

УДК 543: 544

ОЦЕНКА АЭРОГЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ФТАЛАТОВ НА ЛЕГОЧНУЮ ФУНКЦИЮ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО И МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА**Т.С. Уланова^{1,2}, Т.Д. Карнажицкая¹, Е.О. Заверненкова¹**¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82²ФГБОУ ВПО Пермский национальный исследовательский политехнический университет, 614990, г. Пермь, Комсомольский проспект, 29

Представлены результаты исследований по изучению содержания фталатов в воздухе помещений и атмосферном воздухе на территории дошкольных и школьных образовательных учреждений, определению метаболитов фталатов в моче и показателей легочной функции детей, посещающих данные учреждения. Методом ВЭЖХ/МС из 7 анализируемых фталатов обнаружено присутствие 4 в воздухе помещений и атмосферном воздухе дошкольных и школьных учреждений в диапазоне концентраций 0,0002–0,00116 мг/м³. Кроме того, при помощи метода ВЭЖХ/МС/ТФЭ зафиксировано присутствие метаболитов фталатов (монометилфталата, монобутилфталата, моноэтилгексилфталата) в моче детей в диапазоне концентраций 0,00039–0,012 мг/дм³. Анализ зависимостей «концентрация метаболитов фталатов в моче – параметры легочной функции» выявил статистически значимые коэффициенты корреляции ($p < 0,05$) прямо пропорциональных зависимостей индекса Генслера (FEV1/SVC) и мгновенной объемной скорости (MEF 25, 50, 75) от концентрации монофталатов в моче для девочек. У мальчиков установлены статистически значимые коэффициенты корреляции ($p < 0,05$) обратно пропорциональных зависимостей форсированной жизненной емкости легких (FVC), объема форсированного выдоха за первую секунду (FEV1) и мгновенной объемной скорости после выдоха 50 % (MEF 50) от концентрации монофталатов в моче

Ключевые слова: фталаты, монометилфталат, монобутилфталат, монобензилфталат, моно-2-этилгексилфталат, высокоэффективная жидкостная хроматография/масс-спектрометрия, атмосферный воздух, параметры легочной функции.

Введение. Фталаты – эфиры 1,2-бензолдикарбоновой (о-фталевой) кислоты, синтетические соединения, широко применяются в качестве пластификаторов в производстве полимерных материалов бытового, промышленного, медицинского и пищевого назначения. Вещества относятся к стойким органическим загрязнителям, повсеместно распространены в окружающей среде [4]. Фталаты присутствуют в различных пленках, обуви и одежде из искусственной кожи и синтетических тканей, строительных и отделочных материалах (моющихся обоях, линолеуме, красках, лаках и т.д.), игрушках, шприцах, контейнерах для крови, капсулах для лекарственных средств, упаковочных материалах, репеллентах, косметических средствах, парфюмерных и многих других изделиях [4, 13]. Источниками выделения фталатов слу-

жат изделия на основе поливинилхлорида, полистирола, синтетических и натуральных каучуков. В полимерном материале фталаты химически не связаны с молекулами полимера и легко выделяются при нагревании из готовых изделий. Одной из причин широкого распространения фталатов в объектах окружающей среды является их способность к миграции в контактирующие среды, например, воздух, воду, продукты питания, которая увеличивается с повышением температуры или продолжительности контакта.

Самые высокие концентрации в воздухе помещений отмечены для диэтилфталата и дибутилфталата [12]. По результатам исследований 1999–2000 гг., проведенных в США, метаболиты этих фталатов обнаружены и в биосредах взрослого населения [7].

© Уланова Т.С., Карнажицкая Т.Д., Заверненкова Е.О., 2016

Уланова Татьяна Сергеевна – заведующий отделом химико-аналитических методов исследования, доктор биологических наук; профессор кафедры охраны окружающей среды, (e-mail: ulanova@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 233-10-37).

Карнажицкая Татьяна Дмитриевна – заведующий лабораторией методов жидкостной хроматографии (e-mail: tdkarn@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 233-10-37).

Заверненкова Екатерина Олеговна – химик лаборатории методов жидкостной хроматографии (e-mail: zavernenkova@yandex.ru; тел.: 8 (342) 233-10-37).

Воздействие фталатов на человека в бытовых условиях выражается в нарушении гормональной и репродуктивной функций, генотоксичности, канцерогенезе и других отклонениях в здоровье [14–17]. Фталаты формируют риск развития заболеваний органов дыхания у взрослого и детского населения: например, отмечено увеличение заболеваемости дыхательных путей и бронхиальной обструкции у детей, проживающих в домах с пластиковыми панелями и строительными материалами из ПВХ [10, 12]. Исследованиями Норрин *et al.* [9] выявлена тесная степень корреляции между увеличением содержания монобутилфталата в моче и снижением трех показателей легочной функции у мужчин – форсированной жизненной емкости легких (FVC), объема форсированного выдоха за первую секунду (FEV1), пиковой объемной скорости выдоха (PEF), способствующих затруднению дыхания.

