methylmethacrylate, formaldehyde and asbestos in dental workroom air / E. Brune, H. Beltesbrenke // Scand. J. Dent Res. — 1998. — v. 89. — P. 113 — 116.
26. Guidelines for Protecting the Safety and Health of Health Care Workers. 5.1.9. Methyl Methacrylate. Centers for Disease Control. US Department of Health and Human Services. September, 1988 — P.P. 5-30-5-31. DHHS (NIOSH) Publication № 88 — 119.
27. McLaughlin R.E. Pulmonary toxicity of methyl methacrylate vapors: an environmental study / R.E. McLaughlin, J.A. Barkalow, M.S. Allen // Environ. Health — 1979. — v. 34. — P. 336 — 338.
28. Kim K.C. Hypotension associated with methyl methacrylate in total hip arthroplasty / K.C. Kim, M.A. Ritter // Clin. Orthop. — 1972. — v. 88. — P. 154 — 160.
29. Rijke A.M. On the fate of methyl methacrylate in blood / A.M. Rijke, R.A. Jonson // J. Biomed. Mater. Res. — 1977. — v. 11. — P. 211 — 221.
30. Raganieni R. Percutaneous absorption of methyl methacrylate by dental technicians / R. Raganieni, P. Pfaffli, H. Savolainen // Br. J. Ind. Med. — 1989. — v. 46. — P. 356 — 357.
31. McDonald A.D. Spontaneous abortion in women employed in plastics manufacture / A.D. McDonald, J. Lavoie, R. Cote // Am. J. Ind. Med. — 1988. — v. 14. — P. 9 — 14.
32. Kassis W. Contact dermatitis to methyl methacrylate / W. Kassis, P. Videl, E. Darre // Contact Dermatitis — 1984. — v. 11. — P. 26 — 28.
33. Fisher A.A. Reactions to acrylic bone cement in orthopedic surgeons and patients / A.A. Fisher // Cutis. — 1986. — v. 32 (6). — P. 425 — 426.
34. Rajaniemi R. Subjective symptoms among dental technicians exposed to the monomer methyl methacrylate / R. Rajaniemi, S. Tola // Scand. J. Work Environ. Health — 1985. — v. 11. — P. 281 — 286.
35. Learned D.W. Lethal progression of heart block after prosthesis cementing with methylmethacrylate / D.W. Learned, C.B. Hantler // Anesthesiology — 1992. — v. 77. — P. 1044 — 1046.
36. Rajaniemi R. Clinical evaluation of occupational toxicity of methyl methacrylate monomer in dental technicians / R. Rajaniemi // J. Soc. Occup. Med. — 1986. — v. 36. — P. 56 — 59.
37. Seppalainen A.M. Local neurotoxicity of methyl methacrylate among dental technicians / A.M. Seppalainen // Am J. Ind. Med. — 1984. — v. 5. — P. 471 — 477.
38. Innes D.L. Central nervous system effects of methyl methacrylate vapor / D.L. Innes, M.F. Tausy // Neurotoxicology — 1981. — v. 2. — P. 515 — 522.
39. Cant A.J. Plastic material from a syringe causing fatal bowel necrosis in a neonate / A.J. Cant, W. Lenney, N. Kirkham // Br. Med. J. — 1988. — v. 296. — P. 968 — 969.
40. Kepes E.R. Intraoperative death, associated with acrylic bone cement. Report of two cases / E.R. Kepes, P.S. Underwood // JAMA — 1972. — v. 22. — P. 576 — 577.
41. Walcer A.M. Mortality from cancer of the colon or rectum



- among workers exposed to ethyl acrylate and methyl acrylate / A.M. Walcer, A.J. Cohen, J.E. Loughlin, K.J. Rothman // *Scand. J. Work Environ. Health* — 1991. — v. 17. — P. 7 — 10.
42. Collins J.J. Mortality patterns among men exposed to methyl methacrylate / J.J. Collins, L.C. Page // *J. Occup. Med.* — 1989. — v. 31. — P. 41 — 46.
  43. Diamond J.P. Temporary tarsorrhaphy with cyanoacrylate adhesive for seventh-new palsy / J.P. Diamond // *lancet* — 1990. — v. 335. — P. 1039 — 1042.
