

УДК 615.9:648.6:614.7

ВЛИЯНИЕ БИОЦИДА ТРИКЛОЗАНА НА ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА И ОКРУЖАЮЩУЮ СРЕДУ И ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ РЕГУЛЯТОРНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИИ

Г.М. Балан, С.Д. Колесник, П.Г. Жминько, Н.Н. Бубало, В.А. Бабич

ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л.И. Медведя МЗ Украины», г. Киев, Украина

РЕЗЮМЕ. Цель – обобщить современные литературные данные о неблагоприятных эффектах биоцида триклозана (TCS) на здоровье человека и животных и потенциальном риске развития эндокринно-дизрапторных эффектов для обоснования необходимости совершенствования регуляторных мер при его использовании в потребительских товарах.

Материал и методы. Проведен анализ литературных данных о путях воздействия, метаболической трансформации в организме и токсикокинетике TCS, о влиянии его на здоровье человека и окружающую среду. Описаны мишени и биомаркеры воздействия TCS, его токсические свойства и потенциальный риск формирования эндокринно-дизрапторных эффектов.

Результаты исследований. Обоснована необходимость оптимизации регуляторных мероприятий по использованию TCS в средствах личной гигиены, общей и лечебной косметической продукции, текстильных тканях для постельного и нижнего белья и др.

Ключевые слова: биоцид триклозан, токсические свойства, эндокринно-дизрапторные эффекты, регуляторные меры.

Триклозан, Иргозан DP 300 (торговое название), 2,4,4'-трихлоро-2'-гидроксидифениловый эфир; 5-хлоро-2-(2,4-дихлорфеноксифенол) – по химическому строению является дифениловым эфиром. По параметрам острой токсичности триклозан при введении в желудок относится к умеренно опасным веществам: DL₅₀ для крыс составляет 4300 мг/кг, мышей – 4500 мг/кг, собак – 5000 мг/кг (3 класс опасности по ГОСТу 12.1.007-76). При нанесении на кожу кроликов DL₅₀ более 6000 мг/кг (4 класс, малоопасные вещества по данному ГОСТу). Экспериментальные и накопленные клинические данные, полученные в 1990-2000-х годах, свидетельствуют о слабом раздражающем и сенсибилизирующем действии триклозана, об отсутствии у него мутагенных, канцерогенных, тератогенных эффектов, влияния на репродуктивную функцию [1, 4, 5, 6, 11, 12].

Триклозан многие годы был известен как пестицид, а в течение последних 30 лет – как синтетический антимикробный агент широкого спектра действия, часто используемый в различных потребительских товарах, включая всевозможные мыла (жидкое, гель, брусок), зубные пасты, жидкости для полоскания полости рта (оросепты), дезинфицирующие жидко-

сти для рук, дезодоранты, косметические препараты, моющие и чистящие средства и другие предметы личной гигиены [1-4]. Показано, что триклозан (TCS) оказывает бактериостатическое или бактерицидное действие на многих представителей грамположительной и грамотрицательной флоры, а также на грибковые микроорганизмы [1-7]. При невысоких концентрациях (до десятков микрограмм на литр), которые используются во многих потребительских товарах, в том числе и средствах личной гигиены, TCS оказывает бактериостатическое действие. В то же время его высокие концентрации (0,2-2 %) обладают бактерицидным эффектом, вызывая нарушения в мембранах и в ряде структур цитоплазмы бактериальных клеток, что сопровождается снижением функциональной активности митохондрий и нарушением синтеза жирных кислот, необходимых для восстановления мембран и репродукции бактерий [1-6].

В конце 2000-х годов TCS в качестве активного ингредиента обнаружен в 93 % различных мыл (твердых, жидких, гелях или пенах). Только с сентября 2008 года по 2009 год, проданные продукты, содержащие TCS в концентрациях от 3,5 до 17 мМ, составили 132 миллиона литров (FDA,

