



ВОЗДЕЙСТВИЕ ФТАЛАТОВ НА ЗДОРОВЬЕ

О.В.Сергеев

НИИ Физико-Химической Биологии им.А.Н.Белозерского
Московского Государственного Университета

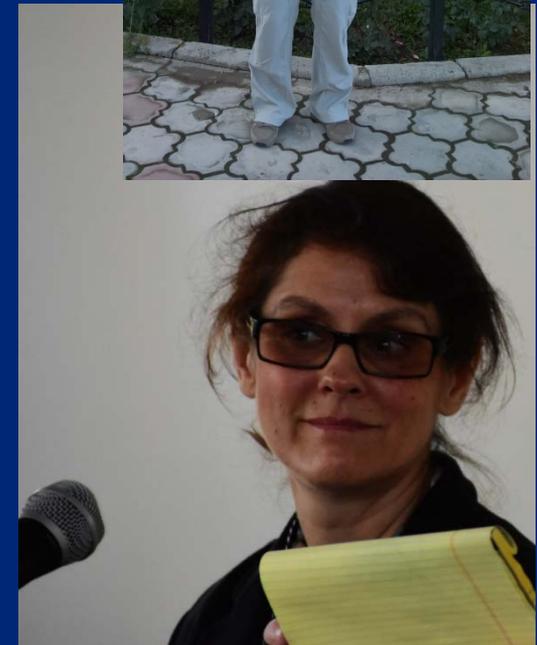
ЧГОО «Ассоциация медицинских работников г.Чапаевска»

olegsergeyev1@yandex.ru

27 августа 2018

Благодарности

- В супермаркетах, по большому счету, продаются только две вещи – мешки для мусора и мусор для мешков
- Менталитет – это то, что одни усваивают с молоком матери, другие – с портвейном отца



Содержание

- Фталаты – класс химических веществ
- Фталаты – источники, источники экспозиции
- Фталаты - ХВНРЭС
- ХВНРЭС и гормоны – что общего?
- Критические периоды (окна) воздействия
- Воздействие ХВНРЭС (фталатов) на гормональные системы
- Фталаты и женская репродуктивная система
- Фталаты и мужская репродуктивная система
- Фталаты и нейрокогнитивные нарушения
- Фталаты и нарушения метаболизма, ожирение
- Фталаты и аллергия (астма)
- Russian Children's Study – изучение эффектов фталатов
- Меры снижения воздействия фталатов на здоровье
- Заключение

Фталаты: что это такое

- Эфиры фталевой кислоты
- Применение зависит от молекулярной массы
- Преимущественно используются как пластификаторы
 - Добавляются в пластик для придания ему дополнительных свойств:
 - Гибкость, прозрачность, долговечность и т.д.
- Еще с 1920-х годов – DEHP – диэтилгексил фталат – 2 млн т. + ежегодно производится
- В 1931 – DEHP пластификатор для ПВХ
- Нестойкие, относительно легко освобождаются
- Нет острой токсичности - свойства ХВНРЭС (EDCs)
- Озабоченность высокая в узких кругах



Фталаты по молекулярной массе

- Низкомолекулярные фталаты (3-6 атомов углерода):
 - Диметилфталаты (DMP), диэтилфталаты (DEP), дибутилфталаты (DBP)
 - в качестве растворителей и связывания в продуктах личной гигиены, лаках, инсектицидах и в покрытиях
- Высокомолекулярные фталаты (более 6 атомов углерода):
 - Диэтилгексилфталаты (DEHP), диизононил фталаты (DiNP)
 - Пластификаторы для ПВХ (90%) и других изделий

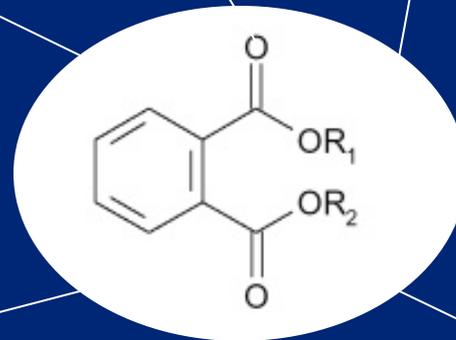


Table 1
Common phthalates (diesters of phthalic acid): presented in the order of their increasing molecular weight (MW).

IUPAC Name	Common name	Abbreviation	MW
Bis(8-methylnonyl)benzene-1,2-dicarboxylate	Diisodecyl phthalate	DIDP	446.66
Bis(7-methyloctyl)benzene-1,2-dicarboxylate	Diisononyl phthalate	DINP	418.61
Bis(2-ethylhexyl)benzene-1,2-dicarboxylate (Di- <i>n</i> -octyl benzene-1,2-dicarboxylate)	Dethylhexyl phthalate Dioctyl phthalate	DEHP DnOP/DOP	390.56 390.56
Di- <i>n</i> -heptyl benzene-1,2-dicarboxylate	Diisoheptyl phthalate	DnHP	362.50
Diphenyl benzene-1,2-dicarboxylate	Diphenyl phthalate	DPhP	318.32
Benzyl butyl benzene-1,2-dicarboxylate	Benzylbutyl phthalate	BBzP	312.36
Di- <i>n</i> -pentyl benzene-1,2-dicarboxylate	Dipentyl phthalate	DnPP	306.40
Di- <i>n</i> -butyl benzene-1,2-dicarboxylate	Dibutyl phthalate	DnBP	278.34
Dipropyl benzene-1,2-dicarboxylate	Dipropyl phthalate	DnPrP	250.29
Diethyl benzene-1,2-dicarboxylate	Diethyl phthalate	DEP	222.24
Dimethyl benzene-1,2-dicarboxylate	Dimethyl phthalate	DMP	194.18
Phthalic acid	Phthalate	PA	166.13

*Benjamin S. et al, 2017

Куда добавляются фталаты



Куда добавляются фталаты

- 5.5 млн т + - ежегодно*
- Низкомолекулярные замещаются высокомолекулярными
- Низкомолекулярные (DMP, DEP, DBP)
 - косметика, предметы личной гигиены, покрытия, пестициды

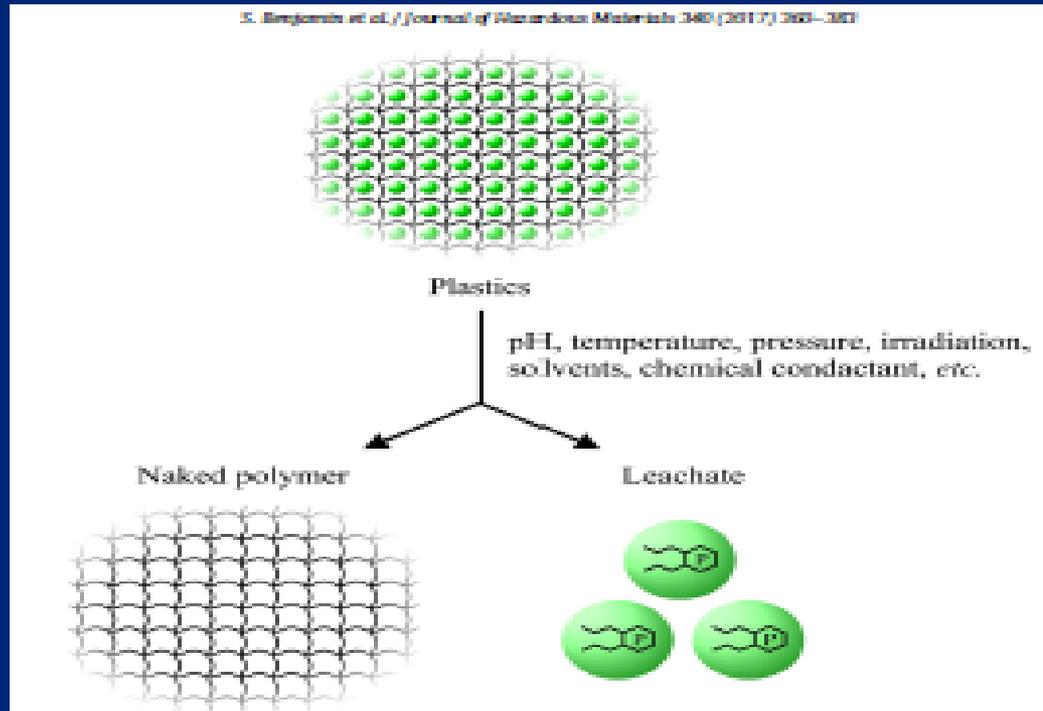


- Высокомолекулярные (DiNP – диизононил, DEHP – диэтилгексил)

- Пластификатор для ПВХ (90%)
- Покрытия (линолеум)
- Упаковка продуктов
- Игрушки
- Медицинские трубки, катетеры
- Оболочки для таблеток
- Детергенты; Одежда



Экспозиция фталатами

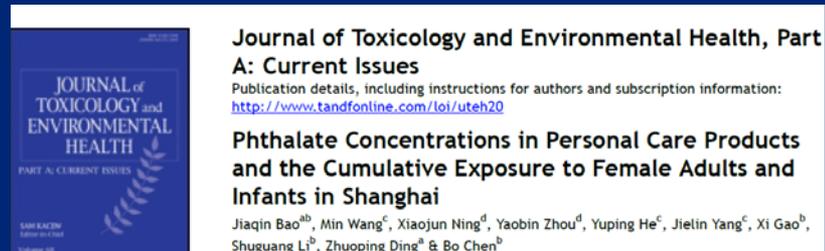


- Фталаты присутствуют везде
- Преимущественные пути экспозиции
 - проглатывание с пищей – ВММ фталаты
 - воздух, пыль и контакт с кожей – НММ фталаты
- У 90%+ популяции обнаруживаются фталаты
- Период полужизни – от часов до дней, не аккумулируются

Оценки экспозиции фталатами

- Содержание фталатов в товарах

- Игрушки
- Косметика
- Предметы личной гигиены



- Оценка частоты употребления предметов гигиены

- Оценка экспозиции

- Концентрация (c)
- Частота использования (f)
- Масса тела (BW)
- Абсорбция через кожу (A)

$$EXP = \frac{c \times m \times f \times A \times RF}{BW} \quad (1)$$

Here, *c* is the measured concentration of PE in PCP (mg/kg), *m* is the amount of PCP used per application (g/use), *f* is the daily use frequency of PCP (times/day), BW is the average body weight (kg), RF is the retention factor value, and *A* (%) is the dermal absorption rate of PE. Detailed sources of these parameters are