  44. Watson D.P. Use of cyanoacrylate tissue adhesive for closing facial lacerations in children / D.P. Watson // *Br. Med. J.* — 1989. — v. 299. — P. 1014 — 1016.
  45. Nacazawa T. Occupational asthma due to alkyl cyanoacrylate / T. Nacazawa // *J. Occup. Med.* — 1990. — v. 32. — P. 709 — 710.
  46. Andrews L.S. Review of the toxicity of multifunctional acrylates / L.S. Andrews, J.J. Clary // *J. Toxicol Environ. Health* — 1986. — v. 19. — P. 149 — 164.
  47. Hiatt P. Toxic Information Center Case Rounds. Tox Info Center. San Francisco General Hospital Medical Center, 1990, January 16.
  48. Shusterman D.J. Polymer fume fever and other fluorocarbon pyrolysis-related syndromes. De nova toxicants: combustion toxicology mixing incompatibilities and environmental activation of toxic agents / State of the Art Reviews — 1993. — v. 8. — P. 415 — 429.
  49. Dougherty J. Polypropylene and colorectal adenomas: searching for prevalence / J. Dougherty // *J. Occup. Med.* — 1990. — v. 32. — P. 1141 — 1142.
  50. Leggat P.A. Toxicity of methyl methacrylate in dentistry / P.A. Leggat, U. Kedjarune // *Int. Dent. J.* — 2003. — v. 53 (3). — P. 126 — 31.
  51. Cloft H.J. Exposure of medical personnel to methyl methacrylate vapor during percutaneous vertebroplasty / H.J. Cloft, D.N. Easton // *Am. J. Neuroradiol* — 1999. — v. 20. — P. 352 — 353.
  52. European Chemicals Bureau: European Union Risk Assessment Report — 2002 — v. 22: Methyl methacrylate. Institute for Health and Consumer Protection. European Communities.
  53. US EPA Toxicological review of methyl methacrylate in support of summary information on the integrated Risk information System. Washington. DC. US Environmental Protection Agency.
  54. Methyl methacrylate (MMA) in Cosmetic Nail Preparations. Existing Chemicals Information Sheet. Australian Government Department of Health and Ageing. September 2009.
  55. Shelley E.D. Chronic dermatitis-simulating smallplaque parapsoriasis due to cyanoacrylate adhesive used on fingernails // E.D. Shelley, W.B. Shelley // *JAMA* — 1984. — v. 252. — P. 2455 — 2456.
  56. Blais P. Cyanoacrylate in medicine / P. Blais, R.W. Campbell // *Can. Med. Assoc. J.* — 1982. — v. 126. — P. 227 — 228.
  57. Oberdorster G. Nanotoxicology: An emerging discipline volving from studies of ultrafine particles / G. Oberdorster, E. Oberdorster, J. Oberdorster // *Environ. Health Perspec.* — 2005. — v. 113. — P. 823 — 830.
  58. Acquavella J.F. Evaluation of excess colorectal cancer incidence among workers involved in the manufacture of polypropylene / J.F. Acquavella, T.S. Douglass, S.C. Phillips // *J. Occup. Med.* — 1988. — v. 30. — P. 438 — 440.
  59. Acquavella J.F. Assessment of colorectal cancer screening outcomes among workers involved in polypropylene manufacture / T.S. Douglass, S. Vernon // *J. Occup. Med.* — 1989. — v. 31. — P. 785 — 791.
  60. Гожая Л.Д. Аллергические заболевания в ортопедической стоматологии / Л.Д. Гожая — М., 1988. — 190 с.
  61. Masami S. A case of polymer fume fever with interstitial pneumonia caused by inhalation of polytetrafluoroethylene / S. Masami, M. Eiichi, S. Yuichiro // *Japanese Journal of Toxicology* — 2006. — 19 (3). — P. 279 — 282.
  62. Brown D.M. Sizedependent proinflammatory effects of ultrafine polystyrene particles: a role for surface area and oxidative stress in the enhanced activity of ultrafines // D.M. Brown, M.R. Wilson, W. Macnee // *Toxicology and Applied Pharmacology* — 2001. — 175 (3). — P. 191 — 199.