2013). В то же время появились работы, в которых было показано, что мыла, содержащие TCS, не обеспечивали каких-либо дополнительных преимуществ в отношении дезинфекции кожи по сравнению с мылами, не содержащими TCS [8]. Это, видимо, связано с тем фактом, что к TCS быстро возникает резистентность бактерий, что снижает бактериостатический эффект данного биоцида [9]. Кроме того, повышенная резистентность к TCS обуславливает в последующем повышение устойчивости ко многим другим антибактериальным средствам [10]. Бактерицидное действие TCS обусловлено нарушением синтеза жирных кислот и формированием митохондриальной дисфункции у бактерий при использовании TCS-содержащих средств личной гигиены и других продуктов, при этом основной его мишенью является синтаза жирных кислот (enoyl-acyl carrier protein reductase, Fab I) [11]. Формирование антибактериальной устойчивости к TCS связывают с мутацией гена данной синтазы жирных кислот [11]. Биоцид TCS широко используется не только в средствах личной гигиены (мылах, гелях для душа, зубных пастах, оросептах, красках для волос), но и в средствах для очистки ногтей, особенно перед применением искусственных ногтевых систем и в другой косметической продукции: кремах, эмульсиях, маслах для кожи, дезодорантах, депиляторах, антиперспирантах, средствах для загара, для бритья и др. [5, 6, 12, 13, 16].

Однако проведенные за последние годы экспериментальные, клинические и эпидемиологические исследования свидетельствуют о потенциальной опасности TCS для здоровья человека, животных и окружающей среды.

В ряде исследований показано постоянное присутствие TCS в биосредах человека [1-5, 26-27], в том числе в крови и молоке кормящих матерей [26]. В США TCS был обнаружен в период с 2003 по 2004 год в 75 % образцов мочи населения в концентрациях от 7,9 нМ до 13,1 мкМ [27]. Обнаружен TCS в 100 % из 181 образца крови беременных женщин и в 51 % образцов пуповинной крови новорожденных Нью-Йорка [31]. В 100 % 2400 образцов мочи, собранных среди населения Австралии, TCS обнаружен в концентрациях в

диапазоне от 0,08 до 0,71 мкМ [28]. В Канаде TCS выявлен в 87 % образцов мочи от 80 здоровых беременных женщин [29]. TCS обнаружен также в печени, жировой ткани и мозге, причем печень является органом с самой высокой концентрацией TCS [30].

TCS обладает высокой липофильностью, поэтому легко проникает через кожу, слизистые оболочки полости рта и при применении оросептиков – через слизистую желудочно-кишечного тракта. Показано, что около 12 % дозы TCS присутствует в коже человека 24 часа после его воздействия, а у крыс 26 % дозы [32]. TCS метаболизирует в коже, а после проникновения и в других органах, преимущественно в печени, до TCS-сульфата, TCS-глукуронида и до основного метаболита – 2,4-дихлорфенола [32].

TCS широко обнаруживается в объектах окружающей среды (водоемах, почве) и в тканях у животных; особенно высокие его концентрации выявляются в сточных водах и донных отложениях – биозолидах (до 30 000 мкг/кг сухой массы) [33]. Учитывая, что сточные воды, как и биозолиды, нередко используются в сельскохозяйственной практике на полях, поэтому TCS является потенциальным загрязнителем сельскохозяйственных культур. Период его полураспада в почвах составляет от 20 до 58 дней и значительно больше – в анаэробных условиях [33, 34, 36]. В ряде исследований показано, что в объектах окружающей среды биотическая деградация TCS продуцирует такие токсичные соединения, как 2,4-дихлорфенол, 4-хлорфенол, гидрохиноны и др. с последующей их биоаккумуляцией [33, 34]. Кроме того, под воздействием солнечного света и при сжигании TCS превращается в полихлордibenzo-*p*-диоксины и полихлордibenзофураны [34]. Показано также образование полихлорированных дибензодиоксинов в коммерческой текстильной продукции, обработанной TCS [41], которая, как известно, используется для пошива постельных принадлежностей, нижнего белья и др. Поскольку диоксины и диоксиноподобные соединения активируют арильный углеводородный рецептор (AhR), что сопровождается экспрессией генов, связанных с развитием различных типов рака,

формированием тератогенных эффектов, нарушений функций репродуктивной и иммунной системы [35], то это может представлять опасность для здоровья человека.

