

УДК 661.8:502.7:615.9

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ РИСК ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ФТАЛАТНЫХ ПЛАСТИФИКАТОРОВ ПОЛИВИНИЛХЛОРИДА (современные аспекты)

Г.М. Балан, проф., Т.Ф. Харченко, к.мед.н., В.Н. Левицкая, к.биол.н. С.С. Ісаева, к.хим.н., О.А. Харченко, Н.Н. Бубало, Л.И. Повякель к.биол.н.

ГП "Научный токсикологический центр имени Л.И. Медведя МЗ Украины, г. Киев

РЕЗЮМЕ. В роботі узагальнені дані вітчизняних та закордонних дослідників щодо потенціального ризику для здоров'я людини фталатних пластифікаторів полівинілхлориду.

Ключові слова: полівинілхлорид, фталатні пластифікатори, токсична дія, віддалені наслідки.

РЕЗЮМЕ. В работе обобщены данные отечественных и зарубежных исследователей о потенциальном риске для здоровья фталатных пластификаторов поливинилхлорида.

Ключевые слова: поливинилхлорид, фталатные пластификаторы, токсическое действие, отдаленные последствия

SUMMARY. The article summarizes the data of the domestic and foreign researchers on the potential health risks of phthalate plasticizers for PVC.

Key words: PVC, phthalate plasticizers, toxicity, long-term effects.

П оливинилхлорид (ПВХ) является одним из самых широко используемых полимерных материалов для производства различных строительных изделий и товаров народного потребления, в том числе изделий медицинского назначения. Для придания изделиям из ПВХ эластичности и гибкости при его производстве используются различные пластификаторы (сложные эфиры фталевой, себаценовой, адепиновой кислот в количестве 5-50% от массы ПВХ), но наиболее часто используются фталатные пластификаторы (ФП) — производные ортофталевой кислоты, вещества с низким молекулярным весом, не образующие прочных ковалентных связей с молекулами ПВХ, но обеспечивающие его эластичность и гибкость. Отсутствие прочных связей с молекулами ПВХ обуславливает миграцию ФП из изделий в процессе их эксплуатации в воздух, воду и другие контактирующие среды [1,2,3,4,5]. Ежегодно в мире производится и используется в пластификации ПВХ более 10 миллионов тонн фталатов -диэфиров 1,2 — бензолдикарбоновой или изофталевой кислоты. Наиболее широко с этой целью используются ди-изонил фталаты (ДИНФ), ди-изодecil фталаты (ДИДФ), ди-этилгексил фталаты (ДЭГФ) и ди-октилфталаты (ДОФ). Ди-этилгексил фталаты (ДЭГФ) являются производными эфиров о-фталевой кислоты, наиболее часто используются в производстве ПВХ и составляют более 50% на рынке ФП [1,2,16]. Столь широкое применение связано с их хорошими пластифицирующими свойствами, относительной простотой изготовления и стоимостью. Фталаты (Ф) с высоким молекулярным весом, например ДЕГФ, ДИНФ,

ди-н-октил фталат (ДНОФ), в основном используются в производстве гибкого ПВХ, достигая в его составе 40 % [4,16]. Такой ПВХ используется в производстве товаров народного потребления, напольных и настенных покрытий, упаковок для пищевых продуктов (контейнеров, бутылей и т.д.), в производстве различных изделий медицинского назначения [1-4,16], а также при изготовлении шлангов для перелива и транспортировки молока, труб для хозяйственно-питьевого водопровода, детских игрушек из "мягкого" ПВХ и др. Низкомолекулярные Ф, например диэтилфталат (ДЭФ) и дибутилфталат (ДБФ) используются при изготовлении средств личной гигиены (духов, лосьонов и других косметических средств), в качестве растворителей и пластификаторов ацетата целлюлозы, в создании лаков и других покрытий, а также в качестве индикаторов сроков реализации ряда фармацевтических препаратов [16,17]. ПВХ-содержащий ДЭГФ обладает прочностью на разрыв от 10 до 25 МПа и свойством конечного удлинения от 200 до 450 %, что делает его наиболее подходящим для производства экономически эффективных гибких труб, листов и другой продукции, необходимой для многих приборов и изделий, нашедших широкое применение в медицине [16,17].

Начиная с 80-х годов стали появляться сообщения о миграции ФП в контактирующие среды и об их токсических эффектах [73-82]. Впервые R.J. Jaeger и R.J. Rubin [18] выявили миграцию ФП в полимерные контейнеры для хранения крови. Авторы провели детальные наблюдения за миграцией, локализацией и метаболизмом ФП, попадающих из полимерных

контейнеров и трубок в кровь [19, 20]. Их выводы о побочных токсичных эффектах подтвердил ряд авторов в экспериментах *in vivo* с проведением гистологических исследований и *in vitro* [21-23], свидетельствующих об их потенциальном риске для здоровья [1,2,3,23], особенно для беременных женщин и детей [23-25, 83-86].

Особо негативное воздействие на здоровье человека и окружающую среду связывают с ДЭГФ, который чаще всего применяется при пластификации ПВХ и используется для производства изделий медицинского назначения [9,15,16,18], в частности для изготовления контейнеров для хранения донорской крови, зондов, трансфузионных систем, различных трубок, катетеров, плёнок, контейнеров для медикаментов, а также перчаток, ортодонтических фиксаторов, венозных и артериальных канюль и др. [15,16]. Эти средства медицинского назначения используются как краткосрочно, так и более продолжительное время (проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации, гемодиализа, гемосорбции, при длительном использовании катетеров, эндотрахеальных, трахеостомных и дренажных трубок, назогастральных зондов для питания и т.д.) [16]. Из полимерных материалов фталаты разными путями попадают в организмы человека и окружающую среду. Одни из них мигрируют из средств по уходу за пациентом, другие мигрируя из полимерных материалов для покрытий полов, стен, медицинского оборудования, кондиционеров, увлажнителей воздуха, вентиляторов, светильников, некоторых матрацев, а также из упаковочных контейнеров, бутылей, пузырьков и т.д. [9,15,16]. По несколько часов в день в течение многих лет используются перчатки, содержащие ДЭГФ. В течение нескольких месяцев, а нередко и лет у детей, как правило от 7 до 14 лет, используются ортодонтические фиксаторы для нормализации прикуса, содержащие ДЭГФ [16]. Авторы отмечают, что метилметакрилатные ортопедические фиксаторы содержат 6-8 % ФП. Кроме того, на сегодняшний день нет альтернативы для изготовления контейнеров для хранения крови и трубок для переливания крови. Только ПВХ, содержащий ДЭГФ, обеспечивает более высокий уровень проницаемости для кислорода, позволяет сохранять стабильное состояние форменных элементов крови [16-18].

Широкое использование фталатов в различных отраслях промышленности и в быту, особенно ДЭГФ, обуславливает их частое профессиональное и непрофессиональное воздействие на человека вследствие их миграции из ПВХ-содержащих материалов и изделий. Воз-

можность миграции фталатов из ПВХ-материалов подтверждает их обнаружение в воздухе производственных и жилых помещений, в атмосферном воздухе, в воде, в пищевых продуктах, напитках, медикаментах и в других контактирующих средах, в том числе биосредах человека [1-3, 9, 16]. Более 20 лет обсуждаются данные о миграции ФП из ПВХ-содержащих изделий в процессе их старения в контактирующие среды, но их потенциальный риск для здоровья работающих и населения изучен недостаточно.