  63. Illum L. The organ distribution and circulation time of intravenously injected colloidal carriers sterically stabilized with a block copolymer-poloxamine 908 / L. Illum, S.S. Davis, R.H. Muller, E. Mak // *Life Sci.* — 1987. — v. 40. — P. 367.
  64. Dutta D. Toxicological investigation of surface engineered fifth generation polypropyleneimine dendrimers in vivo / D. Dutta, M. Garg, V. Dubey // *Nanotoxicology* — 2008. — 2 (2). — P. 62 — 70.
  65. Discher B.M. Phase separation of pulmonary surfactant phospholipids at the air-water interface: Composition and structure / B.M. Discher, W.R. Schief, V. Vogel, S. Hall // *Biophys. J.* — 1999. — v. 77. — P. 2051.
  66. Jensen M.E. Percutaneous polymethylmethacrylate vertebroplasty in the treatment of osteoporotic vertebral body compression fracture / M.E. Jensen, A.J. Evans, J.M. Mathis // *Am. J. Neuroradiol.* — 1997. — v. 18. — P. 1897 — 1904.
  67. American conference of Governmental Industrial Hygienists. Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents. Cincinnati, OH: ACGIH Worldwide, 1996, 112.
  68. Kreuter J. Distribution and elimination of poly (methyl-2-C-14-methacrylate) nanoparticle radioactivity after injection in rats and mice / J. Kreuter, U. Tauber, V. Illi // *J. Pharm. Sci.* — 1999. — v. 68. — P. 1443.
  69. Dahl O.E. Intrapulmonary thrombin generation and its relation to monomethylmethacrylate plasma levels during hip arthroplasty / O.E. Dahl, H. Johnsen, P. Kierulf // *Acta Anesthesiol. Scand.* — 1992. — v. 36. — P. 331 — 335.
  70. Kessler M.J. Accidental methyl methacrylate inhalation toxicity in a rhesus monkey (*Macaca mulatta*) / M.J. Kessler, J.L. Kupper, R.J. Brown // *Lab Animal Sci.* — 1987. — v. 27. — P. 388 — 390.
  71. Raje R.R. Methyl methacrylate: Tissue distribution and pulmonary damage in rats following acute inhalation / R.R. Raje, S. Ahmad, S.H. Weisbroth // *Res. Comm. Chem. Path. Pharm.* — 1985. — v. 50. — P. 151 — 154.
  72. Tansy M.F. The effects of methyl methacrylate vapor on gastric motor function / M.F. Tansy, S. Benhayem, S. Probst // *J. Am Dent Assoc.* — 1984. — v. 89. — P. 372 — 376.
  73. Wheeler R.H. Hazard of methyl methacrylate to operating room personnel / R.H. Wheeler // *JAMA* — 1986. — v. 255. — P. 2652 — 2656.
  74. Marez T. Bronchial symptoms and respiratory function in workers exposed to methyl methacrylate / T. Marez, J.L. Edme, C. Boulenguez // *Br. J. Indust. Med.* — 1993. — v. 50. — P. 894 — 897.
  75. Chan P.C. Two-year inhalation carcinogenesis studies of methyl methacrylate in rats and mice: inflammation and degeneration of nasal endothelium / P.C. Chan, S.L. Eustis, J.E. Huff // *Toxicology* — 1988. — 52. — P. 237 — 252.
  76. Gu H. Topical permeation enhancers efficiently deliver polymer micro and nanoparticles to epidermal Langerhans' cells / H. Gu, K. Roy // *J. Drug Deliv. Sci Technol* — 2004. — 14. — P. 265 — 270.
  77. Lozewicz S. Occupational asthma due to methyl methacrylate and cyanoacrylates / S. Lozewicz, A.G. Davison, A. Hopkirk // *Thorax* — 1985. — 40. — P. 836 — 839.
  78. Mainwaring G. Methyl methacrylate toxicity in rat nasal epithelium: studies of the mechanism of action and comparisons between species / G. Mainwaring, J.R. Foster, V. Lund // *Toxicology* — 2001. — v. 158 (3). — P. 109 — 118.
  79. Bruck S.D. Interactions of synthetic and natural surface with blood in the physiological environment / S.D. Bruck // *J. Biomed. Mater. Res.* — 1977. — v. 8. — P. 1 — 22.
