



ПЛАСТИК, ВПЭС И ЗДОРОВЬЕ

РУКОВОДСТВО ПО ХИМИЧЕСКИМ ВЕЩЕСТВАМ,
ПОРАЖАЮЩИМ ЭНДОКРИННУЮ СИСТЕМУ, И
ПЛАСТМАССАМ ДЛЯ ОБЩЕСТВЕННЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ И
ПОЛИТИЧЕСКИХ РУКОВОДИТЕЛЕЙ



Д-р Джоди Флос
Д-р Паулина
Дамдимопулу
Д-р Хизер Б. Патисаул
Д-р Андреа Гор
Д-р Лори Раецман
Д-р Лаура Н.
Ванденберг



Основанное в 1916 году, **Эндокринное общество** является старейшей, крупнейшей и наиболее активной организацией в мире, занимающейся исследованиями гормонов и клинической практикой эндокринологии. В состав Эндокринного общества входят более 18 000 ученых, врачей, преподавателей, медсестер и студентов из более чем 100 стран. Члены общества представляют все основные интересы в сфере фундаментальной, прикладной и клинической эндокринологии. В число членов Эндокринного общества входят ведущие мировые эксперты по влиянию ВПЭС на здоровье. Члены Эндокринного общества находятся в авангарде научных достижений в области ВПЭС с тех пор, как впервые было признано, что экзогенные химические вещества могут оказывать влияние на эндокринные системы. Эндокринное общество провело свое первое открытое совещание по ВПЭС в связи со своим Ежегодным совещанием в Сан-Франциско в 2005 году. Знаковое научное заявление Эндокринного общества по ВПЭС в 2009 году стало первым всесторонним литературным обзором по тематике ВПЭС и первым публичным заявлением по этому вопросу от крупного международного медицинского общества.

www.endocrine.org



Во имя будущего без токсичных веществ

Основанная в 1998 году, **IPEN** в настоящее время объединяет более 600 организаций-участниц из более чем 120 стран, в основном из развивающихся стран и стран с переходной экономикой. IPEN объединяет ведущие группы по охране окружающей среды и здоровья людей со всего мира для разработки и реализации политики и практики безопасного обращения с химическими веществами, которые защищают здоровье человека и окружающую среду. Миссия IPEN - это будущее без токсичных веществ для всех.

www.ipen.org

АВТОРЫ

Разработку научного содержания этого документа от имени Эндокринного общества возглавляли следующие лица.

Ведущий автор

Д-р Джоди Флос (Университет Иллинойса в Урбана-Шампейн, США)

Д-р Паулина Дамдимопулу (Каролинский институт, Швеция)

Д-р Хизер Б. Патисаул (Университет Северной Каролины, США)

Д-р Андреа Гор (Техасский университет в Остине, США)

Д-р Лори Рэтцман (Университет Иллинойса в Урбана-Шампейн, США)

Д-р Лаура Н. Ванденберг (Массачусетский университет, Амхерст, США)

БЛАГОДАРНОСТИ

Эндокринное общество и IPEN выражают признательность за вклад в подготовку этого документа Ресурсной группе IPEN во главе с д-ром Сарой Броше, д-ром Марианн Ллойд-Смит и Памелой К. Миллер. Кроме того, IPEN выражает благодарность следующим лицам за их вклад в разработку этого документа: д-ру Джо ДиГанги, Бьерн Билер, Алекс Катербоу, Гриффинс Окиенг Очола, Мао Да, Семим Гарби, Софии Чавес и многим другим.

IPEN с благодарностью отмечает, что этот документ был подготовлен при финансовой поддержке правительства Швеции, Фонда решений для пластика и других доноров. Приведенные в данном документе мнения не обязательно отражают официальные точки зрения любого из этих доноров.

Этот документ был переведен с английского НПО “Эко-Согласие”.

© 2021 Международная Сеть по Ликвидации Загрязнителей (International Pollutants Elimination Network). Все права защищены.

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	6
1. Ведущие медицинские и научные учреждения выражают обеспокоенность в связи с химическими веществами, поражающими эндокринную систему (ВПЭС)	9
2. Введение в эндокринную систему человека и ВПЭС	17
Основные сведения об эндокринной системе человека.....	17
Что такое ВПЭС, как они используются и где они обнаруживаются?	20
3. Воздействия ВПЭС	25
Историческая справка по ВПЭС	25
Важность развития как периода уязвимости к воздействию ВПЭС	26
ВПЭС в организме	28
Межпоколенческие эффекты ВПЭС.....	29
ВПЭС и эндокринные заболевания	32
Краткое изложение основных концепций о ВПЭС и их значения	36
4. ВПЭС - добавки к пластику и синтетическим волокнам.....	39
Типы пластмасс	39
Микропластики	41
Биопластики	42
Мировое производство пластмасс.....	44
Использование пластиков и добавок ВПЭС в пластиках.....	46
Экспозиция человека по пластику и ВПЭС добавкам.....	48
Бисфенолы	50
АЛКИЛФЕНОЛЭТОКСИЛАТЫ.....	58
Бромированные антипирены (БАП).....	68
Фталаты	74
УФ-стабилизаторы	77
Другие связанные с пластиком ВПЭС: триклозан, КЦХА и диоксины	78
Токсичные металлы в пластике	82
5. Резюме.....	87
Литература.....	88

ПРЕДИСЛОВИЕ

Химические добавки в пластике и угроза, которую они представляют для здоровья человека и для окружающей среды - это новый глобальный проблемный вопрос, который привлекает все большее внимание по мере того, как общество начинает разрешать глобальную проблему загрязнения пластиком. Публикация “Пластик, ВПЭС и здоровье”, выпущенная Эндокринным обществом и подготовленная международной группой ведущих ученых и профессоров, является авторитетным и всеобъемлющим информационным ресурсом. В этом докладе подробно рассматриваются присутствующие в пластмассах химические вещества, поражающие эндокринную систему (ВПЭС), а также опасность, которую эти химические вещества представляют для здоровья человека на протяжении всего жизненного цикла пластмасс.

Известно, что многие добавки к пластмассам нарушают функционированию гормонов и, по определению, являются химическими веществами, поражающими эндокринную систему. В данной публикации предоставляет четкие и исчерпывающие доказательства воздействия на здоровье человека для многих химических веществ, содержащихся в обычных пластмассах. Воздействие этих широко используемых химических веществ на здоровье может быть серьезным и опасным для жизни. Рак, диабет, поражение почек, печени и щитовидной железы, нарушения обмена веществ, неврологические воздействия, воспалительные процессы, изменения в развитии репродуктивных систем как у мужчин, так и у женщин, бесплодие, а также воздействие на будущие поколения в результате изменений в половых клетках - все это является следствием воздействия многих ВПЭС, которые неразрывно связаны с пластмассами.

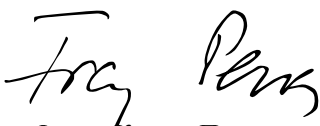
После доклада Всемирной организации здравоохранения и Программы ООН по окружающей среде о состоянии научного знания о ВПЭС, международное сообщество установило необходимость действий в отношении ВПЭС. К 2015 году более 100 стран на 4-й Международной конференции по регулированию химических веществ (МКРХВ4) согласились с необходимостью принятия политических мер в отношении ВПЭС. После этого ЮНЕП было подготовлено три обзорных доклада по ВПЭС, а список ВПЭС, рекомендованных для регулятивного контроля, был недавно опубликован странами-членами Европейского Союза. Кроме того, в 2020 году Экспертная группа ООН по химическим конвенциям, возглавляемая Региональным центром Стокгольмской конвенции, выпустила доклад о токсичных добавках в пластмассах и многооборотной экономике, в котором было выявлено

множество часто применяемых и широко распространенных “проблемных химических веществ” в пластмассах, многие из которых относятся к ВПЭС.

Стокгольмская конвенция о стойких органических загрязнителях приняла меры для внесения в список для глобальной ликвидации нескольких химических добавок к пластмассам, в том числе антипиренов, поскольку они представляют собой неконтролируемую угрозу для здоровья человека и для окружающей среды. В мае 2020 года правительство Швейцарии внесло в Стокгольмскую конвенцию предложение о включении в список другой химической добавки к пластмассам, первого ультрафиолетового (УФ) стабилизатора UV-328, который будет предложен для включения в приложение А к Конвенции. Стокгольмская конвенция - это определяющий глобальный инструмент для оценки, выявления и контроля некоторых из наиболее опасных химических веществ на планете для защиты здоровья человека и окружающей среды. В данной публикации рассказывается о нескольких УФ-стабилизаторах, которые также являются ВПЭС и используются в качестве химических добавок к пластмассам.

Швейцарское правительство осознает угрозу УФ-328 для здоровья населения и окружающей среды, отмечая, что это производимое в больших объемах химическое вещество, которое используется в прозрачных пластмассах, покрытиях, продуктах личной гигиены и в одноразовых пластиках, включая материалы, контактирующие с пищевыми продуктами. Он обладает определяющими свойствами стойкого органического загрязнителя: он стойкий (с трудом разрушается), распространяется в окружающей среде (переносится на большие расстояния и может быть обнаружен в средах, удаленных от места производства и использования продуктов), он склонен к биоаккумуляции и токсичен, в том числе и для человека.

Доклад “Пластик, ВПЭС и здоровье” сводит воедино науку о ВПЭС и о пластмассах. Мы несем коллективную ответственность за принятие государственной политики, направленной на разрешение проблемы, которая надежно подтверждается четкими научными доказательствами того, что ВПЭС в пластмассах представляют опасность. Мы надеемся, что наука приведет к глобальным политическим действиям по устранению опасностей, таящихся в широко распространенных пластмассах, которые угрожают нашей окружающей среде, нашему здоровью и нашему будущему.



Франц Ксавер Перрез
Посол по вопросам окружающей среды
Правительство Швейцарии



1. ВЕДУЩИЕ МЕДИЦИНСКИЕ И НАУЧНЫЕ УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫРАЖАЮТ ОБЕСПОКОЕННОСТЬ В СВЯЗИ С ХИМИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ, ПОРАЖАЮЩИМИ ЭНДОКРИННУЮ СИСТЕМУ (ВПЭС)

Многие потенциально вредные химические вещества используются в производстве пластмасс либо в качестве строительных блоков самого основного полимера, либо в качестве добавок для обеспечения определенных свойств, таких как цвет или эластичность. Эти химические вещества остаются в конечном продукте и поэтому пластмассы содержат (или же из них выщелачиваются) многие опасные химические вещества, включая вещества, поражающие эндокринную систему (ВПЭС), которые нарушают работу гормональной системы организма. Одним из хорошо известных примеров является бисфенол А (ВРА), который используется в поликарбонатных пластиках. Кроме того, известен широкий спектр других добавок к пластикам, включая фталаты, антипирены, тяжелые металлы, которые являются установленными ВПЭС. Важнейшие достижения в области исследования ВПЭС, их распространенности и широкого спектра воздействия на здоровье вызвали беспокойство по поводу этих химических веществ и привели к вовлечению ряда международных

научных и медицинских организаций. Опубликованные заявления, позиционные документы, резолюции и аналогичные действия успешно продвинули глобальную информированность о проблеме и понимание ВПЭС, а также внесли свой вклад в научно обоснованные действия по ВПЭС со стороны многих заинтересованных сторон, включая некоторые правительства, розничных продавцов и производителей.

Эндокринное общество было первым научным учреждением, которое публично высказало свою позицию в отношении состояния научного знания о ВПЭС, опубликовав в 2009 году свое научное заявление о ВПЭС [1]. В то время члены Эндокринного общества утверждали, что уже имеется достаточно доказательств, чтобы сделать вывод о том, что ВПЭС представляют опасность для здоровья населения. В 2015 году Эндокринное общество выпустило свое второе заявление [2], подтвердив и обновив убедительные доказательства, связывающие ВПЭС с

**ЧТОБЫ УСКОРИТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВПЭС ДЛЯ ЦЕЛЕЙ
НОРМАТИВНОГО КОНТРОЛЯ В ЕС, СТРАНЫ-ЧЛЕНЫ
ЕС НЕДАВНО ОПУБЛИКОВАЛИ СПИСОК С ТЕКУЩИМ
СТАТУСОМ ВЕЩЕСТВ, КОТОРЫЕ ЛИБО ЯВЛЯЮТСЯ УЖЕ
УСТАНОВЛЕННЫМИ ВПЭС, ИЛИ ЖЕ НАХОДЯТСЯ НА СТАДИИ
ОЦЕНКИ ИХ СВОЙСТВ В КАЧЕСТВЕ ВПЭС.**

заболеваниями и состояниями человека, включая, в частности, рак, раннее половое созревание у девочек, ожирение и диабет, мужские и женские репродуктивные расстройства и влияние на развитие нервной системы. Во втором заявлении также были отмечены ключевые достижения в понимании того, как действуют ВПЭС и понимание основных концепций в исследовании ВПЭС, включая эффекты даже при очень низком уровне экспозиции по ВПЭС и особую уязвимость развивающегося плода и младенцев - эти концепции будут подробнее обсуждаться ниже. Эти знаковые публикации сыграли решающую роль для синтеза научных данных по ВПЭС и для информирования о потенциальных рисках, которые эти вещества представляют для людей, экосистем и даже для экономического благополучия стран.

С того времени серьезно выросло число медицинских обществ, выражающих озабоченность по поводу воздействия ВПЭС и ВПЭС в контексте более обширного круга токсичных химических веществ, и



Более 100 стран на 4-й Международной конференции по регулированию химических веществ (МКРХВ4), организованной Программой ООН по окружающей среде, согласились с необходимостью принятия политических мер в отношении ВПЭС. Фото: Джулия Карлини



сейчас об этом говорят самые разные организации. К ним относятся Американская медицинская ассоциация (АМА), крупнейшая организация профессиональных медиков США, которая в 2009 и 2011 годах призвала улучшить нормативный надзор за ВПЭС, основываясь на совокупности научных исследований (Policy D-135.982); Американские лаборатории здравоохранения и Американское химическое общество, которые рекомендовали расширение обучения и исследований, обновленные протоколы тестирования и разработку более безопасных альтернатив для замены ВПЭС; Американский колледж акушерства и гинекологии и Американское общество репродуктивной медицины, которые в 2013 году опубликовали совместное заключение комитета, “призывающее к своевременным действиям для выявления и сокращения экспозиции по токсичным веществам в окружающей среде” [3]; Британский королевский колледж акушерства и гинекологии, выпустивший в 2013 году научный доклад о воздействии химических веществ во время беременности, “чтобы информировать беременных или кормящих женщин об источниках и маршрутах экспозиции по химическим веществам, чтобы они могли

принимать позитивные меры для минимизации вреда для своих еще не рожденных детей”. Международная конференция по здоровью детей и окружающей среде опубликовала Иерусалимское заявление 2013 года о своей “приверженности делу защиты здоровья детей от опасных факторов окружающей среды.” В 2015 году Международная федерация гинекологии и акушерства опубликовала заключение о воздействии токсичных химических веществ в окружающей среде на репродуктивное здоровье [4].

Появляются также и оценки медицинских и других экономических затрат, связанных с воздействием ВПЭС. В 2015 году в исследовательской работе Trasande et al. пришли к выводу, что “воздействие ВПЭС в ЕС, вероятно, будет в значительной степени способствовать развитию заболеваний и дисфункций на протяжении всей жизни с затратами в сотни миллиардов евро в год” [5]. В своем знаковом докладе “Медицинские затраты, которые могут быть связаны с химическими веществами, поражающими эндокринную систему”, Институт научной оценки рисков при Университете Утрехта оценил затраты, связанные с пятью вероятными воздействиями на здоровья, связанными с ВПЭС. Они пришли к выводу, что “в соответствии с имеющимися в настоящее время литературными данными, социально-экономическое бремя последствий для здоровья, связанных с ВПЭС, для ЕС может быть значительным” и колеблется от 46 миллиардов евро до 288 миллиардов евро в год [6]. В аналогичном исследовании 2016 г., в котором оценивалась стоимость воздействия ВПЭС в США, был сделан вывод, что “воздействие ВПЭС в США способствует развитию заболеваний и дисфункций, а ежегодные затраты при этом составляют более 2% ВВП” [7].

Ряд международных организаций в сфере здравоохранения откликнулись на призыв об улучшении политики по вопросам ВПЭС. Одним из наиболее влиятельных является выпущенный в 2012 году совместный доклад Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Программы ООН по окружающей среде (ЮНЕП) о состоянии научного знания о химических веществах, поражающих эндокринную систему [8]. В этом докладе излагается современное понимание ВПЭС и их влияния на здоровье человека. В докладе также рекомендуется улучшить тестирование и сократить экспозицию по ВПЭС.

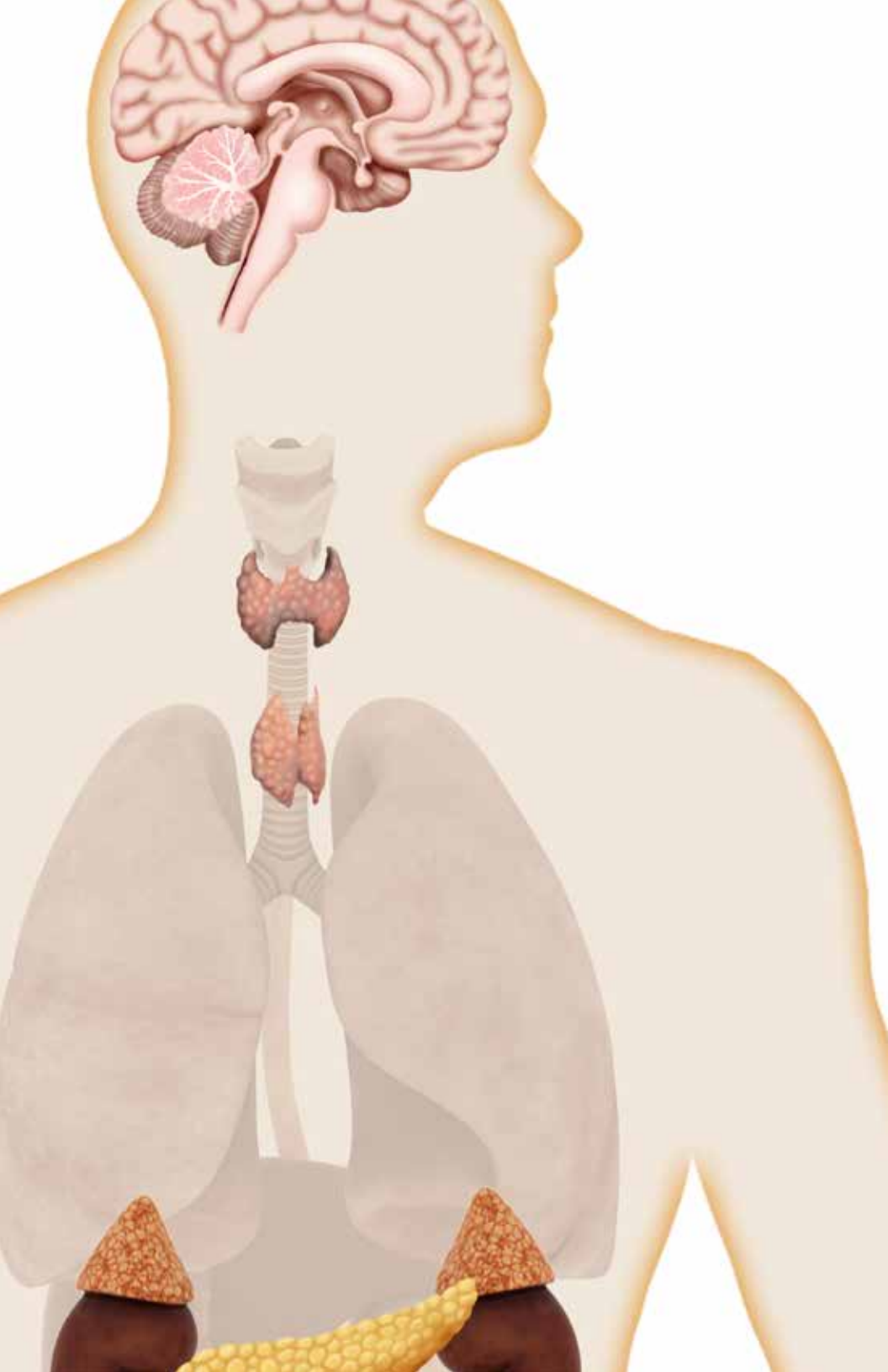
Правительства многих стран также признали необходимость политических действий. В 2015 году было достигнуто консенсусное соглашение более чем 100 стран, представленное на 4-й Международной конференции по регулированию химических веществ (МКРХВ4), организованной ЮНЕП. В своей резолюции IV/2 эта конференция подтвердила, что доклад о

состоянии научного знания о ВПЭС 2012 года является авторитетным источником и правительствам следует его применять.