Особое внимание исследователей уделяется изучению процессов миграции ФП из изделий медицинского и бытового назначения [4-6,9].

Изучено попадание в организм фталатов из пищевых продуктов, консервированных в пластмассовых банках [7]. С использованием газовой хроматографии, масс-спектрометрии и высокопроизводительной жидкостной хроматографии исследовали пищевые продукты, продающиеся в Мексике. Выявлено высокое содержание диоктилфталата в продуктах (в перце халапеньо — 9,55 и 0,66 мкг/кг соотв.). В содержимом бутылочек для детского питания и контейнеров для СВЧ-обработки продуктов обнаружены диоктилфталат и дибутилфталат [7].

Исследовано содержание фталатов в 24 детских игрушках и предметах ухода за детьми, приобретённых на рынках Индии. Во всех товарах обнаружено несколько фталатов. ДЭГФ выявлен в 96 % товаров, ди-изо-децилфталат и ди-изо-нонилфталат — в 42 % (концентрации от 0,1 % до 16,2 %). В сравнении с твёрдыми игрушками наибольшие концентрации фталатов наблюдали в мягких игрушках [8]. В ряде стран использование ДЭГФ в полимерном сырье для игрушек запрещено [8,9,17].

Многие исследователи показали наличие фталатов в воздухе и домашней пыли жилых помещений [2,3,9,17]. Проведение сравнительной оценки воздействия на человека фталатных эфиров из домашней пыли в Китае и в США путём исследования их концентраций и профилей в 75 пробах домашней пыли из Китая и 33 проб из США показало, что в Китае концентрации ди-этилфталата, ди-н-гексилфталата и бензилбутилфталата были в 5-10 раз выше, чем в США, а концентрация ди-изобутилфталата — в 5 раз ниже [26]. Установлено, что основным путём поступления в организм бис (2-этилгексил) фталата является пищевой (особенно в Китае), а ди-этилфталата — дермальный. Проведено также прогнозирование воздействия на жильцов фталатного пластификатора, освобождающегося из винилового напольного покрытия оценкой чувствительности, изменчивости и значения определения метаболитов в моче для биомониторинга [27].

С использованием данных о нахождении ди-(2-этилгексил) фталата, освобождающегося из напольных виниловых покрытий в жилых помещениях, в воздухе и бытовой пыли разработана вероятностная модель, характеризующая поступление фталатов в организм жильцов с вдыхаемым воздухом, путём всасывания кожей и попадания внутрь с пылью. Учтена возможность попадания в организм жильцов, наряду с ди-(2-этилгексил) фталатом также и бензилбутилфталата и дибутилфталата. Показано, что повышенный уровень метаболитов фталатов в моче коррелирует с частотой респираторной патологии среди жильцов, особенно среди детей. Предлагается использовать динамические определения метаболитов фталатов в моче для биомониторинга.

Ряд других исследователей также рекомендует изучать содержание фталатных метаболитов в моче для биомониторинга населения и работающих. Так, изучена распространённость фталатных метаболитов в моче у жителей нескольких стран Азии [10]. Исследовали содержание 14 фталатных метаболитов в моче жителей Китая, Индии, Японии, Кореи, Кувейта, Малайзии и Вьетнама. Метаболиты обнаружены во всех пробах мочи, что свидетельствует о широком распространении фталатов в этих странах. Самая высокая средняя суммарная концентрация фталатов обнаружена в Кувейте (1050 нг/мл). Затем в порядке убывания следовали Индия (389 нг/мл), Китай (234 нг/мл), Вьетнам (133 нг/мл). Среди метаболитов доминировали монометилфталат, моноэтилфталат, моно(2-изобутил) фталат, моно-н-бутилфталат и ди-(2-этилгексил) фталат. В Кувейте содержание ди(2-этилгексил) фталата превышало максимально допустимый уровень, рекомендованный Агентством защиты окружающей среды США в 60 % случаев. Изучение уровня фталатных метаболитов в моче 183 городских жителей Китая показало, что их концентрации варьировали от 18,6 до 3160 нг / мл и составляли в среднем 331 нг / мл [70]. Основными фталатными метаболитами, обнаруженными в моче, были моно-н-бутилфталат и моно-2-изобутилфталат (сложные моноэфиры). Установлено, что среднесуточное потребление дибутилфталата, диэтилфталата и ди-(2-этилгексил) фталата составило соответственно 12,2; 3,8 и 5 мкг / кг веса тела. Максимально допустимое среднесуточное употребление дибутилфталата, рекомендованное Европейским управлением безопасности питания (10 мкг / кг), было превышено в 39 % случаев.

Проведён биологический мониторинг воздействия дисульфида углерода (CS₂) и фталатов в современной резиновой промышленности [11]. По результатам обследования 101 ра-

ботника резиновой промышленности сделали вывод, что определение в пробах мочи 2-гиазомедин-4-карбоновой и фталевой кислот может быть использовано для биомониторинга профессионального воздействия CS₂ и Ф. На основании анализа метаболитов Ф в моче показано, что ежедневное попадание диметилфталата, диэтилфталата и ди-н-бутилфталата в организм человека с продуктами питания и с вдыхаемым воздухом обуславливает ≈ 50 % их общего воздействия на организм [12]. Установлено, что фармакотерапия тоже может быть источником воздействия Ф на людей [43]. Описан случай обнаружения Ф в моче больного через 3 мес. от начала приёма таблеток мезаламина для лечения язвенного колита, содержащих в составе энтерального покрытия дибутилфталат. Обнаружено, что содержание в моче метаболита метадибутилфталата составляло 6,18 мкг / г креатинина, что на 2 порядка превышало допустимую величину.

Изучена связь между основанной на биомаркерах оценкой воздействия Ф и демографическими факторами в референтной популяции людей [15]. В рамках Национальной программы по оценке здоровья и питания изучали экскрецию с мочой 7 моноэфиров Ф, отражающих нагрузку диэфирами у 289 человек обоего пола в возрасте в среднем 37,4 года и сопоставили её с демографическими показателями. Обнаружено, что у людей с высшим образованием нагрузка ди-н-бутилфталатом была более значительной, чем у людей с менее высоким уровнем образования. Наиболее высокий уровень нагрузки н-бутилбензилфталатом был у людей с ежемесячным семейным доходом менее 1500 долларов США. У этих людей, а также у городских жителей обнаружена повышенная нагрузка Ф, особенно ди-(2-этилгексил) фталатом или октилфталатом.

