

УДК 615.9 : 661.74

ТОКСИЧНОСТЬ И ОПАСНОСТЬ ФТАЛАТОВ

(Анализ литературных сведений)

И.Е. Шкаева, С.А. Солнцева,
О.С. Никулина, А.И. Николаев,
С.А. Дулов, А.В. Земляной

ФГУП «Научно-исследовательский институт
гигиены, профпатологии и экологии человека»
ФМБА России, 188663, г. Санкт-Петербург,
Российская Федерация

Проведен анализ литературных сведений по токсичности и опасности производных фталевых кислот. Показано, что фталаты широко используются в различных отраслях хозяйства в качестве пластификаторов. При однократном поступлении в организм фталаты, как правило, являются малотоксичными и малоопасными веществами. Повторное воздействие этими соединениями приводит к их накоплению в организме, оказывая политропное действие, с поражением печени, почек, легких, обладают эмбриотоксическим и гонадотоксическим эффектом.

Показано, что изученные фталаты представляют опасность для работающих при воздействии в виде аэрозолей в воздухе производственных помещений. По итогам анализа и обобщения литературных сведений сделаны основные выводы: для объективной оценки опасности производных фталевых кислот необходимо изучение токсического действия этих соединений в подостром и хроническом экспериментах. Установление класса опасности фталатов на основе изучения лишь острой токсичности может привести к ошибочному заключению, с негативными последствиями для здоровья и жизни персонала и населения.

Ключевые слова: фталаты, токсичность, опасность.

Фталаты по химической структуре являются производными *фталевых кислот*, по физико-химическим свойствам представляют собой, в основном, малолетучие, высококипящие жидкости, малорастворимые в воде [1 – 4].

Вследствие уникальных эксплуатационных характеристик, эти вещества широко применяются в различных отраслях хозяйства в качестве пластификаторов в составе разнообразных полимерных материалов (в косметике, медицине, в производстве игрушек, обуви, строительных материалов и др.).

Столь широкое использование фталатов определяет необходимость оценки их опасности для человека на основе анализа и обобщения весьма разрозненных данных о токсическом действии этих соединений.

Анализ литературных сведений об особенностях проявления токсических свойств производных фталевых кислот [1 – 4] показал, что при однократном внутрижелудочном, внутрибрюшинном, накожном воздействии фталаты являются малотоксичными соединениями (табл. 1).

При этом фталаты с числом атомов углерода до 6 являются более токсичными по сравнению с соединениями, содержащими более 6 атомов углерода в молекуле. Параметры острой ингаляционной токсичности для большинства соединений фталевых кислот не установлены в связи с их низкой летучестью.

В условиях длительного поступления в организм фталаты способны накапливаться и вызывать хроническую интоксикацию, иногда с летальным исходом [10]. Общетоксическое действие этих веществ характеризуется политропностью: нарушаются трофические процессы, функции печени, почек, системы крови, ЦНС. Некоторые из них хорошо проникают через неповрежденную кожу.

Среди производных фталевых кислот наиболее выраженным токсическим действием обладают диметилфталат и диметилтерефталат (первые члены ряда фталатов с 2 атомами углерода в молекуле). Эти соединения заслуживают внимания и в плане сравнительной оценки изомеров фталатов.

Шкаева Ирина Евгеньевна (Shkaeva Irina Evgenievna), кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, ieshkaeva@list.ru

Солнцева Светлана Андреевна (Solntseva Svetlana Andreevna), младший научный сотрудник ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России

Никулина Ольга Сергеевна (Nikulina Olga Sergeevna), младший научный сотрудник ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России

Николаев Анатолий Иванович (Nikolaev Anatoliy Ivanovich), кандидат химических наук, старший научный сотрудник ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России

Дулов Сергей Анатольевич (Dulov Sergey Anatolievich), кандидат медицинских наук, доцент, заместитель заведующего отделом токсикологии ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, niigrech@rihoorhe.ru

Земляной Александр Васильевич (Zemlyanoy Aleksandr Vasilievich), кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией общей токсикологии и гигиенического регламентирования ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России