Принимая во внимание этот призыв, политический департамент Европейского парламента по правам граждан и конституционным вопросам поручил провести собственное исследование по тематике ВПЭС. Выпущенный в январе 2019 года доклад ***“Вещества, поражающие эндокринную систему: от научных данных до защиты здоровья человека”*** был подготовлен двумя французскими экспертами по ВПЭС, членами Эндокринного общества. В нем кратко излагается состояние научного знания в связи с ВПЭС, включая источники, эффекты, уровни экспозиции для человека и оценки экономических последствий. В докладе также рекомендуется проведение дальнейших исследований воздействия ВПЭС и разработка химических альтернатив для замены веществ, воздействующих на эндокринную систему. Чтобы ускорить определение ВПЭС для целей нормативного контроля в ЕС, страны-члены ЕС недавно опубликовали список с текущим статусом веществ, которые либо являются уже установленными ВПЭС или же находятся на стадии оценки их свойств в качестве ВПЭС.

Неоднократные призывы мирового научного и медицинского сообщества к принятию государственной политики, основанной на последних доступных научных данных, для защиты от вредного воздействия ВПЭС, набирают силу, особенно в ЕС. В апреле 2019 года Европарламент издал резолюцию о всеобъемлющей рамочной основе ЕС по вопросам ВПЭС, в которой призывает Еврокомиссию “незамедлительно принять все необходимые меры для обеспечения высокого уровня защиты здоровья человека и окружающей среды от ВПЭС путем эффективной минимизации общей экспозиции человека и окружающей среды по ВПЭС”. В этой знаковой резолюции упоминаются более широкие усилия по сокращению загрязнения и повышению устойчивости, в том числе Цели в области устойчивого развития, установленные ООН, в обоснование “обеспечения того, чтобы рамочная основа Союза по ВПЭС стала эффективным вкладом в стратегию Союза по достижению свободной от токсичных веществ окружающей среды, которую следует принять как можно скорее”. Это соответствует решению Европарламента и Совета ЕС от 2013 года, в котором было заявлено о приверженности стратегии, которая ограничит экспозицию по ВПЭС. Национальные и международные глобальные усилия такого рода потребуются для снижения пластикового загрязнения и, как следствие, для сокращения экспозиции по ВПЭС. Важно отметить, что в начале 2019 года 170 стран согласились “значительно сократить”

использование пластмасс к 2030 году после переговоров на Ассамблее ООН по окружающей среде. Многие страны, штаты и муниципалитеты США, а также некоторые розничные торговцы начинают постепенно отказываться от одноразового пластика.



2. ВВЕДЕНИЕ В ЭНДОКРИННУЮ СИСТЕМУ ЧЕЛОВЕКА И ВПЭС

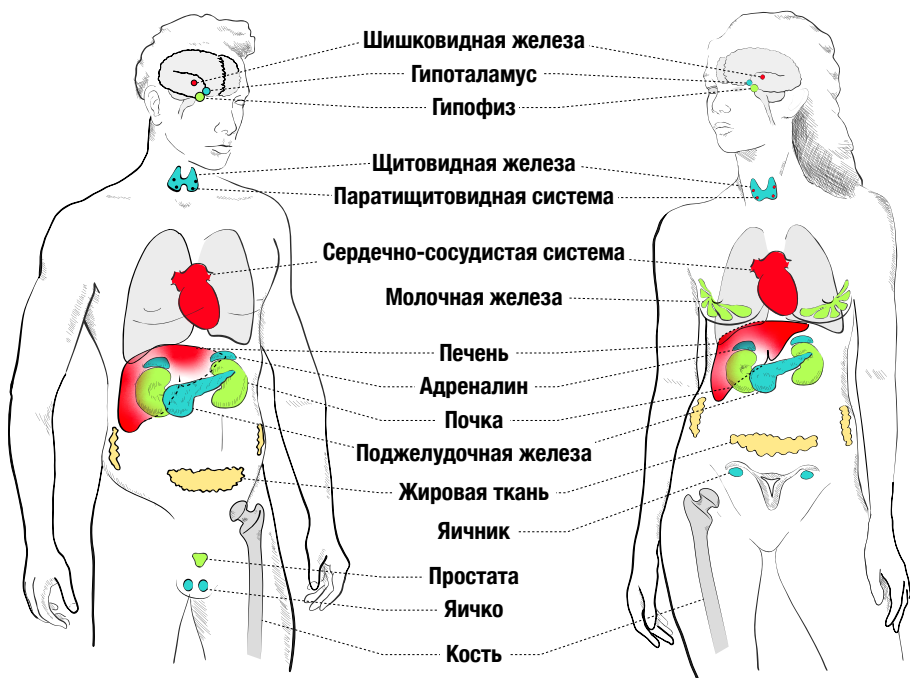
ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЕ ЧЕЛОВЕКА

Эндокринная система состоит из ряда желез внутренней секреции, распределенных по всему телу (см. “Схематическое представление эндокринной системы” на стр. 16), каждая из которых вырабатывает один или несколько гормонов. Эти гормоны представляют собой естественные химические вещества, которые выделяются в кровоток и циркулируют по организму. Когда гормоны достигают органа-мишени, они связываются со специфическими рецепторами, вызывая реакцию, такую как выработка другого гормона, изменение метаболизма, поведенческий ответ или другие, в зависимости от конкретного гормона и его мишени. Список примеров типичных желез внутренней секреции, вырабатываемых ими

ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА СОСТОИТ ИЗ РЯДА ЖЕЛЕЗ ВНУТРЕННЕЙ СЕКРЕЦИИ, РАСПРЕДЕЛЕННЫХ ПО ВСЕМУ ТЕЛУ, КАЖДАЯ ИЗ КОТОРЫХ ВЫРАБАТЫВАЕТ ОДИН ИЛИ НЕСКОЛЬКО ГОРМОНОВ. ЭТИ ГОРМОНЫ ПРЕДСТАВЛЯЮТ СОБОЙ ЕСТЕСТВЕННЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА, КОТОРЫЕ ВЫДЕЛЯЮТСЯ В КРОВТОК И ЦИРКУЛИРУЮТ ПО ОРГАНИЗМУ.

гормонов и их воздействия на организм представлен в “Таблице 1”.

Эндокринные системы и их функции сложны и разнообразны, каждая железа и гормон играют уникальную роль для здоровья и благополучия человека. Более того, эндокринная система жизненно необходима для здоровья человека. Эндокринные железы и вырабатываемые ими гормоны позволяют организму адаптироваться к изменениям окружающей среды; они позволяют регулировать обмен веществ в ответ на различные



Схематическое представление эндокринной системы. Показаны основные эндокринные органы в организме человека, для мужчин (слева) и для женщин (справа).

потребности в питании (например, голод, недоедание, ожирение и т. д.); они имеют критически важное значение для репродуктивной функции; и они необходимы для нормального развития тела и мозга, поскольку влияют на рост и развитие органов. Таким образом, в целом эндокринная система является одним из основных интерфейсов между телом человека и окружающей средой, обеспечивая развитие и поддержание физиологических процессов и здоровья, а также воспроизводство вида путем репродукции.

Из-за критически важной роли эндокринной системы во многих важных биологических и физиологических функциях, нарушения в любой части эндокринной системы могут привести к болезни или даже к смерти. Например, у диабетиков наблюдается дефицит выработки и/или действия инсулина, и люди с диабетом I типа без замены инсулина умрут. Часто недостаточная или чрезмерная секреция гормонов, таких как гормон щитовидной железы, приводит к метаболическим нарушениям и ко многим

**ТАБЛИЦА 1. ОСНОВНЫЕ ЭНДОКРИННЫЕ ЖЕЛЕЗЫ
С ДАННЫМИ О ВОЗДЕЙСТВИИ ВПЭС**

Эндокрин- ная железа	Располо- жение в организме	Основные гормоны, выделяемые железой	Общие эффекты
Гипофиз	Под головным мозгом и над небом	1. Гормон роста 2. Гормон, стимулирующий щитовидную железу 3. Адренокортико-тропный гормон 4. Лютеинизирующий гормон 5. Фолликулостиму-лирующий гормон 6. Пролактин 7. Окситоцин 8. Вазопрессин	1. Рост 2. Обмен веществ 3. Стрессовые и иммунные реакции 4 и 5. Размножение, как у самцов, так и у самок 6. Выработка молока 7. Выделение молока при кормления грудью и сокращение матки при родах 8. Электролитный баланс и артериальное давление.
Жировая ткань	Распределена по всему телу	Лептин	Регулирование веса тела
Щитовидная железа	По обе стороны нижней части глотки	1. Гормоны щитовидной железы 2. Кальцитонин	1. Обмен веществ и развитие нервной системы 2. Баланс кальция
Гипоталамус	Часть мозга, расположенная в его основании	1. ГВГР 2. ТРГ 3. ГВК 4. ГнРГ 5. Дофамин	1. Рост 2. Обмен веществ 3. Стрессовые и иммунные реакции 4. Размножение 5. Лактация (дофамин - это гормон, ингибирующий пролактин)
Поджелудочная железа	Брюшная полость	1. Инсулин 2. Глюкагон	1 и 2. Регулирование уровня сахара в крови и других питательных веществ.
Надпочечники	Над почками	1. Глюкокортикоиды (кортизол) 2. Минералокортикоиды (альдостерон) 3. Половые стероиды (ДГЭА и др.)	1. Стрессовые и иммунные реакции 2. Артериальное давление и водный баланс 3. Рост мышц и костей
Яичники (у женщин)	Брюшная полость	Половые стероиды, особенно эстрогены и прогестерон	Репродуктивная функция у женщин
Яички (у мужчин)	Мошонка	Половые стероиды, особенно андрогены (тестостерон)	Репродуктивная функция у мужчин

Показаны типичные эндокринные железы с указанием их местоположения, гормонов, которые они вырабатывают и функций. Когда железа вырабатывает более одного гормона, эти гормоны пронумерованы в третьем столбце, чтобы соответствовать номерам в четвертом столбце (описание функций). Сокращения: АКТГ: адренокортикотропный гормон; ГВК: гормон высвобождения кортикотропина; ДГЭА: дегидроэпиандростерон; ГВГР: гормон высвобождения гормона роста; ГнРГ: гонадотропин-рилизинг-гормон; ТРГ: тиреотропин-рилизинг-гормон.



физическим и нейробиологическим изменениям из-за ключевой роли гормонов щитовидной железы в повседневном клеточном метаболизме и в функционировании мозга. Другие гормональные нарушения включают бесплодие, нарушения роста, нарушения сна и многие другие хронические и острые заболевания. Таким образом, гормоны эндокринной системы должны выделяться в соответствующих количествах, а эндокринные железы должны иметь возможность регулировать высвобождение гормонов в ответ на изменение окружающей среды, чтобы обеспечить здоровую жизнь.

ЧТО ТАКОЕ ВПЭС, КАК ОНИ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ И ГДЕ ОНИ ОБНАРУЖИВАЮТСЯ?

Эндокринное общество (endocrine.org), крупнейшая международная группа ученых и врачей, работающих и практикующих в области эндокринологии, определяют ВПЭС как: “экзогенное [неприродное] химическое вещество или смесь химических веществ, которые вмешиваются в любой аспект действия гормона” [9]. Сегодня используется огромное количество промышленных химических веществ. Недавнее исследование инвентаризаций химических веществ в 19 странах и регионах показывает, что их количество

намного выше, чем предполагалось ранее: для производства и использования зарегистрировано более 350000 химических веществ и смесей химических веществ. Следует отметить, что это исследование также показало, что названия многих химических веществ остаются неизвестными в публичном пространстве, поскольку они заявлены как конфиденциальная информация (более 50000) или же химические вещества описаны неоднозначно (до 70000) [10]. Хотя большинство из них не подвергались оценке на предмет поражения эндокринной системы, но по самым скромным оценкам, более тысячи из них могут относиться к ВПЭС. Хотя существует много типов ВПЭС, но в данном руководстве основное внимание будет уделяться ВПЭС в пластмассах, особенно бисфенолам, фталатам, алкилфенолэтоксилатам, нонилфенолам, бромированным антипиренам, перфторированным веществам,

**В СООТВЕТСТВИИ С КОНСЕРВАТИВНОЙ
ОЦЕНКОЙ, БОЛЕЕ ТЫСЯЧИ ИЗ ЭТИХ [350 000
ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ] МОГУТ БЫТЬ ВПЭС.**

бензотриазольным УФ-стабилизаторам и токсичным металлам.

Химические вещества попадают в наш организм преимущественно пероральным путем (употребление пищи и воды, содержащих химические вещества, которые выщелачиваются из компонентов окружающей среды или из тары), при контакте с кожей (например, косметические, антибактериальные, солнцезащитные составы), внутривенно при выщелачивании из инфузионных трубок и при вдыхании (например, при распылении пестицидов или при вдыхании загрязненного воздуха) (см. “Таблицу 2”) [11]. Химические вещества в организме беременной или кормящей женщины могут также передаваться плоду или младенцу через плацентарный перенос или через грудное молоко. Этот последний вопрос обсуждается в следующем разделе.

ТАБЛИЦА 2. ПРИМЕРЫ ВОЗМОЖНЫХ ИСТОЧНИКОВ ВПЭС

Источник: Примеры ВПЭС



Вода

Перфторированные
соединения (ПФАС)



**Материалы,
контактирующие с
продуктами питания**

ВРА
Фталаты



Мебель

Бромированные
антипирены (БА)

Многие ВПЭС влияют на эндокринную систему, поскольку они могут имитировать естественные гормоны или блокировать их действие в организме. Например, в случае ВПЭС в пластмассах лучше всего изучены бисфенолы и фталаты в связи с имитацией действия гормонов или вмешательством в регулируемые эстрогенами и андрогенами процессы, такие как репродуктивные. Эти процессы тонко регулируются гормонами; при нарушении их действия из-за ВПЭС могут возникать репродуктивные дисфункции, включая снижение фертильности, потерю беременности и бесплодие.



В случае ВПЭС в пластмассах лучше всего изучены бисфенолы и фталаты в связи с имитацией действия гормонов или вмешательством в регулируемые эстрогенами и андрогенами процессы, такие как репродуктивные. Эти процессы тонко регулируются гормонами; при нарушении их действия из-за ВПЭС могут возникать репродуктивные дисфункции, включая снижение фертильности, потерю беременности и бесплодие.

3. ВОЗДЕЙСТВИЯ ВПЭС

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА ПО ВПЭС

С 1940 года наблюдается экспоненциальный рост числа и объемов промышленных химических веществ, многие из которых выбрасываются (намеренно или нет) в окружающую среду. Эта химическая революция необратимо изменила экосистемы, оказав серьезное воздействие на дикую природу и на здоровье человека. Книга Рэйчел Карсон “Безмолвная весна”, опубликованная в 1962 году, стала первым предупреждением обществу о том, что загрязнение окружающей среды, в частности пестицид ДДТ, может быть причиной сокращения численности птиц из-за репродуктивной недостаточности, вызванной этим и другими токсичными химическими веществами. В то же время, у диких американских аллигаторов во Флориде (США), подвергшихся воздействию пестицида дикофола, были обнаружены пороки развития гениталий и репродуктивной системы. Обнаружение деформированных лягушек в Миннесоте (США) школьниками во время экскурсии на природе еще больше пролило свет на проблему хронического загрязнения

сельскохозяйственными стоками. Эти и

многие другие примеры связи с этими и другими ВПЭС были с тех пор подтверждены для каждого класса диких животных [12,13] и отражены в знаковой книге 1996 года “Наше украденное будущее”, в которой предупреждалось, что люди также подвергаются аналогичному риску [14].

**ИЗ-ЗА КРИТИЧЕСКИ ВАЖНОЙ РОЛИ
ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ ВО
МНОГИХ ВАЖНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ
И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЯХ,
НАРУШЕНИЯ В ЛЮБОЙ ЧАСТИ
ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ
МОГУТ ПРИВЕСТИ К БОЛЕЗНИ
ИЛИ ДАЖЕ К СМЕРТИ.**

Но в случае человека и за исключением серьезных разливов химических веществ или масштабного загрязнения, было трудно с уверенностью доказать, вызвало ли конкретное химическое воздействие конкретный токсический эффект. Как и в случае с дикой природой, самые прямые доказательства причинно-следственной связи, к сожалению, поступают в случае крупномасштабных катастроф, когда люди подвергались воздействию различных количеств ВПЭС: высокие уровни были очень токсичными, а более низкие уровни были связаны с хроническими, малозаметными и долгосрочными неблагоприятными воздействиями на здоровье. Одним из примеров является взрыв на химическом заводе в Севезо, Италия, в результате которого местные жители подверглись воздействию высоких уровней диоксинов. Еще два трагических примера воздействия - это Юшо в Японии (ПХД) и Юченг на Тайване (полихлорированные дибензофураны), в которых массовое отравление было вызвано загрязненным пищевым маслом. В последнее время вызывает озабоченность отравление школьников в Индии в июле 2013 года нефтью, загрязненной фосфорорганическим пестицидом монокротофосом, в результате чего там погибли 23 человека. Долговременные эффекты поражения эндокринной системы человека монокротофосом еще предстоит выяснить, хотя в исследованиях на мышах и рыбах было установлено его влияние на эстрогены и на гормоны щитовидной железы [15-18].

ВАЖНОСТЬ РАЗВИТИЯ КАК ПЕРИОДА УЯЗВИМОСТИ К ВОЗДЕЙСТВИЮ ВПЭС

Развивающийся плод крайне уязвим для воздействия ВПЭС. Хотя сейчас уже хорошо известно, что некоторые химические вещества и фармацевтические препараты могут проникать через плаценту, пятьдесят лет назад считалось, что плацента действует как барьер, защищающий развивающийся плод от любых лекарств или химических веществ в организме матери. Два неудачных клинических события изменили и в конечном итоге опровергли эту точку зрения. Первым было осознание того, что беременные женщины, которые получали талидомид для облегчения тошноты в течение первого триместра, иногда рожали младенцев с тяжелыми пороками развития конечностей. Очевидно, плод был уязвим для фармацевтических препаратов, переданных матери. Второе открытие было связано с диэтилстильбестролом (DES), который назначали беременным женщинам для предотвращения выкидыша. DES похож по своим свойствам на природные эстрогены. Девочки, подвергшиеся воздействию DES в утробе матери, часто имели пороки развития репродуктивного тракта, а в подростковом возрасте у некоторых развивался редкий рак репродуктивной системы, который обычно наблюдается только у женщин в постменопаузе [19]. Из-за большой задержки между экспозицией (плод)



Буровая установка пробурила скважину для будущего участка добычи сланцевого газа в непосредственной близости от домов и школы. Более высокие уровни экспозиции наблюдаются у людей, живущих рядом с местами применения сельскохозяйственных пестицидов, объектами тяжелой и горнодобывающей промышленности, свалками и участками добычи ископаемого топлива.

и заболеванием (подростковый возраст) связь с DES изначально не была очевидной. Однако экспериментальная работа на мышах, подвергшихся воздействию DES в зародыше, также продемонстрировала репродуктивные нарушения у потомства, когда они достигли зрелости. Эта причинно-следственная связь между воздействием DES на плод, пороками развития репродуктивного тракта и раком в более позднем возрасте у девочек связали с экспериментальными эффектами от воздействия DES для мышей, и так возникло научное направление веществ, нарушающих эндокринные процессы.