Ряд исследований показали, что фталаты обнаруживаются не только в биосредах человека, но и в объектах окружающей среды, причём их уровни в речной и морской воде значительно варьируют [13,14]. При анализе образцов речной и морской воды с помощью газовой хроматографии обнаружено, что содержание диметил-, диэтил-, дибутил- и диэтилгексилфталатов в исследованных пробах значительно варьировало и составило 0,03-2306 мкг/л [14]. Проведено определение фталатных эфиров в воде, поверхностных отложениях и у рыб в бассейне рек в Нигерии методом пламенноионизационной газовой хроматографии [44]. Содержание диэтилфталата, дибутилфталата и диэтилгексилфталата у рыб из рода *Tilapia* составляло 320-810, 380-1080 и 40-150 мкг / кг; у рыб из рода *Chrysichthus* — 310-860, 400-1170 и 40-110 мкг / кг — соответ-

ственно. Обнаружено также присутствие диметилфталата в донных отложениях рек. Большинство исследователей приходят к выводу, что как на человека, так и на объекты окружающей среды (воздух, воду и почву) всегда действует несколько источников экспозиции ФП [9,14-16], оказывающих неблагоприятное влияние на здоровье населения, особенно беременных женщин и детей, так как ФП загрязняют воздух жилых и производственных помещений, воду, пищевые продукты, а нередко медикаменты и контактирующие с ПВХ-изделиями биосреды человека.

При изучении токсичности Ф на животных выявлено, что некоторые Ф индуцировали пороки развития органов репродуктивной системы, которые характеризовались пороками развития яичек, повышением частоты гипоспадии, крипторхизма, снижением аногенитального расстояния, атрофией семенных канальцев, уменьшением числа стволовых сперматогониальных клеток, ответственных за сперматогенез, гиперплазией клеток Лейдига [28,29,30,31,32,33]. Пороки развития наблюдались у крыс при дозированном воздействии ДЭГФ, ДИНФ, ДНОФ во время беременности или кормления грудью, что связывается с антиандрогенным эффектом Ф. Реже эти эффекты наблюдались при воздействии на крыс диэтилфталата (ДЭФ) и диметилфталата (ДМФ).

Показано, что Ф влияют на репродуктивную функцию и половое поведение самцов крыс Wistar [40]. Ди (2-этилгексил) фталат оценивался в дозах 20, 100 и 500 мг / кг. Установлено. Что данный Ф в дозе 500 мг/кг уменьшает абсолютную и относительную массу вентральной доли предстательной железы и семенных пузырьков, нарушает ежедневную продукцию спермы и количество сперматозоидов в эпидимисе. Большинство данных эффектов проявлялись как в пубертатном, так и во взрослом состоянии. Проведение оценки релевантности определения ингибированная Ф стероидогенеза для характеристики реакций *in vitro* в опытах на культуре семенников крыс MA-10 показало, что моноэтилгексилфталат в концентрации 1мкМ ингибирует продукцию клетками семенников тестостерона, стимулированную лютеонизирующим гормоном [41]. С использованием полимеразной цепной реакции в варианте обратной транскрипции обнаружено, что воздействие Ф сопровождалось снижением экспрессии генов, детерминирующих транспорт холестерина, а также синтез и метаболизм стероидов. Монобутилфталат и моно-н-октилфталат оказывали на стероидогенез воздействие, аналогичное моноэтилгексилфталату. Монометилфталат, моноэтилфталат и монобензилфталат практически не оказывали

на стероидогенез ингибиторного воздействия. При введении крысам с 12-го по 19-й дни беременности Ф в дозе 500 мг / кг ежедневно показано, что в семенниках эмбрионов монометилфталат и моноэтилфталат накапливались в 2-40 раз более интенсивно, чем активно влияющие на стероидогенез *in vitro* монобутилфталат и моноэтилгексилфталат. Считают, что обнаруженные различия в ингибиторном влиянии Ф на стероидогенез не обусловлены только эффектом их накопления в семенниках, а обусловлены и индивидуальными особенностями.

Выявлены дозозависимые токсические эффекты Ф в отношении размножения клеток извитых семенных канальцев и мужских зародышевых клеток в семенниках у плодов крыс после воздействия ди-(п-бутил) фталата [69]. Введение содержащегося в ряде косметических средств данного Ф беременным крысам в дозе не менее 50 мг / кг / дн обратимо угнетает размножение соматических клеток в семенниках у их плодов. Такое угнетение, а не усиленный апоптоз, служит механизмом нарушений развития плода. Авторы считают, что воздействии ди (п-бутил) фталата существенно для дисгенеза семенников. Обнаружено синергическое нарушение развития половых органов при воздействии смеси четырёх антиандрогенов, в том числе Ф. [42]. При воздействии обладающих свойствами антиандрогенов пластификатора ди (2-этилгексилфталата), фунгицидов винклозолина и прохлораза, а также фармакологического агента финастерида выявлен их синергизм в нарушении внешних половых признаков у развивающихся крыс. Отмечено уменьшение аногенитального расстояния, сокращение числа сосков и массы половых органов. При комбинированном воздействии этих агентов в дозах, не влияющих на развитие сосков, отмечено сокращение аногенитального расстояния.

Показана возможность использования культуры эмбриона крысы после имплантации для оценки потенциала эмбриотоксичности в пределах химической группы и для идентификации токсичных метаболитов [45]. В опытах на культуре эмбриона крысы проведена оценка эмбриотоксичности серии Ф и их метаболитов. Показано, что токсичность ряда монофталатов *in vitro* совпадала с токсичностью соответствующих им дифталатов *in vivo*. Токсичность метаболитов моноэтилгексилфталата *in vivo* по сравнению с ним была снижена. Полученные данные подтверждают представления о том, что эмбриотоксичность моноэтилгексилфталата *in vitro* коррелирует с эмбриотоксичностью диэтилгексилфталата *in vivo*. В эксперименте на личинках морской креветки показано, что эмбриотоксичность фталатного эфи-

ра связана с бутирилхолинэстеразой и данный фермент является мишенью его эмбриотоксичности [46], хотя данный факт пока не подтверждён другими исследователями.

В ряде исследований доказано токсическое влияние Ф на репродуктивную систему и человека. Оценка воздействия Ф у беременных женщин при повторных анализах воздуха и мочи при обследовании 246 женщин на протяжении 3-го триместра беременности выявила присутствие в 100 % случаев метаболитов фталатов — моноэтилфталата, моно-н-бутилфталата, монобензилфталата, моноизобутилфталата и монодиэтилфталата [47]. Присутствие в моче моно-2-этилгексилфталата и моно-3-карбокситрибутилфталата обнаружено в 85 % и в 89 % случаев соотв. В наибольшем количестве в моче присутствовал моноэтилфталат, концентрация которого в среднем составила ≈ 150 нг/мл. Присутствие в моче новорожденных моно-2-этилгексил, монобензилфталата и моно-2-этил-5-карбокситрибутилфталата выявлено в 42, 89, 100 % случаев, выявлена корреляция между содержанием бутилбензилфталата, диизобутилфталата и диэтилфталата в моче и в воздухе жилых помещений. [47].

Проведение оценки воздействия Ф у беременных женщин показало, что метаболиты Ф определяются у женщин в каждом из триместров беременности [48]. Все 9 метаболитов обнаружили в 40 % анализов, моно-н-бутилфталата моно (2-этил — 5- карбокситрибутил) фталат, моноэтилфталат и диэтилфталат — в 90 случаев. Авторы обнаружили взаимосвязь между уровнем Ф в моче с нарушением течения беременности и с преждевременными родами. Выдвинута гипотеза, что Ф играют роль в стимулировании внутриутробного воспалительного процесса и являются фактором риска преждевременных родов.