При поступлении в организм фталаты превращаются в моносложные эфиры – алкилированные или арилзамещенные эфиры 1,2-бензолдикарбоновой кислоты (монофталаты). В исследованиях на животных определенные фталаты и их первичные метаболиты – моноэфиры 1,2-бензолдикарбоновой кислоты – действуют как мощные репродуктивные токсиканты [8, 11]. Монофталаты в моче присутствуют в связанном и свободном состоянии. Связывание монофталатов происходит в результате конъюгации с глюкуроновой кислотой с образованием глюкуронидов, которые повышают водорастворимость продуктов метаболизма и выводятся из организма с мочой.

Повсеместное присутствие фталатов в среде обитания, их роль в формировании риска возникновения ряда заболеваний, необходимость в ряде случаев собрать доказательства вредного влияния делают актуальной количественную оценку степени воздействия фталатов на состояние здоровья.

Одним из подходов к оценке неблагоприятного воздействия токсикантов является количественное определение маркеров экспозиции – химических соединений и их метаболитов – в биологических средах человека (кровь, моча, выдыхаемый воздух и др.) и установление их связи с ответом организма [2, 5, 6].

В работе представлены результаты определения содержания фталатов в воздухе помещений дошкольных и школьных образовательных учреждений, измерения концентраций метаболитов фталатов в моче детей, а также

спирометрических исследований легочной функции детей, подверженных аэрогенной экспозиции фталатами.

Материалы и методы. Для изучения воздействия фталатов на дыхательную функцию детей проведены исследования биологических сред ($n = 89$). Обследованы 50 мальчиков в возрасте 5–10 лет и 39 девочек в возрасте 5–11 лет, посещающие дошкольные и школьные образовательные учреждения.

Биомедицинские исследования выполняли в соответствии с обязательным соблюдением этических принципов медико-биологических исследований, изложенных в Хельсинкской декларации 1975 г. с дополнениями 1983 г. и национальным стандартом РФ ГОСТ-Р 52379-2005. От каждого законного представителя ребенка, включенного в выборку, получено письменное информированное согласие на добровольное участие в биомедицинском исследовании, выполненном специалистами ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения».

Анализ четырех монофталатов в моче – монометилового эфира 1,2-бензолдикарбоновой кислоты (монометилфталат, ММФ), монобутилового эфира 1,2-бензолдикарбоновой кислоты (монобутилфталат, МБФ), моно (2-этилгексилового) эфира 1,2-бензолдикарбоновой кислоты (моноэтилгексилфталат, МЭГФ) и монобензилового эфира 1,2-бензолдикарбоновой кислоты (монобензилфталат, МБзФ) – выполняли на жидкостном хроматографе Agilent 1200 (США) в сочетании с квадрупольным масс-спектрометрическим детектором LC/MS (QQQ) 6460 Agilent Technologies (США) с использованием электроспрея для ионизации. Свежеотобранные образцы центрифугировали, проводили реакцию деглюкуронизации с помощью фермента β -глюкуронидазы для перевода монофталатов в свободное состояние. Извлечение анализируемых фталатов из мочи осуществляли методом твердофазной экстракции на картриджах Oasis HLB. Степень извлечения ММФ – 101 %, МБФ – 96 %, МЭГФ – 102 %, МБзФ – 82 %. Количественное определение проводили методом абсолютной градуировки. Границы относительной погрешности измерения монофталатов в моче при вероятности $p = 0,95$ (точность) не превышают 25–28 %, относительное среднеквадратическое отклонение повторяемости не более 10–14 %, относительное среднеквадратическое отклонение воспроизводимости не более 9–11 %.

Селективное определение ММФ, МБФ, МБзФ и МЭГФ в моче проводили на масс-спектрометрическом детекторе в режиме селективного мониторинга реакции (СРМ) получением характерных пар родительских и подтверждающих дочерних ионов в условиях ионизации электроспреем в режиме отрицательной полярности (табл. 1).