За последние 5-8 лет значительно возросло количество публикаций о неблагоприятных последствиях воздействия TCS на здоровье человека, животных и клеточные культуры. Сообщается, что в печени мышей TCS резко активизирует продукцию активных форм кислорода (АФК), усиливает пролиферацию гепатоцитов, тем самым действует как промотор туморогенеза [38]. При использовании клеток кожи при воздействии TCS и УФ-облучения обнаружены два диоксиноподобных продукта, это свидетельствует о том, что TCS может подвергаться фототрансформации в диоксиноподобные вещества и на коже человека [37]. Выявлено, что уровень АФК в печени коррелирует с повышенным содержанием TCS в образцах мочи и у человека [39]. Кроме того, TCS повышает экспрессию таких провоспалительных цитокинов в печени мышей, как TNF- α , IL-6, IL-1 α [38]. На основании исследований, проведенных *in vitro*, ряд авторов предполагает, что TCS способствует развитию рака [39, 40]. Потенциальный канцерогенный риск при воздействии TCS авторы связывают с его стимуляцией овариального фактора роста опухолей, регулирующего экспрессию генов клеточного цикла и апоптоза [39].

В ряде эпидемиологических исследований на людях выявлена взаимосвязь воздействия TCS – его повышенных уровней в моче с частотой развития аллергической патологии как у детей, так и у взрослых: бронхиальной астмы, аллергических ринитов, дерматозов и пищевой гиперчувствительности [42-46]. Отмечено, что TCS способствует формированию контактной гиперчувствительности и развитию контактных дерматитов [48], а также TCS индуцирует выработку тимического стромального лимфопоэтина в коже, являющегося промотором Th₂ аллергического ответа [46].

В последние годы показано, что TCS является активным эндокринным дизраптором как у животных нескольких видов, так и у людей. Так, наномолярные уровни

TCS в водоемах при воздействии на различные виды рыб приводят к интенсивному повышению содержания печеночного вителлогенина (Vtg), являющегося предшественником яичного желтка, который широко используется как биомаркер нарушений эндокринной системы при действии ксенобиотиков [47]. После перорального воздействия TCS отмечается снижение уровня прогестерона, эстрадиола и тестостерона в сыворотке крови крыс. Этот биоцид понижает уровень гормонов щитовидной железы – (T₄) у самок крыс после перорального введения [50]. Эндокринно-дизрапторные эффекты TCS связывают с его взаимодействием с гормональными ядерными рецепторами, особенно с эстрогенными и андрогенными [51, 55]. Связанные с эстрогенным рецептором сигнальные пути при действии TCS не только способствуют формированию эндокринных нарушений, но и способствуют пролиферации клеток рака молочной железы [49]. Нарушения баланса тестостерона в зависимости от уровня TCS в сыворотке крови отмечено и у детей обоих полов [52]. Кроме того, выявлена связь между повышенными уровнями TCS в моче с частотой нарушений менструального цикла и снижением плодовитости [53, 54, 55].

Особенно заметные нарушения при действии TCS отмечаются в функционировании щитовидной железы со снижением уровня T₄ не только у самок крыс [50], но и у потомства, получавших TCS перорально [55], у самцов ювенильных крыс и у мышей. На людях эпидемиологические исследования выявили взаимосвязь между снижением уровня T₄ у матери и когнитивными нарушениями у ребенка. Хроническое воздействие TCS на новорожденных крысят сопровождается формированием нарушений функции щитовидной железы и репродуктивной системы [55]. В ряде работ исследователи обеспокоены эндокринно-дизрапторными эффектами TCS на популяцию, в частности при хроническом воздействии [56-58]. Особую тревогу вызывают данные о том, что TCS является причиной спонтанных аборт [51, 57], что опосредовано взаимодействием с эстрогенным рецептором и со снижением активности эстрогенной сульфотрансферазы [57]. Кроме того, повышенные уровни

ни TCS в крови матерей обуславливают более частое формирование тератогенных эффектов с повышением частоты врожденных уродств [51, 56, 58]. К эндокринно-дизрапторным эффектам TCS относятся и выявленные при его повышенных концентрациях в моче учащение формирования избыточной массы тела и ожирения у детей и подростков [59]. Неблагоприятные репродуктивные эффекты и эндокринные нарушения связывают с формированием митохондриальной дисфункции при действии TCS как в эксперименте на культуре клеток, так и *in vivo* [29, 56, 60, 61], а также нарушением функции гормональных ядерных рецепторов [51, 55, 57, 60].

Таким образом, клинико-экспериментальные исследования биоцида TCS выявили его выраженное неблагоприятное действие на здоровье человека и животных, связанное с потенциальным канцерогенным риском, учащением аллергической патологии, формированием эндокринно-дизрапторных, обезогенных и тератогенных эффектов, нарушением функции репродуктивной системы. Результаты исследований диктуют необходимость коррекции регуляторных мероприятий при использовании данного биоцида в потребительской продукции.