При анализе проб мочи 33 лактирующих женщин в северной Каролине методом ВЭЖХ/ тандемной спектрометрии через 2-7 нед. после родов показано, что суммарное содержание метаболитов Ф составляло ≈ 900 мкг/л, а через 3-4 мес. снижалось до 100 мкг/л в среднем [49]. При анализе сыворотки в наибольшем количестве обнаружен моно (2-этил-5-карбокситрибутил)фталат, концентрация которого через 2-7 нед. и 3-4 мес. составляла 2 и 2,3 мкг/л в среднем соотв. Через 2-7 нед. после родов в слюне выявлено присутствие моно (2-карбокситрибутил) фталата в концентрации 2,2 и 2,3 мкг/л соотв. Концентрация окислительных метаболитов Ф в молоке оказалась незначительной и не превышала 0,4 мкг/л. Содержание в сыворотке глюкозы и триглицеридов натошак было наиболее высоким у женщин с повышенным содержанием

метаболитов Ф в моче и сыворотке. Содержание в моче метаболитов Ф у лактирующих женщин отражало контакт с ними и не коррелировало с их концентрацией в сыворотке, слюне и молоке [49]. Выявлено перинатальное воздействие Ф у женщин Нью-Йорка и Кракова [50]. У беременных женщин измеряли содержание Ф во вдыхаемом воздухе и содержание их метаболитов в моче. Установлено, что концентрации Ф в воздухе и моче достоверно коррелировали, что свидетельствует о существенном воздействии Ф на беременных [50].

Изучение воздействия Ф на беременных женщин и детей в Центральном Тайване показало, что содержание метаболитов Ф в моче коррелирует с частотой патологии беременности, родов и врождённых уродств у новорожденных [51]. На повышение частоты пороков развития у новорожденных влияет и профессиональный контакт беременных женщин с Ф, особенно в первом триместре беременности [9,17,52]. По результатам крупномасштабного опроса сделан вывод, что риск рождения ребёнка с гипоспадией повышен у женщин, подвергавшихся профессиональному воздействию Ф, а также пользовавшихся лаком для волос [52]. Установлено защитное действие употребления фталатных добавок в начале беременности. Вегетарианство не оказывалось связанным с риском гипоспадии. Показано, что воздействие Ф и повышенный уровень их метаболитов в моче влияют на снижение массы тела детей [9,53]. Другие авторы также подтверждают, что родительское профессиональное воздействие Ф повышает риск гипоспадии у детей [71]. В исследовании "случай-контроль" (1202 наблюдения гипоспадии) показано, что риск рождения ребёнка с гипоспадией повышен у женщин, профессионально контактирующих с Ф. Авторы относят Ф к эндокриноразрушающим химическим веществам с эстрогенными и антиандрогенными свойствами. Проведено пилотное исследование мочевых биомаркеров фитоэстрогенов и Ф у 90 девочек 6-8 лет [53]. В каждой из групп соединений самая высокая средняя концентрация зафиксирована у энтеролактона (298 мкг / л) и моноэтилфталата (83,2 мкг/л). Содержание моноэтилфталата было выше у девочек с индексом массы тела < 85, чем у остальных [53].

В эксперименте *in vitro* подтверждено, что Ф является классическим активатором эстрогенов, а их мишенью при этом является X-рецептор прегнана человека (hPXR) [54,56]. При изучении влияния ~ 50 эстрогенов и антиэстрогенов на X-рецептор прегнана человека (hPXR), стабильно экспрессированный в клетках HGPXR, показано, что среди классических активаторов эстрогенов наиболее эффективно

активировал hPXR бис (2-этилгексил) фталат, величина EC₅₀ которого составляла 2,5 мкМ [54]. Доказано влияние фталатсодержащих пластификаторов на функции рецепторов эстрогенов и тиреоидного гормона [56]. В опытах на культуре клеток гипофиза крыс GH3 показано, что фталатсодержащие пластификаторы тормозят стимулированную тироксином пролиферацию. Добавление бутилбензилфталата или дибутилфталата к клеткам вызывало активацию рецепторов эстрогенов, а ди (2-этилгексил) фталат антагонизировал с активирующим воздействием 17β-эстрадиола, при этом повышались как активность рецепторов эстрогенов, так и содержание 17β-эстрадиола в крови. Не исключено, что активация эстрогенов фталатными пластификаторами при их длительном воздействии на человека может способствовать нарушению гормонального профиля у женщин, а также поведенческие реакции у мужчин и оказывать потенциальный канцерогенный риск. При обследовании 295 человек выявлена взаимосвязь между уровнем метаболитов Ф в моче и уровнем в сыворотке крови ряда гормонов: фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ), тестостерона и ингибина В [67]. Более выраженная положительная корреляционная связь была между уровнем в моче монобутилфосфата и ингибином В в сыворотке крови и отрицательная связь — между уровнем моноэтилгексилфталата в моче и уровнем тестостерона в сыворотке крови. Авторам удалось также выявить определённую взаимосвязь между уровнем метаболитов Ф в моче и показателями качества спермы у 168 обследованных мужчин [68]. Выявлена взаимосвязь между уровнями в моче монобутилфталата и моноэтилгексилфталата с концентрацией и подвижностью сперматозоидов, но не выявлено взаимосвязи между уровнями Ф в моче и степенью повреждения ДНК сперматозоидов. Другие авторы выявили дозозависимое профессиональное воздействие Ф (монобутилфталата и монобензилфталата) на качество спермы у мужчин [37], характеризующееся снижением концентрации сперматозоидов, уменьшением их подвижности, а также наличием повреждений ДНК сперматозоидов и снижением уровня репродуктивных гормонов в крови. Проведение исследования суммарного содержания диэфиров фталатов в семенной жидкости у 53 мужчин (у 21 бесплодного мужчины) с низким качеством спермы и у 32 мужчин с нормальными показателями спермы показало [38], что концентрация Ф в семенной жидкости не коррелировала с объёмом эякулята, концентрацией сперматозоидов и их подвижностью, но зато выявлена положительная корреляция с процентом одноцепочной ДНК в сперматозоидах.

В Швеции проведено ретроспективное исследование взаимосвязи беременности у 397 женщин, мужья которых имели профессиональный контакт с ДЭГФ [39]. В результате исследований не было выявлено взаимосвязи между уровнем профессионального воздействия ДЭГФ у мужчин и течением беременности у их жён. Не было и убедительных доказательств влияния Ф на развитие рака яичек, однако отдельные авторы отмечают повышенную частоту развития данной патологии у мужчин с повышенным уровнем метаболитов Ф в моче [57,58]. Мы считаем, для подтверждения данного факта нужен более жёсткий контроль за экспозицией Ф и динамический мониторинг метаболитов Ф в моче. Исследования последних лет показали, что Ф не только влияют на течение беременности у женщин и частоту нарушений репродуктивной системы у потомства, но и повышают риск развития рака молочной железы. Проведено эпидемиологическое исследование большой группы женщин. Метаболиты Ф обнаружены в моче более 82 % женщин. У этих женщин прослежена частота развития рака молочной железы [88]. Выявлен повышенный риск развития рака молочной железы, особенно в перименопаузе, связанный с воздействием диэтилфталата [88]. Авторы считают, что для подтверждения канцерогенного риска должны быть продолжены эпидемиологические исследования и наблюдения над лицами с повышенным уровнем метаболитов Ф в моче, особенно диэтилфталата.