Уязвимость к воздействию ВПЭС сохраняется в младенчестве и в детском возрасте, когда тело и мозг быстро растут. Обширные исследования на лабораторных животных показывают, что воздействие в раннем возрасте влияет на все эндокринные системы организма, изученные на сегодняшний день [20]. В течение остального жизненного цикла воздействие и реакция на ВПЭС могут продолжаться в зрелом возрасте и даже при старении. Эндокринные системы организма не статичны: на протяжении всей нашей



жизни выброс и уровень гормонов повышаются и понижаются в ответ на потребности организма и для адаптации к окружающей среде. Любые и все эти процессы могут быть нарушены ВПЭС.

ВПЭС В ОРГАНИЗМЕ

Каждый человек подвергается воздействию смеси химических веществ, состав которой определяется внешней средой, внутренней (бытовой) средой обитания и образом жизни. Более высокое воздействие происходит у людей, живущих рядом с сельскохозяйственными участками, где используются пестициды, вблизи предприятий тяжелой промышленности, горнодобывающей промышленности, добычи ископаемого топлива (например, добычи природного газа/добычи газа с гидроразрыва пласта) или предприятий перерабатывающей промышленности, а также вблизи свалок. Внутренняя среда в помещениях - например, использование бытовых чистящих средств, таких химических веществ, как антипирены, выделяющиеся из мебели, или биоцидов - дополнительно усиливает воздействие. И наконец, образ жизни играет ключевую роль в экспозиции по химическим веществам. Например, предпочтение органических продуктов питания позволяет предотвратить экспозицию по многим пестицидам, являющимся ВПЭС, а употребление свежих продуктов позволяет избежать экспозиции по загрязняющим веществам ВПЭС, присутствующим в обработанных и консервированных продуктах.

Хорошо известно, что смеси химических веществ могут действовать вместе, создавая комбинированные эффекты, включая смеси ВПЭС. В 2019 году финансируемый ЕС проект EDC-MixRisk пришел к выводу: “Действующие нормативные акты в отношении искусственных химических веществ систематически недооценивают риски для здоровья, связанные с комбинированным воздействием ВПЭС или потенциальных ВПЭС” [21]. Хотя это и не относится к тематике данного доклада, следует отметить, что рассматриваемые химические вещества встречаются не изолированно, а действуют как компоненты в сложных сценариях воздействия смесей.

Животные и люди несут в себе индивидуальную химическую нагрузку на организм - количество химических веществ, содержащихся в тканях человека - в результате непосредственной экспозиции по этим веществам на протяжении всей своей жизни. Некоторые из них являются ВПЭС, стойкими и способными к биоаккумуляции (т. е. они со временем накапливаются в тканях организма). Когда людей проверяют на наличие ВПЭС в крови, жире, моче и в других тканях, результаты неизменно указывают на наличие разнообразных ВПЭС у всех людей во всем мире. Конкретные количества их отличаются для различных групп населения. В Докладе ВОЗ/ЮНЕП *о состоянии научного знания о химических веществах, поражающих эндокринную систему за 2012 год* указывается, что “для примерно 800 веществ известно или предполагается, что они способны вмешиваться в работу рецепторов гормонов, в синтез гормонов или в превращение гормонов”. В 2017 году ЮНЕП выпустила три дополнительных доклада о ВПЭС, посвященных инициативам по выявлению ВПЭС; текущему уровню знаний для избранной группы из них; и нормативно-правовой базе, касающейся ВПЭС. Жировая ткань является особенно важным накопителем для многих ВПЭС, поскольку в силу своей химической структуры они обычно являются жирорастворимыми. Измерения нагрузки на организм для ВПЭС отражают не только текущий контакт с ВПЭС, но также и экспозицию по стойким химическим веществам в прошлом, иногда несколько десятилетий назад.

**ПОЛОВЫЕ КЛЕТКИ СОДЕРЖАТ
ДНК, КОТОРАЯ ПЕРЕДАЕТСЯ ИЗ
ПОКОЛЕНИЯ В ПОКОЛЕНИЕ.**

МЕЖПОКОЛЕНЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВПЭС

Химические вещества из окружающей среды могут оказывать влияние на будущие поколения. Когда у человека имеется химическая нагрузка на организм, то его/ее сперма или яйцеклетки могут подвергаться

НАУЧНЫЕ ЗНАНИЯ О ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВАХ, ПОРАЖАЮЩИХ ЭНДОКРИННУЮ СИСТЕМУ

В соответствии с решением МКРХВ4 2015 года, ЮНЕП была создана Консультативная группа по ВПЭС с участием широкого круга заинтересованных сторон, включая правительство, агентства системы ООН, промышленность, науку и общественные организации. Эта консультативная группа подготовила следующие доклады ЮНЕП по ВПЭС:

- **Обзорный доклад I:** Мировые инициативы по определению химических веществ, поражающих эндокринную систему (ВПЭС), и потенциальных ВПЭС
- **Обзорный доклад II:** Обзор текущего уровня научных знаний о жизненных циклах, экспозиции в окружающей среде и воздействии на окружающую среду некоторых химических веществ, поражающих эндокринную систему (ВПЭС), и потенциальных ВПЭС
- **Химические информационные бюллетени для Обзорного доклада II**
- **Обзорный доклад III:** Существующая национальная, региональная и глобальная нормативно-правовая база в отношении химических веществ, поражающих эндокринную систему (ВПЭС)

Эти доклады включают первый международный справочник ООН со списком из 45 веществ, которые классифицируются как ВПЭС и потенциальные ВПЭС. Некоторые из включенных в список ВПЭС являются добавками к пластиковым продуктам.^[283]

воздействию этих химических веществ. Было, в частности, показано прямое влияние ВПЭС на количество и качество сперматозоидов, на хромосомные аномалии в яйцеклетках (яйцеклетках) и на биологические процессы, связанные с выработкой сперматозоидов и яйцеклеток [22-24]. Недавний обзор имеющихся исследований по снижению количества сперматозоидов в сперме оценил снижение на 50-60% у мужчин из Северной Америки, Европы, Австралии и Новой Зеландии в период с 1973 по 2011 год [25]. Эти процессы связаны с плохими репродуктивными

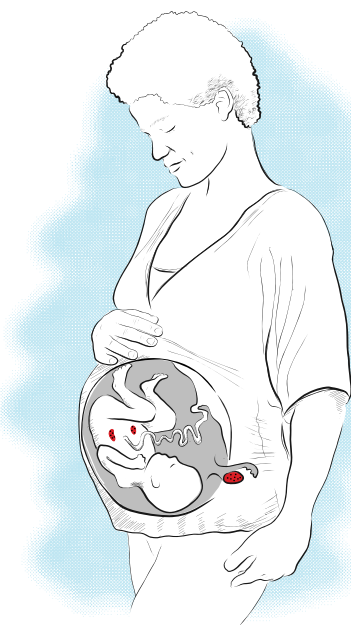
результатами, такими как недостаточная фертильность или бесплодие, что влияет на жизнеспособность и здоровье потомства.

ВПЭС также могут оказывать влияние на будущие поколения, воздействуя на половые клетки, которые являются предшественниками сперматозоидов и яйцеклеток (см. “Ранняя экспозиция”). Когда такая экспозиция происходит у беременной женщины, то воздействию подвергается ее развивающийся плод (ребенок), равно как и половые клетки внутри плода, которые впоследствии становятся внуками этой женщины. Таким образом, одновременно происходит экспозиция трех поколений.

Почему это важно? Половые клетки содержат ДНК, которая передается из поколения в поколение.

Мы знаем, что мутации ДНК передаются по

наследству и могут привести к наследственным заболеваниям, но ВПЭС действуют не так. Скорее в ДНК, могут быть запрограммированы другие типы наследственных изменений: это эпигенетические изменения, определяемые как модификации ДНК (но не являющиеся мутациями), то есть наследственные изменения экспрессии и регуляции белков без изменения нуклеотидной последовательности ДНК [26]. Это означает, что эти изменения могут передаваться по наследству следующему или нескольким поколениям. Было показано, что ВПЭС вызывают несколько типов эпигенетических модификаций в половых клетках, которые у потомства (детей), продуцируемых из сперматозоидов или яйцеклеток, приводят к повышенной склонности к эндокринным и неврологическим



Ранняя экспозиция. Схематическое представление того, как экспозиция по ВПЭС может повлиять на несколько поколений: мать, ее дети и даже ее внуки, обозначенные точками как половые клетки.

расстройствам в следующем поколении (у внуков) [26]. Таким образом, воздействие ВПЭС до зачатия или в раннем возрасте влияет на несколько поколений.

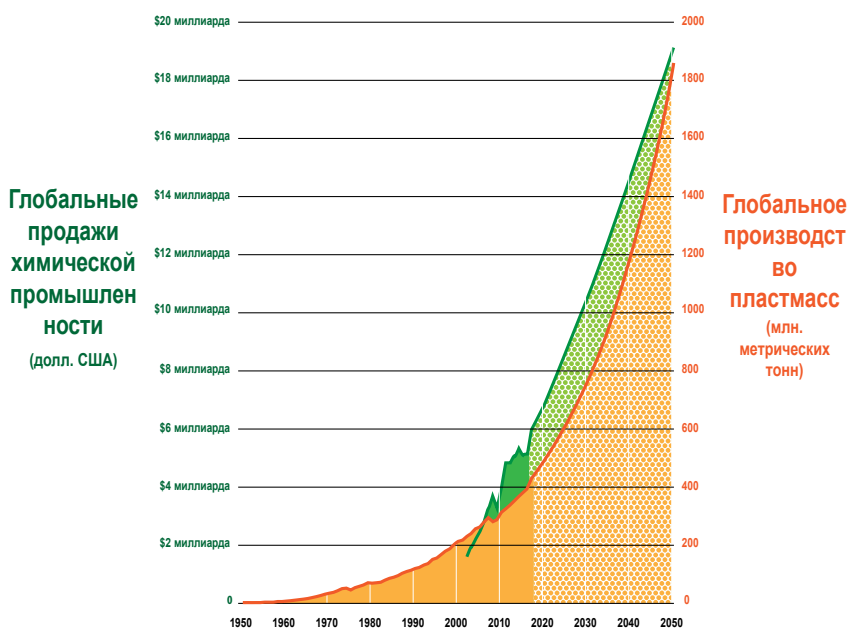
Цикл экспозиции на внуках не заканчивается. Некоторые эпигенетические модификации половых клеток, вызванные ВПЭС, являются постоянными и наследуются правнукам, праправнукам и так далее. И действительно, как это было сначала показано на модели для крыс с использованием фунгицида винклозолин, относящегося к ВПЭС, в которой передача предрасположенности к болезням (репродуктивные и гормональные нарушения) наблюдалась на протяжении 4 поколений, удаленных от исходной экспозиции [27]. Это исследование выявило эпигенетический механизм передачи этой болезни. С тех пор в исследованиях на животных было показано, что многочисленные химические вещества (включая химические вещества в пластмассах) вызывают эпигенетические эффекты у разных поколений [28], которые связаны с репродуктивными и эндокринными проблемами [29,30].

ВПЭС И ЭНДОКРИННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Было подсчитано, что во всем мире более 23% всех смертей и 22% случаев инвалидности связаны с факторами окружающей среды [16,31], и что окружающая среда играет ту или иную роль в 80% самых смертоносных болезней, включая рак, респираторные и сердечно-сосудистые заболевания [32]. Наиболее восприимчивы к воздействию этих факторов дети до 5 лет и взрослые старше 50 лет [16]. Поскольку нарушения в эндокринной системе имеют фундаментальное значение для наиболее распространенных из этих заболеваний, то ВПЭС могут вносить в них основной вклад. Заболеваемость связанными с эндокринной системой педиатрическими расстройствами, включая репродуктивные проблемы у мужчин (крипторхизм, гипоспадия, рак яичек), раннее половое созревание у женщин, лейкоз, рак мозга и нейроповеденческие расстройства, быстро выросла за последние 20 лет. Распространенность нарушений развития у детей в США увеличилась с 13% до 15% в период с 1997 по 2008 гг. [33]. Значительный рост был также обнаружен в 2014–2016 годах, даже когда использовались ограничительные критерии для определения того, что составляет нарушение развития [34]. Уровень преждевременных родов в США, Великобритании и Скандинавии увеличился более чем на 30% с 1981 года, что связано с увеличением показателей неврологических расстройств, респираторных заболеваний и детской смертности, а также ожирения, диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. в зрелом возрасте. Данные исследований на людях, животных и клетках позволили

получить существенные доказательства связи экспозиции по ВПЭС с этими и другими расстройствами здоровья человека [2].

Повышение показателей распространенности эндокринных заболеваний происходит параллельно с увеличением производства промышленных химических веществ, в том числе и химических добавок в пластмассы. Мировое производство пластмасс экспоненциально выросло с 50 миллионов метрических тонн в середине 1970-х годов до 360 миллионов метрических тонн в 2018 году. Аналогичные тенденции сохраняются и в отношении других химических источников, включая пестициды, антипирены, растворители и поверхностно-активные вещества. Продажи в мировой химической промышленности резко выросли с 171 миллиарда долларов США в 1970 году [35] до более чем 5 триллионов долларов США в 2019 году. Ожидается, что к 2030 году продажи вырастут вдвое [36]. Широкий спектр промышленных и сельскохозяйственных химических веществ, таких как ПХД, ВРА и фталаты, обнаруживается в сыворотке, жире и пуповинной крови человека [37-39], а недавно пер- и полифторалкильные соединения (ПФАС) были обнаружены у плода человека [40].



Согласно прогнозам, продажи в химической промышленности вырастут за счет дополнительного роста производства пластмасс. На основе работы GRID-Arendal, Maphoto/Riccardo Pravettoni



Хотя связи между повышенной экспозицией по химическим веществам для человека и увеличением заболеваемости наводят на размышления, они не “доказывают”, что эти два фактора связаны. Однако данные клеточных исследований, исследований на животных и других экспериментальных систем за последние несколько десятилетий предоставили множество доказательств, подтверждающих прямые причинно-следственные связи. Доказательство того, что химическое вещество способствует заболеванию человека, потребовало бы экспозиции группы людей с последующим наблюдением за возникающим заболеванием. Хотя тестирование такого типа проводится для фармацевтических препаратов, но очевидно, что было бы неэтично, а следовательно, и невозможно изучать таким образом воздействие токсичных веществ на человека. Однако способность делать выводы о риске на основе сочетания научных данных быстро улучшается, наряду с инструментами для получения критически важных данных. Выводы с высокой степенью достоверности о влиянии на здоровье, связанном с ВПЭС, могут быть сделаны с использованием комбинации данных эпидемиологических исследований, которые могут выявить связи, и экспериментальных исследований с использованием моделей (лабораторных животных или клеточных моделей). Таким образом, хотя найти “дымящийся ствол”, связывающий любое конкретное ВПЭС с каким-либо конкретным заболеванием сложно, но все же

можно распознать, когда экспозиция по факторам окружающей среды способствует эндокринным нарушениям. Несмотря на то, что некоторые группы, часто имеющие финансовые интересы, настаивают на том, что доказательства неубедительны, но совокупность данных, раскрывающих последствия для здоровья, связанные с ВПЭС, достаточна для принятия мер по снижению воздействия ВПЭС и по предотвращению их негативного воздействия на здоровье населения.

ВПЭС связаны с неврологическими и поведенческими

расстройствами, ожирением и нарушениями обмена веществ, репродуктивными расстройствами и чувствительными в действие гормонов видами рака (см. “Таблицу 3”). Подробные доказательства были представлены в докладе IPEN и Эндокринного общества 2014 года “Введение в химические вещества, поражающие эндокринную систему” [41]. Важно отметить, что все это сложные многофакторные заболевания, которые возникают из-за сочетания генетической предрасположенности, образа жизни и окружающей среды. Следовательно, ВПЭС являются одним из факторов окружающей среды, которые способствуют повышению вероятности возникновения или тяжести заболевания.

**ВПЭС СВЯЗАНЫ С
НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ
И ПОВЕДЕНЧЕСКИМИ
РАССТРОЙСТВАМИ,
ОЖИРЕНИЕМ И
НАРУШЕНИЯМИ
ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ,
РЕПРОДУКТИВНЫМИ
РАССТРОЙСТВАМИ И
ЧУВСТВИТЕЛЬНЫМИ К
ДЕЙСТВИЮ ГОРМОНОВ
ВИДАМИ РАКА.**

Новый рубеж в исследованиях - это иммунные и воспалительные эффекты ВПЭС. Воспалительные процессы связаны с широким спектром хронических заболеваний, включая ожирение, когнитивные нарушения, сердечно-сосудистые заболевания, респираторные заболевания, рак, диабет и даже аутизм. Иммунная и эндокринная системы часто работают рука об руку, отвечая на угрозы окружающей среды, и конвергенция их сигнальных путей может лежать в основе некоторых воспалительных эффектов от химических веществ в окружающей среде. Было показано, что перфторированные соединения не только относятся к канцерогенам, но и нарушают некоторые аспекты иммунной функции, включая реакцию на вакцины [42]. Работа на животных моделях продемонстрировала, что ВРА, ПХБ, трибутилолово и другие ВПЭС могут усиливать аспекты нейровоспаления [43–46].

ТАБЛИЦА 3. СВЯЗИ МЕЖДУ ВПЭС И СЕРЬЕЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Классы заболеваний	Распространенность и демографические данные	Связи с ВПЭС и окружающей средой
Неврологические и поведенческие расстройства	Повышенная распространенность психоневрологических расстройств у детей, таких как расстройства аутистического спектра и синдром дефицита внимания с гиперактивностью	Связь между ВПЭС и нарушениями развития нервной системы, более низкий IQ, проблемы с вниманием, памятью и мелкой моторикой у людей, результаты подтверждены моделями на животных
Ожирение и нарушение обмена веществ	Глобальное увеличение показателей ожирения и диабета 2 типа	Химические "стимуляторы ожирения" усиливают набор веса, стимулируют жировые клетки и предрасполагают к нарушениям обмена веществ, таким как диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, нарушения липидного обмена и заболевания щитовидной железы
Репродуктивные расстройства	Повышенная распространенность бесплодия или недостаточной фертильности	Снижение количества сперматозоидов и качества семенной жидкости, пороки развития половых органов, неправильные сроки полового созревания, нарушения овуляции у людей подтверждено моделями на животных
Рак	Большинство видов рака связано с окружающей средой, при этом лишь некоторые из них связаны с одним геном	Связь между экспозицией по химическим веществам на рабочих местах и повышенным риском рака; поддерживается моделями на животных для рака груди, простаты, эндометрия и других репродуктивных опухолей

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ ОСНОВНЫХ КОНЦЕПЦИЙ О ВПЭС И ИХ ЗНАЧЕНИЯ

Имеется широко распространенное и однозначное согласие по вопросу опасностей, связанных с сигаретным дымом, свинцом, радиоактивными материалами и многими химическими веществами. В случае оценки химических веществ и их регулирования, способность напрямую связывать воздействие с неблагоприятным исходом для здоровья или смертью может быть доказана в случаях известного воздействия высоких уровней конкретного химического вещества, как рассматривалось выше для случаев загрязненного пищевого масла или промышленных аварий. Тем не менее, поскольку большинство людей подвергаются экспозиции по различным ВПЭС, обычно в низких дозах, в смесях и на разных этапах жизни,

способность напрямую связывать заболевание во взрослом возрасте, например диабет 2 типа, с воздействием ВПЭС, особенно в критические периоды развития, намного сложнее.

Основные принципы, необходимые для понимания последствий экспозиции по ВПЭС и их долгосрочных проявлений в виде ухудшения качества жизни, хронических заболеваний и рака, кратко изложены в “Таблице 4” и подробно обсуждались в обзоре IPEN и Эндокринного общества 2014 года “*Введение в вещества, поражающие эндокринную систему*” [41]. Эти концепции в равной степени применимы к ВПЭС в пластмассах.