Определение содержания 7 фталатов (диметилфталата, диэтилфталата, дибутилфталата, бензилбутилфталата, ди-(2-этилгексил)фталата, диизодецилфталата, дидодецилфталата) в воздухе помещений и атмосферном воздухе на территориях дошкольных и школьных образовательных учреждений, посещаемых обследуемыми детьми, проводили методом ВЭЖХ/МС/МС с ионизацией электроспреем. Отбор проб осуществляли на фильтры из стекловолокна и сорбент «Тенакс». Для извлечения фталатов с фильтров и «Тенакса» использовали ацетонитрил. Количественное определение проводили методом абсолютной градуировки. Диапазон количественного определения фталатов в воздухе составляет 0,0002–0,3 мг/м³. Границы относительной погрешности измерения монофталатов в моче при вероятности $p = 0,95$ (точность) не превышают 15–30 %, относительное среднеквадратическое отклонение повторяемости не более 5–14 %, относительное среднеквадратическое отклонение воспроизводимости не более 6–15 %.

Селективное определение фталатов проводили методом ВЭЖХ/МС/МС на жидкостном хроматографе Agilent 1200 с квадрупольным масс-спектрометрическим детектором LC/MS при работе электроспрея в условиях положительной полярности получением характерных пар родительских и подтверждающих дочерних ионов в режиме селективного мониторинга реакции (СРМ) (табл. 2).

Спирометрические исследования методом спирометрии осуществлялись отделением функциональной диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» на спирометрической компьютерной системе MasterScreen IOS производства фирмы Erich Jaeger (CareFusion, Германия). Для расчета использовали должные величины по Jaeger standart, предложенные фирмой-разработчиком. Измерение параметров функционирования легких проводили по следующим показателям: форсированная жизненная емкость легких (FVC), жизненная емкость легких (SVC), объем форсированного выдоха за первую секунду (FEV1), индекс Генслера (FEV1/SVC), пиковая объемная скорость выдоха (PEF), мгновенная объемная скорость после выдоха 25 % от форсированной жизненной емкости легких (MEF 25), мгновенная объемная скорость после выдоха 50 % от форсированной жизненной емкости легких (MEF 50),

Таблица 1

Характеристика ионов для качественного и количественного определения монофталатов в моче на масс-спектрометрическом детекторе LC/MS (QQQ)

№ п/п	Наименование вещества	Мол. масса	Родительский ион, m/z	Дочерний ион, m/z
1	Монометилфталат	180,16	179	77
2	Монобутилфталат	222,24	221	77
3	Монобензилфталат	256,25	255	77
4	Моно(2-этилгексил)фталат	278,34	277	134

Таблица 2

Характеристика ионов для качественного и количественного определения фталатов в воздухе на масс-спектрометрическом детекторе LC/MS (QQQ)

№ п/п	Наименование вещества	Мол. масса	Родительский ион, m/z	Дочерний ион, m/z
1	Диметилфталат	194,2	195,1	163,1
2	Диэтилфталат	222,2	223,1	149
3	Дибутилфталат	278,4	279,2	91
4	Бензилбутилфталат	312,4	313,2	149
5	Ди-(2-этилгексил)фталат	390,6	391,3	149
6	Диизодецилфталат	447	447,4	149
7	Дидодецилфталат	502,8	503,4	149

мгновенная объемная скорость после выдоха 75 % от форсированной жизненной емкости легких (MEF 75).

Зависимость между содержанием монофтатов в моче и параметрами легочной функции у детей исследовали методом линейного регрессионного анализа. Качество полученных моделей оценивалось с использованием коэффициента детерминации (R^2). Этот коэффициент характеризует долю объясненной дисперсии за счет переменных, включенных в модель. Значимость связей оценивалась по критерию Стьюдента [16].

Результаты и их обсуждение. В табл. 3 представлены результаты анализа параметров легочной функции ($M \pm m$) и нормативные значения в среднем по группам (девочки, мальчики). В целом по группам отмечаются более высокие показатели MEF 25 и MEF 50 и пониженный показатель FEV1 для девочек, более низкие показатели FVC, PEF, MEF 25 и MEF 50 для мальчиков по сравнению с нормой.

В табл. 4 приведены результаты анализа метаболитов фталатов в моче детей ($M \pm m$). Обнаружено присутствие монометилфталата у 33 % детей, монобутилфталата у 18 % и в единичных случаях (4,9 %) зафиксировано наличие моноэтилгексилфталата в диапазоне concentra-

ций 0,00039–0,012 мг/дм³, 0,00072–0,0104 мг/дм³ и 0,0007–0,0009 мг/дм³ соответственно.