При воздействии Ф на беременных женщин пороки развития органов репродуктивной системы у детей связывают со снижением синтеза тестостерона у плода во время половой дифференцировки [9,34]. Установлено, что профессиональный контакт беременных женщин с Ф повышает риск развития эндокринных нарушений и частоту развития гипоспадии у их детей [9,35,71]. Доказана связь между повышенным содержанием в моче Ф у детей в возрасте от 6 месяцев до 8 лет и частотой преждевременного развития грудной железы (телархе) [9,36]. Наибольшие различия между исследуемой и контрольной группой были для ДЭГФ, где средняя концентрация составляла 450 и 70 нг/мл соответственно.

В ряде работ показано, что воздействие Ф на детей сопровождается не только различными эндокринными нарушениями, но и влияет на их физическое развитие. Выявлено, что Ф вызывает нарушение функции щитовидной железы, содержание инсулиноподобного фактора роста I, а также роста детей [59]. Авторы определяли у 845 детей 4–9 лет в моче концентрации 12 фталатных метаболитов, а в сыворотке — тиреотропного гормона, гормонов щито-

видной железы и инсулиноподобного фактора роста I (IGF-I). Установлена корреляционная связь между концентрациями Ф с уровнями гормонов щитовидной железы, инсулиноподобным фактором роста I, а также с ростом детей. Авторы пришли к выводу о негативном влиянии воздействия Ф на здоровье детей. Проведение опытов на клетках щитовидной железы в эксперименте показало, что н-бутилбензилфталат проявляет свойства антагонистов Т₃, нарушая клеточный метаморфоз [60]. Выявлена системная токсичность Ф с поражением эндокринной, иммунной и гепатобилиарной системы при длительном внутривенном воздействии Ф в эксперименте [61]. Системные нарушения с выраженным гепатотоксическим эффектом выявлены и при употреблении этилового спирта, загрязнённого Ф. Так, расследование этиологии эпидемии токсических гепатитов в Иркутской области показало, что острое отравление содержащими алкоголь жидкостями в 2004-2007 г. обусловлено появлением в этиловом спирте примеси фталатов и полигексаметиленгуанидинов [62,63]. Значительную роль в возникновении заболевания и его морфологической картине играло наличие предшествующей патологии печени. При анализе 360 случаев отравлений содержащими алкоголь жидкостями установлено, что отравление связано с метаболическими эффектами Ф и полигексаметиленгуанидинов, которые выявлены в повышенных концентрациях [63]. При этом основным клиническим проявлением было поражение печени с тяжёлым холестатическим синдромом и нефропатией с тубулоинтерстициальным компонентом.

Показано, что длительное воздействие Ф способствует развитию иммунопатологических сдвигов, учащает развитие некоторых аллергических заболеваний и аутоиммунной патологии [9,17,64,65]. Экспериментальные исследования показали, что длительное воздействие Ф повышает частоту развития красной волчанки у мышей [64]. Изучены токсико-аллергические эффекты диизонилфталата при atopическом дерматите *in vivo* и влияние на иммунные реакции *in vitro* [65]. Опыты поставлены на мышах NC/Nga, у которых вызывали atopический дерматит внутрикожным введением культуры *Dermatophagoides pteronyssinus*. Последующее введение пластификатора диизонилфталата в дозе 150 мг / кг в / б усиливало проявления дерматита. Эозинофильная инфильтрация кожи, дегрануляция тучных клеток и экспрессия лимфопоэтина стромы тимуса при введении Ф возрастала. В опытах на изолированных дендритических клетках костного мозга и спленocyтах показано, что Ф усиливал пролиферацию Т₁ клеток,

вызываемую введением *D. pteronyssinus*, и повышал продукцию интерлейкина-4. Считают, что эффект Ф обусловлен активацией дендритических клеток, связанной с увеличением продукции лимфопоэтина.

R.Hauser [9], изучив источники непрофессионального воздействия Ф на человека (средства личной гигиены, красители, инсектициды, средства бытовой химии, пластические материалы, применяемые в быту и др.) и воздействие на производстве, пришёл к выводу, что свидетельством миграции ФП являются обнаруживаемые в моче их метаболиты, уровень которых существенно увеличивается после рабочей смены и рабочей недели при профессиональном воздействии. Сопоставление показателей здоровья с уровнями метаболитов ФП в моче выявило учащение общесоматической патологии у лиц с более высоким уровнем метаболитов, а также учащение эндокринной патологии, особенно патологии щитовидной железы. Предложен интегрированный подход к оценке токсичности фталатных пластификаторов на основе нарушений метаболизма, электронного трансфера активных форм кислорода и сигнальной клеточной системы [66].

Таким образом, токсикологические и эпидемиологические исследования, проведённые за последние 10-15 лет, достаточно убедительно свидетельствуют о том, что ФП (эфир фталевой кислоты) и их метаболиты, в частности МВФ, МВзФ и МЭГФ, при длительном профессиональном и непрофессиональном воздействии вызывают токсические эффекты у экспериментальных животных и человека, поражая преимущественно репродуктивную и эндокринную системы, при этом их токсичность заметно зависит от их структуры. Репродуктивные нарушения у человека характеризуются укорочением сроков беременности, большей частотой преждевременных родов и пороков развития половой системы (гипоспадия, крипторхизмом, укорочением аногенитального расстояния у мальчиков и телархе у девочек, изменением количества и качества спермы у мужчин и нарушением менструального цикла у женщин). Имеются подтверждения более частого развития не только эндокринных и репродуктивных нарушений, но и роста аллергической, аутоиммунной и общесоматической патологии при длительном воздействии Ф. Выявлена связь между частотой развития респираторной патологии, в том числе и бронхиальной астмы, с повышенным содержанием Ф в воздухе и домашней пыли жилых помещений и с повышенным уровнем метаболитов Ф в моче больных. Динамическое исследование метаболитов Ф в моче работающих и населения предлагается исследовать в

качестве биомаркера экспозиции Ф и в качестве биомониторинга за состоянием здоровья, особенно беременных женщин и детей. Особую настороженность вызывают исследования, свидетельствующие о более частом развитии рака молочной железы у женщин и рака яичек у мужчин при длительной экспозиции Ф, особенно у лиц с повышенным уровнем фталатных метаболитов в моче и при профессиональном воздействии Ф. Исследования последних лет показали, что Ф при длительном воздействии у экспериментальных животных и человека вызывают не только ранее описанные репродуктивные нарушения, но и вызывают различные гормональные нарушения в организме с нарушением функции различных гормональных рецепторов, что позволяет отнести их к эндокринным дизрапторам. Отмечающийся при этом рост респираторной, аллергической, аутоиммунной, гепатобиллиарной патологии, свидетельствует об их системной токсичности.

Выявленные токсические эффекты Ф при длительном воздействии у экспериментальных животных и у человека с преимущественным поражением репродуктивной и эндокринной системы обуславливают необходимость поиска альтернативных пластификаторов ПВХ, особенно для производства изделий для длительного медицинского назначения (трубок и катетеров для недоношенных детей, полимерных изделий для гемодиализа, гемофильтрации) и др.