- Оценка риска (репродуктивные эффекты, эффекты на раннее развитие, другие эффекты)

$$HI = \sum_{i=1}^m HQ_i = \sum_{i=1}^m EXP_i / GV_i \quad (2)$$

Оценки экспозиции фталатами

- Содержание фталатов в товарах
– Игрушки

Таблица 1. Результаты количественного анализа на фталаты

СТРАНА	РОССИЯ								КИРГИЗИЯ		АРМЕНИЯ		КАЗАХСТАН		БЕЛАРУСЬ	
	КОД ОБРАЗЦА	RU16001	RU16002	RU16003	RU16004	RU17001	RU17002	RU17003	RU17004	RU17005	RU17006	RU17007	RU17008	RU17009	RU17010	RU17010
Фталаты																
DEHP	<1	280 000	54	10	2	1 280	5	3	7	6	<1	<1	310 000	320 000	443	280 000
DnBP	4	<1	<1	<1	<1	4	2	<1	<1	24	3 080	<1	218	506	<1	28
DiBP	<1	<1	<1	<1	<1	<1	2	<1	<1	6	190 000	15	38	<1	1	<1
BBP	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
DINP	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10
DIDP	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10
DnOP	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
DnHP	-	-	-	-	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
DEP	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
DMP	<1	<1	<1	<1	<1	<1	1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1

Метаболиты фталатов, детекция в моче

- Первичные и вторичные метаболиты

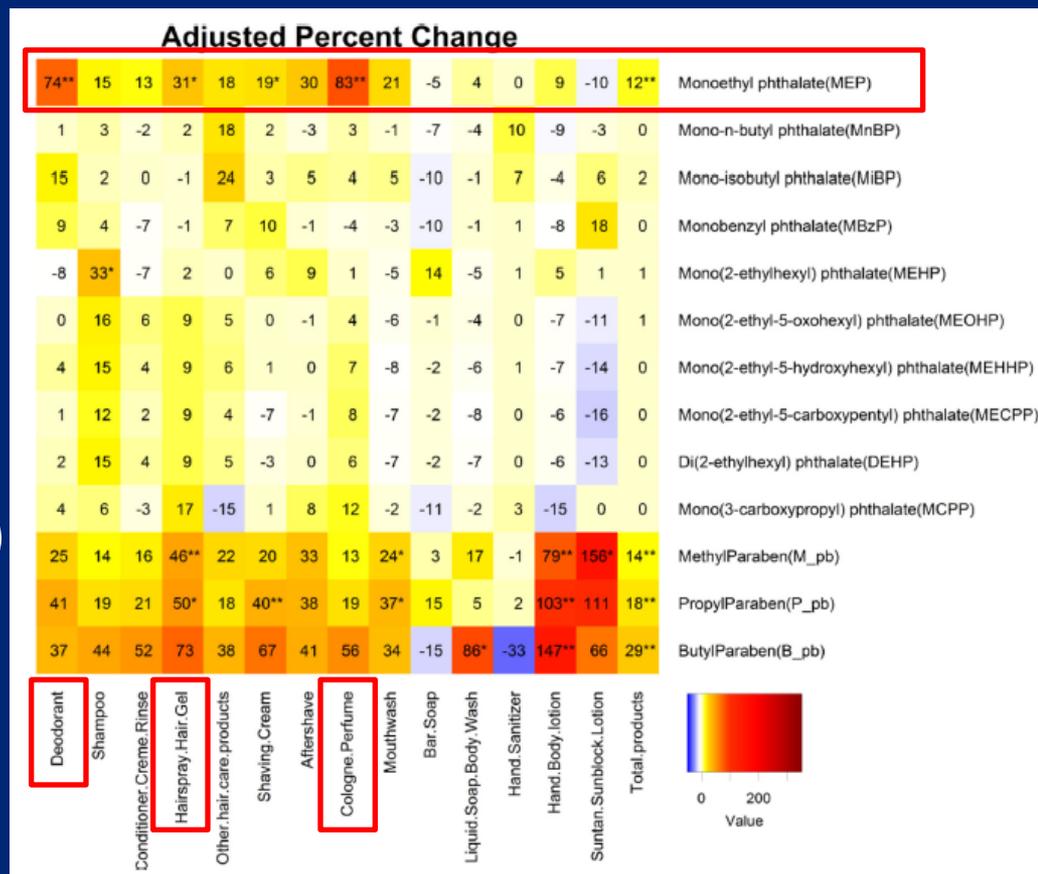
	Первичный фталат	Первич метаболит	Вторичный метаболит	Название метаболита	LOQ (µg/L)	USA	МГУ	
Низкомолекулярные (НММ)	Di-methyl phthalate (DMP)	MMP		Mono-methyl phthalate	1.0	x		
	Diethyl phthalate (DEP)	MEP		Mono-ethyl phthalate	0.5	x	X	
	Butylbenzyl phthalate (BBzP)	MBzP		Mono-benzyl phthalate	0.2	x	X	
	Di-iso-butylphthalate (DiBP)	MiBP		Mono-isobutyl phthalate	1.0	x	X	
			2OH-MiBP	2OH-Mono-iso-butylphthalate	0.25			
	Di-n-butyl phthalate (DnBP)	MnBP		Mono-n-butyl phthalate	1.0	x	X	
			3OH-MnBP	3OH-Mono-n-butyl phthalate	0.25			
Di-cyclo-hexyl phthalate (DCHP)	MCHP		Mono-cyclo-hexyl phthalate	0.2	x	No		
Di-n-pentylphthalate (DnPeP)	MnPeP		Mono-n-pentyl phthalate	0.2				
Высокомолекулярные (ВММ)	Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)	MEHP		Mono(2-ethylhexyl) phthalate	0.5	x	X	
			5OH-MEHP	Mono(2-ethyl-5-hydroxy-hexyl)	0.2	x	X	
			5oxo-MEHP	Mono(2-ethyl-5-oxo-hexyl) phthalate	0.2	x	X	
			5cx-MEPP	Mono(2-ethyl-5-carboxy-pentyl)	0.2	x	X	
	Di-iso-nonyl phthalate (DiNP)			OH-MiNP	7-OH-(Mono-methyl-octyl) phthalate	0.2		X
				oxo-MiNP	7-Oxo-(Mono-methyl-octyl) phthalate	0.2		X
				cx-MiNP	7-Carboxy-(mono-methyl-heptyl)	0.2	x	X
	Di-iso-decyl phthalate (DiDP) Di-Propyl-heptyl phthalate (DPHP)			OH-MiDP	6-OH-Mono-propyl-heptyl phthalate	0.2		X
				oxo-MiDP	6-Oxo-Mono-propyl-heptyl phthalate	0.2		
				cx-MiDP	Mono(2,7-methyl-7-carboxy-heptyl)	0.2		X
Di-n-octyl phthalate (DnOP)	MnOP			Mono-n-octyl phthalate	0.2	x	X	
			M CPP	Mono-(3-carboxypropyl) phthalate	0.5	x	X	

Оценки экспозиции - биомониторинг

- Биомониторинговые исследования
- Эпидемиологические исследования
- Связь концентрации метаболитов фталатов с использованием\контактом различных товаров
 - Косметика
 - Предметы личной гигиены



- Моноэтилфталаты (MEP) метаболиты (DEP)
- Дезодоранты, спрей для волос, одеколон



Оценки экспозиции - биомониторинг

- Биомониторинговые исследования, оценка трендов
 - NHANES USA
 - European consortium
 - German Environmental Specimen Bank (ESB)

H.M. Koch et al. / International Journal of Hygiene and Environmental Health 220 (2017) 130–141

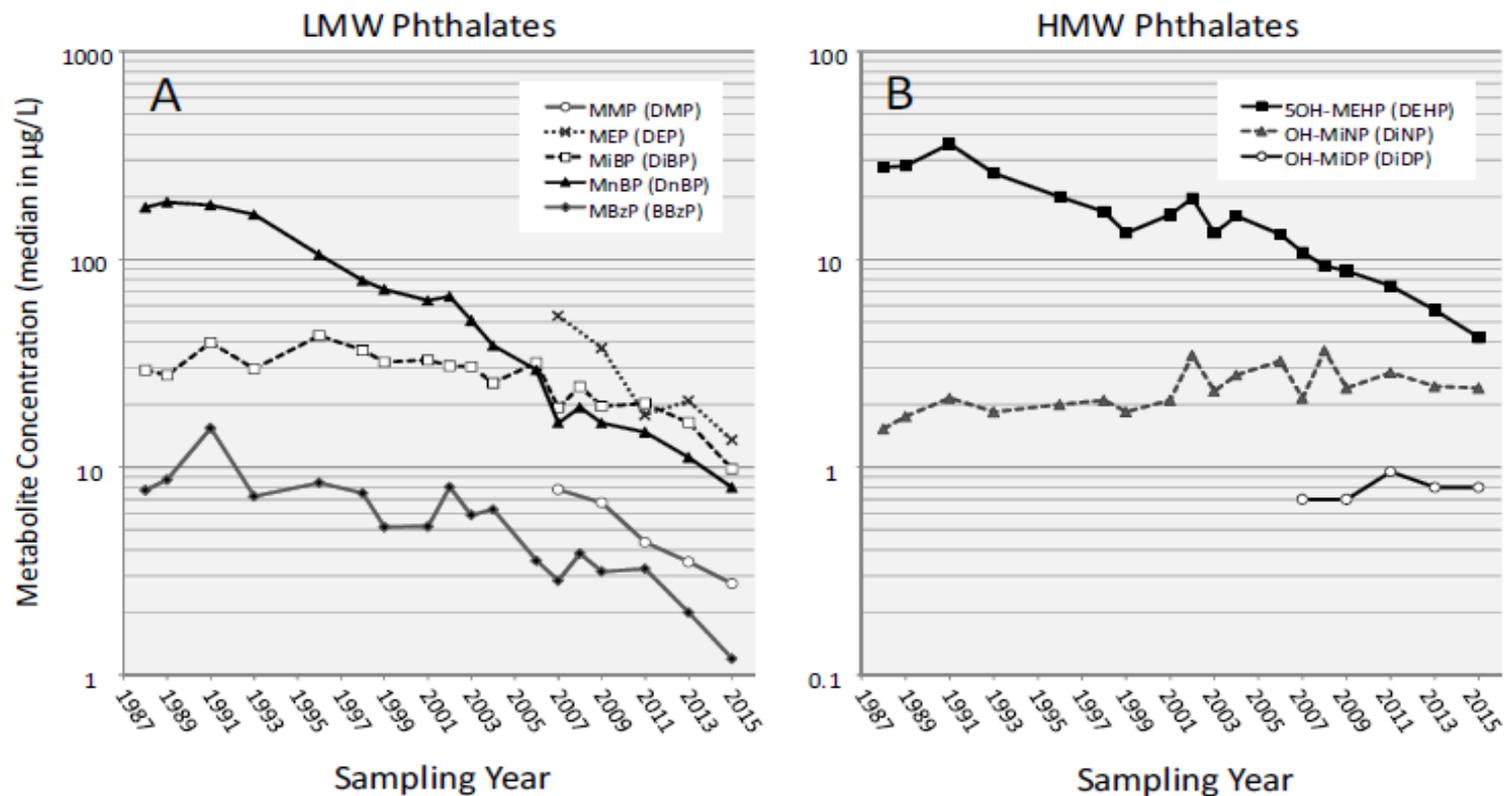


Fig. 1. Concentrations of key LMW and HMW phthalate metabolites (median, in $\mu\text{g/L}$) in the German ESB over the years 1988–2015.