Учитывая стойкость TCS в объектах окружающей среды и полученные новые данные о его токсичности и неблагоприятном воздействии на здоровье человека, в ряде стран проведена коррекция законодательства по его применению в потребительской продукции. Так, в США с сентября 2016 FDA запретило использование TCS в мыльных продуктах (твердых, жидких, гелях, пенах) [62]. В 2017 и 2019 годах последовали аналогичные решения FDA относительно TCS для его применения в антисептиках, используемых в сфере здравоохранения и антисептиков для потребительского использования соответственно [63, 64]. Однако по-прежнему в США разрешается применять TCS в зубной пасте,

масках для лица, сухих шампунях, средствах, применяющихся после бритья и ополаскивателях для рта в концентрациях не больше 0,3 %. Кроме того, в США TCS, как биоцид пока разрешен для использования в качестве бактериостатика и фунгиостатика в пластмассах, полимерах и текстильных изделиях, а также для твердых непористых поверхностей изделий, применяемых в системах отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха. На данный момент ЕРА проводит так называемый процесс пересмотра регистрации. В апреле 2019 был опубликован проект документа по оценке рисков TCS для здоровья человека и объектов окружающей среды [65]. При проведении оценки риска, кроме прочего, приняты во внимание исследования, свидетельствующие о воздействии TCS на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось эндокринной системы [68]. Однако в заключительных формулировках указанного документа авторы приходят к необходимости дальнейшего изучения потенциального риска TCS для здоровья человека и окружающей среды.

В Европейском Союзе в рамках программы пересмотра утвержденных действующих веществ биоцидных средств рассматривалась возможность применения TCS как биоцида, однако в апреле 2014 года было принято решение не одобрять TCS как действующее вещество в биоцидных средствах для использования в здравоохранении, ветеринарии, как консервант пленок, волокон, кожи, резины и полимерных материалов [66, 67].

Проведенный анализ литературных данных, полученных в последние годы, о неблагоприятных эффектах TCS на здоровье человека, животных и окружающую среду, а также анализ регламентов его применения в США и ЕС свидетельствует о необходимости пересмотра регламентов применения TCS в Украине в широком ассортименте потребительской продукции.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Adolfsson-Erici M., Pettersson M., Parkkonen J., Sturve J.* Triclosan, a commonly used bactericide found in human milk and in the aquatic environment in Sweden. *Chemosphere*. 2002. – 46. – P. 485–1489.
2. *Aiello A.E., Larson E.L., Levy S.B.* Consumer antibacterial soaps: effective or just risky? *Clin Infect Dis*. 2007. – 45. – P. 137–147.
3. Триклозан (<http://medicprorus.ru/zdorove/dejstvujushhie-veshhestva/43364-triklozan.html>). *MedicProRus*
4. *Laura M. McMurry.* Triclosan targets lipid synthesis // *Nature* – 1998. – P. 394, 531–532. DOI: 10.1038/28970 (<http://dx.doi.org/10.1038%2F28970>).