Анализ содержания фталатов в воздухе помещений детских садов ($n = 35$) показал присутствие диэтилфталата в 17 % проб в диапазоне концентраций 0,00028–0,00061 мг/м³, дибутилфталата в 42 % проб с содержанием 0,00052–0,00116 мг/м³, ди-(2-этилгексил)фталата в 31 % проб в диапазоне концентраций 0,00023–0,0035 мг/м³ и диизодецилфталата в 11 % проб на уровне 0,0002 мг/м³, что ниже действующих гигиенических нормативов содержания изучаемых фталатов в воздухе (ОБУВ 0,1–0,01 мг/м³, ПДК_{сс} – 0,007 мг/м³). В атмосферном воздухе на территории детских садов ($n = 6$) в единичных пробах обнаружены диэтилфталат (0,00028 мг/м³) и ди-(2-этилгексил)фталат (0,0021 мг/м³). Максимальное загрязнение воздуха помещений и атмосферного воздуха детских садов приходится на долю дибутилфталата и ди-(2-этилгексил)фталата.

В воздухе школьных помещений ($n = 15$) установлено присутствие диэтилфталата в 53 % проб в количестве 0,00021–0,00054 мг/м³, дибутилфталата в 46 % проб в количестве 0,00026–0,00075 мг/м³, ди-(2-этилгексил)фталата в 6 % проб на уровне 0,00026 мг/м³ и диизоде-

Таблица 3

Результаты спирографического исследования детей ($n = 89$), 2015 г.

Показатель	Девочки ($n = 39$)		Мальчики ($n = 50$)	
	Норма	$M \pm m$	Норма	$M \pm m$
Форсированная жизненная емкость легких (FVC), дм ³	1,79	1,77 ± 0,16	2,07	1,908 ± 0,149
Объем форсированного выдоха за первую секунду (FEV1), дм ³	1,85	1,61 ± 0,14	1,94	1,88 ± 0,32
Индекс Генслера (FEV1/SVC), %	90,41	90,30 ± 2,50	89,8	90,26 ± 1,91
Пиковая объемная скорость выдоха (PEF), дм ³ /с	3,50	3,46 ± 0,42	3,74	3,46 ± 0,28
Мгновенная объемная скорость после выдоха 25 % от форсированной жизненной емкости легких (MEF 25), дм ³ /с	1,22	1,29 ± 0,17	1,27	1,24 ± 0,14
Мгновенная объемная скорость после выдоха 50 % от форсированной жизненной емкости легких (MEF 50), дм ³ /с	2,30	2,34 ± 0,23	2,41	2,34 ± 0,19
Мгновенная объемная скорость после выдоха 75 % от форсированной жизненной емкости легких (MEF 75), дм ³ /с	–	3,11 ± 0,28	–	3,27 ± 0,25
Жизненная емкость легких (SVC), дм ³	–	1,83 ± 0,57	–	1,91 ± 0,20

Таблица 4

Результаты анализа моноэфиров 1,2-бензолдикарбоновой кислоты в моче обследованных методом ВЭЖХ/МС/МС ($n = 89$), 2015 г.

Определяемое соединение	Концентрация монофтатов в моче, мг/дм ³			
	Девочки ($n = 39$)		Мальчики ($n = 50$)	
	Норма	$M \pm m$	Норма	$M \pm m$
ММФ	0	0,0015 ± 0,0009	0	0,0014 ± 0,0007
МБФ	0	0,00074 ± 0,0003	0	0,00106 ± 0,0006
МБзФ	0	0	0	0
МЭГФ	0	0,00002 ± 0,00001	0	0,00006 ± 0,00003
Сумма монофтатов	0	0,00206 ± 0,00038	0	0,00252 ± 0,00032

цилфталата в 26 % проб в диапазоне 0,00024–0,00025 мг/м³. В атмосферном воздухе на территории образовательных учреждений ($n = 6$) в единичных случаях обнаружены дибутилфталат (0,00042–0,00078 мг/м³) и диизодецилфталат (0,00024 мг/м³) в концентрациях ниже гигиенических нормативов. Максимальный вклад в загрязнение воздуха школьных помещений вносят диэтилфталат и дибутилфталат, в загрязнение атмосферного воздуха на территории образовательных учреждений – дибутилфталат.

Присутствие фталатов в воздухе помещений и атмосферном воздухе указывает на возможность их хронического воздействия на состояние здоровья детей.

В результате расчетов получены данные аппроксимации зависимостей «монофталат (сумма монофталатов) – показатель легочной функции» для девочек и мальчиков в возрасте 6, 7, 8, 9 лет (в случае малой выборки объединяли детей двух возрастов в одну группу), а также в возрасте 5–11 лет для девочек и 5–10 лет для мальчиков. Установлены статистически значимые коэффициенты корреляции ($p < 0,05$) прямо пропорциональных зависимостей индекса Генслера (FEV1/SVC) и мгновенной

объемной скорости (MEF 25, 50, 75) от концентрации монофталатов в моче для девочек (табл. 5, рис. 1, 2).