ТАБЛИЦА 4. КЛЮЧЕВЫЕ КОНЦЕПЦИИ О ВПЭС

Концепция	Значение
Экспозиции по ВПЭС и их эффекты могут происходить при очень низких дозах, ниже установленного нормативного порогового предела	"Безопасной" дозы для ВПЭС, вероятно, не существует
Эффекты ВПЭС в каком-либо диапазоне доз могут не предсказывать эффекты при более высоких или более низких дозах	Кривые зависимости "доза-реакция" для ВПЭС (и гормонов) во многих случаях являются нелинейными и немонотонными
Экспозиция по ВПЭС происходит в течение всей жизни	Тестирование ВПЭС в случаях острого отравления не отражает экспозиции в реальной жизни
Последствия экспозиции по ВПЭС меняются в зависимости от стадии развития	При оценке результатов необходимо учитывать возраст и момент экспозиции
Мы подвергаемся экспозиции по многочисленным ВПЭС	В исследованиях и в регулировании необходимо рассматривать смеси ВПЭС
Между воздействием и заболеванием или дисфункцией может быть длительный латентный период	При хронических эндокринных и неврологических заболеваниях следует рассматривать ВПЭС как способствующие их этиологии (причине)
Эффекты ВПЭС могут проявляться из поколения в поколение	Воздействие на беременных женщин также оказывает воздействие на их развивающихся детей (плод) и внуков (половые клетки внутри плода).



4. ВПЭС - ДОБАВКИ К ПЛАСТИКУ И СИНТЕТИЧЕСКИМ ВОЛОКНАМ

ТИПЫ ПЛАСТМАСС

Большинство полимерных материалов сегодня производится из ископаемого топлива, которое подвергается переработке в нефтегазовой промышленности. Нефтехимические продукты, в первую очередь этилен и пропилен, перерабатываются с получением длинноцепочечных полиэтилена (ПЭ) и полипропилена (ПП) или же используются для производства других типов пластика, таких как поливинилхлорид (ПВХ). Впоследствии к полимерам добавляются другие химические вещества, чтобы придать особые свойства большой и разнообразной группе полимерных материалов, называемых пластмассами. Пластмассы можно классифицировать по различным категориям на основе различных наборов критериев и наиболее часто используемая классификация

выделяет семь групп, на основе их строительных блоков - мономеров.

Эта классификация была разработана

Обществом полимерной промышленности, чтобы позволить потребителям и переработчикам

идентифицировать различные типы пластмасс (см. “Таблицу 5”).

Категория “прочие” включает такие пластмассы как акрил, поликарбонат и нейлон. Фторполимеры - это еще одна широкая группа пластмасс на основе фторированных химических соединений. Фторполимеры, такие как ПТФЭ, могут разрушаться или же их них могут выщелачиваться перфторированные такие химические соединения как ПФОС

**ПО ОЦЕНКАМ, ПОЛОВИНА
ВСЕГО ПРОИЗВОДИМОГО
ПЛАСТИКА ПРЕДНАЗНАЧЕНА
ДЛЯ ОДНОКРАТНОГО
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ, ПОСЛЕ ЧЕГО
ВЫБРАСЫВАЕТСЯ.**

ТАБЛИЦА 5. СИСТЕМА КЛАССИФИКАЦИИ ПЛАСТМАСС

Категория	Тип пластика
	Полиэтилентерефталат (ПЭТ)
	Полиэтилен низкого давления (НДПЭ)
	Поливинилхлорид (ПВХ)
	Полиэтилен высокого давления (ВДПЭ)
	Полипропилен (ПП)
	Полистирол (ПС)
	Другие

Другой способ классификации пластических материалов основан на их свойствах: *термопласты* можно плавить и переформовывать несколько раз, тогда как *термореактивные* пластмассы изменяют химический состав после того, как они приготовлены и постоянно остаются в отвержденном виде [47]. Обычные термопласты включают полиэтилен, ПП, ПВХ, ПЭТ, ПС и поликарбонат. Термореактивные материалы включают такие пластмассы как полиуретан, эпоксидные смолы и силикон. Кроме того, пластмассы можно разделить по их использованию на *товарные пластмассы* и *технические пластмассы*. Товарные пластмассы - это пластмассы, которые используются там, где требования к механическим свойствам невысоки, поэтому стоимость производства невысока, а объемы производства, соответственно, высоки. Примеры товарных пластмассовых изделий включают мусорные баки, одежду, упаковочную пленку, чашки и подносы. Наиболее распространенными типами товарных пластиков являются полиэтилен, ПП, ПВХ, ПС и ПЭТ. По оценкам, половина всего производимого пластика предназначена для однократного использования, после чего выбрасывается (так называемый одноразовый пластик). Технические пластмассы - это те пластмассы, от которых требуются более высокие механические или термические характеристики. Эти пластмассы более дороги в производстве и поэтому используются в меньшей степени, чем товарные пластмассы. Примерами изделий из технических пластиков являются кирпичики Lego, шлемы и лыжи, а общие типы технических пластиков включают акрилонитрилбутадиенстирол (АБС), который,



Почти весь ежегодно производимый и используемый пластик во всем мире выбрасывается на свалки или попадает в окружающую среду, водотоки и океаны. (Jambeck 2015)

например, используется в корпусах для электроники, поликарбонаты и полиамиды. Пластмассы также можно рассматривать с точки зрения срока их службы. Некоторые продукты, содержащие пластмассы, например, строительные материалы и детали автомобилей, имеют длительный срок службы, а пластиковые пакеты являются предметами одноразового использования.

МИКРОПЛАСТИКИ

Производство, использование и утилизация пластмасс приводят к выбросу микропластиков в окружающую среду. Микропластик - это общий термин для любых пластиковых частиц диаметром менее 5 мм. Следует учитывать, что это только классификация на основе размеров и что не все микропластики одинаковы; их свойства зависят от типа пластика, от формы и от химических добавок [48].

Микропластики образуются из-за разложения пластмассовых изделий или они производятся намеренно, например волокна в синтетической одежде, которые выделяются в виде микропластиков, например при стирке и микрошариках в косметике. Микропластики могут попадать в окружающую среду из различных источников, таких как

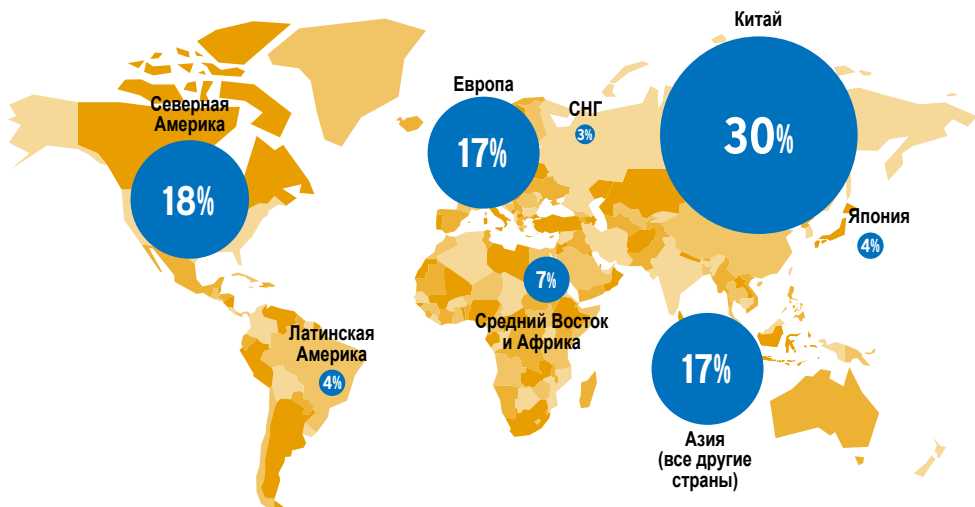
сток из стиральных машин, при износе автомобильных покрышек, из искусственных газонов и строительных материалов, при аварийной утечке пластиковых гранул, используемых в производстве пластика, а также из сетей и снастей, используемых в рыболовстве. Микропластики в основном изучались в океанах и в пресноводных системах, но они также могут быть обнаружены в почве и даже переноситься по воздуху [48]. Микропластики обычно улавливается активным илом на очистных сооружениях и переносится в почву, когда этот ил используется в качестве удобрения, что может изменять свойства почвы и повлиять на продуктивность выращиваемых растений [49,50]. Распространенным источником микропластика в почве также являются различные пластиковые материалы, используемые в сельском хозяйстве. Сегодня микропластик распространился даже в самые отдаленные уголки окружающей среды, включая Арктику, самые глубокие впадины Тихого океана и отдаленные горные районы [51-53]. В нескольких недавних исследованиях также изучали продукты питания и напитки как важные источники воздействия микропластиков. По оценкам, мировой океан загрязнен более чем 5 триллионами микропластиковых частиц, что в сумме составляет 270 000 тонн пластикового мусора [54]. В одном недавнем докладе было подсчитано, что это количество намного выше, и их результаты показали, что для плавучих микропластиков (более 100 микрон) этот глобальный пластиковый запас составляет порядка 12,5 - 125 триллионов частиц [55].

БИОПЛАСТИКИ

В попытке разрешения некоторых из многих проблем, связанных с обычными пластмассами, возникла область биопластиков. Биопластики включают пластмассы на биологической основе и биоразлагаемые пластмассы [56]. В пластмассах на биологической основе невозобновляемые источники мономеров пластика заменены возобновляемыми. Например, в био-ПЭ мономер (этилен) производится из крахмала сахарного тростника, а не из нефтехимических продуктов. Тем не менее, хотя переход на растительные источники оказывает положительное влияние на снижение спроса на нефтехимические продукты, возникают другие проблемы, такие как вырубка лесов, более широкое использование пестицидов и необходимость в сложной химической переработке. Пластмассы на биологической основе не отличаются по своим свойствам от своих обычных аналогов и содержат те же химические добавки, что и обычные пластики. В отличие от обычных пластмасс, биоразлагаемые пластики могут разлагаться в окружающей среде до воды, углекислого газа и компоста при определенных условиях под действием микроорганизмов. Нет никаких ограничений по времени разложения, чтобы пластик можно было называть биоразлагаемым; этот процесс может занимать месяцы, и

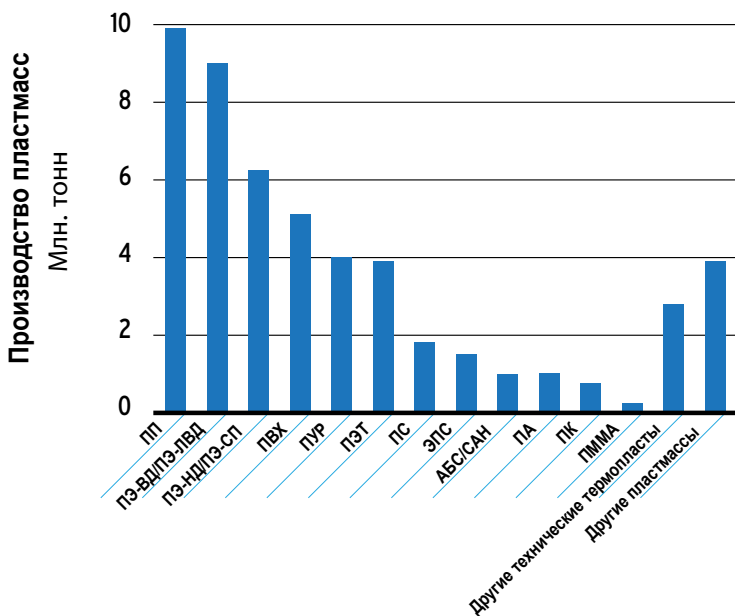
Глобальное производство пластмасс

Региональное производство - 2018 г.



Включает термопласты, полиуретаны, реактопласты, эластомеры, клеи, покрытия и герметики, а также полипропиленовые волокна. Не включены: ПЭТ-волокна, ПА-волокна и полиакриловые волокна. Источник: Plastics Europe Market Research Group и Conversio Market and Strategy GmbH

2018 г. - Производство пластмасс по типам



если не будут соблюдены подходящие условия, то биоразлагаемый пластик не будет разлагаться и в конечном итоге будет загрязнять свалки, как и обычные пластмассы. Биоразлагаемые пластмассы могут быть получены из невозобновляемых ископаемых источников или возобновляемых ресурсов, таких как древесина, сельхозпродукты и пищевые отходы, и обычно используются для приложений с коротким сроком службы, таких как упаковка для пищевых продуктов, одноразовая посуда и некоторые применения в сельском хозяйстве. В целом, направление биопластиков отражает необходимость перехода к более экологически устойчивым решениям в полимерной промышленности. Тем не менее, прежде чем мы сможем полностью разрешить проблемы, связанные с возможностью вторичной переработки, необходимы дальнейшие разработки; требуется разрешение проблем с использованием земли, биоцидов и воды при производстве крахмалосодержащих растений для производства пластмасс на биологической основе; и разрешение проблемы токсичных добавок в пластмассах.

МИРОВОЕ ПРОИЗВОДСТВО ПЛАСТМАСС

Мировое производство пластмасс в 2017 году составило почти 350 миллионов тонн, большая часть из которых была произведена в Азии (50,1%), Европе (18,5%) и в Северной Америке (Канада, Мексика и США) (17,7%) [47]. На долю биопластиков приходилось только около 1% от общего объема производства, 4,2 миллиона тонн в 2016 году, что указывает на преобладание традиционных пластмасс и нефтехимии в полимерной индустрии. В полимерной промышленности используется примерно 6% мировых запасов нефти и газа [57]. Крупнейшими секторами, в которых используются пластмассы, являются упаковочная промышленность, за которой следуют строительный сектор, автомобильная промышленность, электроника, текстиль и потребительские товары [47,57]. Биопластики в основном используются в пищевой и текстильной промышленности [47]. В полимерной индустрии Европы работают 60 000 компаний и в 2018 году их прибыль составила 355 миллиардов евро [47]. Наиболее распространенными типами пластмасс в ЕС являются обычные товарные пластики: полиэтилен низкого и высокого давления, полипропилен, ПВХ, полиуретан, полистирол и полиэтилентерефталат. Предполагается, что к 2050 году мировое производство пластмасс вырастет до 1,1 миллиарда тонн [47], что сделает эту отрасль значительным источником химического загрязнения нашей воды, почв, воздуха, пищевых цепочек и окружающей среды в целом. Ущерб для здоровья, окружающей среды и экономики, связанный с экспортом пластиковых отходов из промышленно развитых стран в менее богатые страны, например, в страны Азии и Африки, в настоящее время уже привлекают всеобщее внимание.



Добавки в пластмассы включают химические вещества, оказывающие опасное воздействие на здоровье, включая поражение эндокринной системы. Эти химические вещества сохраняются во всех компонентах потока отходов, в том числе и перерабатываются в новые пластиковые изделия.

В большинстве случаев загрязнение окружающей среды пластиком начинается на суше в результате деятельности человека. Наземные источники пластикового загрязнения связаны с производством пластика, свалками, неочищенными сточными водами и разносимыми ветром обломками пластика [58]. Кроме того, пластиковое загрязнение происходит и в водотоках. По оценкам, 70-80% загрязнения морской среды пластиком происходит из рек, в основном из-за производственных процессов, сельского хозяйства и очистных сооружений, сбрасывающих сточные воды в водные системы. Некоторые морские источники загрязнения пластиком связаны с судоходством, транспортировкой пластиковых гранул, с нефтегазовыми платформами и с выброшенными рыболовными сетями [58,59]. Торговля пластиковыми отходами из развитых стран в развивающиеся является одним из основных источников загрязнения морской среды, что привело к строгим ограничениям на торговлю пластиковыми отходами в соответствии с Базельской конвенцией в 2019 году.

Большая часть произведенного пластика не подвергается вторичной переработке. По оценкам Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР), в период с 1950 по 2015 год образовалось около 6300 миллионов тонн пластиковых отходов, но только 9% из них

было переработано. Кроме того, 12% было сожжено, а остальной объем пластиковых отходов (почти 80%) накапливался на свалках или в природной среде [60]. В соответствии с расчетами Всемирного экономического форума, 90% всего пластика - это первичный пластик, произведенный из наших ограниченных ресурсов газа и нефти, и в океаны ежегодно попадают 8 миллионов тонн пластика [57].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПЛАСТИКОВ И ДОБАВОК ВПЭС В ПЛАСТИКАХ

Недавний бум добычи сланцевого газа в Соединенных Штатах сделал сырье для производства пластмасс очень дешевым, а это означает, что сегодня пластмассы можно производить с невысокими затратами. Пластмассы также обладают такими востребованными свойствами, как легкость, водостойкость и стойкость к коррозии. Эти обстоятельства привели к быстрому расширению широкого спектра применений, таких как упаковка, строительные материалы, напольные покрытия, в автомобильной промышленности, в производстве продуктов питания и упаковки для них, и в здравоохранении. Пластмассы также широко используются в игрушках, товарах для отдыха, бытовой электронике, а также в одежде, мебели, текстиле, сигаретах, медицинском оборудовании и косметике.

Пластмассы используются для широкого спектра применений, где к ним предъявляются самые разные требования, и эти требования удовлетворяются с помощью добавок. Различные химические добавки используются в качестве наполнителей, пластификаторов, антипиренов, красителей, УФ-стабилизаторов, биоцидов, термостабилизаторов, антиоксидантов, смазок, пенообразователей и катализаторов [61]. Помимо добавок, которые намеренно вводятся в пластмассы, нежелательные побочные продукты могут образовываться в процессе производства, попадать в них в виде примесей, связанных с добавками, или же в результате неполной полимеризации. Например, полистирольные пластмассы могут содержать остаточный мономер стирола, который является канцерогеном; пластификаторы могут содержать полициклические ароматические углеводороды в качестве примесей; а бромированные антипирены могут быть загрязнены бромированными диоксинами и фуранами [61,62].

Не существует какого-либо систематического каталога химических веществ, используемых в производстве пластмасс; но их число составляет порядка нескольких тысяч [61–63]. Наиболее распространенные добавки включают пластификаторы, такие как бисфенолы и фталаты, антипирены, соединения кадмия и свинца, алкилфенолы, отвердители, такие как формальдегид, биоциды, такие как соединения мышьяка,

органические соединения олова и триклозан, а также красители, такие как азокрасители и соединения кадмия [61]. Многие из них являются ВПЭС. Количество различных добавок, которое добавляют в пластик, отличается. Пластификаторы и антипирены могут составлять 70% и 25% от веса конечного продукта, соответственно, тогда как стабилизаторы, отвердители и красители обычно составляют лишь небольшой процент от веса продукта [61]. Некоторые типы пластмасс связаны с более высоким использованием добавок по сравнению с другими. ПВХ - это пластик, который требует наибольшего количества добавок: на долю пластификаторов, таких как фталаты, может приходиться до 80% веса конечного продукта. ВРА обычно используется в поликарбонатных пластиках. Известно, что многие из соединений, используемых в пластмассах, являются опасными веществами [63]. Например, мономеры, используемые при синтезе полиуретана, ПВХ, эпоксидных смол и стирольных полимеров, относятся к классу канцерогенов, мутагенов или токсичных для репродуктивной системы веществ [63].

В докладе Совета министров Скандинавских стран представлен список из 144 химических веществ из групп веществ, которые, как известно, являются опасными и которые активно используются в пластмассах для выполнения различных функций - от противомикробной активности до красителей, антипиренов, растворителей и пластификаторов [62]. Например, занавески для душа, дождевики и подгузники содержат антимикробные вещества; пластиковые игрушки, автокресла и одежда содержат красители и стабилизаторы на основе металлов; детская и рабочая одежда содержит перфторированные соединения; детские игрушки загрязнены антипиренами и пластификаторами, такими как короткоцепочечные хлоралканы, которые считаются опасными веществами [62]. Это включает использование промышленных химических веществ, таких как короткоцепочечные хлоралканы (КЦХА), которые были обнаружены в игрушках, - они обладают свойствами ВПЭС и негативно влияют на почки, печень и щитовидную железу. Аналогичным образом, в работе Groh et al. установили более 100 опасных химических веществ, используемых в пластмассах [63]. Это вызывает беспокойство, поскольку большинство добавок не связываются со структурой пластикового полимера и могут мигрировать в окружающую среду, увеличивая риск воздействия [61]. Воздействие может происходить в течение всего срока службы пластмассовых изделий, от производственного процесса до контакта с потребителем, переработки, обращения с отходами и утилизации. Было доказано, что микропластик поглощает химические вещества из воды, действуя как переносчик токсичных соединений в окружающей среде. Концентрация абсорбированных на микропластике гидрофобных загрязнителей может быть на несколько порядков выше, чем в окружающей воде [64].