5. Triclosan: What Consumers Should Know (<http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm205999.html>) U.S. Food and Drug Administration.
6. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care (Advanced Draft) (http://www.who.int/patientsafety/information_centre/LastApril_versionHH_Guidelines%5B3%5D.pdf#page=41) // WHO.2006 – P. 37–99.
7. *Matt Hickman*. Minnesota becomes first state to outlaw antibacterial products (<http://www.mnn.com/health/healthy-spaces/blogs/minnesota-becomes-first-state-to-outlaw-antibacterial-products>). Mother Nature Network. 2014. – 5.
8. *Kim S.A., Moon H., Lee K. [et al.]*. Bactericidal effects of triclosan in soap both in vitro and in vivo. *J. Antimicrob Chemother.* 2015. – 70. – P. 3345–3352.
9. *Drury B., Scott J., Rosi-Marshall E.J. [et al.]*. Triclosan exposure increases triclosan resistance and influences taxonomic composition of benthic bacterial communities. // *Environ. Sci. Technol.* 2013. – 47. – P. 8923–8930. DOI:10.1021/es401919k.
10. *Chen Y.B., Zhou P.H., Yu Y. [et al.]*. Triclosan resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. // *J. Med. Microbiol.* 2009. – 58. – P. 1086–1091.
11. *Levy C.W., Roujenikowa A., Sedelnikowa S. [et al.]*. Molecular basis of triclosan activity. // *Nature*, 1999. – 398. – P. 383–384.
12. *Анисимова Л.И., Потапова Т.Н.* Инструкция № 2/12 по применению дезинфицирующего средства «Kincare Antibacterial» — Антисептическое моющее средство для рук (Kincare Antibacterial Antiseptic Hand Cleanser) ТМ Kimberly – Clarc® / М. 2012 г.
13. *Эрнандес Е.* Триклозан: современные представления. // *Ж. Косметика. Медицина.* 2000. – № 2. – С. 5–17.
14. *Kanetoshi A., Katsura E., Ogawa H. [et al.]* Acute toxicity, percutaneous absorption and effects on hepatic mixed function oxidase activities of 2,4,4-trichloro-2-hydroxydiphenyl ether (Irgasan DP 300) and its chlorinated derivatives. // *Arch EnvironContam Toxicol.* 1992. – 23(1). – P. 92–98.
15. *Тодосійчук Т.С.* Поліваріантна біотехнологія препаратів-антисептиків на основі мікробних бактеролізінів. Автореферат дис. на здобуття наукового ступеня доктора технічних наук. 03.00.20 – біотехнологія. Київ, 2016.
16. *Cosmetic products safety report. Regulation (EU) № 1223 / 2009.*
17. *Кісєва О.П.* Догляд за жирною шкірою з застосуванням лосьйонів та догляд за жирною шкірою з застосуванням лосьйонів та гелів для лікування акне в комплексній терапії. *Paradigm of knowledge.* 2017. – № 3(23). – С.1–11.
18. ДСТУ 2472-94 «Продукція парфумерно-косметична. Терміни й визначення.»
19. ДСТУ 4093 «Лосьйони та тоніки косметичні.»
20. <http://zsz.pp.ua/deleks-акне-vidguki-opis-instrukciya-cina>
21. *Михайлова Г., Платонова И., Бричка С.* Біостійкість текстильних наповнювачів для постільних виробів. Товари і ринки. 2018. – № 3. – С. 37–49.
22. *Неділько В.В., Сумська О.П., Чепишев С.П.* Отримання довготривалого антимікробного ефекту на вовновмісних текстильних матеріалах. Проблеми легкой и текстильной промышленности Украины. — 2011. — № 1 (17). — С. 51–56.
23. *Рацук М.Є.* Розробка композиційних складів для надання антимікробних властивостей бавовняним тканинам. Автореферат дис. на здобуття канд. техн. наук 05.18.19. Херсон. – 2009. – 25 с.