Параметры токсичности фталатов

Название вещества (по ИЮПАК), № CAS	DL ₅₀ , в/ж, (н/к, в/в, мг/кг)	CL ₅₀ , мг/м ³
Диметилфталат (диметилбензол-1,2-дикарбоксилат),* 131-11-3	5500 - 9000, 6800 (н/к 12000 -14000)	10000
Диметилтерефталат (диметилбензол 1,4-дикарбоксилат), 120-61-6	> 3200	> 6000
Диэтилфталат (диэтилбензол-1,2-дикарбоксилат), 84-66-2	8600 - 6172	-
Дибutilфталат (дибутилбензол-1,2-дикарбоксилат), 84-74-2	8000 - 23000, (в/б 3570, в/в - 720)	4250 -25000
Дипентилфталат (дипентилбензол-1,2-дикарбоксилат), 131-18-0	-	-
Дигексилфталат (дигексилбензол-1,2-дикарбоксилат), 84-75-3	29600	-
Диоктилфталат (бис(2-этилгексил) бензол-1,2-дикарбоксилат), 53306-52-8	35500	-
Дигептилфталат (бис(3- метилгексил) бензол-1,2-дикарбоксилат), 117-81-7	30000 - 36000 (в/б - 30700 - 14000, в/в - 250 - 1060)	10600
Диоктилтерефталат (бис(2-этилгексил) бензол-1,4-дикарбоксилат), 6422-86-2	-	-
Динонилфталат (динонилбензол-1,2-дикарбоксилат), 84-76-4	21500 (н/к > 3160)	> 4400

Примечание: * - в российской литературе фталаты ошибочно обозначены как бензолдикарбонаты. Эфиры терефталевой и фталевой кислот по номенклатуре ИЮПАК называются карбоксилатами.

Диметилфталат (ДМФ) представляет собой маслянистую жидкость, температура кипения 282°C, плотность 1,189 (20°/4°), растворимость в воде 0,45 % (20°).

При однократном воздействии ДМФ является малотоксичным, DL₅₀ при внутрижелудочном введении составляет, по различным данным [1 – 3], от 5500 до 9000 мг/кг для белых мышей и от 4390 до 9000 мг/кг для крыс, причем самки более чувствительны к действию вещества. При 4-часовом ингаляционном воздействии CL₅₀ установлена на уровне 10000 мг/м³. Клиническая картина при остром отравлении характеризуется снижением координации движений, гиподинамией, кифозом, слезотечением, сужением глазной щели, образованием красной корочки вокруг носа и глаз.

ДМФ оказывает кожно-резорбтивное действие. DL₅₀ при однократном нанесении на кожу крыс – 12000 – 14000 мг/кг [3], при повторных аппликациях (в течение 90 дней) > 4 мл/кг [2]. При субхро-

ническом внутрижелудочном введении крысам DL₅₀ составила > 3600 мг/кг, у подопытных животных отмечали снижение массы тела, изменение гемоглобина крови, увеличение массового коэффициента печени [1]. NOEL установлен на уровне 1862 мг/кг/день.

Хроническое ингаляционное воздействие ДМФ (по 5 ч ежедневно в течение 4 месяцев) в концентрации 2 мг/м³ вызывало у животных функциональные сдвиги в нервной системе и печени, изменения периферической крови [3]. У кошек при ингаляционном воздействии вещества в концентрации 2000 мг/м³ (в виде тумана) – раздражение слизистых оболочек, слюнотечение, легкое возбуждение; при 10000 мг/м³ эти явления усиливались, после окончания опыта – вялость, рвота.

Диметилтерефталат (ДМТФ) представляет собой белый порошок с кристаллами, температура плавления 140°C, температура кипения 288°C, в воде нерастворим.

Таблица 2

Сравнительная характеристика параметров острой токсичности диметилфталата и диметилтерефталата

Показатели	Диметилфталат	Диметилтерефталат
LD ₅₀ , мг/кг, в/ж	5,840 - 4,390	> 6500
LD ₅₀ , мг/кг, наочно	38000	-
CL ₅₀ , мг/м ³	10000	> 6000
NOEL, мг/кг/день, в/ж	1862	660 1277 мг/кг/день (F)

При внутрижелудочном введении крысам DL₅₀ по одним данным [2], > 3200 мг/кг, по другим [3] – > 6500 мг/кг, LOEL установлен на уровне 86,4 мг/кг в день. При внесении ДМТФ в конъюнктивальный мешок отмечается раздражение слизистых оболочек глаз. При однократном и четырехкратном ингаляционном воздействии аэрозоля конденсации и паров диметилтерефталата отмечено выраженное раздражающее действие на слизистые оболочки глаза и дыхательных путей с умеренными гемодинамическими расстройствами. Установлена CL₅₀ для крыс 70 мг/м³ [2].

При хроническом воздействии ДМТФ в концентрациях 70 – 40 мг/м³ обнаружены нарушения функции нервной и сосудистой систем, печени, анемия, ретикулоцитоз и гипотония, в органах дыхания обнаружен хронический воспалительный процесс [11], 30 % животных погибали от нарушения кровообращения. Кроме этого, вещество обладает репродуктивной токсичностью [24]. LOEL диметилтерефталата установлен на уровне 0,08 мг/м³, Lim_{ch} – 1 мг/м³.