Оценки экспозиции - биомониторинг

- Оценка трендов
 - NHANES USA

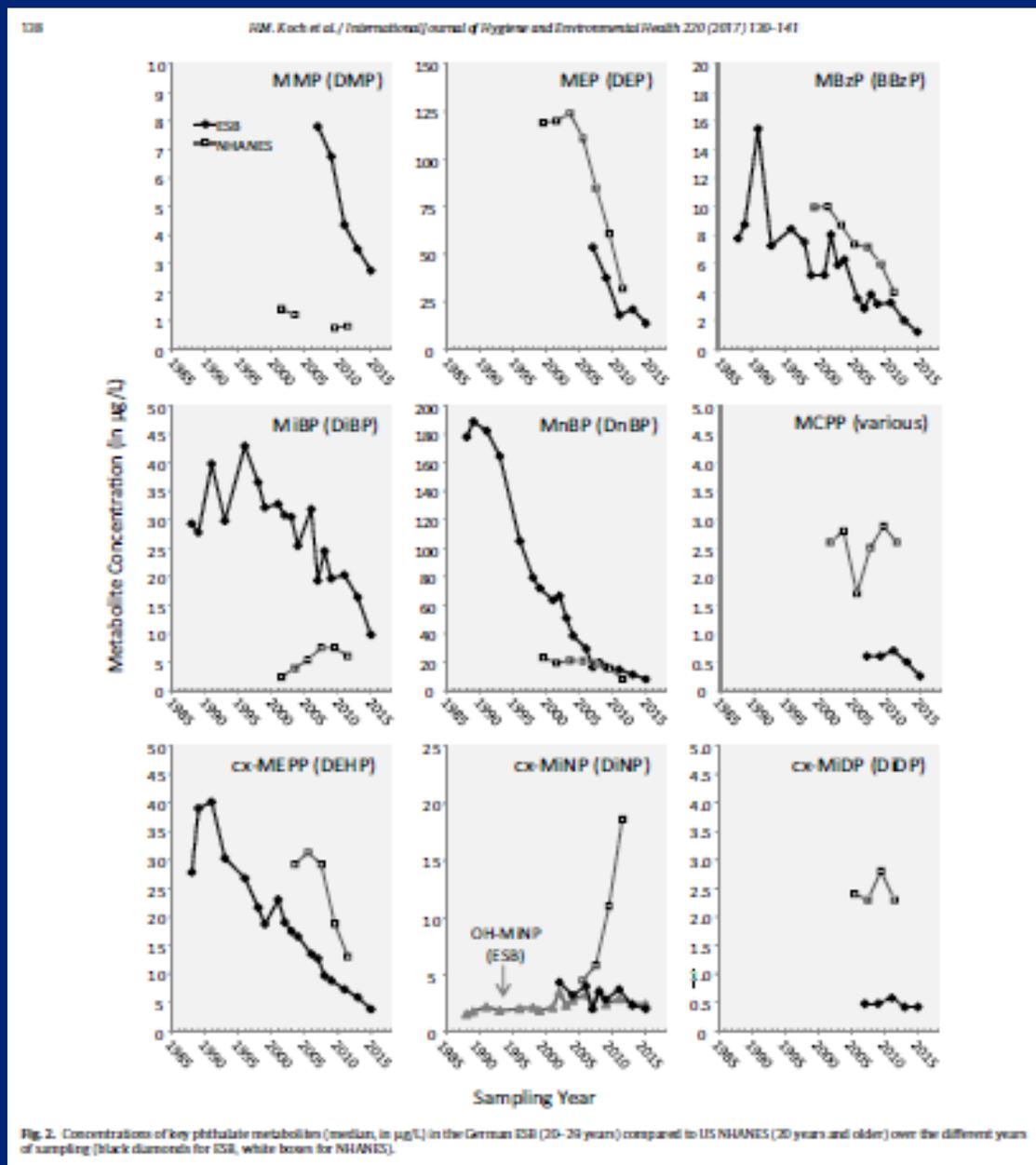


- German Environmental Specimen Bank (ESB)



- Китай – экспозиция ↑

Koch H. et al, 2017. International Journal of Hygiene and Environmental Health



Биомониторинг и оценка риска

- TDI – tolerable daily intake – допустимое ежедневное потребление, мкг/кг массы тела/день
- RfD – reference dose – референсная доза
- Health based guidance value
 - German Environmental Specimen Bank (ESB)

Table 5
German ESB participants exceeding health based guidance values derived for urinary phthalate metabolites.

Phthalate	health-based guidance value			% exceeding health based guidance value		
	Type #	Biomarkers/metabolites	Value	ESB total (1985–2015)	ESB pre 2002 (1985–2001)	ESB (2007–2015)
DEP	BE	MEP	18,000 µg/L	0	0	0
BBzP	BE	MBzP	3800 µg/L	0	0	0
DnBP	BE	MnBP	200 µg/L	13.8	27.2	0
DEHP	HBM-I value	5OH-MEHP + 5oxo-MEHP	300 µg/L (women in childbearing age)	0.5	1.1	0
		5OH-MEHP + 5oxo-MEHP	750 µg/L (adult males)	0	0	0
DiNP	BE	MEHP + 5OH-MEHP + 5oxo-MEHP	260 µg/L	1.5	2.3	1.0
	BE	OH-MiNP + oxo-MiNP + cx-MiNP	1800 µg/L	0	0	0

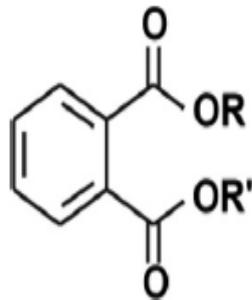
Abbreviations: HBM-I value: human biomonitoring value I, BE: biomonitoring equivalent.

health based guidance values for DEP, BBzP, DnBP: [Aylward et al., 2009a](#); DEHP: [Schulz et al., 2012a,b](#) and [Aylward et al., 2009b](#); DiNP: [Hays et al., 2011](#).

Фталаты - эффекты на здоровье

- Основные доказательные данные
 - Экспериментальные
 - In silico; In vitro
 - In vivo - эмбрифетотоксичен, тератогенность
 - Эпидемиологические данные
 - Чаще непостоянны, в небольшом количестве
- Американское эндокринологическое общество
 - Фталаты - вещества с характеристиками ХВНРС

Phthalates



Plasticizers

1920s

Restricted 2009

Ingestion,
inhalation,
dermal
absorption

Contaminated food,
PVC plastics and
flooring, personal
care products,
medical devices
and tubing

~12 h

Carcinogen, liver
damage,
reproductive and
developmental
effects, asthma,
obesogen

- Канцерогены?, повреждение печени, репротоксины, воздействие на развитие, астма, вызывающие ожирение

Химические вещества, нарушающие работу эндокринной системы (ХВНРЭС)

- Различные химические вещества с различными свойствами, которые “могут вмешиваться в любой аспект действия гормонов”¹
- И впоследствии вызывают неблагоприятные эффекты²
- 85 000 производимых химикатов; 1000 могут быть ХВНРЭС
- Механизмы действия ХВНРЭС³
 - Гормональный агонизм
 - Гормональный антагонизм
 - Модуляция экспрессии рецепторов гормонов
 - Нарушение продукции гормонов
 - Нарушение метаболизма и элиминации гормонов

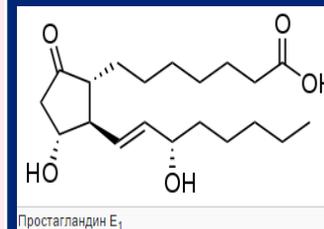
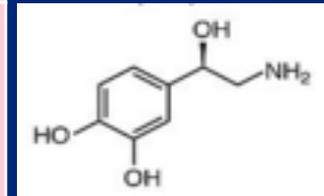
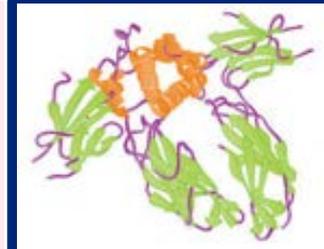
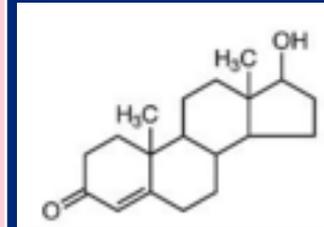


¹Gore et al., 2015, Zoeller et al., 2012; ²WHO, 2002, WHO and UNEP, 2012; ³Patisaul et al., 2018

Гормоны – химическая структура

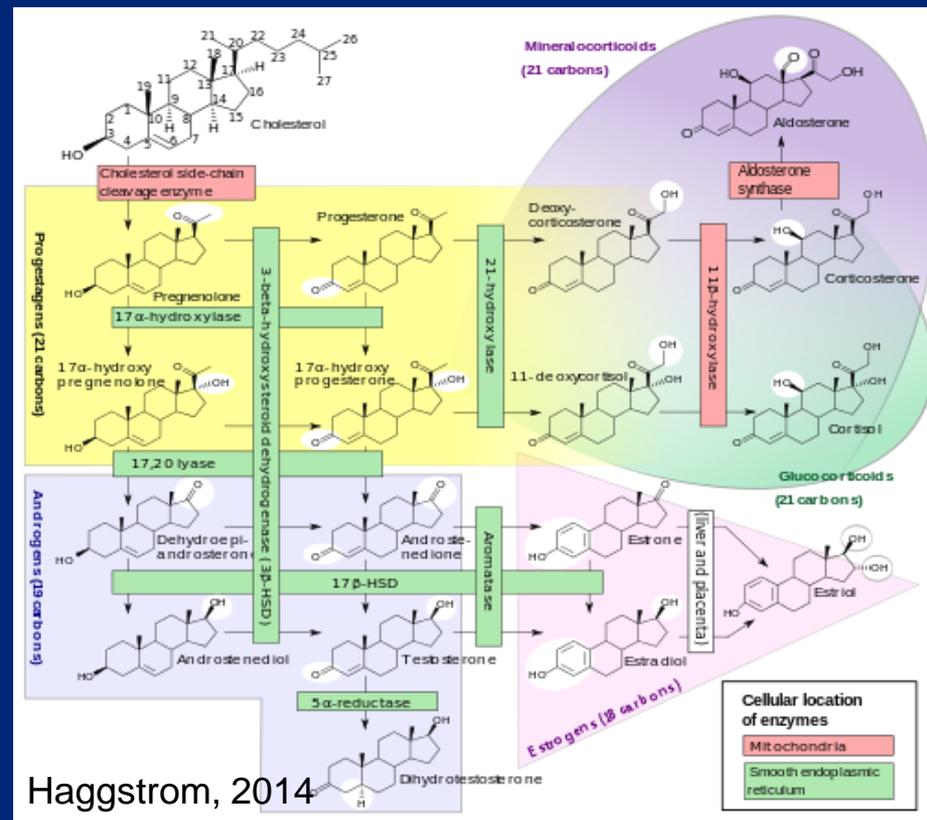
- Гормоны - это химические вещества органической природы, которые вырабатываются в клетках эндокринных желез и действуют дистанционно