24. *Полищук С.О., Михайлова Г.М., Гілевич Ю.В.* Біоцидна обробка постільних виробів. : матеріал Міжнар. наук.-практ. конф. «Україна та ЄС: подолання технічних бар'єрів у торгівлі» (м.Київ, 18-19 берез. 2015 р.). Київ: Київ. нац. торг.-екон. ун-т, 2015. — С. 189–192.
25. *Allmyr M., Adolfsson-Erici M., McLachlan M.S. [et al.]*. Triclosan in plasma and milk from Swedish nursing mothers and their exposure via personal care products. *Sci. Total Environ.* 2006. – №372. – P. 87–93.
26. *Clafat A.M., Ye X., Wong L.Y. [et al.]*. Urinary concentrations of triclosan in the U.S. population: 2003-2004. *Environ. Health Persp.* 2008. – №116. – P. 303–307.
27. *Heffernan A.L., Baduel L.M., Toms L.M., Calafat A.M., Ye X., Hobson P., Broomhall S., Mueller J.F.* Use of pooled samples to assess human exposure to parabens, benzophenone-3 and triclosan in Queensland, Australia. *Environ. Int.* 2015. – №85. – P. 77–83.
28. *Weiss L., Arbuckle T.E., Fisher M., Ramsay T., Mallick R., Hauser R., LeBlanc A., Walker M., Dumas P., Lang C.* Temporal variability and sources of triclosan exposure in pregnancy. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2015. – №218. – P. 507–513.
29. *Geens T., Neels H., Covaci A.* Distribution of bisphenol-A, triclosan and n-nonylphenol in human adipose tissue, liver and brain. *Chemosphere.* 2012. – №87. – P. 796–802.
30. *Pycke B.F., Geer M., Dalloul O. [et al.]*. Human fetal exposure to triclosan and triclocarban in an urban population from Brooklyn, New-York. *Environ. Sci. Technol.* 2014. – №14. – P. 8831–8838.
31. *Fang J., Vanlandingham M., Da Costa G.G., Beland F.A.* Absorption and metabolism of triclosan after application to the skin of B6C3F1 mice. *Environ. Toxicol.* 2016. – №3. – P. 609–623.
32. *Heidler J. and R.U. Halden.* Mass balance assessment of triclosan removal during conventional sewage treatment. *Chemosphere.* – 2007. – №66. – P. 362–369.
33. *Dhillon G.S., Kaur S., Pulicharla R. [et al.]*. Triclosan: Current status, occurrence, environmental risks and bioaccumulation potential. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2015. – №12. – P. 5657–5684.
34. *Tavakoly Sani S.B., Hashim R., Salleh A. [et al.]*. Dioxin risk assessment: Mechanisms of action and possible toxicity in human health. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2015. – №22. – P. 19434–19450.
35. *Al-Rajab A.J., Sabourin L., Scott A. [et al.]*. Impact of biosolids on the persistence and dissipation pathways of triclosan and triclocarban in an agricultural soil. *Sci. Total Environ.* 2009. – 407. – P. 5978–5985.
36. *Alvarez-Rivera G., Llompart M., Garcia-Jares C. [et al.]*. Pressurized liquid extraction-gas chromatography-mass spectrometry for confirming the photo-induced generation of dioxin-like derivatives and other cosmetic preservative photoproducts on artificial skin. *J. Chromatog.* 2016. – №1440. – P. 37–44.
37. *Yueh M.F., Taniguchi K., Chen S. [et al.]*. The commonly used antimicrobial additive triclosan is a liver tumor promoter. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2014. – №111. – P. 17200–17205.
38. *Kim J.Y., Yi B.R., Go R.E. [et al.]*. Methoxychlor and triclosan stimulates ovarian cancer growth by regulating cell cycle – and apoptosis-related genes via an estrogen receptor dependent pathway. *Environ.Toxicol. Pharmacol.* 2014. – №37. – P. 1264–1274.