Показано также, что ДМТФ обладает раздражающим действием. Повторное многократное нанесение на кожу кроликов вызывает изменения типа дерматита; при проникновении через кожу появляются нарушения функций нервной системы и кровообращения.

Сравнительная характеристика ДМФ и ДМТФ показала, что по характеру проявлений остро и хронического отравлений эти соединения близки, однако диметилфталат несколько токсичнее диметилтерефталата (табл. 2).

Из соединений фталевых кислот с числом атомов углерода более 6 заслуживает внимания широко используемый диоктилфталат (диоктиловый эфир ортофталевой кислоты, ДОФ), C₂₄H₃₈O₄ представляет собой прозрачную маслянистую жидкость, температура кипения 400°C, мало растворим в воде. В экспериментах на лабораторных

животных (мыши, крысы) при однократном внутрижелудочном введении показана низкая токсичность ДОФ, DL₅₀ > 9800 – > 40 000 мг/кг. CL₅₀ для мышей при однократном 4-часовом ингаляционном воздействии превышала 10620 мг/м³. После экспозиции отмечали раздражение слизистых оболочек, гиподинамию, нарушение координации движений. Восстановление подопытных животных происходило в течение 24 часов [16]. По данным других авторов у крыс при однократном ингаляционном воздействии ДОФ в течение 4 часов обнаружено снижение массы тела, кровоизлияния в легких, пороговая концентрация – LOAEC составила 300 мг/м³ [11].

По мнению исследователей, при ингаляционном воздействии ДОФ обладает высокой проникающей способностью – 75 % вещества проникает в слизистые оболочки, 11 % в легкие, 2 % в другие ткани [24].

При внутривенном введении вещества среднесмертельная доза для крыс составила 250 – 1060 мг/кг. Обнаружено также, что внутривенное введение ДОФ индуцировало отек альвеолярных стенок, кровоизлияния и лейкоцитарные инфильтрации в легочной ткани [24]. Через 4 часа после воздействия вещество и его метаболиты обнаруживали в кишечнике мышей, желчном пузыре, легких, печени, жировой ткани. У крыс через 2 часа после воздействия вещества метаболиты находились в крови, печени и легких (60 – 70 %).

На основании полученных данных исследователи предположили, что ДОФ индуцирует патологию легких при внутрижелудочном, ингаляционном и внутривенном пути воздействия, вещество относится к соединениям, токсичным для органов дыхания.

Показана низкая проникающая через кожу способность ДОФ – 87 % вещества остается на коже, меньше 1,5 % проникает в кожу и мышечную ткань [32].

Субхроническое ингаляционное воздействие аэрозоля ДОФ вызывало у крыс обратимое увеличение массы легких, изменение в альвеолярных перегородках, пролиферацию тучных клеток, LOAEC = 1000 мг/м³, NOAEC = 50 мг/м³ [25]. Пороговые уровни – LOAELs по летальному эффекту для крыс, кроликов и мышей при внутрижелудочном введении ДОФ в течение 5 – 14 дней составляли от 1000 до 5000 мг/кг/день [26].

Хроническая энтеральная интоксикация ДОФ, путем добавления в корм лабораторным животным, проявлялась дозозависимым увеличением веса легких, LOAEL составила 146,6 – 1266,1 мг/кг/сут, NOAEL 28,9 – 292,2 мг/кг/сут [27, 28]. По данным других авторов, после 108 недель энтерального воздействия ДОФ на крыс NOAEL установлена на уровне 2000 мг/кг/день [29]. Сделано заключение о низкой токсичности вещества при внутрижелудочном введении [3].

При оценке токсичности диоктилфталата на крысах, получавших вещество в концентрациях 0,1, 0,5 и 1,0 % путем добавления в корм в течение 90 дней обнаружено снижение гемоглобина, гематокрита, глюкозы в сыворотке крови и увеличение относительной массы печени у всех животных при воздействии ДОФ в высокой дозе [29].

Анализ литературных сведений по влиянию фталатов на репродуктивную функцию подопытных животных позволил выявить гонадотропный, эмбриотоксический эффекты, которые проявляются при относительно высоких дозах, что не позволяет оценивать их как специфические [11]. Обнаружено также тератогенное, мутагенное действие отдельных фталатов [12]. Так, например, исследователи регистрировали изменения в семенниках плодов беременных крыс при воздействии ди-(н-бутил)фталата [14, 15].