Классы	Описание	Примеры
Стероиды	Полициклические соединения липидной природы, в основе стерановое ядро (циклопентанпергидрофенантрен)	Тестостерон прогестерон эстрадиол и др.
Белково-пептидные	От 3 до 250 и более аминокислот	Гормон роста и др.
Производные аминокислот	Аминокислоты с модифицированными группами	Норадреналин, тироксин
Эйкозаноиды	Производные полиненасыщенных жирных кислот	Простагландины, лейкотриены



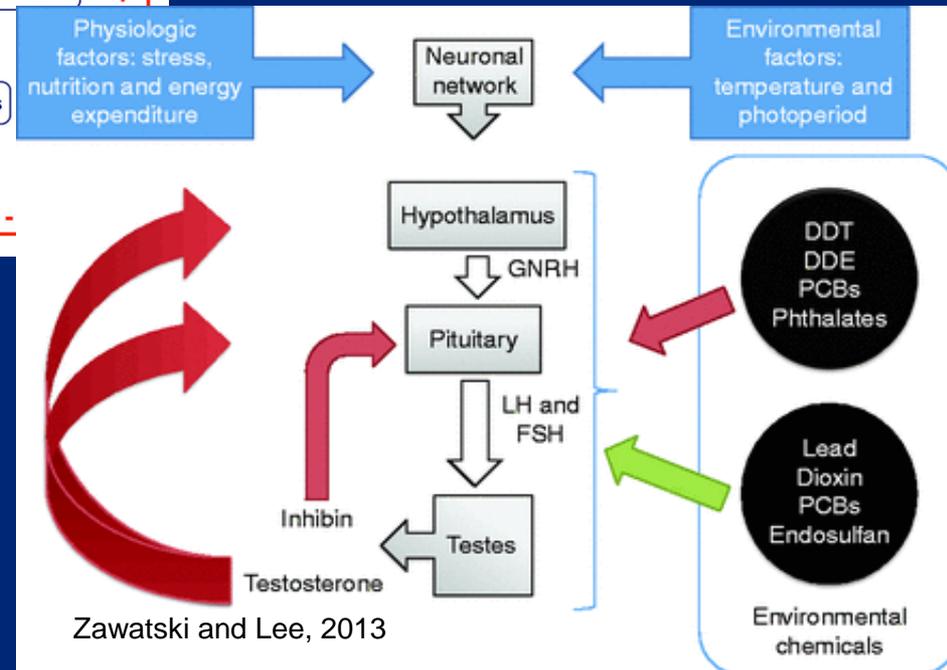
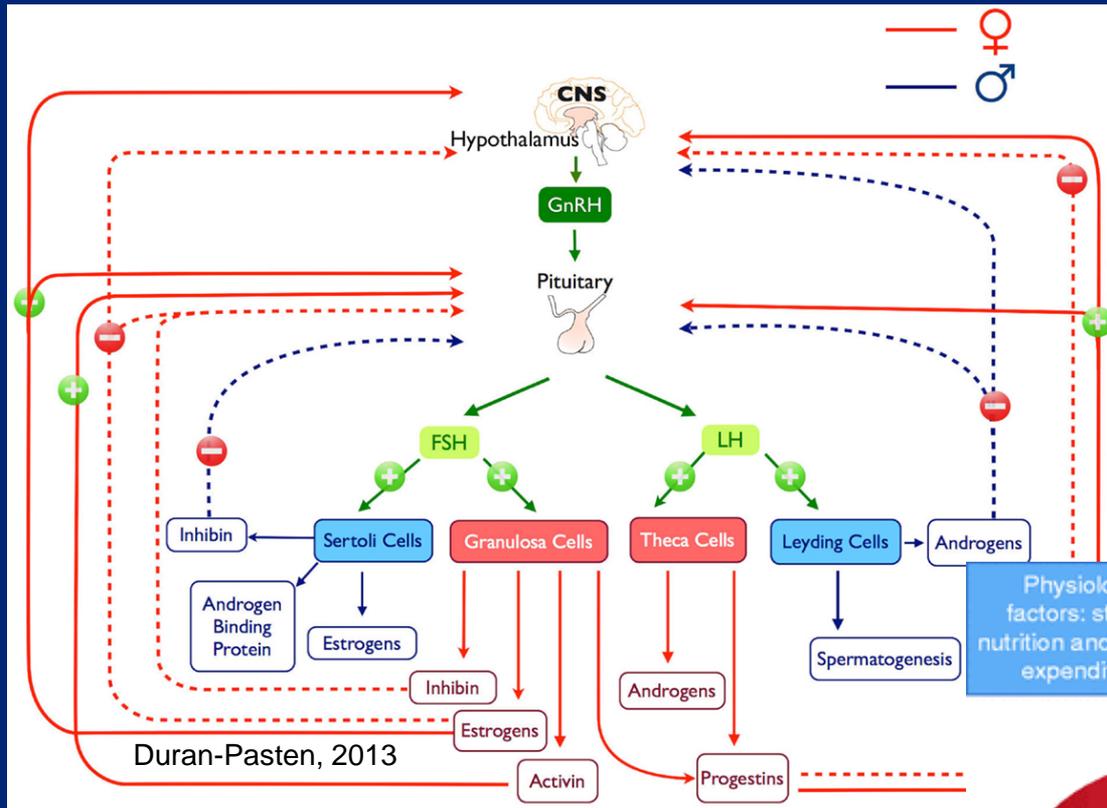
Стероидные гормоны

- Все образуются из холестерина
- Стероидогенез – каскад реакций, регулируемых ферментами
 - Половые гормоны (эстрадиол и тестостерон)
 - Кортикостероиды
 - Минералкортикоиды
 - Гестагены
- Наличие/отсутствие ферментов – критично
- Секреция гормонов (не выделение) – ведущая роль в контроле уровня гормонов



Принцип гормональной регуляции

- Обратная связь
- Прямая связь



«Окна (периоды) уязвимости»



- Концепция чувствительных (критических) окон-периодов (окон уязвимости) для экспозиции – краеугольный камень для оценки воздействия ХВНРЭС на здоровье
- Периоды характеризуются различной секрецией различных гормонов, разным их уровнем в крови и разной экспрессией рецепторов

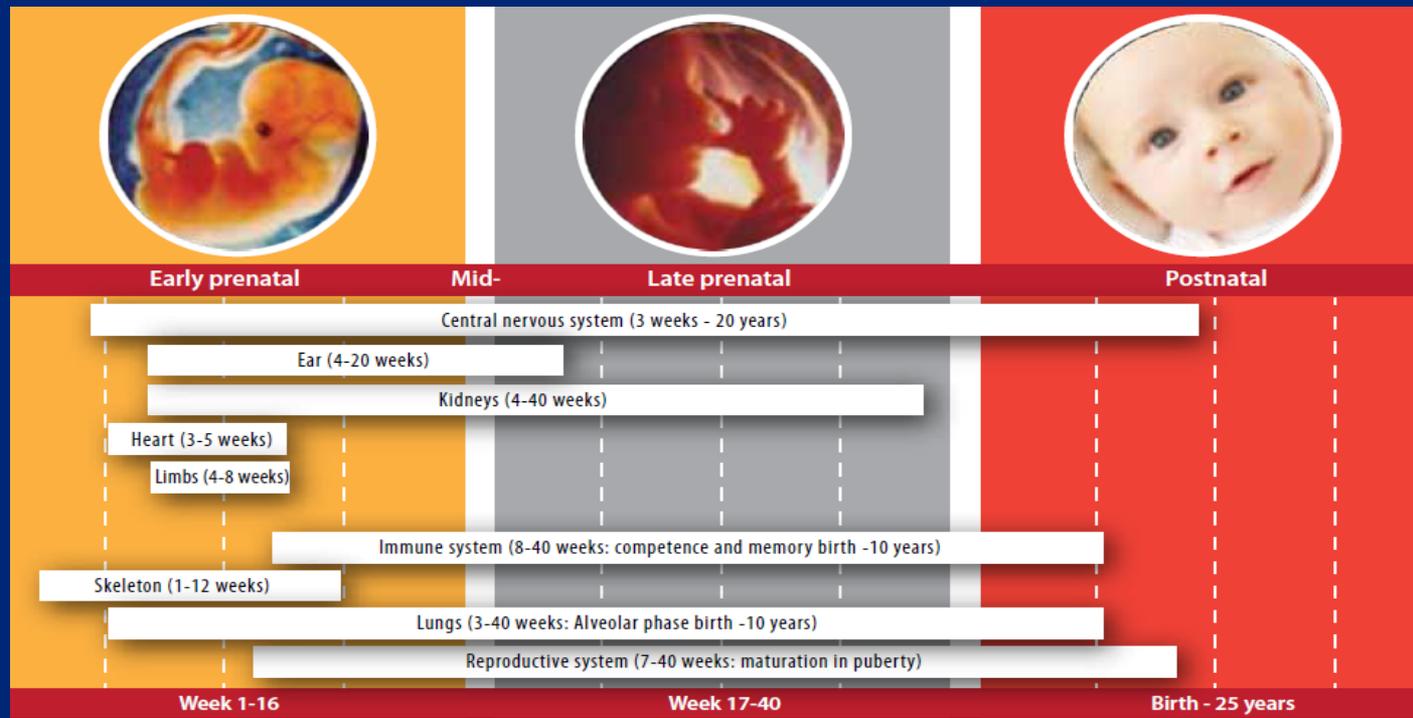
Окна уязвимости к ХВНРЭС

- Действия ХВНРЭС – подобно нарушению действия гормонов – особенно опасны в **уязвимые периоды развития**
- Одни и те же дозы одинаковых химических веществ в различные периоды развития могут вызывать различные последствия¹
- Окна уязвимости для различных ХВНРЭС могут быть различные, так же как могут сопровождаться различными эффектами на здоровье, проявляемыми впоследствии на разных этапах развития (и у детей и во взрослом периоде)²
- Все чувствительные периоды к экспозиции важны, включая: период до зачатия, преимплантационный, эмбриональный, период развития плода, неонатальный, новорожденность, детство и подростковый период
- Период грудного кормления как фактор экспозиции ХВНРЭС должен учитываться

¹ Louis et al., 2006; ² Landrigan et al., 2004, Selevan et al., 2000

DOHaD (FeBAD) и ХВНРЭС

- концепция «первопричин здоровья и болезней на ранних периодах развития», «внутриутробных причин заболеваний взрослых», FeBAD
- «Период воздействия определяет эффект»
- Манифестация заболеваний – намного позже в жизни