При рассмотрении химического состава пластмассовых изделий необходимо учитывать их срок службы. В продуктах длительного пользования, таких как строительные материалы и корпуса для электроники, все еще могут присутствовать химические вещества, которые были уже выведены из оборота [62]. Кроме того, в разных странах действуют нормативы с отличающимися по жесткости ограничениями. Например, напольное покрытие из ПВХ может содержать токсичные фталаты, бромированные антипирены и токсичные металлы. Переработанный пластик также может содержать токсичные химические вещества, если пластиковые отходы, используемые для производства продукта, не подвергались эффективной сортировке и обработке для устранения такой опасности. Было доказано, что многие виды потребительских товаров из переработанного пластика содержат опасные химические вещества, в том числе детские товары и игрушки.

ЭКСПОЗИЦИЯ ЧЕЛОВЕКА ПО ПЛАСТИКУ И ВПЭС ДОБАВКАМ

Воздействие пластмасс на человека и на окружающую среду вызывает беспокойство. Большое количество пластиковых отходов ежедневно попадает в окружающую среду, а многие известные ВПЭС выщелачиваются из пластика и попадают в организм человека в процессе использования различных продуктов. Известные ВПЭС, выщелачиваемые из пластмасс, включают ВРА, ПБДЭ, ТБВРА и фталаты. Например, пациенты, госпитализированные в отделения интенсивной терапии, подвергаются воздействию высоких доз фталатов, которые вымываются из инфузионных трубок и пакетов с кровью [65].

Есть также опасения, связанные с воздействием микропластика на человека. Микропластики не только содержат эндогенные химические добавки, которые не связаны с микропластиком химически и могут вымываться из микропластика, воздействуя на людей, они могут также связывать и накапливать токсичные химические вещества из окружающей среды, например, из морской воды и донных отложений. Микропластики имеют гидрофобную поверхность и, таким образом, легко концентрируют на себе гидрофобные органические загрязнители, такие как полиароматические углеводороды (ПАУ), ПХД и пестициды. Они также накапливают токсичные металлы, такие как свинец и кадмий. Различные типы полимеров по-разному притягивают СОЗ из окружающей среды. Например, их адсорбция легче происходит на обломках пластика ВДПЭ и ПП, чем на фрагментах ПЭТ и ПВХ [66].

Одним из основных источников экспозиции по микропластикам является потребление моллюсков. В Китае девять из самых популярных в коммерческом отношении видов моллюсков были загрязнены микропластиками. В Канаде и Бельгии дикие и выращенные на фермах



Микропластики были обнаружены в промысловой рыбе и моллюсках, выловленных во всем мире.

мидии были загрязнены микропластиком. Вероятной причиной заражения микропластиком выращиваемых на фермах мидий было то, что они выращивались на полипропиленовых тросах. По оценкам, в результате заражения моллюсков микропластиками европейские потребители моллюсков съедают до 11 000 частиц микропластика в год [67]. Кроме того, было обнаружено, что микропластик содержится в бутилированной воде и, по оценкам, вносит вклад в ежедневную экспозицию человека в дозе 40 мг/кг веса тела [68].

Микропластики были обнаружены в промысловых (бентических и пелагических) видах рыб из Ла-Манша, Северного моря, Балтийского моря, Индийского и Тихого океанов, Средиземного моря, Адриатического моря и Северо-Восточной Атлантики [26]. Все образцы глубоководной рыбы из Южно-Китайского моря были загрязнены микропластиком [134]. У рыб из Персидского залива также был обнаружен микропластик (в желудочно-кишечном тракте, коже, мышцах, жабрах и печени), а у тигровых креветок из Персидского залива микропластик был обнаружен в экзоскелете и, что важно, в мышцах [192].

Люди также могут вдыхать микропластик на рабочих местах и дома. Экспозиция на рабочих местах может достигать 0,5 частиц/мл для

ПВХ и 0,8 частиц/мл для нейлона [67]. Люди, занятые в производстве пластмасс, подвержены более высокому уровню воздействия фталатов, чем работающие в таких сферах, как переработка отходов [69]. В одном исследовании было установлено 88-605 частиц микропластика на 30 г сухой пыли, размером от 250 до 500 нм [70]. В этом исследовании также подсчитано, что уличная пыль является важным источником загрязнения микропластиком городской среды и может приводить к тому, что ежегодно в организм взрослого человека попадают 3223 частицы микропластика, а в организм ребенка - 1063 частицы.

В организме человека также фиксируются измеримые уровни ВПЭС из пластмасс. Например, имеющиеся данные показывают, что люди подвергаются экспозиции по антипиренам в пластиковой кухонной посуде на уровне 60 нг/день [71]. Кроме того, считается, что предметы, контактирующие с пищевыми продуктами, способствуют повышению уровня несвязанного бисфенола А в моче в диапазоне от 2 до 4 нг/мл [72]. Предметы, контактирующие с пищевыми продуктами, также способствуют повышению уровня фталатов в организме. Расчетное суточное потребление фталатов женщинами в США составляет 41,7 мг/кг/день, что превышает допустимый уровень суточного потребления в 37 мг/кг/день [73]. Недавние сообщения показывают, что метаболиты фталатов присутствуют почти в 100% исследованных образцов мочи человека [74–77]. Концентрации ДЭГФ в напитках, таких как вода в бутылках, молоко и вино, различаются: вода в бутылках содержит до 13 мг/л, вино - до 242 мг/л, а сырое молоко - до 30 мг/л ДЭГП [78]. Хотя ДЭГФ не используется для изготовления бутылок с водой, он был обнаружен во многих пробах воды из бутылок с водой независимо от их материала, что свидетельствует о загрязнении из источников воды и в производственном процессе [78].

БИСФЕНОЛЫ

Бисфенолы, такие как бисфенол А (БРА), используются в качестве химических строительных блоков в поликарбонатных пластмассах и в эпоксидных смолах, их можно найти в таре для пищевых продуктов и напитков многоразового использования, в покрытиях консервных банок, в медицинском и спортивном оборудовании, глазных линзах, квитанциях на термобумаге и в пластиковых водопроводных трубах (см. “Структуры известных ВПЭС в пластмассах” на стр. 51) [79]. Из-за растущей озабоченности в связи с воздействием на здоровье, использование БРА в некоторых видах пластиковой тары, таких как бутылочки для детского питания, запрещено во многих странах, а в других странах его применение добровольно сокращается или же постепенно прекращается. По мере появления легкодоступных продуктов, не содержащие бисфенола А и изготовленных из различных материалов, возникают опасения, что

химические вещества-заменители включают в себя многие сходные химические вещества, такие как аналоги бисфенола. И действительно, оценка термобумаги, пластмассы и консервов, не содержащих бисфенола А, выявила присутствие бисфенола S (BPS), бисфенола F (BPF) и/или других соединений с аналогичной химической структурой [80,81].

По данным Агентства по охране окружающей среды США, ВРА является многотоннажным химическим продуктом, по мировым оценкам, ежегодно производится более 5 миллионов метрических тонн и более 450 метрических тонн ежегодно выбрасывается в окружающую среду [82]. По данным регулирующих органов во всем мире, большинство людей подвергаются воздействию ВРА через материалы, контактирующие с пищевыми продуктами, при потреблении продуктов питания и напитков, в которые ВРА вымывается из тары. Концентрации ВРА измеряли в самых разнообразных консервах, и некоторые данные указывают на то, что на миграцию ВРА из футеровки консервных банок в пищевые продукты могут влиять такие факторы, как время хранения и температура [83,84]. Кроме того, ВРА содержится в других потребительских товарах, включая игрушки и спортивное оборудование, а также в текстильных изделиях и в детской одежде [85]. Наличие ВРА в термобумаге, используемой для печати квитанций и различных билетов, также может быть важным источником его воздействия на человека [86]. При обращении с термобумагой несвязанный бисфенол А может переноситься с бумаги на кожу человека, где он легко впитывается, и это становится еще более вероятным, когда люди обращаются с термобумагой непредсказуемым образом [87]. Другие возможные, но недостаточно хорошо изученные источники экспозиции включают вдыхание или заглатывание пыли, поскольку ВРА был зарегистрирован в пробах воздуха в помещениях и на открытом воздухе [88].

Экспозиция по ВРА имеет практически всеобщий характер; измерения, проведенные по всему миру, показывают, что в любой момент времени у 90–99% людей в организме присутствует ВРА [89]. ВРА и его метаболиты были обнаружены в моче, крови, слюне, пуповине, плаценте и в околоплодных водах. Уровни, обнаруживаемые у младенцев и детей, обычно выше, чем у подростков, а у взрослых эти уровни несколько ниже. Скорее всего, это связано с повышенным потреблением пищи в расчете на массу тела у молодых людей, а также с увеличенным использованием пластмассовых изделий и с повышенным поглощением пыли. Имеющиеся данные также указывают на то, что у людей, которые сокращают потребление консервов и вносят другие изменения в свой образ жизни, чтобы уменьшить контакт с продуктами, содержащими ВРА, в организме обнаруживаются более низкие уровни [90–92]. ВРА быстро подвергается метаболизму, при этом около половины того, что усваивается

организмом, выводится из организма в течение 6 часов. Поскольку ВРА не накапливается в организме, то снижение его потребления может иметь положительные последствия для уменьшения нагрузки на организм [93]. Однако даже самые серьезные усилия по снижению уровня экспозиции по ВРА не устраняют нагрузку на организм полностью, а это позволяет предположить, что люди могут подвергаться экспозиции из ряда неизвестных источников [94,95].

Даже если в определенных юрисдикциях использование ВРА будет прекращено, то экспозиция по этому веществу в окружающей среде будет, вероятно, продолжаться в течение десятилетий или даже дольше. По оценкам Агентства по охране окружающей среды США, перерабатывается менее 10% всех пластмасс, в зависимости от типа пластика и его использования [96]. Пластмассы, которые не перерабатываются, часто попадают на свалки или в водные системы. ВРА и другие аналоги бисфенола были обнаружены в свалочном инфильтрате [97], в сточных водах, в пресной воде и в грунтовых водах [98,99]. ВРА, который выщелачивается из некоторых таких отходов, был обнаружен в морской воде и в морских организмах [100,101]. Поскольку пластмассовые изделия, содержащие ВРА, продолжают разлагаться на протяжении веков, то его воздействие на людей и на другие биологические виды, скорее всего, будет продолжаться.

Свидетельства, что ВРА является ВПЭС

ВРА - один из наиболее изученных и известных ВПЭС. Впервые он был синтезирован химиками в 1891 году, а к 1930-м годам было установлено, что ВРА имитирует действие эстрогенов [102] и его рассматривали для использования в качестве лекарственного средства [103]. С тех пор в экспериментах на клетках и на грызунах показали, что ВРА может имитировать действие эстрогенов, связываясь с эстрогенными рецепторами (ЭР) и стимулируя их как в ядре клетки, так и на поверхности клеток [104,105]. Хотя ВРА когда-то считался “слабым” эстрогеном, потому что он связывается с ЭР слабее, чем природные эстрогены, он все же может оказывать действие на некоторые ткани при тех же низких концентрациях [106]. Кроме того, ВРА связывается с другими рецепторами в гормон-чувствительных клетках и может нарушать действие других естественных гормонов, включая тестостерон и гормон щитовидной железы [107].

Влияние ВРА на передачу гормональных сигналов выходит за рамки клеточных тестов. С 2017 года ВРА включен Европейским Союзом в список “веществ, вызывающих серьезную озабоченность” из-за его токсического воздействия на репродуктивную функцию, а с 2018 года он был признан соответствующим критериям для этого списка из-за его свойств, поражающего эндокринную систему вещества, которое оказывает



В ответ на растущие опасения по поводу влияния бисфенола-А (BPA) на здоровье, он был запрещен или добровольно удален из некоторых продуктов. Тем не менее, как показывают оценки, даже в тех продуктах, из которых он был удален, что его часто заменяют такими соединениями, как, в частности BPS и BPF, которые оказывают аналогичное воздействие на здоровье.

негативное воздействие на окружающую среду [108]. Сотни исследований на животных показывают, что BPA нарушает репродуктивные функции, обмен веществ, иммунные реакции, вызывает неврологические и нейроповеденческие отклонения [109]. Даже низкие дозы BPA могут нарушать экспрессию гормональных рецепторов, таких как ER α , ER β или рецептор прогестерона, в частности, в определенных участках мозга [110], в молочной железе [111] и в матке [112]. В нескольких исследованиях было показано, что воздействие BPA в раннем возрасте увеличивает чувствительность гормоночувствительных органов к воздействию эстрогенов [113,114] или химических канцерогенов в более позднем возрасте [115,116]. Имеющиеся данные также указывают на то, что экспозиция по BPA может приводить к увеличению массы тела, нарушать функцию поджелудочной железы и вызывать неалкогольную жировую болезнь печени у грызунов, что согласуется с множественными аспектами метаболического синдрома [117].

Было опубликовано более 100 эпидемиологических исследований, показывающих связь между BPA и воздействием на здоровье человека [105,118]. В этих исследованиях были изучены разные группы населения из многих стран, включая людей на разных стадиях жизни. Несколько агентств здравоохранения выразили озабоченность по поводу воздействия BPA на развитие мозга и поведение плода. В дополнение ко многим

исследованиям на животных, которые показали, что воздействие ВРА на раннем этапе развития может усиливать тревожность, агрессию и другие формы поведения, многочисленные исследования на людях показывают аналогичные эффекты у детей, которые подвергались воздействию более высоких уровней ВРА [119]. Систематические обзоры показывают, что воздействие ВРА связано с повышенным уровнем тревожности, депрессии, гиперактивности, невнимательности и проблем с поведением у детей [120].

Исследования также показывают, что воздействие ВРА связано с неблагоприятными репродуктивными последствиями. У женщин воздействие ВРА отрицательно влияет на начало менопаузы (деления клеток) в яйцеклетках, изменяет стероидогенез (процесс, в ходе которого холестерин превращается в биологически активные стероидные гормоны) и снижает качество ооцитов (яйцеклеток) у женщин, проходящих процедуры ЭКО [121].

Воздействие ВРА также связано с синдромом поликистоза яичников (СПКЯ) у женщин. СПКЯ - это сложное гормональное состояние, связанное с нерегулярным менструальным циклом, чрезмерным ростом волос на лице и теле, акне, ожирением, снижением фертильности и повышенным риском диабета. У мужчин ВРА снижает качество и подвижность сперматозоидов, вызывает окислительный стресс и изменяет стероидогенез. Кроме того, ВРА связывают с сексуальной дисфункцией у мужчин, подвергающихся высокому профессиональному уровню экспозиции [121].

Имеется значительное количество доказательств связи между воздействием ВРА и некоторыми аспектами метаболических заболеваний [105,117]. Исследования на людях показали связь между пренатальной экспозицией по бисфенолу А и увеличением жировых отложений или постнатальными кривыми роста у детей - исходы, относящиеся к раннему детскому ожирению [122–124]. Воздействие ВРА также было связано с изменением функции β -клеток и повышенной инсулинорезистентностью у взрослых, что согласуется с последствиями для здоровья, наблюдаемыми при диабете 2 типа [125]. Экспозицию по ВРА также связывают с аномальными уровнями ферментов печени, что согласуется с нарушением функции печени и с неалкогольной жировой болезнью печени [126,127].

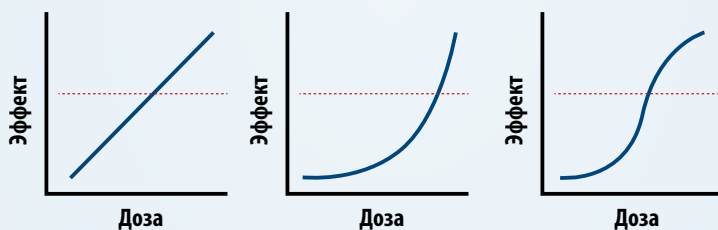
Заменителя ВРА также являются ВПЭС

Поскольку представители органов здравоохранения и потребители выражали озабоченность по поводу ВРА, его все чаще заменяли другими соединениями, включая многие аналоги бисфенола, такие как BPS и BPF (см. “Структуры известных ВПЭС в пластмассах” на стр. 51). Высказывались опасения, что эти химические вещества-заменители также

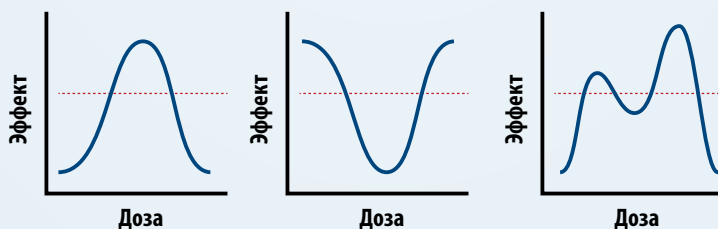
НИЗКИЕ УРОВНИ ЭКСПОЗИЦИИ МОГУТ ВЫЗЫВАТЬ ТОКСИЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Традиционное понимание токсичности гласит, что чем больше экспозиция, тем выше токсичность, из чего следует, что низкая экспозиция - меньше уровня острой токсичности - не производит токсичного эффекта или же дает незначительный эффект. Однако было показано, что немонотонные кривые эффекта маскируют токсические эффекты, особенно при очень низких дозах. И в разных биологических системах существуют разные зависимости «доза-эффект». Таким образом, хотя низкая доза может не оказывать никакого эффекта на какой-то один орган, токсические эффекты могут возникать в другом.

Классическая монотонная зависимость – “яд определяется дозой”

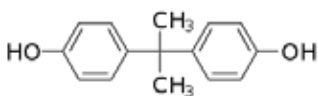


Немонотонная зависимость “доза-эффект” – сложные биологические взаимодействия

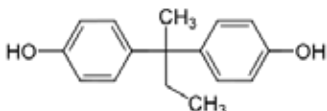


являются ВПЭС [128]. Воздействие этих аналогов на человека не так хорошо задокументировано для глобальных популяций, но исследования показывают широко распространенную экспозицию как для BPS, так и для BPF [129,130]. Дополнительные данные Центров по контролю

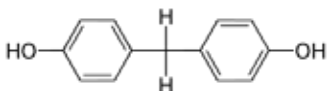
налоги ВРА проявляют аналогичные свойства ВПЭС и требуют более тщательного изучения.



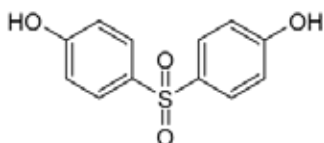
Бисфенол А (ВРА)



Бисфенол В (ВРВ)



Бисфенол F (ВРФ)



Бисфенол S (ВРС)

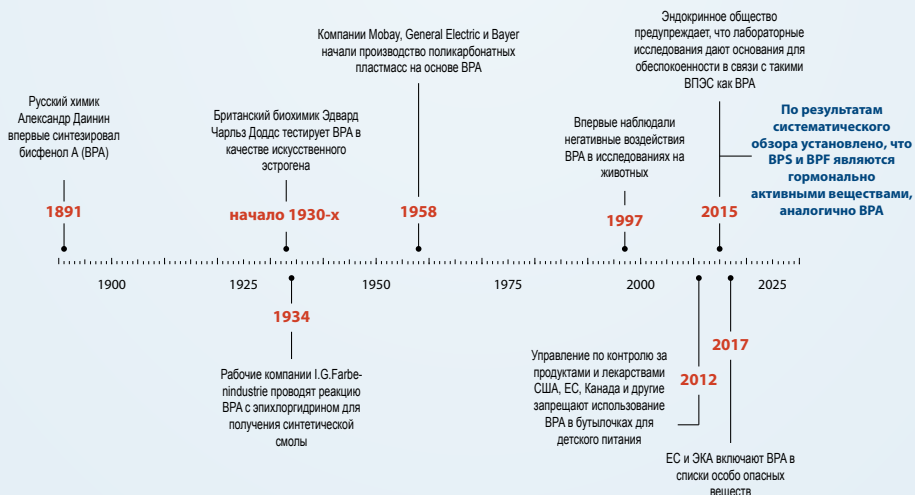
и профилактики заболеваний США (US CDC) указывают на то, что экспозиция населения США по этим аналогам увеличивается [131].