Имеются сообщения о нарушении фертильности крыс при потреблении питьевой воды, содержащей фталаты в концентрации 1 мг/л [18, 20]. При изучении способности дибутилфталата (ДБФ) влиять на фертильность в опытах на самках крыс (в течение двух месяцев во время пубертатного периода вещество поступало с кормом в дозе 12 и 50 мг/кг массы тела в день) обнаружено нарушение полового созревания потомства (снижение относительной массы семенников, задержка открытия влагалища и начала первого эструса). В эксперименте на самках крыс и кроликов доказано, что под влиянием фталатов подавляется секреция эстрадиола, происходит супрессия овуляции, расстройство эстрального цикла, нарушение фолликулогенеза с формированием поликистоза яичников [20]. При применении диэтилгексил- и дибутилфталатов беременным самкам крыс и мышей обнаружено повышение частоты

пренатальной гибели плодов, мертворождаемости, врожденных пороков, в том числе половой системы (крипторхизма и гипоспадии); снижение веса плодов, у самцов – веса яичек и эпидидимиса; уменьшение диаметра семенных канальцев и числа клеток Сертоли; в дальнейшем снижение продукции сперматозоидов у потомства. Введение ДБФ в дозе 500 и 1000 мг/кг самцам крыс приводило к существенному снижению массы яичек в течение 4 – 6 дней [19 – 22]. По мнению авторов, причиной нарушений половой системы самцов является снижение продукции тестостерона эмбриональными яичками вследствие антиандрогенного действия производных фталевой кислоты. Исследователи отмечают большую чувствительность беременных самок к действию ДОФ (снижение массы тела), LOAEL – 666 – 856 мг/кг/день, NOAEL – 357 мг/кг/день [29 – 31].

При изучении процесса трансформации фталатов показано, что в организме эти соединения постепенно превращаются в метаболиты, которые, по мнению авторов, негативно влияют на печень, почки, органы дыхательной системы [13, 16, 17]. Так, например, ДОФ в высоких дозах накапливается в печени, почках, жировой ткани, в последствие подвергается трансформации с образованием 15 – 29 метаболитов.

Показано также, что из организма подопытных животных при однократном поступлении ДОФ выводится в течение 72 часов с мочой – 51 % и с фекалиями – 43 % [32, 33].

Вероятной точкой приложения фталатов исследователи считают митохондрии, функция которых нарушается в результате изменения проницаемости внутренней мембраны и ингибирования сукцинатдегидрогеназы.

У человека отравление фталатами в субклинической стадии проявляется снижением кожной чувствительности, особенно болевой, преимущественно в дистальных отделах конечностей. Позже присоединяются боли в конечностях, судороги, наступающие периодически в состоянии покоя. В дальнейшем формируется чувствительная форма полиневрита (полиневропатия). Наряду с этим, (например, при воздействии, дибутилфталата) могут появляться вегетативно-сосудистые нарушения: похолодание и синюшность кистей и стоп, потливость и др.

Выраженные формы отравления фталатами сопровождаются гипотрофией мышц в дистальных отделах конечностей, парезами, фасцикуляцией, сгибательной контрактурой пальцев, нарушениями чувствительности. Отмечают также астению: головную боль, тяжесть в голове, нарушение памяти, внимания, сна, снижение работоспособности. В ряде случаев обнаружено нарушение менструальной функции, уменьшение числа беременностей, повышение числа само-

произвольных абортов [17 – 19]. У работающих с ДМФ выявлены полиневриты. В случае попадания ДМФ в глаза человека возможен химический ожог.

В воздухе производственных помещений фталаты могут представлять серьезную опасность для персонала, поскольку обладают широким диапазоном токсического действия. Выделение в воздух рабочих помещений резко усиливается при всех операциях, связанных с нагреванием, особенно до 200 °С и выше. Все изученные фталаты отнесены к высоко опасным соединениям (2 класс опасности).

При регламентировании производных фталевых кислот в воздухе рабочей зоны установлены следующие гигиенические нормативы:

– ПДК максимальная разовая 1 – 1,5 мг/м³, ПДК среднесменная 0,5 – 0,3 мг/м³ для фталатов с числом атомов углерода менее 5;

– ПДК максимальная разовая 3,0 мг/м³, ПДК среднесменная – 1,0 мг/м³ для фталатов с числом атомов углерода в молекуле 5 и более за исключением диоктилфталата, для которого установлена максимальная разовая ПДК – 1,0 мг/м³ (табл.3).

В атмосферном воздухе для этих соединений утвержден ОБУВ на уровне 0,1 мг/м³ [7].

Следует отметить, что 6 фталатов (ди-2-этилгексилфталат, дибутилфталат, бензилбутилфталат, диизононилфталат, ди-изодецилфталат, ди-н-октилфталат) запрещены Европейским союзом (с июля 2005 г.) к использованию при изготовлении продукции для детей и ограничены к применению – не более 0,1 % в другой продукции.