Цикл уязвимых окон, передаваемых по наследству

- Меж- (inter-) и транс (trans-) генерационный цикл
- Период до зачатия (материнский – ооцитогенез) и отцовский - сперматогенез)
- Пренатальное развитие (эмбриональное, 8 недель и плод) – до рождения
- Неонатальный период (1 месяц) и новорожденность (первый год)
- Детство – до пубертата
- Перипубертатный – 1-2 года до первых признаков полового развития и сам пубертат
- Период до зачатия у потомства

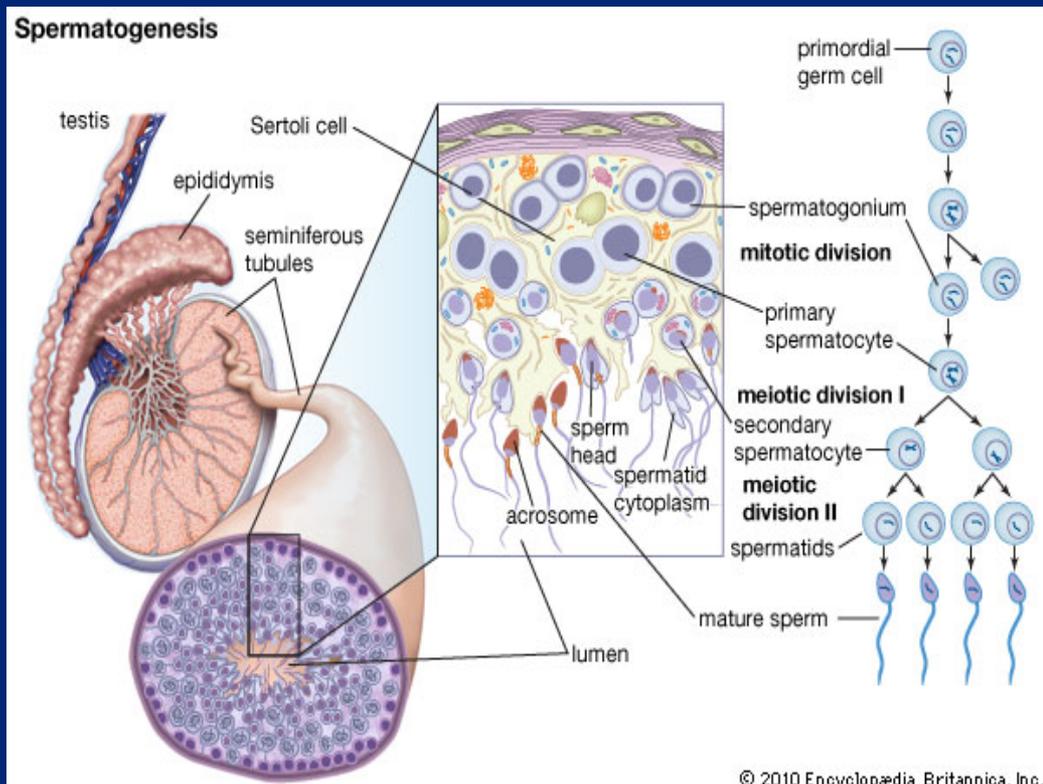


До зачатия – отцовский, сперматогенез

- Сперматогенез – мужская версия гаметогенеза
 - Спермархе – наступает через 1-2 года после первых признаков полового развития
 - 13-15 лет +
 - Примерно 2-3 месяца

- Гормонозависимый
 - Нет цикличности гормонов
 - ФСГ, андрогены, эстрадиол
 - ЛГ, ингибин Б, пролактин

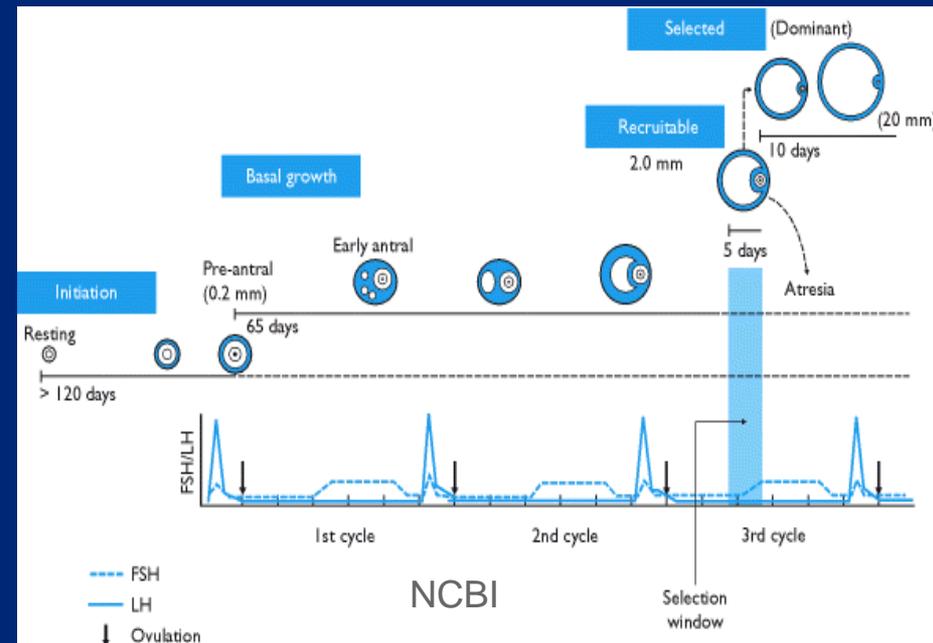
- Критичный период для действия ХВНРЭС





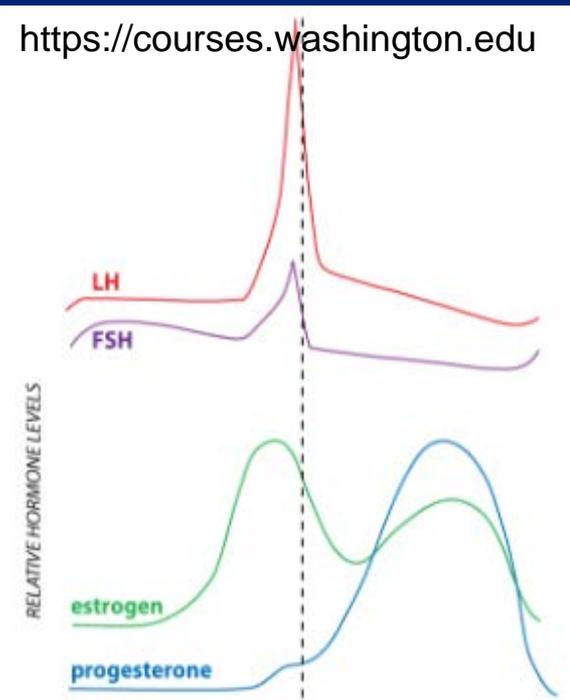
До зачатия - фолликулогенез

- Продолжающийся процесс – в каждый момент времени яичник содержит фолликулы в разных стадиях
- Примордиальный фолликул – незрелый, «спящий»
 - 18-22 недель – наибольшее количество (4-5 миллионов)
 - Уменьшается с рождением и возрастом и к пубертату – 180 000
- Созревание фолликулов
 - 65 дней, 3 менструальных цикла
- Регулируется гормонами:
 - ФСГ
 - Эстрогены
 - ДГЭА
- Критичный период для ХВНРЭС



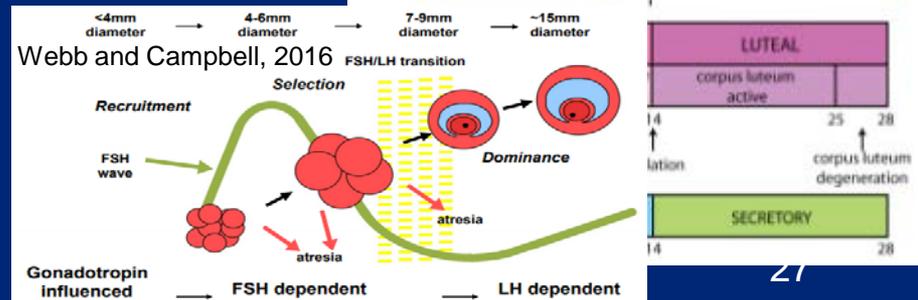
♀ До зачатия – выбор доминантного фолликула

- Фолликулярная фаза – первые 12-14 дней цикла
 - Циклически – развитие антральных фолликулов и формирование одного доминантного - n=400 за жизнь женщины
 - На 7-й день
 - Подъем ФСГ; повышение эстрогенов



- Овуляция – примерно на 14-й день:
 - Пик ЛГ
 - Выход яйцеклетки из доминантного ф.

- Уязвимый период к ВНРЭС
 - Прием КОК (контрацепция)
 - Стимуляция яичников

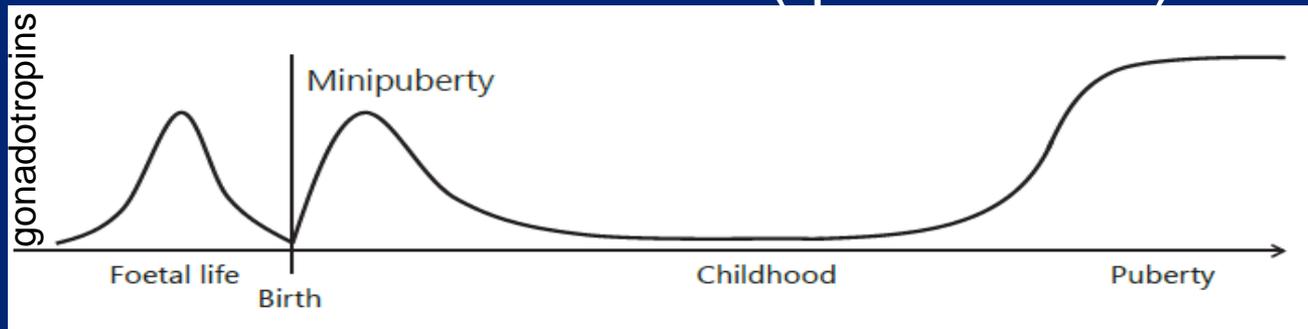


Пренатальный период

- Оплодотворение – проникновение сперматозоида в яйцеклетку
- Зародышевая стадия – от оплодотворения 2 недели (10-14 дней)
 - Зигота – Бластоциста – деление клеток
 - 7-ой день – имплантация в матку, продукция хГЧ
- Эмбриональный период – 3-я – 8-я недели
 - Плацента – барьер между матерью-эмбрионом (плодом)
 - Органогенез, половая дифференцировка
- Период развития плода – 9-я неделя до рождения
 - Созревание тканей и органов; быстрый рост плода