40. Kim S.A., Moon H., Lee K. [et al.]. Bactericidal effects of triclosan in soap both in vitro and in vivo. *J. Antimicrob. Chemother.* 2015. – №70. – P. 3345–3352.
41. Kanetoshi A., Ogawa H., Katsura H. [et al.]. Formation of polychlorinated dibenzo-p-dioxins upon combustion of commercial textile products containing 2,4,4-trichloro-2-hydroxydiphenyl ether (Igrasan DP 300). *J. Chromatogr.* 1988. – №442. – P. 289–299.
42. Savage J.H., Johns C.B., Hauser R., Litonjua A.A. Urinary triclosan levels and recent asthma exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014. – №112. – P. 179–181.
43. Savage J.H., Matsui E.C., Wood R.A., Keet C.A. Urinary levels of triclosan and parabens are associated with aeroallergen and food sensitization. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. – №68. – P. 84–91.
44. Bertelsen R.J., Longnecker M.P., Lovik M. [et al.]. Triclosan exposure and allergic sensitization in Norwegian children. *Allergy.* 2013. – №68. – P. 84–91.
45. Marshall N.B., Lukomska E., Long C.M. [et al.]. Triclosan induces thymic stromal lymphopoietin in skin promoting Th2 allergic responses. *Toxicol. Sci.* 2015. – №147. – P. 127–139.
46. Spanier A.J., Fausnight T., Camacho T.F., Braun J.M. The associations of triclosan and paraben exposure with allergen sensitization and wheeze in children. *Allergy Asthma Proc.* 2014. – №35. – P. 475–481.
47. Ishibashi H., Matsumura N., Hirano M. [et al.]. Effects of triclosan on the early life stages and reproduction of medaka *Oryzias latipes* and induction of hepatic vitellogenin. *Aquat. Toxicol.* 2004. – №67. – P. 167–179.
48. Buhi T., Fuchs T., Geier J. Contact hypersensitivity to triclosan. *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2014. – №113. – P. 119–120.
49. Lee H.R., Hwang K.A., Nam K.H., Kim H.C., Choi K.C. Progression of breast cancer cells was enhanced by endocrine-disrupting chemicals, triclosan and octylphenol, via an estrogen receptor-dependent signaling pathway in cellular and mouse xenograft models. *Chem. Res. Toxicol.* 2014. – №27. – P. 834–842.
50. Goodman M., Naiman D.Q., LaKind J.S. Systematic review of the literature on triclosan and health outcomes in humans. *Critical Reviews in Toxicology.* 2018. – ISSN: 1040–8444 (Print), 1547–6898 (Online): <https://tandfonline.com/loi/itxc20>
51. Etzel T.M., Calafat A.M., Ye X. [et al.]. Urinary triclosan concentrations during pregnancy and birth outcomes. *Environ. Res.* 2017. – №156. – P. 505–511.
52. Scinicariello F., Buser M.C. Serum testosterone concentrations and urinary bisphenol A, benzophenone-3, triclosan, and paraben levels in male and female children and adolescents. NHANES 2011–2012. *Environ. Health Perspect.* 2016. – №124. – P. 1898–1904.
53. Buttkle D.E., Sircar K., Martin C. Exposures to endocrine-disrupting chemicals and age of menarche in adolescent girls in NHANES (2003–2008). *Environ. Health Perspect.* 2012. – №120. – P. 1613–1618.
54. Smarr M.M., Sundaram R., Honda M. [et al.]. Urinary concentrations of parabens and other antimicrobial chemicals and their association with couples' fecundity. *Environ. Health Perspect.* 2017. – №125. – P. 730–736.
55. Louis G.W., Hallinger D.R., Braxton M.J. [et al.]. Effects of chronic exposure to triclosan on reproductive and thyroid endpoints in the adult Wistar female rat. *J. Toxicol. Environ. Health A.* 2017. – №80(4). – P. 236–249.
56. Wang C.F., Tian Y. Reproductive endocrine-disrupting effects of triclosan: Population exposure, present evidence and potential mechanisms. *Environ. Pollut.* 2015. – №206. – P. 195–201.
57. Wang X., Chen X., Feng X. [et al.]. Triclosan causes spontaneous abortion accompanied by decline of estrogen sulfotransferase activity in humans and mice. *Sci. Rep.* 2015. – №5. – P. 18252.
58. Wei L., Qiao P., Shi Y. Triclosan/triclocarban levels in maternal and umbilical blood samples and their association with fetal malformation. *Clin. Chim. Acta.* 2017. – №466. – P. 133–137.
59. Buser M.C., Murray H.E., Scinicariello F. Association of urinary phenols with increased body weight measures and obesity in children and adolescents. *J. Pediatr.* 2014. – №165. – P. 744–749.
60. Schnitzler J.G., Frederich B., Dussenne M. [et al.]. Triclosan exposure results in development and metamorphosis in *Cyprinodon variegatus*. *Aquat. Toxicol.* 2016. – №181. – P. 1–10.
61. Weatherly L.M., Shim J., Hashmi H.N. [et al.]. Antimicrobial agent triclosan is a proton ionophore uncoupler of mitochondria in living rat and human mast cells and in primary human keratinocytes. *J. Appl. Toxicol.* 2016. – №36. – P. 777–789.
62. Kux L. 2016. *Federal register V. 81.* – №. 126. <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2016-06-30/pdf/2016-15410.pdf>.
63. US Food and Drug Administration Final rule on safety and effectiveness of consumer antiseptics; topical antimicrobial drug products for over-the-counter human use / US Food and Drug Administration // *Federal Register.* – 2016. – V. 81, № 172. – P. 61106–61130.
64. US Food and Drug Administration Final rule safety and effectiveness of health care antiseptics; topical antimicrobial drug products for over-the-counter human use / US Food and Drug Administration // *Federal Register.* – 2017. – V. 82, № 243. – P. 60474–60503.
65. US Food and Drug Administration Final rule safety and effectiveness of consumer antiseptic rubs; topical antimicrobial drug products for over-the-counter human use / US Food and Drug Administration // *Federal Register.* – 2019. – V. 84, № 71. – P. 14847–14864.
66. Juncker J.-C. Commission implementing decision not approving triclosan as an existing active substance for use in biocidal products for product-type 1. In 528/2012, edited by European Union. Brussels: Jean-Claude Juncker. 2016.
67. Commission Implementing Decision (EU) 2014/227/EU of 24 April 2014 On the non-approval of certain biocidal active substances pursuant to regulation (EU) № 528/2012 of the European Parliament and of the Council / European Commission // *Official Journal of the European Union.* — 2014. — № 124. — P. 27–29.
68. European Parliament and the Council Regulation (EC) no 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 On cosmetic products / European Parliament and the Council // *Official Journal of the European Union.* — 2009. — № 342. — P. 59–209.
69. Commission Regulation (EU) No 358/2014 of 9 April 2014 Amending Annexes Ii and V to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council On cosmetic products / European Commission // *Official Journal of the European Union.* — 2014. — № 107. — P. 5–9.