  80. Holmes D.R. Stent Thrombosis / D.S. Holmes, D.L. Kereiakes, S. Garg // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — v. 56 (17). — P. 1357 — 1365.
  81. Cook S. Correlation of intravascular ultrasound findings with histopathological analysis of thrombus aspirates in patients with

- very late drug-eluting stent thrombosis / S. Cook, E. Ladich, G. Nakazawa // *Circulation* — 2009. — v. 120. — P. 391 — 399.
82. Wenaweser P. Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice / P. Wenaweser, J. Daemen, M. Zwahlen // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — v. 52. — P. 1134 — 1140.
  83. Van Werkum J.W. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent thrombosis registry / J.W. Van Werkum, A.A. Heestermans, A.C. Zomer // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — v. 53. — P. 1399 — 1409.
  84. Rutchik J.S. Toxic Neuropathy / J.S. Rutchik, T.S. Ramachandran // <http://emedicine.medscape.com/article/1175276-overview>, Sep.26.2011.
  85. Feldman R.G. Occupational and Environmental Neurotoxicology. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999.
  86. Gross J.A. Ethylene oxide neurotoxicity: report of four cases and review of the literature / J.A. Gross, M.L. Haas, T.R. Swift // *Neurology* — 1979. — v. 29 (7). — P. 978 — 983.
  87. Fukushima T. Chronic ethylene oxide poisoning in a factory manufacturing medical appliances / T. Fukushima, K. Abe, A. Nakawaga // *J. Soc. Occup. Med.* — 1986. — v. 36 (4). — P. 118 — 123.
  88. Herruzo Perez A. Sensitive painful polyneuropathy probably caused by poisoning by perchloroethylene / Perez A. Herruzo, F. Linares del Rio // *Rew. Exp. Anesthesiol Reanim.* — 1989. — v. 36 (3). — P. 180 — 183.
  89. Feldman R.G. Neurotoxic effects of trichloroethylene / R.G. Feldman // *The Vulnerable Brain and Environmental Risks.* — 1994. — v. 3. — P. 62 — 66.
  90. Ohniski A. Polyneuropathy due to ethylene oxide, propylene oxide, and butylene oxide / A. Ohniski // *Environ. Res.* — 1993. — v. 60 (2). — P. 242 — 247.
  91. Deschamps D. Persistent asthma and neuropathy after accidental exposure to ethylene oxide / D. Deschamps, N. Rosenberg, P. Soler // *Br. Med. J.* — 1989. — v. 299. — P. 1014 — 1016.
  92. Gomes dos Santos A.L. Sustained release of nanosized complexes of polyethylenimine and anti-TGF- $\beta$ 2 oligonucleotide improves the outcome of glaucoma surgery / A.L. Gomes dos Santos, A. Bochot, A. Doyle, N. Tsapis // *Journal of controlled Release* — 2006. — 112 (3). — P. 369 — 381.
  93. Arnaud A. Polyvinyl chloride pneumoconiosis / A. Arnaud, P. Pomier de Santi // *Thorax* — 1978. — 33. — P. 19 — 25.
  94. Mastrangelo G. Lung cancer risk in workers exposed to polyvinyl chloride dust: a nested case-referent study / G. Mastrangelo, U. Fedeli, E. Fadda, G. Milan // *Occup. Environ. Med.* — 2003. — 60. — P. 423 — 428.
  95. Mastrangelo G. Lung cancer risk in the vinyl chloride industry / G. Mastrangelo // *Cancer Causes and Control* — 2005. — 16. — P. 189 — 190.
  96. Scelo G. Occupational exposure to vinyl chloride, acrylonitrile and styrene and lung cancer risk / G. Scelo, V. Costantinescu, I. Csiki // *Cancer Causes and Control* — 2004. — 15. — P. 445 — 452.
  97. Hsieh H. Mortality from liver cancer and leukemia among polyvinyl chloride workers in Taiwan: an updated study / H. Hsieh, P.C. Chen, R.H. Wong // *Occup. Environ. Med.* — 2011. — 68. — P. 120 — 125.
  98. International Agency for Research on Cancer IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Supplement 77. Overall evaluation of carcinogenicity: an updating of IARC monographs. Volumes 1 to 42. Lyon: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 1987. — P. 373 — 376.

Надійшла до редакції 30.12.2011 р.