По результатам проведенного анализа литературных сведений сделаны следующие выводы:

– фталаты представляют опасность при поступлении через дыхательные пути (воздействие на легкие) в виде аэрозоля;

Таблица 3

Гигиенические нормативы фталатов в воздухе рабочей зоны (р.з.), атмосферном воздухе (а.в.)

Название вещества № CAS	ПДКр.з. мг/м ³ м.р./ с.с, кл. опасн.	Утв. № ГН	ПДК а.в. мг/м ³ м.р./с.с, кл. опасн.	Утв. № ГН
Диметилфталат 131-11-3	1/0,3, п+а, 2 кл.	2.1.5.3532-18 №743	0,03 /0,007, рефл.- рез., 2 кл.	2.1.6.3492-17 №198
Диметилтерефталат 120-61-6	0,1, п+а, 2 кл.	2.1.5.3532-18 №745	0,05 /0,01, рефл- рез., 2 кл	2.1.6.3492-17 №200
Диэтилфталат 84-66-2	1,5/0,5, п+а, 2 кл.	2.1.5.3532-18 №1001	ОБУВ 0,01	2.1.6.2309-07 №603
Дибутилфталат 84-74-2	1,5/0,5, п+а, 2 кл.	2.1.5.3532-18 №668	ОБУВ 0,1	2.1.6.2309-07 №396
Дипентилфталат 131-18-0	3/1, п+а, 2 кл.	2.1.5.3532-18 №892	-	-
Дигексилфталат 84-75-3	3/1, п+а, 2 кл.	2.1.5.3532-18 №674	ОБУВ 0,01	2.1.6.2309-07 №400
Дигептилфталат 53306-52-8	1, п+а, 2 кл.	2.1.5.3532-18 №1004	-	-
Диалкил (С8-С10) фталаты	3/1, п+а, 2 кл.	2.1.5.3532-18 №639	-	-
Диоктилфталат 117-81-7	1, п+а, 2 кл.	2.1.5.3532-18 №327	-	-
Диоктилтерефталат 6422-86-2	3, п+а, 3 кл.	-	ОБУВ 0,1	2.1.6.2309-07 №606
Динонилфталат 84-76-4	3/1, п+а, 2 кл.	2.1.5.3532-18 №883	-	-

- наибольшую опасность фталаты представляют при длительном поступлении в организм;
- большинство фталатов оказывают негативное влияние на репродуктивную функцию животных и человека;
- для объективной оценки опасности производных фталевых кислот необходимо изучение токсического действия этих соединений в подостром и хроническом экспериментах;