С учётом необходимости в гармонизации Украинского санитарного законодательства с зарубежными требованиями и стандартами качества полимерных материалов и изделий из них "медицинского" и "пищевого назначения", считаем целесообразным ускорить пересмотр и коррекцию величин ПДУ миграции различных фталатных пластификаторов из полимерных материалов. Ещё 5 лет назад В.М. Левицкая и соавторы данной статьи писали [72], что гигиенические регламенты фталатных пластификаторов поливинилхлоридных материалов, особенно используемых в пищевой и медицинской промышленности, должны быть пересмотрены. А на основании предварительных расчётов величина предельно допустимых уровней миграции диоктилфталатов из поливинилхлоридных материалов и изделий должна быть снижена с 0,1 до 0,01 мг / л. Расширенные за последние годы представления о токсичности Ф, в том числе и появление данных об их канцерогенной опасности, подтверждают необходимость пересмотра действующих гигиенических регламентов с одновременной разработкой более чувствительных методов определения уровней миграции фталатов из изделий, а главное — поиска альтернативных, менее токсичных пластификаторов поливинилхлоридных материалов, особенно для изделий, используемых в пищевой и медицинской промышленности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tickner J.A. Health risks posed by the use of di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) in PVC medical devices / J.A. Tickner, T. Schettler, T. Guidotti / *Am. J. Ind. Med.* — 2001. — 39 — P.100 — 111.
2. Woodward K.N. Phthalate Esters: Toxicity and Metabolism. / K.N. Woodward— 1988. — VI. CRC Press, Boca Raton, Florida.
3. World Health Organization, WHO, Diethylhexyl phthalate. Environmental Health Criteria 131. International Programme on Chemical Safety (IPCS) — World Health Organization, 1992, Geneva.
4. Bosnir J. Migration of phthalates from plastic containers to soft drinks and mineral waters / J. Bosnir, D. Puntaric, A. Yalic // *Toxicol. Left.* — 2002. — 135. прил.1. — P. 110— 111.
5. Bosnir J. Migration of phthalates from plastic containers into soft drinks and mineral waters / J. Bosnir, D. Puntaric // *Food Technol. And Biotechnol.* — 2007, —145, N1, — P. 91— 95.
6. Xax Leonard. Polyethylene terephthalate may yield endocrine disruptors / L. Xax // *Environ. Health. Perspect.* — 2010. — 118. N4. — P. 445— 448.
7. Gonzalez— Castro M.I. Phthalates and bisphenols migration in food cans and plastic food containers / M.I. Gonzalez— Castro, M.F. Olca— Serrano // *Bull. Environ Contam. and Toxicol.*— 2011. 86. N6, P. 627— 631.
8. Johnson S. Phthalates in toys available in Indian market / S. Johnson, N. Saikia // *Bul. Environ Contam. and Toxicol.*— 2011.— P. 86.
9. Hauser R. Phthalates and human health / R. Hauser // *Occup. And Environ Med.* — 2005.— 62 N11—S. 806— 818.
10. Occurrence of Phthalate metabolites in human urine from several Asian countries / Y. Guo, H. Alomirah, H.— S. Cho [et al] // *Environ. Sci. and Technol.*— 2011.—45 N7.— P. 3138— 3144.
11. Vermeulen R. Biological monitoring of carbon disulphide and phthalate exposure in the contemporary rubber industry / R. Vermeulen, A.G. Jonsson Bo // *Int. Arch. Of Occup. and Environ Health.*— 2005. —78 N8. — P. 663— 669.
12. Itoh H., Yoshida K. Quantitative identification of unknown exposure pathways of phthalates based on measuring their metabolites in human urine / H. Itoh, K. Yoshida // *Environ Sci. and Technol.*— 2007.— 41, N123. — P. 4542— 4547.
13. Fatoki O.S. Solid phase extraction method for selective determination of phthalate esters in the aquatic environment / O.S. Fatoki, A. Noma // *Water. Air and Soil Pollut.* — 2002.—140, N4, P. 85— 98.
14. Ritter L. Can exposure characterization explain concurrence or discordance between toxicology and epidemiology? / L. Ritter, T.E. Arbuckle // *Toxicol. Sci.* — 2007. — 97, N2. — P. 241— 252.
15. Koo J.— W. The association between biomarker— based exposure estimates for phthalates and demographic factors in a human reference population / J.— W. Koo, F. Parham, M.C. Kohn // *Environ. Health Perspect.* — 2002. — 110, N4. —P. 405— 410.
16. Medical Devices Containing DEHP Plasticized PVC: Neonates and Other Groups Possibly at Risk from DEHP Toxicity. / European commission "Health and consumer protection directorate— general", 2002, Doc. Sanco / SCMPMD / 2002 / 0010.