Хотя ВРА очень хорошо изучен, другие аналоги бисфенола изучены относительно хуже. Несмотря на эти ограничения, исследования с использованием клеточных тестов показали, что многие из этих аналогов обладают эстрогенными свойствами [132, 133]. Подобно тому, что было показано для ВРА, ВРС связывается с ЭР [134]. Некоторые аналоги, включая ВРС, ВРЕ, ВРФ и ВРВ, связываются с ЭР и рецепторами андрогенов [133]. Исследования на грызунах показали, что воздействие низких доз ВРС изменяет развитие молочных желез как у мужчин, так и у женщин, нарушает лактацию и вызывает рак молочной железы [135–138]. ВРС также изменяет материнское поведение у самок мышей, подвергшихся экспозиции в период развития, а также у самок, подвергшихся экспозиции в зрелом возрасте во время беременности [139]. ВРФ изучался только при относительно высоких дозах, но это воздействие изменяет известные гормонально-зависимые исходы, включая массу матки и массу мужских репродуктивных органов [140].

Поскольку аналогам бисфенола начали уделять внимание лишь в последнее время, исследования на людях только начинают проводить. В одном недавнем исследовании, проведенном в Китае, была обнаружена связь между воздействием ВРС и продолжительностью беременности у беременных женщин, в результате чего женщины с высокими



НЕУДАЧНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ: ПЕРЕХОД К ПРОДУКТАМ БЕЗ ВРА, НО С ВРФ ИЛИ ВРС



концентрациями ВРС в моче с большей вероятностью имели более длительную беременность [141]. И наоборот, исследование в США обнаружило связь между воздействием ВРС и преждевременными родами [142]. Эти разные результаты необходимо будет согласовать, и они могут отражать различия в уровнях экспозиции между этими группами населения (например, ВРС был обнаружен только в 20% образцов мочи из США, но присутствовал в 94% образцов мочи китайских женщин).



Некоторые алкилфенолы одобрены для использования в качестве веществ для непрямого контакта с пищевыми продуктами, а другие используются в качестве термостабилизаторов для ПВХ, который используется в водопроводных трубах и напольных покрытиях.

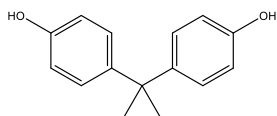
Другое недавнее исследование с использованием данных национального биомониторинга ЦКЗ США предполагает связь между воздействием BPF и BPS и ожирением у детей [143]. Эти исследования, хотя они и ограничены по охвату и масштабам, дают первоначальные доказательства того, что аналоги бисфенола могут оказывать неблагоприятное воздействие на подвергающиеся экспозиции группы населения.

АЛКИЛФЕНОЛЭТОКСИЛАТЫ

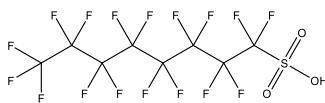
Алкилфенолэтоксилаты - это поверхностно-активные вещества¹ обычно используемые в латексных красках, пестицидах, промышленных чистящих средствах, моющих средствах, средствах личной гигиены и во многих различных видах пластмасс, например, как термостабилизаторы в ПВХ. Примеры включают нонилфенол и октилфенол, которые используются для стабилизации, предотвращения УФ-деградации и улучшения поверхностно-активных свойств пластмасс, используемых в контакте с жидкостями (см. *“Структуры известных ВПЭС в пластмассах”* на стр. 51) [144]. Нонилфенол также используется в качестве катализатора при

¹ Поверхностно-активные вещества - это химические вещества, добавляемые к продуктам, чтобы снизить их поверхностное натяжение и облегчить их распространение. Когда поверхностно-активные вещества добавляются в жидкости, такие как краска или красители, они могут равномерно распределиться по твердым материалам или тканям. Поверхностно-активные вещества также обычно используются в моющих средствах, чтобы масла и смазки распадались на более мелкие капли, которые можно суспендировать в воде и удалить. Когда поверхностно-активные вещества добавляются к пластику, они могут предотвращать накопление статического электричества, действовать как смазочные материалы и контролировать пенообразование.

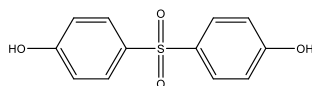
Структуры известных ВПЭС в пластмассах.



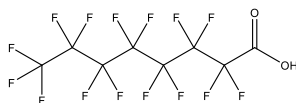
Бисфенол А (BPA)



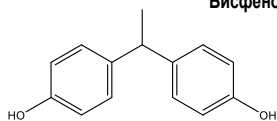
Перфтороктансульфоновая кислота



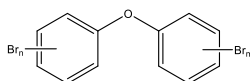
Бисфенол S (BPS)



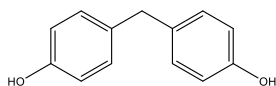
Перфтороктановая кислота



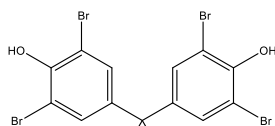
Бисфенол E (BPE)



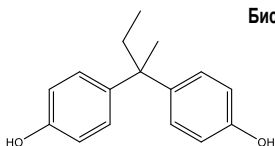
Полибромированные дифениловые эфиры



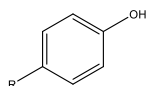
Бисфенол F (BPF)



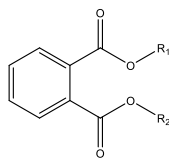
Тетрабромбисфенол А



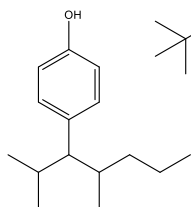
Бисфенол В (BPB)



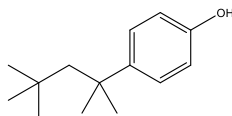
Алкилфенол



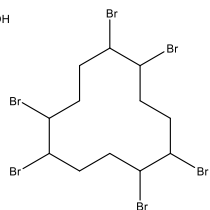
Фталаты



Нонилфенол



Октилфенол

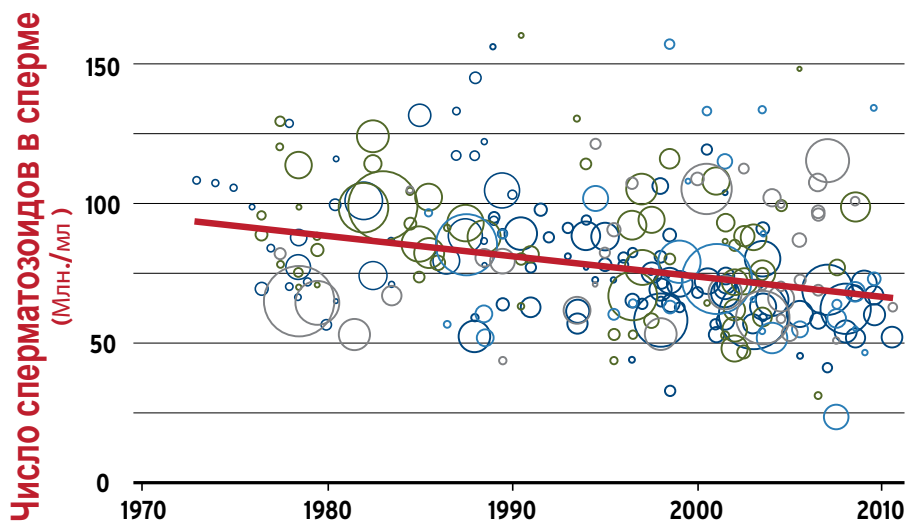


Гексабромциклододекан

производстве эпоксидных смол. В водной среде алкилфенолэтоксилаты обычно распадаются до алкилфенолов (например, нонилфенолэтоксилат превращается в нонилфенол). Поскольку эти продукты разложения не разлагаются в водных системах, несколько алкилфенолов были запрещены во многих юрисдикциях, включая Европейский Союз и Канаду.

Алкилфенолы и алкилфенолэтоксилаты также производятся в больших объемах, а их выбросы в окружающую среду, особенно в водную среду, широко распространены [145]. Нонилфенолэтоксилаты обычно

применялись в бытовых моющих средствах, но во многих местах это использование было прекращено; но их использование в промышленных чистящих и моющих средствах продолжается, что способствует загрязнению окружающей среды. Алкилфенолы и алкилфенолэтоксилаты являются очень эффективными поверхностно-активными веществами и поэтому используются во многих областях, что способствует воздействию на человека, включая очистители и обезжиривающие средства, клеи, эмульгаторы, агрохимикаты, включая пестициды для дома, косметику и средства личной гигиены, краски и средства для удаления пыли [145]. Некоторые алкилфенолы одобрены для использования в качестве веществ для непрямого контакта с пищевыми продуктами, а другие используются в качестве термостабилизаторов для ПВХ, который используется в водопроводных трубах и напольных покрытиях [146]. Из-за такого разнообразного применения экспозиция человека, скорее всего, происходит перорально (например, при употреблении загрязненных продуктов, из тары для пищевых продуктов и с пылью) и через кожу (например, при контакте с продуктами личной гигиены и при использовании пестицидов в помещении) [147]. Также может происходить экспозиция с вдыхаемым воздухом, а поскольку алкилфенолы слабо разлагаются в окружающей среде, то вероятно их поступление из дополнительных источников, включая воду и почву.



Доказательства снижения числа сперматозоидов в сперме за последние 50 лет широко известны. Известно, что некоторые химические вещества, используемые в пластмассах, вызывают снижение числа сперматозоидов, и это может играть роль в снижении показателей фертильности во многих странах. Источник: Levine et al. 2017 [287]

Воздействие алкилфенолов на человека зарегистрировано во всем мире. В пробах мочи, изученных Центром контроля заболеваний США и собранных в 2003–2004 гг., у 57% обследованных были установлены обнаруживаемые уровни 4-трет-октилфенола [148]. В образцах, собранных в Корее в 2009 году, у 83% взрослых имелись определяемые уровни 4-нонилфенола, а у 92% - определяемые уровни 4-трет-октилфенола [149]. Биомониторинговые исследования также выявили алкилфенолы и этоксилаты алкилфенола в грудном молоке [150], что указывает, что эти соединения могут подвергаться биоаккумуляции в жировых тканях. И действительно, изучение проб жировой ткани, собранных у женщин в Испании, выявила nonилфенол во всех исследованных образцах; у некоторых женщин наблюдался также и октилфенол [151].

В 2010 году, когда Агентство по охране окружающей среды США проводило оценку риска для населения, подвергающегося экспозиции по nonилфенолу и nonилфенолэтоксилату, при разработке плана управления рисками был рассмотрен ряд факторов. Во-первых, было отмечено, что nonилфенол и короткоцепочечные этоксилаты могут биоаккумулироваться в тканях и сохраняться в окружающей среде. Во-вторых, было отмечено, что этоксилаты обычно приобретаются и используются в виде смесей, что усложняет оценку этих химических веществ. И наконец, Агентство по охране окружающей среды подсчитало, что большая часть выбросов в окружающую среду происходит из-за использования алкилфенолэтоксилатов в промышленных прачечных.

Свидетельства, что алкилфенолы являются ВПЭС

Алкилфенолы и алкилфенолэтоксилаты были одними из первых выщелачивающихся из пластмасс соединений, которые были идентифицированы как ВПЭС. Проведенные в начале 1990-х годов исследования показали, что nonилфенол, выделяющийся из пластиковой лабораторной посуды, может вызывать пролиферацию клеток для тех клеток, у которых пролиферация зависит от ЭР [152]. Дополнительные исследования на клетках, на водных животных и грызунах показали, что алкилфенолы и алкилфенолэтоксилаты имитируют действие эстрогенов [153]. Несколько исследований на грызунах показали, что воздействие алкилфенолэтоксилатов нарушает мужские репродуктивные функции, включая вес яичек, организацию клеток и тканей в яичках и количество сперматозоидов [105]. В систематический обзор литературы пришли к выводу, что влияние nonилфенола на сперму и другие аспекты репродуктивного здоровья мужчин согласуется с результатами исследований на клетках, крысах, мышах, морских ежах, кабанах и рыбах [154]. В соответствии с их способностью связываться с ЭР, алкилфенолы могут вызывать пролиферацию эпителиальных клеток простаты у человека

ПРОДУКТОВ, СОДЕРЖАЩИЕ ПФАС



КОСМЕТИКА



БУМАГА ДЛЯ ВЫПЕЧКИ



ОБЕРТКИ ДЛЯ КОНФЕТ



ПАКЕТЫ ДЛЯ ПОПКОРНА



**ГРЯЗЕОТТАЛКИВАЮЩАЯ
ОДЕЖДА**



**ПРОТИВОПРИГАРНЫЕ
СКОВОРОДКИ**



ЗУБНЫЕ НИТИ



КОРОБКИ ДЛЯ ПИЦЦЫ



ГИДРОИЗОЛЯЦИЯ



КРАСКИ И ГЕРМЕТИКИ



**ТАРА ДЛЯ ПИЩЕВЫХ
ПРОДУКТОВ**



ЧИСТЯЩИЕ СРЕДСТВА

[155]. Алкилфенолы также нарушают развитие простаты с изменением веса простаты после экспозиции новорожденных [156].

В 2010 году Агентство по охране окружающей среды США рассмотрело влияние нонилфенола и этоксилатов нонилфенола на водные организмы, лабораторных животных и человека [145]. В то время Агентство указало, что оно будет принимать меры по сокращению использования этих алкилфенолов с целью уменьшения выброса этих соединений в окружающую среду. Агентство по охране окружающей среды отметило, что в то время было доступно относительно мало данных для человека, но эти химические вещества должны регулироваться на основании их воздействия на водные организмы, поскольку нонилфенол очень токсичен для рыб и других водных животных, а также водных растений.

С тех пор в небольшом количестве эпидемиологических исследований показало связь между воздействием алкилфенола и исходами для мужской репродуктивной системы, а также раком. В исследовании типа “случай-контроль” с участием мужчин из Китая, концентрации в моче 4-трет-октилфенола, 4-н-октилфенола и 4-н-нонилфенола были связаны с идиопатическим мужским бесплодием [157]. Это исследование также выявило негативную связь между воздействием двух алкилфенолов и концентрацией сперматозоидов, при этом у мужчин с более высокими уровнями 4-трет-октилфенола и 4-н-нонилфенола было больше шансов иметь аномально низкое количество сперматозоидов в эякуляте. В нескольких ограниченных исследованиях изучалась связь между алкилфенолами, этоксилатами алкилфенола и исходами рака у людей. В некоторых из этих исследований изучали воздействие на рабочих местах и обнаружили связь между воздействием алкилфенола и раком груди - как у мужчин, так и у женщин - и лимфомой [158–160]. Поскольку алкилфенолы имеют относительно короткий период полувыведения из организма (т.е. время, необходимое для снижения концентрации вещества до половины) у млекопитающих, эти исследования имеют значительные ограничения; есть опасения по поводу неправильной классификации экспозиции (когда измерения экспозиции в один момент времени не репрезентативны для экспозиции за более длительные периоды времени). Тем не менее, исследование профессиональной экспозиции, при которой уровни высоки и оно, вероятно, будет более последовательными, чем исследования для населения в целом, предполагает, что работники, использующие алкилфенолы, могут подвергаться повышенному риску.

Перфторированные соединения

Пер- и полифторалкильные соединения (ПФАС) использовались с 1940-х годов для самых разнообразных потребительских товаров, включая водонепроницаемую и грязеотталкивающую одежду, обертки для фаст-

фуда, смазочные материалы, средства для обработки ковров, краски, кухонную посуду и противопожарные пены (см. *“Структуры известных ВПЭС в пластмассах”* на стр. 51) [161,162]. ПФАС также широко использовались в материалах, контактирующих с пищевыми продуктами, таких как антипригарные поверхности для приготовления пищи и бумага, контактирующая с пищевыми продуктами, например коробки для пиццы, пакеты для попкорна для микроволновых печей, бумага для выпечки и другая оберточная бумага; ПФАС в этих материалах используются для предотвращения переноса пищевого жира на другие поверхности [163]. ПФАС также используются в производстве полимеров, включая фторполимеры, такие как политетрафторэтилен (ПТФЭ). Они очень стабильны и устойчивы к воздействию тепла, света и других химических веществ.

Из-за обширного и интенсивного использования, а также из-за производства ПФАС, производства и утилизации продуктов, содержащих ПФАС, ПФАС повсеместно встречаются в поверхностных водах, глубоководных водах, в питьевой воде, на станциях очистки сточных вод, в свалочном инфильтрате, в отложениях, грунтовых водах, в почве, воздухе и в пыли, а также в биота, включая диких животных и людей по всему миру [164,165].

ПФАС загрязняют почву и грунтовые воды из-за использования и утилизации противопожарных пен, и они широко распространены в отложениях и почве вокруг учебных центров и аэродромов в США [166], Швеции [167] и в других странах. Повсеместное загрязнение почвы и питьевой воды ПФАС продолжается на 172 загрязненных ПФАС объектах в 40 штатах США. Загрязнение также было обнаружено более чем на 90 объектах в Австралии, преимущественно на военных объектах. В Норвегии провели обследование 50 аэропортов в связи с широким использованием противопожарных пен и в большинстве случаев было установлено загрязнение ПФАС. Было показано, что загрязнение воды веществами группы ПФАС широко распространено по всей Азии [168].

Питьевая вода признана важным источником экспозиции по ПФАС для человека [167]. Потребление рыбы и других водных обитателей, выловленных в загрязненных ПФАС водотоках, также представляет повышенный риск из-за биоаккумуляции стойких химических веществ в этих животных [169]; эти риски могут по-разному затрагивать различные группы населения, в связи с различиями в практике потребления морепродуктов. По мере использования продуктов, содержащих ПФАС, даже при их использовании в соответствии с инструкциями производителя, ПФАС попадают в продукты питания и напитки [170]. Эти химические вещества также обнаруживаются в неупакованных пищевых продуктах из-за биоаккумуляции в мясных и молочных продуктах. ПФАС также

регулярно обнаруживаются в бытовой пыли, поскольку они выделяются из других потребительских товаров и текстиля [171].

Двумя наиболее изученными примерами ПФАС являются перфтороктансульфонат (ПФОС) и перфтороктановая кислота (ПФОК), которые в настоящее время включены в Стокгольмскую конвенцию о стойких органических загрязнителях. Другое вещество из группы ПФАС, перфторгексансульфоновая кислота (ПФГкС), рекомендована для включения в список этой конвенции. ПФОС и ПФОК вместе с третьим ПФАС, перфторонановой кислотой (ПФНК), предлагаются для регулирования одним или несколькими правительствами штатов США. Агентство по охране окружающей среды США установило действующие санитарные рекомендации по ПФОС и ПФОК в питьевой воде на уровне 0,07 мкг/л (приняты в 2016 году). Регулирующие органы нескольких штатов предложили применять меры регулирования при более низкой концентрации в питьевой воде [172].

По оценкам Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР), в коммерческом использовании находится более 4000 ПФАС [173]. Поскольку ПФОС и ПФОК стали предметом регулирования и были удалены из потребительских товаров и противопожарных пен, в оборот было введено большое количество дополнительных ПФАС, включая перфторбутансульфоновую кислоту (ПФБСК), перфтордекановую кислоту (ПФДК), перфторгексановую кислоту (ПРГкК), перфторгептановую кислоту (ПФГпК), перфторгексансульфоновую кислоту (ПФГкСК), перфтордекановую кислоту (ПФДК), перфторундекановую кислоту (ПФУнК), перфтортридекановую кислоту (ПФТДК) и другие.

Экспозиция человека по ПФАС, включая ПФОК и ПФОС и их заменители [174], зафиксирована в моче, сыворотке, плазме, плаценте, пуповине, грудном молоке и в тканях плода [40,175]. Поскольку некоторые из этих соединений, такие как ПФОС и ПФОК, постепенно выводились из употребления или регулировались органами здравоохранения, то их концентрации в некоторых группах населения начали снижаться [176]. Тем не менее, в целевых исследованиях продолжают выявлять людей и сообщества с более высоким уровнем экспозиции, чем для населения в целом, включая пожарных, рабочих на заводах по производству ПФАС и занятых в последующем производстве продукции, людей, проживающих в сообществах, затронутых загрязнением ПФАС с этих производственных объектов и/или из-за учебных мероприятий по пожаротушению, лица, подвергающиеся экспозиции из других профессиональных источников, включая медицинских работников и работников рыбного промысла [177,178]. Поскольку так много ПФАС все еще не идентифицировали или же их уровни должным образом не измеряют, то по-прежнему сохраняется

острая необходимость в информации об экспозиции человека по большому количеству этих соединений.