- установление класса опасности фталатов на основе изучения лишь острой токсичности может привести к ошибочному заключению, с негативными последствиями для здоровья персонала и населения. Полученные данные определяют тактику проведения исследований при гигиеническом регламентировании фталатов в условиях производства и применения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Данишевский С.Л. Сложные эфиры. В кн.: Лазарев Н.В., ред. Вредные вещества в промышленности. Л.: Химия; 1971; т. 1: 480 – 482.
2. RTECS(R) National Institute for Occupational Safety and Health. Canadian Centre for Occupational Health Safety; 2005.
3. Шефтель В.О., Дышиневиц Н.Е., Сова Р.Е. Токсикология полимерных материалов. Киев: Здоровье; 1988.
4. Heudorf U., Mersch-Sundermann V., Angerer J. Phthalates: toxicology and exposure. Int. J. Hygiene Environ Health. 2007; 210 (5): 623 – 634.
5. Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Гигиенические нормативы ГН 2.2.5.3532 – 18. М.: РПОХБВ Минздрава России, 2018.
6. Ориентировочные безопасные уровни воздействия (ОБУВ) вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Гигиенические нормативы ГН 2.2.5.2308-07. М.: Роспотребнадзор; 2008.
7. Ориентировочные безопасные уровни воздействия (ОБУВ) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест. Гигиенические нормативы ГН 2.1.6.2309-07. М.; 2008.
8. Барштейн Р.С., Кирилович В.И., Носовский Ю.Е. Пластификаторы для полимеров. М.: Химия; 1982.
9. Майстенко В.Н., Клыев Н.А. Эколого-аналитический мониторинг стойких органических загрязнителей. М.: Бином, Лаборатория знаний; 2012.
10. Починок А.П., ред. Энциклопедия по безопасности и гигиене труда. Т. 4. М.: М-во труда и соц. развития; 2001.
11. Санина Ю.П., Кочеткова Т.А. О токсичности диметилтерефталата. В кн.: Летавет А.А., ред. Токсикология новых промышленных веществ. М.: Медгиз; 1963: 107 – 22.
12. Bosnir J., Puntaric D. Migration of phthalates from plastic containers into soft drinks and mineral waters. Food Technol. And Biotechnol. 2007; 145 (1): 91 – 95.
13. Woodward K.N. Phthalate Esters: Toxicity and Metabolism. Boca Raton, Florida: CRC Press; 1988.
14. Hauser R. Phthalates and human health. Occup. And Environ Med. 2005; 62 (11): 806 – 18.
15. Lopez-Carrillo L., Hernandez-Ramirez R.U. Exposure to phthalates and breast cancer risk in northern Mexico. Environ. Health Perspect. 2010;118 (4): 539 – 44.
16. Guo Y., Alomirah H., Cho H.-S. Occurrence of Phthalate metabolites in human urine from several Asian countries. Environ. Sci. and Technol. 2011; 45 (7): 3138 – 3144.
17. Halden Rolf U. Plastics and health risks. Annual Review of Public Health. 2010; 31: 179 – 94.
18. Kevy S.V., Jacobsen M.S. Hepatic effects of a phthalate ester plasticizer Leached from poly(vinyl chloride) blood bags following transfusion. Environ. Health Perspect. 1982; 45: 57– 64.
19. Mylchreest E., Cattley R.C. Male reproductive tract malformations in rats following gestational and lactational exposure to di(n-butyl) phthalate: an antiandrogenic mechanism? Toxicol. Science. 1998; 43: 47 – 60.
20. Mylchreest E., Wallace D.G. Dose-dependent alterations in androgen-regulated male reproductive development in rats exposed to di(n-butyl) phthalate during late gestation. Toxicological Sciences. 2000; 55: 143 – 51.
21. Коренева Е.М., Карпенко Н.А., Казак В.А. Экзогенные факторы гипофертильности. Компоненты пластмасс – фталаты. Репродуктивная эндокринология. 2011; 2: 62 – 67.
22. Lowekamp-Swan T., Davis B. J. Mechanisms of Phthalate ester toxicity in the female reproductive system. Environ Health Perspect. 2003; 111 (2): 139 – 145.
23. Алдырева М.В., Климова Т.С., Изюмова А.С., Тимофиевская Л.А. Влияние фталатных пластификаторов на генеративную функцию. Гигиена труда и проф. заболеваный. 1975; 12: 25 – 29.
24. Тимофиевская Л.А. Биологическое действие и токсичность эфиров о-фталевых кислоты. Москва: НИИТЭхим; 1981.
25. Klimisch H.J., Hellwig J., Kaufmann W. Di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP): Investigation of inhalation toxicity in rats after repeated exposure (28d). Human Exp. Toxicol. 1991; 10: 68.
26. Jaeger R.J., Rubin R.J. Extraction, localization and metabolism of di-2-ethylhexyl phthalate from PVC plastic medical devices. Environ. Health. 1973; 3: 95 – 102.
27. Rubin R., Chang J. Effect of the intravenous administration of the solubilized plasticizer di(2-ethylhexyl)phthalate on the lung and on survival of transfused rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1978; 45: 230.
28. Cimini A.M., Sulli A., Stefanini S., Serafini B., Moreno S., Rossi L. [et al.]. Effects of di(2-ethylhexyl)phthalate on peroxisomes of liver, kidney, and brain of lactating rats and their pups. Cell. Mol. Biol. 1994; 40: 1063 – 76.
29. David R.M., Moore M.R., Finney D.C., Guest D. Chronic toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate in rats. Toxicological Sciences. 2000; 55: 433 – 43.
30. David R.M., Moore M.R., Finney D.C., Guest D. Chronic toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate in mice. Toxicological Sciences. 2000; 58: 377 – 85.
31. Rao M.S., Yeldandi A.V., Subbarao V. Quantitative analysis of hepatocellular lesions induced by di(2-ethylhexyl)phthalate in F-344 rats. Toxicol. Environ. Health. 1990; 30: 85 – 89.
32. Daniel J.W., Bratt H. The absorption, metabolism and tissue distribution of di-(2-ethylhexyl)phthalate in rats. Toxicol. 1974; 2: 51 – 65.
33. Tyl R.W., Price C.J., Marr M.C., Kimmel C.A. Developmental toxicity evaluation of dietary di(2-ethylhexyl)phthalate in Fischer 344 rats and CD-1 mice. Fundam. Appl. Toxicol. 1988; 10: 395 – 412.
34. Shaffer C.B., Carpenter C.P., Smyth H.J. Acute and subacute toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate with note upon its metabolism. Ind. Hyg. Toxicol. 1945; 27: 130 – 135.
35. Lake B.G., Gray T. J., Foster J. R., Stubberfield C. R., Gangolli S. D. Comparative studies on di-(2-ethylhexyl)phthalate-induced hepatic peroxisome proliferation in the rat and hamster. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1984b; 72: 46 – 60.
36. Bui T.T., Giovanoulis G., Cousins A.P., Magnér J., Cousins I.T., de Wit C.A. Human exposure, hazard and risk of alternative plasticizers to phthalate esters. Science of The Total Environment. 2016; 541: 451 – 67.
37. Kwon B., Kyunghee J. Estrogenic and Androgenic Potential of Phthalates and Their Alternatives. Korean Journal of Environmental Health Sciences. 2016; 42 (3): 169 – 88.