У мальчиков установлены статистически значимые коэффициенты корреляции ($p < 0,05$) обратно пропорциональных зависимостей форсированной жизненной емкости легких (FVC), объема форсированного выдоха за первую секунду (FEV1) и мгновенной объемной скорости после выдоха 50 % (MEF 50) от концентрации монофталатов в моче (табл. 6, рис. 3, 4).

В целом наблюдалось снижение параметров легочной функции. Это связано с повышением уровней содержания монофталатов в моче мальчиков, в отличие от девочек, для которых установлены в основном положительные достоверно значимые коэффициенты регрессии (0,1608–0,7216).

Выводы:

1. В 11–42 % проб воздуха помещений дошкольных образовательных учреждений было зарегистрировано присутствие 4 фталатов (диэтилфталата, дибутилфталата, ди-(2-этилгексил)фталата и диизодецилфталата) из семи анализируемых. Концентрации были отмечены в диапазоне 0,0002–0,0035 мг/м³, что ниже отечественных гигиенических нормативов.

Таблица 5

Статистически значимые зависимости параметров легочной функции от концентрации монофталатов в моче девочек ($n = 39$), 2015 г.

Зависимость	Возраст, лет	$y = ax + b$	R^2	p
ММФ / Индекс Генслера	6–11	$y = 1060,9x + 88,7$	0,5525	<0,05
ММФ / MEF50	5–11	$y = 85,658x + 2,1$	0,2952	<0,05
МБФ / MEF50	7–10	$y = 165,76x + 1,8$	0,7216	<0,05
Сумма МФ / Индекс Генслера	5–11	$y = 1174,4x + 85,3$	0,4898	<0,05
Сумма МФ / MEF25	5–11	$y = 98,274x + 0,8$	0,6311	<0,05
Сумма МФ / MEF50	5–11	$y = 58,766x + 1,8$	0,1635	<0,05
Сумма МФ / MEF75	5–11	$y = 85,35x + 2,8$	0,1608	<0,05

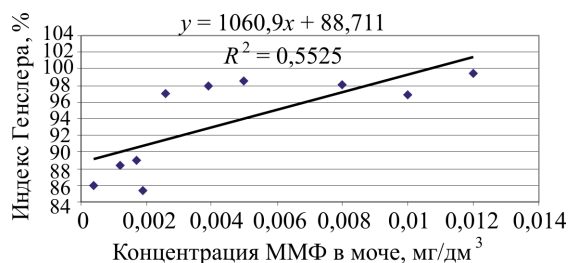


Рис. 1. Аппроксимация зависимости «монометилфталат в моче девочек – индекс Генслера» (группа 6–11 лет)

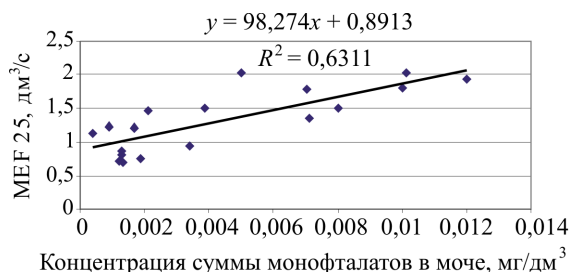


Рис. 2. Аппроксимация зависимости «сумма фталатов в моче девочек – мгновенная объемная скорость после выдоха 25 % от жизненной емкости легких (MEF25)» (группа 5–11 лет)

Статистически значимые зависимости параметров легочной функции от концентрации монофталатов в моче мальчиков ($n = 50$), 2015 г.

Зависимость	Возраст, лет	$y = ax + b$	R^2	p
ММФ / FVC	7 лет	$y = -78,924x + 1,8669$	0,9341	<0,05
ММФ / FEV1	7 лет	$y = -81,267x + 1,7486$	0,8279	<0,05
МБФ / FEV1	9 лет	$y = -1594x + 4,4341$	0,9852	<0,05
Сумма МФ / Индекс Генслера	5–10 лет	$y = 872,88x + 87,021$	0,1363	<0,05
ММФ / MEF50	5–6 лет	$y = -121,16x + 2,3149$	0,6043	<0,05

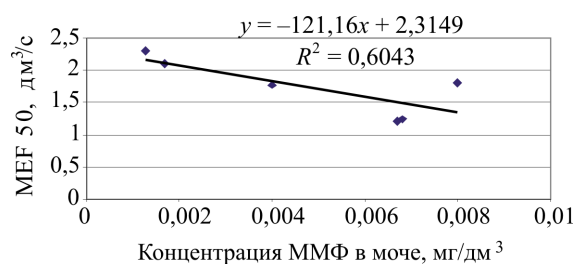


Рис. 3. Аппроксимация зависимости «монометилфталат в моче мальчиков – мгновенная объемная скорость после выдоха 50 % от жизненной емкости легких (MEF50)» (группа 5–6 лет)