Одной из причин, в связи с которыми экспозиция человека по ПФАС вызывает опасения, является относительно длительный период полувыведения этих соединений из организма. Факты свидетельствуют о том, что ПФОК и ПФОС никогда не разрушаются в окружающей среде из-за чрезвычайно прочной химической связи между углеродом и фтором - самой прочной углеродной связи из существующих. Кроме того, период полувыведения ПФОК и ПФОС из организма человека составляет 3-5 лет, а у других ПФОС период полувыведения может быть еще больше [175]. Известно, что ПФАС биоаккумулируются - накапливаются в организме и что происходит их биоконцентрация - это означает, что их концентрация наиболее высока в организме существ, находящихся на вершине пищевой цепи, включая человека.

Свидетельства, что ПФАС являются ВПЭС

Несколько исследований показывают, что ПФАС могут имитировать действие эстрогенов. У рыб воздействие ПФГпК, ПФОК, ПФНК, ПФДК или ПФУнК усиливает экспрессию вителлогенина, белка, участвующего в развитии икринок [179]. У мышей воздействие ПФОК приводит к увеличению веса матки, что также характерно для воздействия эстрогена [180]. В другом исследовании с использованием клеток рака груди человека, как ПФОС, так и ПФОК усиливают пролиферацию клеток, что соответствует эстрогенному действию [181]. Тем не менее, когда эти клетки стимулировали естественными эстрогенами, а также обрабатывали ПФОС или ПФОК, то ПФАС пролиферацию клеток уже блокировали. Это исследование дает основания предполагать, что некоторые ПФАС могут также обладать антиэстрогенными свойствами.

Имеющиеся данные также указывают на то, что некоторые ПФАС могут связываться с другими рецепторами в клетках, включая рецептор, регулирующий метаболизм жиров, рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (PPAR)- α [182,183]. В соответствии с этим, в нескольких исследованиях было показано, что низкие дозы ПФОК вызывают ожирение у подвергающихся воздействию мышей [184], повышают уровень инсулина и лептина (гормона, регулирующего энергетический баланс), подавляя чувство голода, и изменяют глюкозный обмен у мышей [185]. Эти исследования показывают, что многие ПФАС вполне правильно относят к химическим веществам, нарушающим обмен веществ.



Исследования бумажных контейнеров для еды на вынос, упаковки для микроволновых печей, бумаги для закусок и другой пищевой упаковки неоднократно показывали повышенный уровень фтора, что указывает на то, что они, вероятно, обрабатывались ПФАС.

Дополнительные эффекты ПФАС для гормоночувствительных исходов были зарегистрированы у грызунов, подвергающихся экспозиции [105]. Например, у мышей, подвергшихся экспозиции по ПФОК во время беременности, возникают проблемы с выработкой молока, а у их дочерей, подвергшихся воздействию во время беременности, замедляется развитие молочных желез [186,187]. Мыши и крысы, подвергшиеся воздействию ПФОК или ПФОС во время беременности, также обычно меньше по размеру, при этом наблюдается значительно меньшая масса тела при рождении [188].

Принимая во внимание влияние ПФАС на метаболические и иммунные исходы у грызунов, а также опасения, высказываемые в группах населения, подвергающихся профессиональной экспозиции, в относительно большом количестве систематических обзоров и метаанализов оценивали воздействие ПФАС на человека. В одном систематическом обзоре была обнаружена связь между ПФАС и дислипидемией - дисфункцией печени, характеризующейся аномальным количеством холестерина и триглицеридов в крови [189]. Данные трех отдельных исследований показывают, что концентрации ПФАС в сыворотке были обратно пропорциональны количеству антител после некоторых прививок - это означает, что у детей с более высоким уровнем воздействия ПФАС после

вакцинации было меньше шансов выработать эффективный иммунный ответ [190].

В значительной части литературы изучалось влияние воздействия ПФАС на гормоночувствительные исходы для различных групп населения. В одном систематическом обзоре были обнаружены некоторые доказательства связи между ПФОС, ПФНК или ПФГкС и функцией гормонов щитовидной железы на определенных этапах жизни (оценка матерей или их сыновей до полового созревания) [191]. Экспозицию по ПФАС также связывали с изменением времени полового созревания у детей, которое определяли по возрасту наступления менархе у женщин и по концентрации тестостерона в сыворотке у мужчин [192]. Хотя обычно считается, что позднее половое созревание снижает риск рака груди, есть также некоторые свидетельства того, что воздействие ПФАС связано с повышенным риском рака груди [193], хотя эта связь может быть сильнее при ЭР-зависимых типах рака [194].

Исследования также указывают на сильную связь между ПФОК и конкретными видами рака, включая лимфому почек, яичек, предстательной железы, яичников и неходжкинскую лимфому [195]. Были собраны очень большие когорты, включая лиц с профессиональной экспозицией по ПФАС, а также группы населения, проживающее в сильно загрязненных районах [196]. Эти и другие исследования побудили международных экспертов призвать к постепенному отказу от несущественных видов применения ПФАС, а также к повышению информированности общественности и политиков о вреде, связанном с экспозицией по ПФАС [197]. В настоящее время органы регулирования начинают призывать к действиям в отношении ПФАС как группы химических веществ [198].

БРОМИРОВАННЫЕ АНТИПИРЕНЫ (БАП)

Бромированные антипирены (БАП) - это добавки, используемые в пластмассах и других полимерных продуктах для снижения воспламеняемости и предотвращения распространения огня. БАП добавляют к пенопласту, полистиролу, АБС (акрилонитрил-бутадиен-стирол) и к эпоксидным смолам, которые затем используются для производства электрического и электронного оборудования (включая компьютеры и телевизоры), текстиля, мебели, пены, пеноизоляции и других строительных материалов. Четыре основных класса БАП - это полибромированные бифенилы (ПББ), полибромированные дифениловые эфиры (ПБДЭ), гексабромциклододеканы (ГБЦД) и тетрабромбисфенол А (ТБВРА). Некоторые классы ПБДЭ запрещены в ЕС или были сняты с производства производителями. Но вместо них стали использовать



БАП В ПЛАСТИКЕ И УТИЛИЗАЦИЯ ЭЛЕКТРОННЫХ ОТХОДОВ В АФРИКЕ

В исследовании 2019 года отслеживали электронные отходы, поступающие из Европы в Гану для разборки. В этом исследовании также обнаружило самые высокие из когда-либо зарегистрированных уровней чрезвычайно токсичного бромированного диоксина в яйцах кур на свободном выгуле в районе поселка, где занимаются переработкой электронных отходов.[285]



заменители - ГБЦД, ТВВРА и другие недавно появившимися БАП. Гексабромдифенил (ГБД), тетраБДЭ, пентаБДЭ, гексаБДЭ, гептаБДЭ, декаБДЭ и ГБЦД были добавлены в приложение А к Стокгольмской конвенции о стойких органических загрязнителях (СОЗ) для глобальной ликвидации, что стало признанием их негативного воздействия на здоровье человека и на окружающую среду.

БАП используются с 1970-х годов и являются наиболее распространенными антипиренами, что приводит к широко распространенной экспозиции. Бромированные антипирены выделяются в окружающую среду несколькими путями, в том числе в процессе их производства и в производстве продуктов, содержащих БАП. Кроме того, поскольку БАП химически не связаны с продуктами, они могут вымываться из предметов домашнего обихода или после их сброса на свалки. Как и другие галогенорганические соединения, БАП устойчивы в окружающей среде [145] и биоаккумулируются в пищевой цепи [146]. БАП могут попадать в организм человека с пищей и/или при вдыхании загрязненной домашней пыли. У детей в среднем концентрация БАП в организме в три раза выше, чем у взрослых [153]. Экспозиция младенцев происходит с грудным молоком [199]. Дети также страдают от

повышенного потребления пыли из-за привычки тащить все в рот, а также из-за того, что они ползают по земле и мебели [154], что приводит к более высокой экспозиции по ВАП.

Дополнительным источником экспозиции по БАП является переработка 20-50 миллионов тонн пластиковых отходов. Включение коммерческих смесей пентаБДЭ и октаБДЭ в Стокгольмскую конвенцию предусматривает конкретные исключения, которые позволяют утилизацию и использование в изделиях переработанных материалов, содержащих эти химические вещества [200,201]. Напротив, в 2010 году экспертный комитет Конвенции, Комитет по рассмотрению СОЗ, рекомендовал "... как можно быстрее исключить бромированные дифениловые эфиры из материальных потоков оборотного использования", отметив, что "невыполнение этого требования неизбежно приведет к более широкому загрязнению человека и окружающей среды и к распространению бромированных дифениловых эфиров в таких матрицах, извлечение из которых технически или экономически нецелесообразно, и к потере долгосрочного доверия к оборотному использованию" [202].

Вторичная переработка электротехнического и электронного оборудования, которая производится в Африке и в Азии, приводит к экспозиции рабочих по БАП на стадии переработки и при использовании переработанных продуктов [147]. И действительно, в одном исследовании переработанного пластика в Китае показало, что бром (и преимущественно ПБДЭ) присутствует в 36,7% потребительских товаров, при этом наиболее вероятными загрязненными предметами являются электрические приборы и игрушки (DOI: 10.1039 / C8EM00483N). Загрязнение переработанных пластмассовых изделий БАП также происходит и в Европе. Например, в одном недавнем исследовании было показано присутствие дека-БДЭ, ТБВРА и ряда других химических антипиренов в переработанных черных пластиковых термочашках и кухонной утвари на европейском рынке [203]. Недавнее исследование, проведенное Arnika, HEAL и IPEN, также показало, что 29% из 430 протестированных изделий из переработанного пластика содержали бром, а когда эту подгруппу дополнительно проверили на наличие ПБДЭ и ГБЦД, то в 46% были обнаружены уровни, которые не соответствовали бы нормативам ЕС для СОЗ, если бы изделия производились из нового, а не из переработанного пластика [204].

Воздействие ПБДЭ в Северной Америке в 3-10 раз выше, чем в Европе (https://www.cdc.gov/biomonitoring/PBDEs_FactSheet.html). У жителей Калифорнии исторически наблюдается самый высокий в мире уровень непрофессиональной экспозиции по конгенерам пентаБДЭ из-за уникального стандарта воспламеняемости для мебели из пеноматериалов в



ПЕРЕРАБОТКА ПЛАСТИКА С БАП И ЭКСПОЗИЦИЯ ЧЕЛОВЕКА ПО БРОМИРОВАННЫМ ДИОКСИНАМ

Диоксин в новых детских товарах, изготовленных из переработанного пластика:

В 2020 году в журнале *Chemosphere* было опубликовано исследование, показывающее, что дети, грызущие игрушки из такого пластика, подвергаются риску опасного воздействия на здоровье из-за токсичности этого материала. Это первое исследование, в котором было установлено токсическое воздействие пластиковых игрушек из переработанного пластика на человеческие клетки.

Исследователи проанализировали игрушки и их компоненты из черного пластика, приобретенные в Аргентине, Германии, Чехии, Индии, Нигерии и Португалии. Черный пластик часто производится из высокотоксичных пластиковых электронных отходов, содержащих токсичные бромированные антипирены. Исследователи обнаружили опасно высокие уровни антипиренов и диоксина в исследованных игрушках с концентрациями, которые сопоставимы с их уровнями в опасных отходах.^[284]

этом штате [156]. Более высокие концентрации конгенеров пентаБДЭ также обнаруживаются в сообществах с низкими доходами [154] и среди тех, кто профессионально подвергается экспозиции по ПБДЭ [157]. К профессиям с более высоким уровнем воздействия относятся пожарные, производители продуктов с антипиренами, люди, занимающиеся переработкой продуктов с антипиренами, компьютерные техники и установщики ковровых покрытий [157-160]. Среднее содержание ПБДЭ в организме детей, занимающихся переработкой отходов в Никарагуа, составляло 500–600 нг/г липидов, что примерно в 10 раз выше, чем у детей в США, и является одним из самых высоких зафиксированных показателей на сегодняшний день [161].

В целом, экспозиция человека по ГБЦД невысока. Однако, как сообщалось, производственная экспозиция на одном промышленном предприятии привела к средней концентрации ГБЦД в липидах сыворотки крови в 190 нг/г [205]. При этом отмечается, что могут существовать региональные различия, в частности, в Китае у детей в жилых районах наблюдали самый высокий уровень экспозиции по ГБЦД - 7,09 пг/кг/день [206].

Что касается ТБВРА, то одно проведенное в Канаде исследование показало, что уровень его поступления в организм для взрослых составляет 10-20 нг/кг мтл/день [207]. Сообщается о более низком уровне поступления в Европе, где, по оценкам, при потреблении большого количества рыбы суточное поступление составляет 2,6 нг/кг/день. Хотя в этих и в других (более ранних) исследованиях пришли к выводу, что с экспозицией по ТБВРА связан незначительный или нулевой риск для здоровья человека, Международное агентство по изучению рака (МЕИР) в 2016 году пришло к выводу, что “тетрабромбисфенол А, является вероятным канцерогеном для человека (группа 2А)” [208].

Свидетельства, что БАП являются ВПЭС

Несколько исследований подтвердили, что БАП действительно поражают эндокринную систему, они потенциально могут нарушать развитие репродуктивной системы у мужчин и женщин, а также нарушать репродуктивную функцию взрослых, оказывая антиандрогенное действие (у мужчин) и изменяя стероидогенную активность. Это было продемонстрировано в нескольких исследованиях *in vivo* с использованием моделей на грызунах и в системах *in vitro* для определения воздействия на связывание рецепторов (AR и PXR) и на стероидогенез. У человека экспозиция по БАП в процессе развития связано с крипторхизмом и сокращением аногенитального расстояния у потомства мужского пола, что предполагает нарушение синтеза или действия андрогенов [196, 209, 210]. Кроме того, повышенная экспозиция по БАП также коррелирует со снижением числа и подвижности сперматозоидов [211].

Исследования на животных и людях убедительно показывают, что БАП изменяют уровни гормонов щитовидной железы. Это особенно опасно, если воздействие происходит во время беременности и в первые годы жизни, поскольку гормон щитовидной железы необходим для развития нервной системы. Эпидемиологические исследования показали связь между воздействием БАП в процессе развития и последующими нарушениями у детей, включая индекс психомоторного развития, поведение, связанное с вниманием, и показатели IQ [212, 213]. Эти последствия могут опосредованно вызываться нарушением действия гормонов щитовидной железы или дополнительными механизмами нейротоксичности. Например, было показано, что БАП связываются с рецептором гормона щитовидной железы, препятствуя его функции и снижая уровень ТТГ [214]. Эти эффекты могут снижать действие гормонов щитовидной железы.

Есть также свидетельства того, что БАП могут влиять на действие гормонов, важных для реакции организма на стресс. В исследованиях *in vitro* было показано, что транскрипционная активность и действие глюкокортикоидных рецепторов (GR) могут увеличиваться или уменьшаться, в зависимости от конкретного БАП и параметров экспозиции [215, 216]. Имеются ограниченные данные об экспозиции для человека и воздействии на ГТА-ось стресса.

ФТАЛАТЫ

Фталаты при производстве пластмасс широко используются в качестве пластификаторов. Пластификаторы добавляют к синтетическим смолам для придания или повышения гибкости и снижения хрупкости. Производство фталатов началось в 1920-х годах и активизировалось в 1950-х годах, когда они использовались для придания гибкости полимерам ПВХ [217]. На сегодняшний день фталаты преимущественно используются в качестве пластификаторов в потребительских, медицинских и строительных изделиях из ПВХ, в качестве матриц и растворителей в продуктах личной гигиены, а также в качестве наполнителей в лекарствах и пищевых добавках [217, 218]. В качестве пластификаторов фталаты присутствуют в широко используемых предметах, таких как напольные покрытия, кровельные материалы, ковровые покрытия, занавески для душа, упаковочное оборудование, упаковка для пищевых продуктов и напитков, автомобильные детали и даже детские игрушки. Обеспокоенность вызывает то, что фталат, известный как ди (2-этилгексил) фталат (ДЭГФ), присутствует в обычных медицинских устройствах, содержащих пластик ПВХ, таких как трубки, пакеты с кровью и с растворами для внутривенного введения, оборудование для диализа, а также в производстве одноразовых и хирургических перчаток [219].

Люди ежедневно подвергаются воздействию фталатов. Эта экспозиция по фталатам во многом связано с широким применением фталатов в пластмассах. Мировое производство и использование пластмасс превышает 150 миллионов тонн в год, а годовое потребление фталатов превышает 6-8 миллионов тонн в год [220]. Производство и потребление фталатов приводит к ежедневному воздействию на человека при пероральном приеме, вдыхании и контакте с кожей. Это связано с тем, что фталаты нековалентно связаны с пластмассами, а это означает, что они часто выщелачиваются из этих предметов в окружающую среду и в продукты, которые люди используют и потребляют. Наиболее распространенные маршруты экспозиции - это пероральный прием из упаковки пищевых продуктов и использование косметических продуктов, но высокие уровни фталатов также присутствуют и в бытовой пыли [221, 222]. Учитывая большие объемы производства, широкое применение и загрязнении окружающей среды, данные биомониторинга показывают, что почти 100% населения США ежедневно подвергается воздействию фталатов [75,76,223]. Кроме того, фталаты могут интенсивно подвергаться в организме метаболизму при поглощении с образованием потенциально токсичных метаболитов. Исследования показывают, что ДЭГФ и его метаболиты присутствуют в 90–100% образцов околоплодных вод во втором триместре беременности, образцах пуповинной крови новорожденных, в грудном молоке кормящих матерей и даже в фолликулярной жидкости яичников [74,75,77,224]. Уровни метаболитов



Фталат ДЭГФ присутствует в обычных медицинских устройствах, содержащих пластик ПВХ, таких как трубки, пакеты с кровью и с растворами для внутривенного введения, оборудование для диализа, а также в производстве одноразовых и хирургических перчаток.

фталатов наиболее высоки у людей, подвергшихся экспозиции по фталатам в результате своей профессиональной деятельности или лечения, требующего использования внутривенных инъекций, пакетов для крови и пероральных препаратов, содержащих фталатные покрытия [225–227].

Свидетельства, что фталаты являются ВПЭС

Производство и применение фталатов создают проблему для здравоохранения, поскольку некоторые фталаты были идентифицированы как ВПЭС [20, 218]. В частности, было показано, что фталаты снижают уровни тестостерона и эстрогена, а также блокируют действие гормонов щитовидной железы [218, 228, 229]. Кроме того, фталаты были идентифицированы как репродуктивные токсиканты [20 218 230]. В Европейском Союзе ДЭГФ, ДБФ, ДИБФ и ББЭФ классифицируются как репродуктивные токсиканты и особо опасные вещества, а для их использования в продуктах требуется разрешение.

У женщин хроническое воздействие фталатов связано с уменьшением частоты беременностей, высокой частотой выкидышей, анемией,

токсемией, преэклампсией, уменьшением количества фолликулов, ранней менопаузой и аномальным уровнем половых стероидных гормонов (74,230-232). Кроме того, воздействие фталатов связывают с такими осложнениями беременности, как анемия, токсемия и преэклампсия [233]. Кроме того, в одном исследовании указывается на повышенный риск бесплодия у женщин, работающих в пластмассовой промышленности [54].

У мужчин воздействие фталатов в период внутриутробного развития связывали с уменьшением количества сперматозоидов, снижением качества спермы и повышенным риском гипоспадии/крипторхизма, что в совокупности называется синдромом дисгенезии яичек [234]. Несколько исследований показывают связь между уровнем метаболитов фталата у мужчин, работающих в индустрии пластмасс, и нарушением уровней эстрогена и тестостерона, со снижением подвижности сперматозоидов и с раком яичек [51–53].

У самок лабораторных животных фталаты уменьшают имплантацию, увеличивают резорбцию, уменьшают вес плода потомства, вызывают аномальный рост фолликула яичника, ухудшают здоровье фолликула и уменьшают частоту беременностей [235,236]. Кроме того, воздействие фталатов в процессе развития снижает женскую фертильность, передаваемую из поколения в поколение. У самцов лабораторных животных воздействие фталата снижает количество сперматозоидов, снижает уровень тестостерона и увеличивает процент аномальных сперматозоидов [237].