REFERENCES:

1. Danishevskiy S.L. Esters. In: Hazardous Substances in Industry. Leningrad: Khimiya; 1971; vol. 1: 480–482 (in Russian).
2. RTECS(R) National Institute for Occupational Safety and Health. Canadian Centre for Occupational Health Safety; 2005.
3. Sheftel V.O., Dyszynevic N.E., Sová R.E. Toxicology of Polymer Materials. Kiev: Zdorov'e; 1988 (in Russian).
4. Heudorf U., Mersch-Sundermann V., Angerer J. Phthalates: toxicology and exposure. Int. J. Hygiene Environ Health. 2007; 210 (5): 623 – 634.
5. HS 2.2.5.3532-Maximum Allowable Concentration (MAC) of Pollutants in Workplace Air. – Moscow, 2018 (in Russian).
6. HS 2.2.5.2308-Tentative Safe Exposure Levels (TSEL) of Pollutants in Workplace Air. – Moscow; 2008 (in Russian).
7. HS 2.1.6.2309-Tentative Safe Exposure Levels (TSEL) of Pollutants in the Atmospheric Air of Populated Areas. – Moscow; 2008 (in Russian).
8. Barshstein R.S., Kirilovich V.I., Nosovskiy Yu.E. Plasticizers for Polymers. Moscow: Khimiya; 1982 (in Russian).
9. Maistenko V.N., Klyuev N.A. Ecological and Analytical Monitoring of Persistent Organic Pollutants. Moscow: Binom; 2012 (in Russian).
10. Encyclopedia of Occupational Safety and Health, Pochinok, A.P., ed. Moscow: Min. Truda Sots. Razvitiya, 2001, vol. 4 (in Russian).
11. Sanina Yu.P., Kochetkova T.A. On the Toxicity of Dimethyl Terephthalate. In: Toxicology of New Industrial Substances, Letavet AA, ed. Moscow: Medgiz; 1963: 107–22 (in Russian).
12. Bosnir J., Puntaric D. Migration of phthalates from plastic containers into soft drinks and mineral waters. Food Technol. Biotechnol. 2007; 145 (1): 91– 95.
13. Woodward K.N. Phthalate Esters: Toxicity and Metabolism. Boca Raton, Florida: CRC Press; 1988.
14. Hauser R. Phthalates and human health. Occup. Environ Med. 2005; 62 (11): 806 – 18.
15. Lopez-Carrillo L., Hernandez-Ramirez R.U. Exposure to phthalates and breast cancer risk in northern Mexico. Environ. Health Perspect. 2010;118 (4): 539 – 44.
16. Guo Y., Alomirah H., Cho H.-S. Occurrence of Phthalate metabolites in human urine from several Asian countries. Environ. Sci. and Technol. 2011; 45 (7): 3138 – 3144.
17. Halden Rolf U. Plastics and health risks. Ann. Rev. Public Health. 2010; 31: 179 – 94.
18. Kevy S.V., Jacobsen M.S. Hepatic effects of a phthalate ester plasticizer Leached from poly(vinyl chloride) blood bags following transfusion. Environ. Health Perspect. 1982; 45: 57– 64.
19. Mylchreest E., Cattley R.C. Male reproductive tract malformations in rats following gestational and lactational exposure to di(n-butyl) phthalate: an antiandrogenic mechanism, Toxicol. Science. 1998; 43: 47 – 60.
20. Mylchreest E., Wallace D.G. Dose-dependent alterations in androgen-regulated male reproductive development in rats exposed to di(n-butyl) phthalate during late gestation. Tox. Sci. 2000; 55: 143 – 51.
21. Koreneva E.M., Karpenko N.A., Kazak V.A. Exogenous Factors of Hypofertility. Components of Plastics –Phthalates. Reprod. Endocrin., 2011; 2: 62–67.
22. Lowekamp-Swan T., Davis B. J. Mechanisms of Phthalate ester toxicity in the female reproductive system. Environ Health Perspect. 2003; 111 (2): 139 – 145.
23. Aldyreva M.V., Klimova T.S., Izumova A.S., Timofievskaya L.A. Effect of Phthalate Plasticizers on the Reproductive Function. Prof. Zdorov'e Prof. Zabolevaniya. 1975; 12: 25–29 (in Russian).
24. Timofievskaya L.A. Biological Effect and Toxicity of o-Phthalic Esters. Moscow: NIITEKhim; 1981 (in Russian).