Неонатальный период и детство, минипубертат

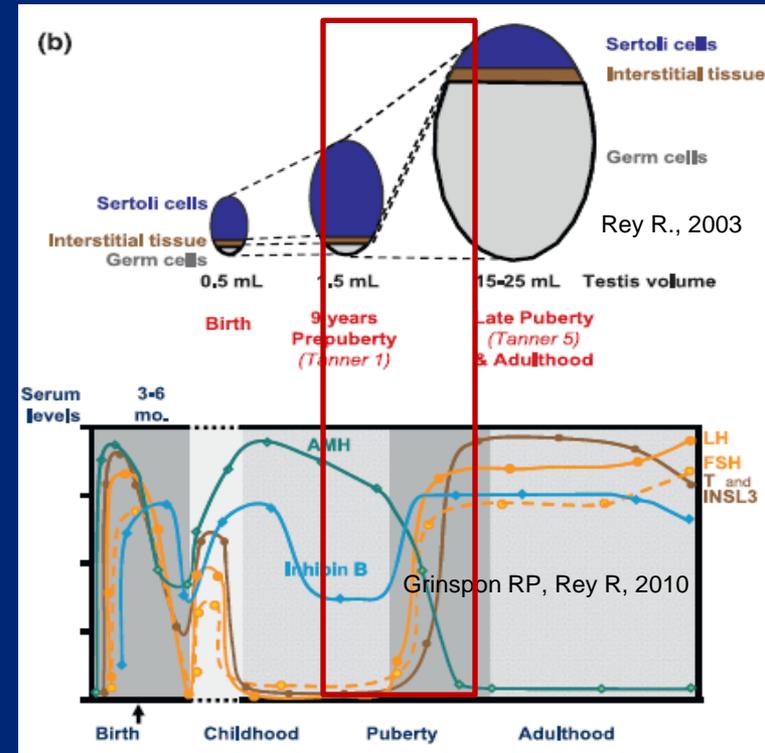
- Минипубертат – постнатальный выброс гонадотропинов – первые 1-3 месяца жизни
- ЛГ ↑ ФСГ ↑
 - тестостерон ↑ у мальчиков; эстрадиол ↑ у девочек
 - INSL-3 ↑; AMГ ↑; ингибин Б В ↑
 - Сперматогенез не инициируется вследствие отсутствия экспрессии андрогенного рецептора
- Крипторхизм у мальчиков и преждевременное телархе у девочек – связь с ХВНРЭС (фталатами) ?





Перипубертат – уязвимый период

- Перипубертатный период:
 - 1-2 года до первых признаков полового развития
 - Активация ГГГ оси
 - Пролиферация клеток Сертолли и сперматогоний
- Сперматогенез - гормонозависим
- Пубертат – период драматических изменений
 - ↑ экспрессии генов, кодирующих гормоны и рецепторы
 - Драматическое ↑ уровня гормонов
 - Как результат - спурт, 3-5 лет, от маленького мальчика к половозрелому подростку\молодому человеку
- Уязвимый период для ХВНРЭС



♀ Перипубертат – уязвимый период

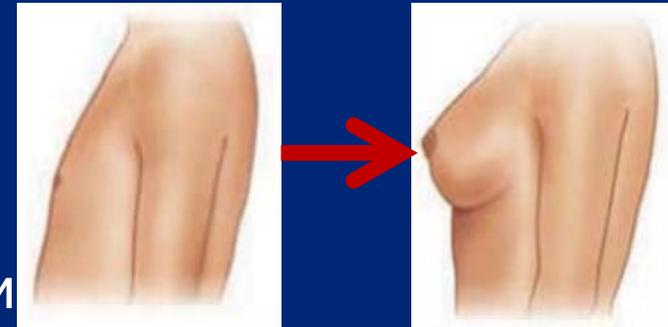
- Перипубертатный период:
 - 1-2 года до первых признаков полового развития
 - Активация ГГГ оси

- Оогенез:
 - Гормонозависим

- Пубертат – период драматических изменений

- Биомаркеры у девочек:

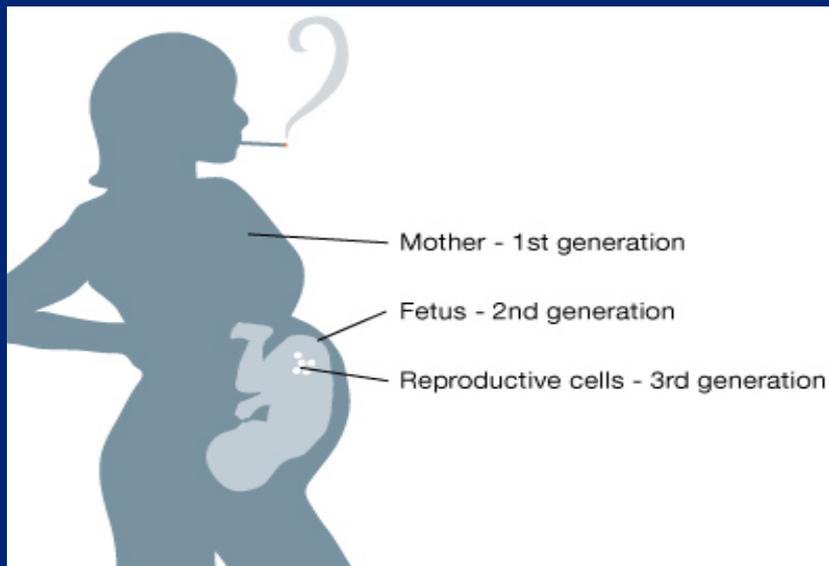
- возраст появления первых признаков полового развития
- менархе (возраст первой менструации)
- развитие груди (стадии B2-B5), объем яичников
- количество/размер антральных фолликулов
- уровень гормонов



- Уязвимый период для ХВНРЭС

Период до зачатия у потомства

- Для F2 – самый длительный период до зачатия, включает период у предыдущих поколений
- Воздействие всех факторов среды и эпигенетического репрограммирования на F0-F1

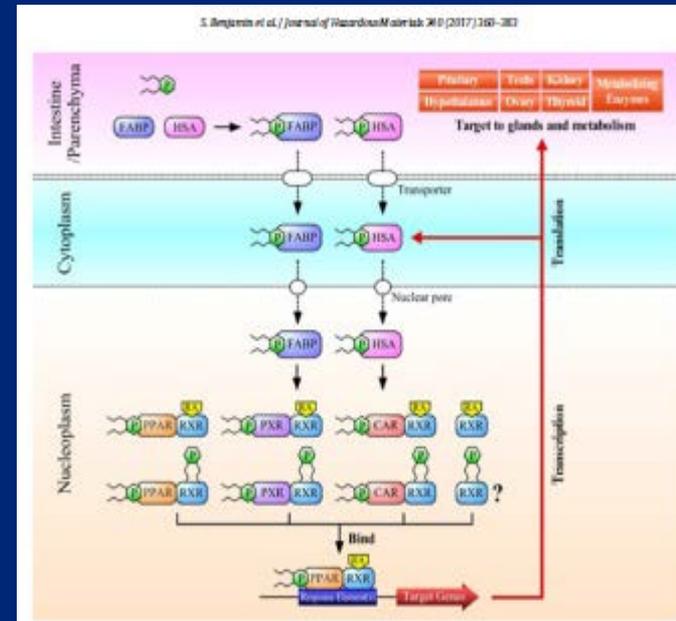


Фталаты и гормоны – что общего?

Гормоны	Фталаты
Действуют через рецепторы	Могут действовать на рецепторы
Некоторые имеют много рецепторов (ER α , ER β), ткане-специфичные классы рецепторов	
Активны на низких уровнях	Активны на низких уровнях, мкг\л
Уровень в крови не всегда отражает активность	Уровень в крови не всегда отражает активность
Нет биоаккумуляции	Нет биоаккумуляции, ежедневно
Нелинейная зависимость «доза-ответ»	Нелинейная зависимость «доза-ответ»
Возможна «бифазная» зависимость	Возможна «бифазная» зависимость
Эффекты тканеспецифичны и «возрасто»специфичны	Эффекты тканеспецифичны и «возрасто»специфичны
Вызывают эпигенетические изменения	Вызывают эпигенетические изменения

Фталаты как ХВНРЭС

- Воздействие на ядерные рецепторы
 - peroxisome proliferator-activated рецептор (PPARs)
 - retinoid X рецепторы (RXR)
 - Эстрогенный рецептор α и β
 - Слабый антагонизм андрогенного рецептора
- Анти-андрогенные эффекты
 - Доказаны на животных, культурах клеток



Phthalates	Nuclear receptor	DBP weak affinity for ER (874)
	Microenvironment/stroma	MEHP induced PPAR β in adipose (1274)

¹Gore et al., 2015, EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals

²Benjamin, S., et al. (2017)

Влияние фталатов по данным эпид исследований

Journal of Hazardous Materials 340 (2017) 360–383



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Journal of Hazardous Materials

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jhazmat



Review

Phthalates impact human health: Epidemiological evidences and plausible mechanism of action

Sailas Benjamin^{a,b,*}, Eiji Masai^a, Naofumi Kamimura^a, Kenji Takahashi^a,
Robin C. Anderson^c, Panichikkal Abdul Faisal^b

^a Department of Bioengineering, Nagaoka University of Technology, Nagaoka, Niigata 940 2188, Japan

^b Enzyme Technology Laboratory, School of Biosciences, University of Calicut, Kerala 673 635, India

^c USDA Southern Plains Agricultural Research Center, Food and Feed Safety Research Unit, 2881 F&B Road, College Station, TX 77845, USA



Оценка экспозиции в эпид исследованиях

Environment International 85 (2015) 27–39



Contents lists available at ScienceDirect

Environment International

journal homepage: www.elsevier.com/locate/envint



Review article

Exposure assessment issues in epidemiology studies of phthalates



Lauren E. Johns^a, Glinda S. Cooper^b, Audrey Galizia^c, John D. Meeker^{a,*}

^a Department of Environmental Health Sciences, University of Michigan School of Public Health, 1415 Washington Heights, Ann Arbor, MI 48103, USA

^b National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development, United States Environmental Protection Agency, 1200 Pennsylvania Avenue NW, Washington DC 20460, USA

^c National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development, United States Environmental Protection Agency, 2890 Woodbridge Avenue, Edison, NJ 08837, USA

- По образцам мочи:
 - Утренняя
 - Суточная
- Кровь
- Пуповинная кровь, Материнское молоко

Биомониторинг и эпидемиологические исследования

- Когортные исследования с рождения

- База данных <http://www.birthcohorts.net/>
- 83 когорты, +500 000 пар дети-родители