РЕГУЛЯТОРНА ТОКСИКОЛОГІЯ

70. Commission Decision of 19 March 2010 No 2010/169/EC Concerning the non-inclusion of 2,4,4'-trichloro-2'-hydroxydiphenyl ether in the union list of additives which may be used in the manufacture of plastic materials and articles intended to come into contact with food / European Commission // Official Journal of the European Union. — 2010. — №. 75. — P. 25–26.
71. ECHA Decision on substance evaluation pursuant to article 46(1) of Regulation (Ec) No 1907/2006 for triclosan / ECHA. — Helsinki : 2014. — P. 1–59.

ВПЛИВ БІОЦИДУ ТРИКЛОЗАНУ НА ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ І НАВКОЛИШНЄ СЕРЕДОВИЩЕ І ОБГРУНТУВАННЯ НЕОБХІДНОСТІ ОПТИМІЗАЦІЇ РЕГУЛЯТОРНИХ ЗАХОДІВ ЩОДО ЙОГО ВИКОРИСТАННЯ

Г.М. Балан, С.Д. Колесник, П.Г. Жмілько, Н.М. Бубало, В.А. Бабич
ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки
імені академіка Л.І.Медведя МОЗ України», м. Київ, Україна

РЕЗЮМЕ. Мета — узагальнити сучасні літературні дані про несприятливі ефекти біоциду триклозану (TCS) на здоров'я людини і тварин, а також потенційний ризик розвитку ендокринно-дизрапторних ефектів для обґрунтування необхідності вдосконалення регуляторних заходів при його використанні у споживчих товарах.

Матеріал і методи. Проведено аналіз літературних даних про шляхи впливу, метаболічної трансформації в організмі і токсикокінетиці TCS щодо його впливу на здоров'я людини і довкілля. Описано мішені і біомаркери впливу TCS, його токсичні властивості і потенційний ризик формування ендокринно-дизрапторних ефектів.

Результати досліджень. Обґрунтовано необхідність оптимізації регуляторних заходів щодо використання TCS у засобах особистої гігієни, загальної та лікувальної косметичної продукції, текстильних тканинах для постільної і нижньої білизни та ін.

Ключові слова: біоцид триклозан, токсичні властивості, ендокринно-дизрапторні ефекти, регуляторні заходи.

**INFLUENCE OF TRICLOSAN BIOCIDES ON HUMAN HEALTH AND ENVIRONMENT
AND JUSTIFICATION OF THE NECESSITY TO OPTIMISE REGULATORY MEASURES FOR ITS USE**

H. Balan, S. Kolesnik, P. Zhminko, N. Bubalo, V. Babych
“L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety,
Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise)”, Kyiv, Ukraine

ABSTRACT. Objective is to summarise current literature data on the adverse effects of triclosan (TCS) biocide on human and animal health and potential risk for the development of endocrine-disruptor effects for justification of the necessity to improve regulatory measures for its use in consumer products.

Material and Methods. Analysis of literature data on the ways of influence of metabolic transformation in the body and toxicokinetics of TCS, its influence on human health and environment was performed. Targets and biomarkers of TCS exposure, its toxic properties and potential risk for the formation of endocrine-disruptor effects were described.

Results. Necessity to optimise regulatory measures for the use of TCS in the personal hygienic means, general and curative beauty products, woven fabric for bedlinen and underwear, etc. has been justified.

Key Words: triclosan biocide, toxic properties, endocrine-disruptor effects, regulatory measures.

Надійшла до редакції 07.06.2019 р.