25. Klimisch H.J., Hellwig J., Kaufmann W. Di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP): Investigation of inhalation toxicity in rats after repeated exposure (28d). *Human Exp. Toxicol.* 1991; 10: 68.
26. Jaeger R.J., Rubin R.J. Extraction, localization and metabolism of di-2-ethylhexyl phthalate from PVC plastic medical devices. *Environ. Health.* 1973; 3: 95 – 102.
27. Rubin R., Chang J. Effect of the intravenous administration of the solubilized plasticizer di(2-ethylhexyl)phthalate on the lung and on survival of transfused rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1978; 45: 230.
28. Cimini A.M., Sulli A., Stefanini S., Serafini B., Moreno S., Rossi L. [et al.]. Effects of di(2-ethylhexyl)phthalate on peroxisomes of liver, kidney, and brain of lactating rats and their pups. *Cell. Mol. Biol.* 1994; 40: 1063 – 76.
29. David R.M., Moore M.R., Finney D.C., Guest D. Chronic toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate in rats. *Toxicological Sciences.* 2000; 55: 433 – 43.
30. David R.M., Moore M.R., Finney D.C., Guest D. Chronic toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate in mice. *Toxicological Sciences.* 2000; 58: 377 – 85.
31. Rao M.S., Yeldandi A.V., Subbarao V. Quantitative analysis of hepatocellular lesions induced by di(2-ethylhexyl)phthalate in F-344 rats. *Toxicol. Environ. Health.* 1990; 30: 85 – 89.
32. Daniel J.W., Bratt H. The absorption, metabolism and tissue distribution of di-(2-ethylhexyl)phthalate in rats. *Toxicol.* 1974; 2: 51 – 65.
33. Tyl R.W., Price C.J., Marr M.C., Kimmel C.A. Developmental toxicity evaluation of dietary di(2-ethylhexyl)phthalate in Fischer 344 rats and CD-1 mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1988; 10: 395 – 412.
34. Shaffer C.B., Carpenter C.P., Smyth H.J. Acute and subacute toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate with note upon its metabolism. *Ind. Hyg. Toxicol.* 1945; 27: 130 – 135.
35. Lake B.G., Gray T. J., Foster J. R., Stubberfield C. R., Gangolli S. D. Comparative studies on di-(2-ethylhexyl)phthalate-induced hepatic peroxisome proliferation in the rat and hamster. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1984b; 72: 46 – 60.
36. Bui T.T., Giovanoulis G., Cousins A.P., Magnér J., Cousins I.T., de Wit C.A. Human exposure, hazard and risk of alternative plasticizers to phthalate esters. *Science of The Total Environment.* 2016; 541: 451 – 67.
37. Kwon B., Kyunghye J. Estrogenic and Androgenic Potential of Phthalates and Their Alternatives. *Korean Journal of Environmental Health Sciences.* 2016; 42 (3): 169 – 88.

I.E. Shkaeva, S.A. Solntseva, O.S. Nikulina, A.I. Nikolaev, S.A. Dulov, A.V. Zemlyanoy

TOXICITY AND HAZARD OF PHTHALATES (Literature review)

Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Federal Medical Biological Agency, 188663, Saint Petersburg, Russian Federation

The analysis of literature data on toxicity and hazard of phthalic acid derivatives is carried out. It is shown that phthalates are widely used in various industries as plasticizers. With a single intake, phthalates, as a rule, are low-toxic and low-hazard substances. Repeated exposure to these compounds leads to their accumulation in the body, having a polytropic effect with damage to the liver, kidneys, lungs, as well as embryotoxic and gonadotoxic effect.

It is shown that the studied phthalates are dangerous for workers exposed to aerosols in the air of industrial premises. Based on the results of the analysis and summary of the literature, the following main conclusions are made. For an objective assessment of the danger of phthalic acid derivatives it is necessary to study the toxic effect of these compounds in subacute and chronic experiments. Establishing a hazard class for phthalates based only on the study of acute toxicity can lead to wrong conclusions with negative consequences for the health and lives of staff and the public.

Keywords: *phthalates, toxicity, hazard.*

Материал поступил в редакцию 20.05.2019 г.