- ENRIECO – база 37 birthcohorts

- Birth Cohort Consortium of Asia – BiCCA

- 40 когорт из 16 стран
- <http://www.bicca.org/>

- Conception of preconception

- оценка экспозиции в период до зачатия



Поперечный vs лонгитудинальный дизайн

	Поперечный	Лонгитудинальный
Время	Относительно быстро	Длительно
Стоимость	Относительно дешево	Дорого
Причинно-следственная связь	Не доказуема	Доказуема
Оценка факторов, действующие в критические периоды развития		
перинатально		минимум 10-18 лет
препубертатно		минимум 9+ лет
перипубертатно		минимум 6+ лет
Многоцентровость, контроль качества	Легче обеспечить	Необходимо долгосрочное сотрудничество - сложнее

Фталаты – и мужское здоровье

Current Environmental Health Reports
<https://doi.org/10.1007/s40572-018-0174-3>

SUSCEPTIBILITY FACTORS IN ENVIRONMENTAL HEALTH (B RITZ AND Z LIEW, SECTION EDITORS)



Impact of Di-2-Ethylhexyl Phthalate Metabolites on Male Reproductive Function: a Systematic Review of Human Evidence

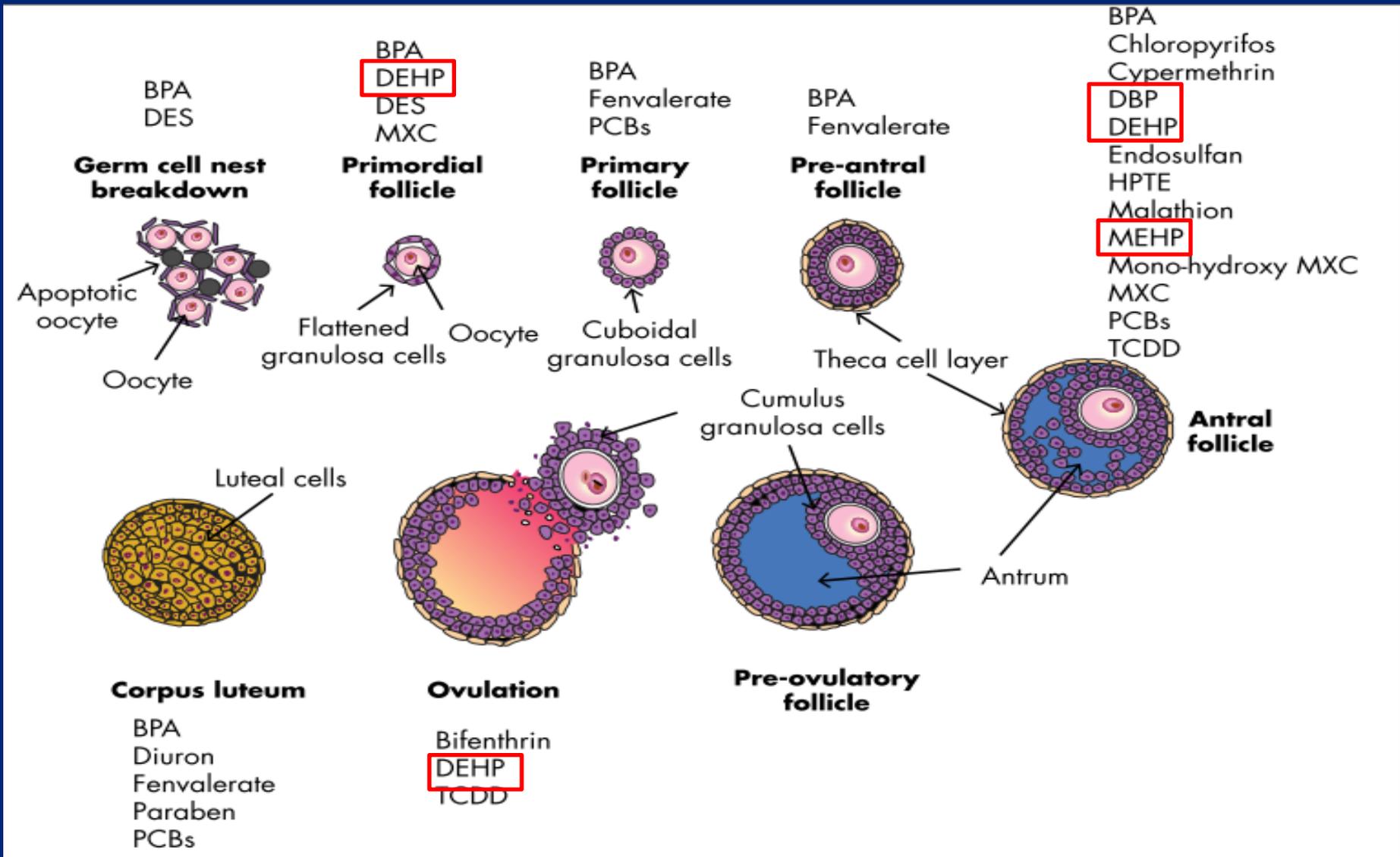
Birgit Bjerre Høyer^{1,2,3} • Virissa Lenters⁴ • Aleksander Giwercman⁵ • Bo A.G. Jönsson⁶ • Gunnar Toft² • Karin S. Hougaard^{7,8} • Jens Peter E. Bonde¹ • Ina Olmer Specht^{1,9}

- Фокус на DEHP метаболиты
- 33 статьи
 - Только 5 – лонгитудинальных
 - 21 – изучали образцы семени
 - 18 – репродуктивные гормоны
 - 3 – время до беременности (кол-во менстр циклов)

Фталаты – и мужское здоровье

- Cross-sectional (поперечные) исследования семени
 - Связь с повышенной фрагментации ДНК сперматозоидов
 - Связь с ухудшением количества и подвижности сперматозоидов
 - Люди, обращающиеся в клиники бесплодия – есть взаимосвязь фталатов и нарушения семени
 - Duty et al 2003; Hauser et al 2007; Bloom et al 2015
 - Среди общей популяции – не найдена связь
- Связь с понижением уровня тестостерона
- Проспективное LIFE study (Buck Louis G. et al, 2016)
 - Уровень у мужчин MBP & MBzP связан с более длительным «временем до беременности»
- Уровни экспозиции - низкие

ХВНРЭС и фталаты – воздействие на яичники



Фталаты – и нейрокогнитивные функции

- Данных – ограниченное количество
- ADHD – attention deficit hyperactivity disorder – синдром дефицита внимания с гиперактивностью
 - Chopra et al, 2014 – NHANES, США
 - Kim et al, 2009 - Корея

Phthalates	Children in the Mount Sinai Children's Environmental Health Study at 4–9 y of age	Increased concentrations of low molecular weight phthalate metabolites (maternal urine) were associated with poorer performance on tests for aggression, conduct problems, and depression clinical scales, the externalizing problems and behavioral symptom index, and the global executive composite index	1190
Phthalates	Mother-infant pairs recruited in 2006–2009 in three Korean cities	High maternal phthalates (MEHHP, MEOHP, MBP) in maternal urine were associated with poorer performance on the mental developmental index and the psychomotor developmental index in 6-mo-old male (but not female) infants	1188
Phthalates	Children in the Study for Future Families whose mothers had previously had phthalate metabolites measured during mid pregnancy (urine)	Certain phthalates were associated with a decreased masculine score in boys on play behaviors	1189

Фталаты – и метаболические заболевания

- Ожирение, сахарный диабет 2 типа (Benjamin, S. et al., 2017).
- Obesogen, diabetogen

S. Benjamin et al./ Journal of Hazardous Materials 340 (2017) 360–383

375

Table 7
Phthalates vs. Diabetes and Obesity.

Impact	Subjects and country	Phthalates/metabolites tested	Matrix assessed	Inference	Reference
Obesity and insulin resistance	N = 1451 (males > 18 yrs). NHANES (1999–2002), USA	MBP, MEP, MEHP, MBzP, MEHHP, and MEOHP.	Blood and urine.	MEP, MBP and MBzP associated with insulin resistance and MBzP, MEHHP, MEOHP and MEP associated with obesity	[151]
Obesity	N = 4369 (6–80 yrs); NHANES (1999–2002), USA	MEP, MEHP, MBP, MBzP, MEHHP and MEOHP.	Measured in urine BMI and WC	Increased associations with phthalate metabolites and obesity; with differences in gender and/age subgroups	[155]
Obesity	N = 4369 (6–80 yrs); NHANES (1999–2002), USA	MEP, MEHP, MBP, MBzP, MEHHP and MEOHP	Measured in urine BMI and WC	Increased associations with phthalate metabolites and obesity outcomes, including notable differences by gender and age subgroups	[153]
Diabetes and obesity in the elderly	N = 1016 subjects, ~ 70 yrs), Sweden	MMP, MiBP and MEP and MMP and metabolites	Blood, serum	MiBP related to poor insulin secretion; MEP and MMP related to insulin resistance; MiBP related to increased obesity in the abdomen of women	[35,36]
Obese undergoing weight loss	N = 152 (adult overweight and obese) 2009–2012, Belgium	MMP, MEP, –MEPP, SHO-MEHP, 5Oxo-MEHP, MEHP, MiBP, MnBP, MBzP	Urine, serum, along with BMI, WC	MEP and DEHP predominant. No association with obesity indicators (weight, BMI or WC)	[156]
Insulin resistance	N = 123 (obese with no history of T2D, Belgium	MMP, MCPP, MEP, 5Cx-MEPP, 5Cx-MEPP, SHO-MEHP, MiBP, 5Oxo-MEHP, MnBP, MBzP, MEHP	Blood, urine	Increased insulin resistance, decreased insulin sensitivity and impaired beta cell function	[152]
Insulin resistance	N = 3083 men and women (12–80 yrs), NHANES (2001–2008), USA	MEP, MnBP, MiBP, MBzP, MCPP & DEHP metabolites (MEHP, MEHHP, and MEOHP)	Urine, blood	Certain populations more vulnerable to phthalates with respect to disturbances in glucose homeostasis	[148]
Insulin resistance	N = 971 female nurses (65.6 yrs) with T2D NHS and NHS-II (45.6 yrs), USA .	MEP, MEHP, MEHHP, MECPP, MEOHP, MBzP, MBP and MiBP; and BPA	Urine	Concentration higher in NHSII participants than NHS; Σ DBP and DEHP metabolites significantly associated with T2D in the NHS-II	[150]
Insulin resistance	N = 356 fasting (12–19 yrs): NHANES (2009–2012), USA	Metabolites of DINP, DIDP, DEHP	Urine, blood	DINP (34.4% prevalence) and DEHP (37.7% prevalence) were associated with T2D	[149]

Фталаты и аллергические заболевания

- Нет убедительных данных о взаимосвязи
- Возможно, пока..