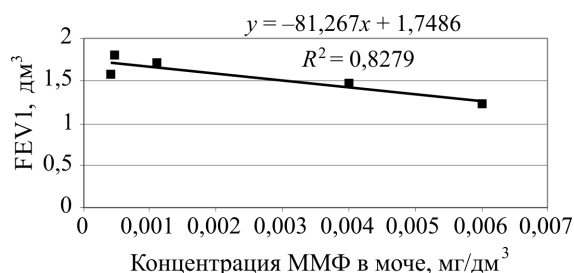


Рис. 4. Аппроксимация зависимости «монометилфталат в моче мальчиков – объем форсированного выдоха за первую секунду (FEV 1)» (группа 7 лет)

В атмосферном воздухе на территории дошкольных образовательных учреждений в единичных случаях обнаружены диэтилфталат и ди-(2-этилгексил)фталат на уровне 0,00028–0,0021 мг/м³, что ниже гигиенических нормативов.

2. В 6–53 % проб воздуха помещений школьных образовательных учреждений было зарегистрировано присутствие 4 фталатов (диэтилфталата, дибутилфталата, ди-(2-этилгексил)фталата и диизодецилфталата) из семи исследуемых. Концентрации были отмечены в диапазоне 0,00021–0,00075 мг/м³.

В атмосферном воздухе на территории школьных образовательных учреждений обнаружены дибутилфталат и диизодецилфталат на уровне 0,00024–0,00078 мг/м³, что ниже гигиенических нормативов.

3. Приоритетными загрязнителями воздуха помещений дошкольных и школьных учреждений являются дибутилфталат, ди-(2-этилгексил)фталат, диэтилфталат. Помещения и территории школьных образовательных учреждений отмечаются более высоким уровнем загрязнения воздуха фталатами.

4. В моче детей, посещающих исследуемые учреждения, выявлено наличие монометилфталата в 33 % проб, монобутилфталата

в 18 % проб и в единичных случаях (4,9 %) обнаружен моноэтилгексилфталат в диапазоне концентраций 0,00039–0,012 мг/дм³, 0,00072–0,0104 мг/дм³ и 0,0007–0,0009 мг/дм³ соответственно.

5. Индекс Генслера (FEV1/SVC) и мгновенная объемная скорость (MEF 25, 50, 75) достоверно связаны с увеличением концентрации монометилфталата, монобутилфталата и суммы монофталатов в моче девочек ($R^2 = 0,55$; $p < 0,05$).

6. Форсированная жизненная емкость легких (FVC), объем форсированного выдоха за первую секунду (FEV1) и мгновенная объемная скорость (MEF 50) достоверно связаны со снижением концентрации монометилфталата и монобутилфталата в моче мальчиков ($R^2 = 0,6$ – $0,8$; $p < 0,05$).

7. Присутствие фталатов в воздухе помещений и атмосферном воздухе указывает на возможность их хронического воздействия на состояние здоровья детей через вдыхаемый воздух. Полученные статистически значимые зависимости «концентрация метаболитов фталатов в моче – биологический ответ (показатели легочной функции)» могут служить доказательной базой негативного влияния фталатов на здоровье детского населения в условиях хронического ингаляционного действия.