17. Halden Rolf U. Plastics and health risks / R.U. Halden // *Annual Review of Public Health.* — 2010, vol.31. — P. 179–194.
18. Jaeger R.J. Contamination of blood stored in plastic packs / R.J. Jaeger, R.J. Rubin // *The Lancet.* — 1970. — 2. — P.151.
19. Jaeger R.J. Migration of a phthalate ester plasticizer from polyvinyl chloride blood bags into stored human blood and its localization in human tissues / R.J. Jaeger, R.J. Rubin // *New England J. Med.* — 1972. — 287. — P. 1114–1118.
20. Jaeger R.J. Extraction, localization and metabolism of di(2-ethylhexyl) phthalate from PVC plastic medical devices, DHEW Publication IVIH 73–318 / R.J. Jaeger, R.J. Rubin // *Environ. Health.* — 1973. — *Perspect.*, 3. — P. 95–102.
21. Karle V.A. Extracorporeal membrane oxygenation exposes infants to the plasticizer, di(2-ethylhexyl) phthalate / V.A. Karle, B.L. Short // *Critical Care Medicine.* — 1997. — 25. — P. 696–703.
22. Jacobsen M.S. Effects of a plasticiser leached from polyvinylchloride on the subhuman primate; a consequence of chronic transfusion therapy / M.S. Jacobsen, S.V. Kevy, R.J. Grand // *J. Lab. Clin. Med.* — 1977. — 89, P. 1066–1079.
23. KEMI Risk assessment of bis(2-ethylhexyl) phthalate / CAS No 117–81–7, EINECS No 204–211, December 2000.
24. Kevy S.V. Hepatic effects of a phthalate ester plasticizer Leached from poly(vinyl chloride) blood bags following transfusion / S.V. Kevy, M.S. Jacobsen // *Environ. Health Perspect.* — 1982. — 45. — P. 57–64.
25. Kitchen W.H. Longitudinal study of very low birth weight infants: impairments, health and growth distance to 14 years of age / W.H. Kitchen, M.M. Ryan // *Australian Pediatric Journal.* — 1987. — 23:P. 333–338
26. Guo Y. Comparative assessment of human exposure to phthalate esters from house dust in China and the United States / Y. Guo, K. Kannan // *Environ. Sci. and Technol.* — 2011. — 45, N8. — P. 3788–3794.
27. Xu Y. Predicting residential exposure to phthalate plasticizer emitted from vinyl flooring: Sensitivity, uncertainty and implications for biomonitoring / Y. Xu, E. Hubal // *Environ. Health Perspect.* — 2010. — 118, N2. — P. 253–258.
28. Mylchreest E., Male reproductive tract malformations in rats following gestational and lactational exposure to di(n-butyl) phthalate: an antiandrogenic mechanism? / E. Mylchreest, R.C. Cattley // *Toxicol. Sci.* — 1998. — 43:P.47–60.
29. Mylchreest E. Disruption of androgen-regulated male reproductive development by di(n-butyl) phthalate during late gestation in rats is different from Flutamide / E. Mylchreest, M. Sar, R.C. Cattley // *Toxicol. App. Pharmacol.* — 1999. — 156:81–95.
30. Mylchreest E. Dose-dependent alterations in androgen-regulated male reproductive development in rats exposed to di(n-butyl) phthalate during late gestation / E. Mylchreest, D.G. Wallace // *Toxicol. Sci.* — 2000. — 55–P.143–151.
31. Ema M. Effects on development of the reproductive system in male offspring of rats given butyl benzyl phthalate during late pregnancy / M. Ema, E. Miyawaki // *Reprod Toxicol.* — 2002. — 16. P.71–76.
32. Dostal L.A., Testicular toxicity and reduced Sertoli-cell numbers in neonatal rats by di(2-ethylhexyl) phthalate and the recovery of fertility as adults / L.A. Dostal, R.E. Chapin // *Toxicol. App. Pharmacol.* — 1988. — 95. P.104–121.
33. Effects of dibutyl phthalate in male rabbits following in utero, or postpubertal exposure / T.T. Higuchi, J.S. Palmer, L.E. Gray [et al.] // *Toxicol. Sci.* — 2003. — 72. P.301–313.
34. The plasticizer diethylhexyl phthalate induces malformations by decreasing fetal testosterone synthesis during sexual differentiation in the male rat / L.G. Parks, J.S. Ostby, C.R. Lambright [et al.] // *Toxicol. Sci.* — 2000. — 58. P.339–349.
35. Van Tongeren M. Job-exposure matrix for potential endocrine-disrupting chemicals developed for a study into the association between maternal occupational exposure and hypospadias / M. Van Tongeren, M.J. Nieuwenhuijsen // *Ann Occup. Hyg.* — 2002. — 46. P. 465–477
36. Colon I. Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development / I. Colon, D. Caro // *Environ. Health. Perspect.* — 2000. — 108. P. 895–900.
37. Duty S.M. Phthalate exposure and human semen parameters / S.M. Duty, M.J. Silva // *Epidemiology.* — 2003. — 14. P.269–277.
38. Rozati R. Environmental estrogens in the deterioration of male factor fertility / R. Rozati, P.P. Reddy // *Fertility & Sterility.* — 2002. — 78. P.1187–1194.
39. Time to pregnancy among partners of men exposed to di(2-ethylhexyl) phthalate / C.M. Modigh, S.L.V. Bodin, L. Lillienberg [et al.] // *Scand J Work Environ Health.* — 2002. — 28. P. 428–428.
40. Dalsenter P.R. Phthalate affect the reproductive function and sexual behavior of male Wistar rats / P.R. Dalsenter, G.M. Santana // *Hum. And Exp. Toxicol.* — 2006. — 25, N6. — P. 297–303.
41. Clewell R. Assessing the relevance of in vitro measures of phthalate inhibition of steroidogenesis for in vivo response / R. Clewell, J.L. Campbell // *Toxicol. in Vitro.* — 2010. — 24, N1. — P. 327–334.
42. Christiansen S. Synergistic disruption of external male sex organ development by a mixture of four antiandrogens / S. Christiansen, M. Schulze // *Environ. Health Perspect.* — 2009. — 117, N12. — S. 1839–1846.
43. Hauser R. Medications as a source of human exposure to phthalates / R. Hauser, S. Duty // *Environ. Health Perspect.* — 2004. — 112, N6. — P. 751–753.
44. Adeniyi A.A. Flame ionization gas chromatographic determination of phthalate esters in water, surface sediments and fish species / A.A. Adeniyi, O.O. Okedeyi // *Environ. Monit. and Assess.* — 2011. — 172, N1–4. — P. 561–569.
45. Janner G. Use of the rat postimplantation embryo culture to assess the embryotoxic potency within a chemical category and to identify toxic metabolites / G. Janner, A. Verhoef // *Toxicol. in Vitro.* — 2008. — 22, N7. — P. 1797–1805.
46. Acey R.A. A Butyrylcholinesterase in the early development of the brine shrimp larvae: A target for phthalate esters embryotoxicity? / R.A. Acey, S. Baily // *Biochem. And Biophys. Res Common.* — 2002. — 299, N4. — P. 659–662.
47. Adibi J. Characterization of phthalate exposure among pregnant women assessed by repeat air and urine samples / J. Adibi, R.M. Whyatt, P.L. Willimas // *Environ. Health Perspect.* — 2008. — 116, N4. — P. 467–473.
48. Irvin E.A. An estimate of phthalate exposure among pregnant women living in Trujillo, Peru / G.A. Irvin, A.M. Calafat // *Chemosphere.* — 2010. — 80, N11. — P. 1301–1307.
49. Hines E. Concentrations of phthalate metabolites in milk, urine, saliva, and serum of lactating North Carolina women / E. Hines, A.M. Calafat // *Environ. Health Perspect.* — 2009. — 117, N1. — P. 86–92.
50. Adibi J. Prenatal exposure to phthalates among women in New York city and Krakow / J. Adibi, F.P. Petera // *Environ. Health Perspect.* — 2003. — 111, N14. — P. 1719–1722.
51. Lin S. Phthalate exposure in pregnant women and their children in central Taiwan / S. Lin, H.-Y. Ku // *Chemosphere.* — 2011. — 82, N7. — P. 947–955.
52. Ormond G. Endocrine disruptors in the workplace, hairs spray, folate supplementation, and risk of hypospadias / G. Ormond, M.J. Nieuwenhuijsen // *Environ. Health Perspect.* — 2009. — 117, N2. — P. 303–307.
53. Wolff M.S. Pilot study of urinary biomarkers of phytoestrogens and phthalates in girls / M.S. Wolff, S.L. Teitelbaum // *Environ. Health Perspect.* — 2007. — 115, N1. — P. 116–121.
54. Mnif W. Estrogens and antiestrogens activate hPXR / W. Mnif, J.-M. Pascussi // *Toxicol. Left.* — 2007. — 170, N1. — P. 19–29.
55. Lopez-Carrillo L. Exposure to phthalates and breast cancer risk in northern Mexico / L. Lopez-Carrillo, R.U. Hernandez-Ramirez // *Environ. Health Perspect.* — 2010. —