Contents lists available at [ScienceDirect](#)



Review

Effects of phthalates on the development and expression of allergic disease and asthma

Michelle L. North, PhD ^{*,†,||}; Tim K. Takaro, MD, MPH, MSc, FACOEM [‡];
Miriam L. Diamond, MSc, MScEng, PhD [§]; and Anne K. Ellis, MD, MSc, FRCPC, FAAAAI ^{*,†,||}

^{*} Department of Biomedical and Molecular Sciences, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada

[†] Allergy Research Unit, Kingston General Hospital, Kingston, Ontario, Canada

[‡] Faculty of Health Sciences, Simon Fraser University, Burnaby, British Columbia, Canada

[§] Department of Earth Sciences, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

^{||} Division of Allergy and Immunology, Department of Medicine, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada

Серия конференций в Москве

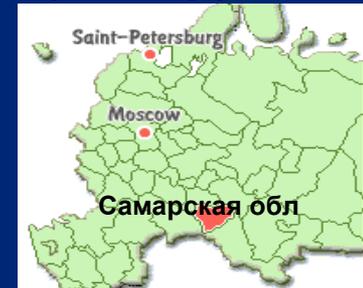
- Декабрь 2014
- Ноябрь 2015
 - Проф. Расс Хаузер – «Фталаты и мужское репродуктивное здоровье»
 - проф. Рик Пилзнер «Influence of phthalate exposure on genome-wide DNA methylation of human sperm»
- Сентябрь 2016
 - Проф. Расс Хаузер «Urinary phthalate metabolite concentrations and pregnancy loss among women conceiving with medically assisted reproduction»
 - проф. Рик Пилзнер «Отцовская экспозиция фталатами и развитие плода: роль метилирования ДНК сперматозоидов»

ЭКСПОЗИЦИЯ В РОССИИ

- Russian Children's Study (Исследование детского здоровья)
- Образцы мочи, n=40, мальчики 8-9 лет
- Собраны в 2003-2005 гг
- Все метаболиты фталатов обнаруживались
- Широкий диапазон уровней
- Медианные концентрации метаболитов DEHP (MEHP, MENHP, MEOHP, MECPP) - в 2-3 раза выше уровня среди детей США 6-11 лет (NHANES, 2003-2004, 2005-2006).
- Медианные концентрации метаболитов других ВММ фталатов MiBP и MnBP выше в 4 и 7 раз соответственно
- Однако по метаболиту другого ВММ фталата – уровень в 10 раз меньше
- Экспозиция ВММ фталатов (DEHP, DiBP, DnBP)

Лонгитудинальное исследование Russian Children's Study

- Эпидемиологическое
- Когортное, основанное на детской мужской популяции одного города
 - Город Чапаевск, Самарская область, Среднее Поволжье
 - Население 72 000 населения
- Цель: оценить перинатальные (ретроспективно) препубертатные и пубертатные факторы, влияющие на:
 - Рост и физическое развитие
 - Появление начальных признаков полового развития
 - Темп полового созревания
 - Окончание полового созревания
 - Качество семени
 - Фертильность
 - Гормональные изменения 8-20 лет (и как маркеры, и как исходы)
 - Эпигенетические изменения (и как маркеры, и как исходы)



Дизайн исследования

- Мальчики 8-9 лет, рождение 1994, 1996, 1997
- Набор когорты – два года, май 2003 - апрель 2005
- Визит в исследовательский центр - в месяц рождения
- Когорта – 516 мальчиков – 86% проживавших в Чапаевске
- Ежегодно визиты
 - Оценка полового развития
 - Оценка физического развития, антропометрия (более 50 показателей)
 - Взятие образцов крови (раз в два года),
 - Образцы мочи (ежегодно)
 - Интервьюирование



RCS – на декабрь 2017 г

Начало пубертата

Допубертат

Пубертат

Зрелостъ

Семя

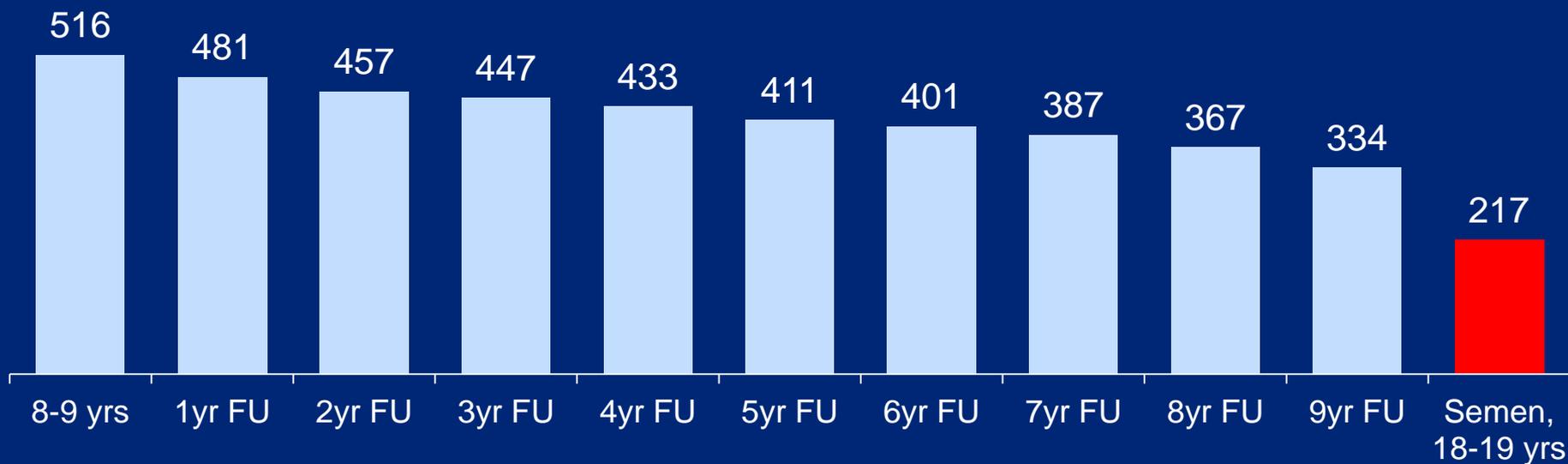


Enrollment,
9 yrs

Mid Puberty,
11-13 yrs

Maturation,
15-17 yrs

Young adults, 18+ yrs



Количественный анализ первичных и вторичных метаболитов фталатов в моче

- 300 мкл мочи

1. Пробоподготовка (расщепление гликоконъюгатов метаболитов фталатов)
2. Предварительное концентрирование и обессоливание образца
3. Хроматографическое разделение методом обратно-фазовой ВЭЖХ
4. Масс-спектрометрическое детектирование
5. Определение концентрации фталатов с помощью калибровочных кривых

Адаптировано по Koch, H. et al, 2003
 для анализа смеси фталатов методом ВЭЖХ-МС
 Лаборатория проф.Лебедева А.Т., химфак МГУ

Аналит	Внутренний стандарт	Диапазон линейности, нг/мл
Моно-этилфталат (MEP)	MEP-D4	0.25 – 500
Моно-(<i>изо</i> -бутил)фталат (MiBP)	MiBP-D4	0.25 – 500
Моно-(<i>н</i> -бутил)фталат (MnBP)	MnBP-D4	0.25 – 500
Моно-(3-карбоксопропил)фталат (MCPP)	MCPP- ¹³ C ₄	0.25 – 500
Моно-бензилфталат (MBzP)	MBzP-D4	0.25 – 500
Моно-(2-этилгексил)фталат (MEHP)	MEHP- ¹³ C ₄	0.25 – 500
Моно-(2-этил-5-гидрокси-гексил)фталат (5OH-MEHP)	5OH-MEHP-D4	0.25 – 500
Моно-(2-этил-5-оксо-гексил)фталат (5охо-MEHP)	5охо-MEHP- ¹³ C ₄	0.25 – 500
Моно-(2-этил-5-кабокси-пентил)фталат (5сх-MEPP)	5сх-MEPP-D4	0.25 – 500
Моно-(7-гидрокси-метил-октил)фталат (OH-MiNP)	OH-MiNP-D4	0.25 – 500
Моно-(7-карбокси-метил-гептл)фталат (сх-MiNP)	сх-MiNP-D4	0.25 – 500
Моно-(6-гидрокси-припил-октил)фталат (OH-MiDP)	OH-MiDP-D4	0.25 – 500
Моно-(6-оксо-метилоктил)фталат (охо-MiDP)	охо-MiDP-D4	0.25 – 500
Моно-(2,7-диметил-7-кабокси-гептил)фталат (сх-MiDP)	сх-MiDP-D4	0.25 – 500
Моно-(<i>н</i> -октил)фталат (MnOP)	MEHP- ¹³ C ₄	0.25 – 500

Как снижать экспозицию

- Рынок пластификаторов - 8.4 млн т - ежегодно*
- 70% из них – фталаты (88% в 2005 году)
- Альтернативные пластификаторы – 30%
- Замещение на альтернативные, регистрация REACH
 - terephthalate
 - adipates, benzoates, di-benzoates, cyclohexanoates, citrates, sebacates, azelates
 - acetylated glycerol esters, epoxidized soy bean oil, alkyl phenol esters of sulphonic acid
- В разных странах – разные ограничения на использование
- Северная Америка
 - ограничение фталатов с HMM
 - Замещение DEHP на DINP и DIDP
- Страны ВЕКЦА - ?

Евросоюз – запрет фталатов

- 11 июля 2018 – запрет на размещение на рынке товаров, содержащих следующие 4 фталата:
- DEHP - di-(2-ethylhexyl) phthalate;
- DBP - dibutyl phthalate;
- BBP - benzyl butyl phthalate
- and DIBP - diisobutyl phthalate

- "the four phthalates may not be present in articles used by consumers or available in indoor areas in a concentration equal to or above 0.1% by weight individually or in any combination in any plasticized material"

Как снижать экспозицию детей с питанием

Pediatrics
August 2018, VOLUME 142 / ISSUE 2
From the American Academy of Pediatrics
Policy Statement

ААР – Американская ассоциация педиатров, 2018

Food Additives and Child Health

Leonardo Trasande, Rachel M. Shaffer, Sheela Sathyanarayana, COUNCIL ON ENVIRONMENTAL HEALTH

Article

Figures & Data

Info & Metrics

Comments

- Потребление свежих или замороженных фруктов и овощей (без обработки, консервирования)
- Избегать потребление во время беременности «переработанной пищи»
- Избегать разогрев в микроволновых печах, включая материнское молоко и молочные смеси в пластиковой посуде.
- Избегать хранение продуктов в пластике
- Мыть руки перед едой, и мыть ВСЕ фрукты и овощи перед использованием
-

Заключение

- Фталаты – известны и используются очень давно
- Тренды к уменьшению в Северной Америке и Европе, но не в других странах
- Накоплены данные о неблагоприятном воздействии - экспериментальные
- Эпидемиологические данные – не так много, нужны подтверждения
- Фталаты - свойства ХВНРЭС, антиандрогенные эффекты
- Воздействие на репродукцию
- В России – когортное Russian Children's Study
- Яркий пример – принцип предосторожности??

Спасибо за внимание!