Список литературы

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
2. Май И.В., Хорошавин В.А. Евдошенко В.С. Алгоритм и методы санитарно-эпидемиологического расследования нарушений прав граждан на благоприятную окружающую среду обитания с этапом оценки риска для здоровья // *Здоровье населения и среда обитания*. – 2010. – № 11. – С. 28–30.
3. Майстренко В.Н., Ключев Н.А. Эколого-аналитический мониторинг стойких органических загрязнителей // *БИНОМ. Лаборатория знаний*. – М., 2004. – 328 с.
4. Методические подходы и критерии оценки при определении химических соединений в биосредах / Н.В. Зайцева, Т.С. Уланова, Т.В. Нурисламова, Т.Д. Карнажицкая, Л.В. Плахова, Г.Н. Сутина // *Материалы Пленума Лабораторного совета государственной санитарно-эпидемиологической службы Российской Федерации*. – М., 2004. – С. 59–64.
5. Онищенко Г.Г., Зайцева Н.В., Уланова Т.С. Контроль содержания химических соединений и элементов в биологических средах. – Пермь: Книжный формат, 2011. – 520 с.
6. Уланова Т.С. Система химико-аналитической поддержки санитарно-гигиенических исследований (медико-биологические аспекты) // *Гигиенические и медико-профилактические технологии управления рисками здоровью населения в промышленно развитых регионах: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участ.* – Пермь, 2010. – С. 62–67.
7. Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlozolate, p,p'-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat / L.E. Gray, Jr, C. Wolf, C. Lambright, P. Mann, M. Price, R.L. Cooper, J. Ostby // *Toxicol Ind Health*. – 1999. – № 15 (1–2). – P. 94–118.
8. B Levels of seven urinary phthalate metabolites in a human reference population / Blount, M. Silva, S. Caudill, L. Needham, J. Pirkle, E. Sampson, G. Lucier, R. Jackson, J. Brock // *Environ. Health. Perspect.* – 2000. – № 108 (10). – P. 979–982.
9. Hoppi, J.A, Ulmer R., London S.J. Phthalate Exposure and Pulmonary Function // *Environmental Health Perspectives*. – 2004. – № 112 (5). – P. 571–574.
10. Jaakkola J.J., Verkasalo P.K., Jaakkola N. Plastic Wall Materials in the Home and Respiratory Health in Young Children // *Am. Journal of Public Health*. – 2000. – Vol. 90, № 5. – P. 797–799.
11. Mylchreest E., Cattley R.C., Foster P.M. Male reproductive tract malformations in rats following gestational and lactational exposure to Di (n-butyl) phthalate: an antiandrogenic mechanism? // *Toxicol Sci*. – 1998. – № 43. – P. 47–60.
12. Phthalates, Alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine-disrupting compounds in indoor air and dust / R. Rudel, D. Camann, J. Spengler, L. Korn, J. Brody // *Environmental Science and Technology*. – 2003. – № 37 (20). – P. 4543–4553.
13. Substance Monograph: Di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP). Opinion of the Human Biomonitoring Commission of the German Federal Environmental Agency // *Published in: Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz*. – 2005. – № 48 (6). – P. 706–722.
14. Synthetic Bedding and Wheeze in Childhood / A.L. Ponsonby, T. Dwyer, A. Kemp, J. Cochrane, D. Couper, A. Carmichael // *Epidemiology*. – 2003. – № 14. – P. 37–44.
15. Toxicological Profile for Di (2-ethylhexyl) Phthalate. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. – 1993. – 291 p.
16. Toxicological Profile for DiethylPhthalate. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. – 1993. – 125 p.
17. Toxicological Profile for Di-n-butylPhthalate. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. – 1990. – 184 c.

References

1. Glanc S. Mediko-biologičeskaja statistika [Biomedical Statistics]. Moscow: Praktika, 1999, 459 p. (in Russian).
2. May I.V., Khoroshavin V.A., Evdoshenko V.S. Algoritim i metody sanitarno-jepidemiologičeskogo rassledovanija narushenij prav grazhdan na blagoprijatnuju okružhajushhiju sredu obitanija s jetapom ocenki riska dlja zdorov'ja [Algorithms and methods of sanitary-epidemiological investigation of civil rights violations on a favorable habitats with step of health risk assessment]. *Zdorov'e naselenija i sreda obitanija*, 2010, no. 11, pp. 28–30. (in Russian).
3. Majstrenko V.N., Kljuev N.A. Jekologo-analitičeskij monitoring stojkih organičeskij zagraznitatej [Ecological and analytical monitoring of persistent organic pollutants]. *BINOM, Laboratorija znanij*, Moscow, 2004, 328 p. (in Russian).

4. Zaitseva N.V., Ulanova T.S., Nurislamova T.V., Karnazhickaya T.D., Plahova L.V., Suetina G.N. Metodicheskie podhody i kriterii ocenki pri opredelenii himicheskikh soedinenij v biosredah [Methodical approaches and criteria in determining the chemical compounds in biological milieus]. *Materialy Plenuma Laboratornogo Soveta gosudarstvennoj sanitarno-jepidemiologicheskoy sluzhby Rossijskoj Federacii*, Moscow, 2004, pp. 59–64. (in Russian).

5. Onishhenko G.G., Zaitseva N.V., Ulanova T.S. Kontrol' sodержaniya himicheskikh soedinenij i jelementov v biologicheskikh sredah [Control of chemical elements and compounds in biological milieus]. Perm': Izd-vo «Knizhnyj format», 2011, 520 p. (in Russian).

6. Ulanova T.S. Sistema himiko-analiticheskoy podderzhki sanitarno-gigienicheskikh issledovanij (mediko-biologicheskije aspekty) [The system of chemical-analytical support of sanitary research (medical and biological aspects)]. *Gigienicheskie i mediko-profilakticheskie tehnologii upravlenija riskami zdorov'ju naselenija v promyshlennno razvityh regionah: materialy nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. Uchast.* Perm', 2010, pp. 62–67. (in Russian).