- 118, N4. — P. 539– 544.
56. Ghisari M. Effects of plasticizers and their mixtures on estrogen receptor and thyroid hormone functions / M. Ghisari , E.C. Bonefeld–Jorgensen // *Toxicol. Lett.* — 2009. — 189, N1. — P. 67– 77.
 57. Hardell L. Occupational exposure to polyvinyl chloride as a risk factor testicular cancer evaluated in a case– control study / L. Hardell, C.G. Olson // *Int. J. Cancer.* — 1999. — 82. P.911– 912.
 58. Hansen J. Risk for testicular cancer after occupational exposure to plastics / J. Hansen // *Int. J. Cancer.* — 1999. — 82. P.911– 912.
 59. Boas M. Childhood exposure to phthalates: Associations with thyroid function, insulin– like growth factor I, and growth / M. Boas, H. Frederiksen // *Environ. Health Perspect.* — 2010. — 118, N10. — P. 1458– 1464.
 60. Sugiyama S. Detection of thyroid system– disrupting chemicals using in vitro and in vivo screening assays / S. Sugiyama, N. Shimada // *Toxicol. Sci.* — 2005. — 88, N2. — P. 367– 374.
 61. Wirtzner U. Systemic toxicity of di– 2– ethylhexyl terephthalate (DEHT) in rodents following four weeks intravenous exposure / U. Wirtzner // *Toxicol. Lett.* — 2011. — 205, N1. — P. 8– 14.
 62. Провадо И.П. К вопросу об итогах эпидемии токсических гепатитов в Иркутской области / И.П. Провадо, Ю.В. Зобнин // *Сиб. Мед. Ж.* — 2009. — N1. — С. 78– 81.
 63. Некоторые клинические и морфологические данные о массовом отравлении содержащими алкоголь жидкостями / Ю.В. Зобнин, Е.В. Бушкова, Е.В. Любимов [и др.] // *Тезисы Российск. Научн. Конференции, Екатеринбург, 25– 26 сен. 2008г. "Проблемы стандартизации и внедрения современных диагностических и лечебных технологий"*, Екатеринбург. — 2008. — С. 90– 93.
 64. Potera C. Phthalate linked to lupus in mice / C. Potera // *Environ. Health Perspect.* — 2005. — 113, N12. — P. 809– 810.
 65. Koike E. Effects of diisononyl phthalate on atopic dermatitis in vivo and immunologic responses in vitro / E. Koike, R. Yangisawa // *Environ. Health Perspect.* — 2010. — 118, N4. — P. 472– 478.
 66. Kovacic Peter Integrated approach to toxicity based on metabolism, electron transfer, reactive oxygen species and cell signaling / Peter Kovacic // *Environ. Health Perspect.* — 2010. — 74, N4. — P. 626– 628.
 67. Duty S.M. Phthalate exposure and reproductive hormones in adult men / S.M. Duty, A.M. Calafat // *Human Reprod.* — 2005. — 20. P.604–610.
 68. Duty S.M. The relationship between environmental exposure to phthalates and computer– aided sperm analysis motion parameters / S.M. Duty, A.M. Calafat // *J. Androl.* — 2004. — 25. p.293–302.
 69. Boekelheide K. Dose– dependent effects on cell proliferation, seminiferous tubules, and male germ cells in the fetal rat testis following exposure to Di(n– butyl) phthalate / K. Boekelheide, E. Kleymenova, K.Liu // *Microsc. Res. And Techn.* — 2009. — 72, N8. — P. 629– 638.
 70. Guo Y. Phthalate metabolites in urine from China, and implications for human exposures / Y. Guo, Q. Wu // *Environ. Int.* — 2011. — 37, N5. — P. 893– 898.
 71. Nassar N. Parental occupational exposure to potential endocrine disrupting chemicals and risk of hypospadias in infants / N. Nassar, P. Abeywardana // *Occup. and Environ. Med.* — 2010. — 67, N9. — P. 585– 589.
 72. Левицька В.М. Корекція гігієнічного регламенту фталатних пластифікаторів полівінілхлоридних матеріалів, що застосовуються у харчовій промисловості / В.М. Левицька, Т.Ф. Харченко, С.С. Ісаєва, О.А.Харченко // *Проблеми харчування.* — 2007. — 2(5). — С.54– 55.
 73. Шефтель В.О. "Санитарная токсикология фталатов, загрязнителей воды" / В.О. Шефтель, Т.М. Зинченко, С.Е. Катаева // *Гиг. и сан.* 1981, №8, С.64– 66)
 74. Болтина Л.М. Дибутилфталат /Л.М. Болтина // *Химическая Энциклопедия.* М.: "Большая Российская энциклопедия". 1990. Т. 2. С. 214– 293
 75. Зайцев Н.А. Гигиеническое регламентирование в водной среде доэтилфталата, ди–н– гексилфталата и диалкилфталата / Н.А. Зайцев, А.А. Королев, Ю.Б. Баранов, А.И. Донченко // *Гигиена и санитария.* — 1990. — №9. — С 26 — 28.
 76. Масленко А.А. Гигиеническая характеристика дибутилфталата и диоктилфталата как загрязнителя водоемов./ А.А. Масленко // *Гигиена и санитария.* — 1968. — №6. — С.102– 103.
 77. Зинченко Т.М. "О гонадотоксическом действии дибутил– диоктилфталатов / Т.М. Зинченко// *Сб. Гигиена применения, токсикология пестицидов и полимерных материалов*, вып. 15, к., 1985, С.121– 123
 78. Антонюк О.К. Токсикология сложных эфиров фталевой кислоты (Обзор литературы). /О.К. Антонюк // *Гигиена труда.* 1975, №1, С. 32– 35
 79. Шефтель В.О. Гигиена и токсикология пластмасс, применяемых в водоснабжении / В.О. Шефтель // *К., "Здоров'я,* 1981.
 80. Шефтель В.О. Подходы к гигиенической регламентации применения полимерных материалов. / В.О. Шефтель// *Гигиена и санитария.* — 1982, № 11. — С 21– 23.
 81. Станкевич В.В. Современное состояние исследований по регламентации мономера винилхлорида и других добавок в упаковочных поливинилхлоридных материалах. / В.В. Станкевич, О.К. Зарембо, В.С. Гуменный, В.Н. Левицкая // *Серия. Гигиена. Обзорная информация, Выпуск 2, ВНИИМИ,* 1984
 82. Шефтель В.О. Токсикология полимерных материалов / В.О. Шефтель, Н.Е. Дишиневиц, Р.Е. Сова // *К., Здоров'я,* 1988, С.153– 157).
 83. Jun–hong Sun. Huanjing yu jiankang zazhi /Sun Jun– hong, Zhang Ke–rong, Wu De–sheng // = *J. Environ. And Healt.* — 2004. — 21, N 4. — P. 213– 214.
 84. Hauser R., Фталаты и здоровье человека. Phthalates and human health / R. Hauser, A.M. Calafat // *Occup. And Environ. Med.* — 2005. — 62, N 11. — P. 806– 818.
 85. Рязанова Р.А. Гигиеническое значение отдаленных последствий действия химических соединений при регламентировании (обзор) / Р.А. Рязанова // *Гигиена и санитария.* — 1990, № 11. — С. 72– 73 (лимитирующий критерий вредности — отдаленные последствия)
 86. Рязанова Р.А. Гигиеническое значение отдаленных последствий действия химических соединений при регламентировании./ Р.А. Рязанова// *Гигиена и санитария.* — 1987, — № 7. — С. 7– 9
 87. Тарадай Е.П. Санитарно–гигиеническая оценка резин медицинского назначения / Е.П. Тарадай, Н.И. Шумская, В.Н. Проворов// *Гигиена и санитария.* — 1972, — № 4. — С. 99 — 100.
 88. Lorez–Carrillo L. Exposure to phthalates and breast cancer risk in northern Mexico/ L. Lorez–Carrillo // *Environ. Health Perspect.* — 2010. — 118, 4, P. 539 — 544.

Надійшла до редакції 10.01.2013 р.