7. Gray L.E., Jr, Wolf C., Lambright C., Mann P., Price M., Cooper R.L., Ostby J. Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlozolinate, p,p'-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat. *Toxicol Ind Health*, 1999, no. 15 (1–2), pp. 94–118.

8. Blount B., Silva M., Caudill S., Needham L., Pirkle J., Sampson E., Lucier G., Jackson R., Brock J. Levels of seven urinary phthalate metabolites in a human reference population. *Environ. Health. Perspect*, 2000, no. 108 (10), pp. 979–982.

9. Hoppin, J.A, Ulmer, R. & London, S.J. (2004) Phthalate Exposure and Pulmonary Function. *Environmental Health Perspectives*, 2004, no. 112 (5), pp. 571–574

10. Jaakkola J.J., Verkasalo P.K., Jaakkola N. Plastic Wall Materials in the Home and Respiratory Health in Young Children. *Am. Journal of Public Health*, 2000, Vol. 90, no. 5, pp. 797–799.

11. Mylchreest E, Cattley RC, Foster PM. Male reproductive tract malformations in rats following gestational and lactational exposure to Di (n-butyl) phthalate: an antiandrogenic mechanism?. *Toxicol Sci*, 1998, no. 43, pp. 47–60.

12. Rudel R., Camann D., Spengler J., Korn L., Brody J. Phthalates, Alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine-disrupting compounds in indoor air and dust. *Environmental Science and Technology*, 2003, no. 37 (20), pp. 4543–4553.

13. Substance Monograph: Di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP). Opinion of the Human Biomonitoring Commission of the German Federal Environmental Agency, Published in: *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz*, 2005, no. 48 (6), pp. 706–722.

14. Ponsonby A.L., Dwyer T., Kemp A., Cochrane J., Couper D., Carmichael A. Synthetic Bedding and Wheeze in Childhood. *Epidemiology*, 2003, no. 14, pp. 37–44.

15. Toxicological Profile for Di (2-ethylhexyl) Phthalate. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1993, 291 p.

16. Toxicological Profile for DiethylPhthalate. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1993, 125 p.

17. Toxicological Profile for Di-n-butylPhthalate. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1990, 184 c.

ASSESSMENT OF THE AIRBORNE PHTHALATE EXPOSURE ON LUNG FUNCTION OF PRESCHOOL AND PRIMARY SCHOOL CHILDREN

T.S. Ulanova^{1,2}, T.D. Karnazhitskaya¹, E.O. Zavernenkova¹

¹FBSI "Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies", 82 Monastyrskaya St., Perm, Russian Federation, 614045

²FBSEI HPE "Perm National Research Polytechnic University", Komsomolsky Av. 29, Perm, Russian Federation, 614990

The results of the studies of phthalates' content in the indoor and outdoor air on the territory of pre-school and school educational institutions, the definition of phthalates metabolites in the urine and parameters of lung function of children attending these institutions are presented in the work. The HPLC/MS method detected the presence of 4 phthalates in 7 analyzed rooms and the air of pre-school and school facilities in the range 0.0002–0.00116 mg/m³ concentrations. The method of HPLC/MS/TFE metabolites detected the presence of phthalate (monomethylphthalate, monobutylphthalate, monohexylphthalate) in the urine of children in the concentration range of 0.00039–0.012 mg/m³. Analysis of dependencies of "the concentration of phthalate metabolites in the urine – the parameters of pulmonary function" revealed a statistically significant correlation coefficients ($p < 0.05$) of directly proportional dependency of Gensler index (FEV1/SVC) and instantaneous space velocity (MEF 25, 50, 75) on the concentration of monophthalates in urine of the girls. A statistically significant correlation of coefficients ($p < 0.05$) inversely proportional to the forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in the first second (FEV1) and the instantaneous volume velocity after exhaling 50 % (MEF 50) from monophthalates' concentration in the boys' urine.

Key words: phthalates monomethylphthalate, monobutylphthalate, monobenzylphthalate, mono-2-ethylhexylphthalate, high performance liquid chromatography / mass spectrometry, atmospheric air, lung function parameters.

© Ulanova T.S., Karnazhitskaya T.D., Zavernenkova E.O., 2016

Ulanova Tatyana Sergeevna – Head of Department of Analytical Chemistry Analysis, DSc, (e-mail: ulanova@fcrisk.ru; tel.: + 7 (342) 233-10-37).

Karnazhitskaya Tatyana Dmitrievna – Head of Liquid Chromatography Laboratory (e-mail: tdkarn@fcrisk.ru; tel.: + 7 (342) 233-10-37).

Zavernenkova Ekaterina Olegovna – Chemics of Liquid Chromatography Laboratory (e-mail: zavernenkova@yandex.ru; tel.: + 7 (342) 233-10-37).