Фталаты также были идентифицированы как нейротоксиканты [238]. Воздействие фталатов на развитие влияет на экспрессию генов и белков в гипоталамусе и изменяет экспрессию нейротрансмиттеров в зависимости от пола. Кроме того, перинатальное воздействие фталатов влияет на социальное и социально-половое поведение. В частности, воздействие фталатов в перинатальном периоде заставляет крыс-самцов проводить меньше времени в социальных играх молодых особей, увеличивает время пассивного контакта и заставляет самок проводить больше времени в одиночестве. Точно так же воздействие фталатов сокращает социальные взаимодействия у мышей [239].

Воздействие фталатов также было связано с повышенным риском инсулинорезистентности и других кардиометаболических факторов риска [240, 241]. Например, экспозицию по фталатам связывали с повышенным артериальным давлением, ожирением и повышенным уровнем триглицеридов [241]. Кроме того, экспозицию по фталатам постоянно связывают с диабетом [242].



В нескольких исследованиях было показано, что УФ-стабилизаторы на основе бензотриазола - химические вещества, поглощающие ультрафиолетовое (УФ) излучение - нарушают нормальные функции эндокринной системы, препятствуя нормальному развитию и производя эстрогенные эффекты.

УФ-СТАБИЛИЗАТОРЫ

УФ-стабилизаторы используются для защиты таких продуктов, как строительные материалы, автомобильные детали, воски и краски, от вредного УФ-излучения. УФ-стабилизаторы поглощают полный спектр УФ-излучения (УФ-А и УФ-В), от 280 до 400 нм. Помимо защиты некоторых продуктов от УФ-излучения, некоторые УФ-стабилизаторы используются в качестве ингибиторов коррозии и для предотвращения помутнения. Кроме того, некоторые УФ-стабилизаторы используются в качестве светостабилизаторов в пластмассах.

Некоторые из наиболее распространенных УФ-стабилизаторов включают бензотриазол и его производные (UV-P, 1H-BT, UV-234, UV-326, UV-327, UV-328, UV-329 и UV-350). В 1999 году годовое производство бензотриазольных УФ-стабилизаторов оценивалось в 9000 тонн в год [243 244]. В 2015 году несколько бензотриазольных УФ-стабилизаторов (UV-320, UV0327, UV-328 и UV-350) были внесены Европейским агентством по химическим веществам (ЕАХВ) в список потенциальных особо

опасных веществ в силу их стойкости, способности к биоаккумуляции. и токсичности (<https://www.echa.europa.eu/candidate-list-table>). В 2018 году ЕАХВ добавило UV-328, UV-320, UV-327 и UV-350 в список подлежащих разрешению веществ, который требует, чтобы компании подавали в ЕАХВ заявку на получение разрешения перед продолжением использования стабилизаторов (<https://www.echa.europa.eu/previous-recommendations>). В Японии UV-320 регулируется как химическое вещество класса 1 в соответствии с Законом о контроле за химическими веществами. В США UV-320, UV-328 и UV-329 были включены в список проблемных химических веществ на уровне штатов, но в настоящее время они не включены в список химических веществ для рассмотрения на федеральном уровне.

Свидетельства, что УФ-стабилизаторы на основе бензотриаола являются ВПЭС

В нескольких исследованиях было показано, что УФ-стабилизаторы на основе бензотриазола нарушают нормальные функции эндокринной системы. В частности, было показано, что UV-234, UV-236, UV-329 и UV-P подавляют функцию щитовидной железы и снижают частоту сердечных сокращений у рыбок данио [245]. UV-P и 1НВТ обладают антиандрогенной активностью, а UV-P и UV-326 индуцируют арилуглеводородный путь у рыбок данио, который имеет решающее значение для нормального развития. Вмешательство может привести к химически-индуцированной токсичности для развития [244]. Кроме того, UV-P и UV-328 обладают антиандрогенной активностью в биотестах метаболизма [246]. Кроме того, бензотриазол вызывает эстрогенные эффекты у мужских и женских особей морских гребешков [243].

ДРУГИЕ СВЯЗАННЫЕ С ПЛАСТИКОМ ВПЭС: ТРИКЛОЗАН, КЦХА И ДИОКСИНЫ

Озабоченность вызывают и другие группы химических веществ из числа ВПЭС, связанных с пластиком.

Триклозан

Пластмассы могут содержать противомикробные агенты, такие как триклозан, который используется для замедления разложения материала, уменьшения запаха и снижения обесцвечивания. Противомикробные химические вещества были разработаны в середине 1990-х годов, и с тех пор они стали использоваться во многих потребительских товарах, включая пластмассы. В 2015 году оценочное мировое производство триклозана составило 10,5 миллиона фунтов [247]. Несколько исследований

показывают, что триклозан является ВПЭС для рыб, грызунов и для человека. Кроме того, экспозиция по триклозану связана с развитием рака и со снижением сердечно-сосудистой функции у грызунов [247]. Его также связывают с повышенным риском аллергии и астмы, а также со снижением плодovitости у женщин [247].

Короткоцепочечные хлоралканы (КЦХА)

Пластмассы также могут содержать хлоралканы с короткой цепью (КЦХП). Эти химические вещества используются в качестве пластификаторов ПВХ и антипиренов. Их использование запрещено постановлением Европарламента и Совета ЕС (№ 850/2004), поскольку они не разлагаются в окружающей среде и токсичны для водных организмов. Они также включены в Стокгольмскую конвенцию о стойких органических загрязнителях для глобальной ликвидации [248]. Но тем не менее, в одном недавнем исследовании было показано, что некоторые потребительские товары все еще содержат КЦХА, вероятно, из-за загрязнения этими веществами в процессе производства или поставок продуктов. Проведенное в апреле 2017 года исследование потребительских товаров из 10 стран показало, что КЦХА широко присутствуют в продуктах для детей [249]. Хотя влиянию КЦХА на здоровье посвящено немного исследований, понятно, что они могут вызывать эндокринные нарушения из-за своего структурного сходства с другими ВПЭС.



ДИОКСИНЫ, ПФОС И ДРУГИЕ ЗАПРЕЩЕННЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА ОТРАВЛЯЮТ ПИЩЕВЫЕ ЦЕПОЧКИ

Высокотоксичные химические вещества, представляющие серьезную опасность для здоровья человека, были обнаружены в опасных концентрациях в яйцах кур на свободном выгуле в индонезийских поселках и в других местах, где накапливаются пластиковые отходы и люди сжигают пластик в качестве топлива. Высокие концентрации диоксина аналогичны уровням в яйцах, собранных рядом с горячей точкой загрязнения Agent Orange в Бьенхоа, Вьетнам, которая считается одним из самых загрязненных диоксином мест на планете.

Многочисленные исследования связывают химические вещества, содержащиеся в яйцах, с множеством воздействий на здоровье. Воздействие диоксина связано с рядом серьезных заболеваний у людей, включая сердечно-сосудистые заболевания, рак, диабет и эндометриоз. Химические антипирены, КЦХА и ПБДЭ нарушают эндокринные функции и негативно влияют на репродуктивное здоровье. ПФОС вызывает повреждение репродуктивной и иммунной систем, а служебные документы компании-производителя указывают на то, что производители знали о токсичности ПФОС в течение десятилетий, но продолжали производить его.

Электронные отходы, загрязненная пластиком бумага и другие отходы в основном импортируются из Австралии, Канады, Ирландии, Италии, Новой Зеландии, Великобритании и США. Объем отходов, которые непригодны для переработки, часто сокращают путем сжигания на открытом воздухе до токсичного пепла, который загрязняет сельскохозяйственные земли и смывается в реки, озера и океаны.^[286]



Диоксины

Пластмассы также могут содержать примеси или выделять токсичные вещества, такие как диоксины, которые являются высокотоксичными и стойкими хлорорганическими загрязнителями. Четкая связь между импортом и сжиганием пластиковых отходов с загрязнением диоксином пищевой цепи была показана в недавнем отчете из Индонезии, где обнаруженные уровни диоксина сопоставимы с уровнями, зафиксированными в некоторых из наиболее загрязненных районов в истории человечества [250]. Одним из наиболее токсичных представителей семейства диоксинов является 2,3,7,8-тетрахлордибензо-п-диоксин (ТХДД). ТХДД - это стойкий загрязнитель окружающей среды, который непреднамеренно образуется как побочный продукт в производстве гербицидов и пестицидов. ТХДД также выделяется в процессе отбеливания на целлюлозно-бумажных комбинатах и при сжигании твердых бытовых отходов, включая пластмассы. Диоксины, включая ТХДД, имеют длительный период полураспада в окружающей среде, биоаккумулируются в пищевой цепи и могут быть обнаружены в жировой ткани человека, сыворотке крови, грудном молоке и фолликулярной жидкости яичников. Исследования групп населения, случайно подвергшихся воздействию высоких уровней ТХДД, и контролируемые исследования с использованием различных животных



Диоксины образуются и выделяются при сжигании твердых коммунальных отходов, включающих пластик.

моделей, подвергшихся экспозиции по ТХДД, показали, что это мощное ВПЭС [251, 252]. Воздействие ТХДД было связано с задержкой полового созревания и ранним наступлением менопаузы у женщин [253, 254]. Точно так же воздействие ТХДД приводит к раннему половому созреванию, нерегулярным эстральным циклам, уменьшению или блокировке овуляции, снижению уровня циркулирующего эстрадиола и раннему репродуктивному старению у самок грызунов [251, 252, 255].

ТОКСИЧНЫЕ МЕТАЛЛЫ В ПЛАСТИКЕ

Свинец и кадмий

Свинец и кадмий - это металлы с сопоставимыми атомными размерами и зарядом и, следовательно, с аналогичными функциями и биологическими эффектами. Это природные элементы, присутствующие в земной коре, что делает их повсеместно распространенными в природе. В пластмассах свинец, кадмий и их соединения используются в качестве пигментов, стабилизаторов и катализаторов. И свинец, и кадмий можно найти в различных пластиковых изделиях, включая пластиковую обувь и товары для ванных комнат, коврики, пластиковые и электронные игрушки, мягкую ПВХ-упаковку для игрушек, автомобильные сиденья и корпуса для

бытовой электроники, такой как телевизоры и персональные компьютеры [62]. Широкое использование свинца и кадмия в промышленности привело к увеличению загрязнения окружающей среды. Основными источниками загрязнения окружающей среды являются горнодобывающая промышленность, металлургия, производство и переработка аккумуляторов.

Лишь небольшая часть поступивших с пищей свинца и кадмия всасывается в кишечнике, но у детей поступление этих металлов значительно выше, чем у взрослых [256, 257]. Оба металла имеют длительный период полувыведения, который колеблется от нескольких лет в крови до нескольких десятилетий в тканях, что означает, что они способны к биоаккумуляции. Попадая в организм, свинец и кадмий связываются белками металлотионеинами и транспортируются в ткани. Свинец конкурирует с кальцием и накапливается в костях, печени и почках, тогда как кадмий накапливается в основном в печени и почках. Оба металла накапливаются и в других тканях, и их уровни различаются с возрастом. Например, кадмий накапливается в яичниках [258]. Его поглощение также увеличивается из-за недостатка минеральных веществ, поскольку кадмий и свинец конкурируют за те же белки-переносчики металлов, что и железо. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), “дефицит железа является наиболее распространенным и широко распространенным нарушением питания в мире”, при этом примерно 30% населения мира страдают анемией, и особенно страдают женщины детородного возраста (www.who.int/nutrition/topics/ida/en/).

Свинец и кадмий - токсичные металлы и вездесущие загрязнители окружающей среды. Воздействие свинца тесно связано с нейротоксичностью для развития. Не имеется каких-либо данных о безопасной концентрации свинца в крови для детей или при нарушении функции почек и сердечно-сосудистых заболеваниях у взрослых [257, 259, 260]. Негативные последствия экспозиции по кадмию включают нефротоксичность и деминерализацию костей [256, 260, 261]. Европейское агентство по безопасности продовольствия (ЕАБП) провело обширную оценку риска воздействия свинца и кадмия и пришло к выводу, что экспозиция по свинцу и кадмию может оказывать неблагоприятные воздействия на здоровье [256, 257].

Воздействие свинца и кадмия также может вызвать рак. На основе исследований на людях и животных Международное агентство по исследованию рака классифицировало неорганические соединения свинца как *вероятно канцерогенные для человека* из-за связи с повышенным риском рака легких, желудка и мозга (глиомы), а соединения кадмия - как *канцерогенные для человека* из-за связи с повышенным риском рака легких, простаты и почек [259, 261].

Свидетельства, что свинец и кадмий являются ВПЭС

Хотя знания о свинце и кадмии по большей части связаны с их свойствами в качестве токсичных металлов, свинец и кадмий в низких дозах также могут нарушать работу эндокринной системы и, следовательно, являются ВПЭС [262]. В частности, низкие дозы кадмия могут действовать как имитатор эстрогена в исследованиях на грызунах и на клеточных линиях [262]. Эстрогенные эффекты кадмия на молекулярном уровне, вероятно, являются результатом нарушения множества гормональных сигнальных путей, включая половые стероиды и эпидермальный фактор роста [262-264]. По сравнению с кадмием, свойства свинца в качестве ВПЭС менее изучены. Тем не менее, также сообщалось, что свинец действует как слабый эстроген [265].

В соответствии с данными о нарушении передачи гормональных сигналов, кадмий и свинец связаны с аномальными уровнями гормонов и развитием репродуктивной системы, а также с недостаточной репродуктивной функцией/бесплодием у человека. Оба металла также связаны с повышенным риском рака груди и простаты, оба из которых являются гормонозависимыми [259, 261, 266]. Концентрацию свинца в крови связывают с задержкой начала полового созревания у девочек [267, 268], а в некоторых исследованиях даже и у мальчиков [269]. Свинец также связывают с более ранним наступлением менопаузы [270, 271], а это указывает, что экспозиция по свинцу может сократить продолжительность репродуктивной жизни женщины. У мужчин уровни свинца и кадмия в крови в значительной степени связаны с низким качеством спермы [272]. У женщин детородного возраста свинец и кадмий связаны со значительным изменением гормонального профиля в сыворотке во время естественных менструальных циклов [273]. Концентрации свинца и кадмия в крови связаны с более длительным сроком достижения беременности у пар, активно пытающихся добиться ее наступления [274]. Влияние металлов на фертильность также изучали на примере бесплодных пар, пытающихся зачать путем экстракорпорального оплодотворения. Хотя результаты неоднозначны, но несколько исследований показывают, что более высокое содержание свинца в сыворотке/крови или в фолликулярной жидкости снижает шансы на успех этой процедуры [275-278].

Олово и хром

Олово, хром и их соединения являются примерами других токсичных металлов, которые используются в производстве пластмасс [279, 280]. Олово и его соединения используются в качестве термостабилизаторов, в частности, в ПВХ, тогда как хром и его соединения обычно используются в качестве пигментов и катализаторов в ПВХ, ПЭ и ПП. Как соединения олова, так и соединения хрома являются известными опасными



Металлы используются в пластике в качестве стабилизаторов, катализаторов или пигментов. Известно, что многие из этих соединений опасны для здоровья или повышают риск заболеваний.

веществами, и их применение создает проблемы на этапе переработки жизненного цикла пластмасс, поскольку они представляют потенциальную опасность для здоровья человека и для окружающей среды.

Оловоорганические соединения - это соединения олова, которые имеют до четырех органических групп, соединенных с атомом олова. Оловоорганические соединения в пластмассах обычно содержат одну или две группы и их называют моно- или ди-органическими соединениями олова, соответственно. Токсичность моно- и ди-органических соединений олова зависит от входящих в их состав органических групп. Например, дибутилолово более токсично, чем диоктилолово, но оба могут негативно влиять на иммунную систему. Кроме того, дибутилолово вызывает коррозию, является мутагенным веществом и проявляет репродуктивную токсичность [281, 282]. Оловоорганические соединения накапливаются в морских отложениях, биоконцентрируются в пищевых цепях и поэтому считаются опасными для окружающей среды.



Пластиковый мусор, выброшенный на берег в Конакри, Гвинея. Фото: Ибрагим Сори Силла, Carbone Guinea

5. РЕЗЮМЕ

Мировое производство пластмасс в 2017 году составило почти 350 миллионов метрических тонн и, как предполагается, вырастет до 1,1 миллиарда тонн к 2050 году. Многие потенциально опасные химические вещества используются в производстве пластмасс либо в качестве строительных блоков самого пластика, либо в качестве добавок к нему, обеспечивая определенные свойства, такие как цвет или гибкость. Опасные химические вещества могут также присутствовать в пластмассах из-за загрязнения во время производства, например, мономеры стирола, или же могут образовываться в процессе переработки, например диоксины. Эти химические вещества могут выщелачиваться и попадать в пищу, воду и окружающую среду. Сегодня широко распространенными загрязнителями окружающей среды являются микропластики, которые содержат опасные химические вещества как компоненты своего материала, но они также могут адсорбировать, концентрировать и распространять такие загрязнители окружающей среды как ПХБ. Опасные химические вещества в пластмассах вызывают беспокойство, поскольку многие химические вещества, выщелачивающиеся из пластмасс, являются ВПЭС. Эти ВПЭС включают бисфенолы, алкилфенолэтоксилаты, перфторированные соединения, бромированные антипирены, фталаты, УФ-стабилизаторы и металлы. Выщелачивание этих ВПЭС из пластмасс вызывает озабоченность, поскольку было показано, что они вызывают нарушения репродуктивной, метаболической, иммунной и неврологической функций, а также функции гормонов щитовидной железы. Это привело к тому, что многие международные научные общества, такие как Эндокринное общество и организации здравоохранения, высказали по этому поводу свое мнение, и это способствовало научно обоснованным действиям многих заинтересованных сторон, включая некоторые правительства, розничных продавцов и производителей. И тем не менее, необходимы дополнительные усилия для защиты людей и окружающей среды от потенциально опасных ВПЭС в пластмассах. Не все страны проверяют и регулируют многие известные или потенциальные ВПЭС, и многие соединения еще только предстоит протестировать на активность в качестве ВПЭС и оценить их воздействие на здоровье человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2009;30(4):293-342.
2. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, Toppari J, Zoeller RT. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocrine Reviews.* 2015;36(6):E1-E150.
3. Exposure to Toxic Environmental Agents. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Health Care for Underserved Women; American Society for Reproductive Medicine Practice Committee; The University of California, San Francisco Program on Reproductive Health and the Environment; 2012
4. Di Renzo GC, Conry JA, Blake J, DeFrancesco MS, DeNicola N, Martin JN, Jr., McCue KA, Richmond D, Shah A, Sutton P, Woodruff TJ, van der Poel SZ, Giudice LC. International Federation of Gynecology and Obstetrics opinion on reproductive health impacts of exposure to toxic environmental chemicals. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics.* 2015;131(3):219-225.
5. Trasande L, Zoeller RT, Hass U, Kortenkamp A, Grandjean P, Myers JP, DiGangi J, Bellanger M, Hauser R, Legler J, Skakkebaek NE, Heindel JJ. Estimating burden and disease costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European union. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2015;100(4):1245-1255.
6. Rijk I, van Duursen M, van den Berg M. Health cost that may be associated with Endocrine Disrupting Chemical. Universiteit Utrecht Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS), Toxicology Division; 2016.
7. Attina TM, Hauser R, Sathyanarayana S, Hunt PA, Bourguignon JP, Myers JP, DiGangi J, Zoeller RT, Trasande L. Exposure to endocrine-disrupting chemicals in the USA: a population-based disease burden and cost analysis. *Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2016;4(12):996-1003.
8. World Health Organization. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals. Geneva: International Programme on Chemical Safety.; 2012.
9. Zoeller RT, Brown TR, Doan LL, Gore AC, Skakkebaek NE, Soto AM, Woodruff TJ, Vom Saal FS. Endocrine-Disrupting Chemicals and Public Health Protection: A Statement of Principles from The Endocrine Society. *Endocrinology.* 2012;153:4097-4110.
10. Wang ZY, Walker GW, Muir DCG, Nagatani-Yoshida K. Toward a Global Understanding of Chemical Pollution: A First Comprehensive Analysis of National and Regional Chemical Inventories. *Environ Sci Technol.* 2020;54(5):2575-2584.
11. Frye CA, Bo E, Calamandrei G, Calza L, Dessi-Fulgheri F, Fernandez M, Fusani L, Kah O, Kajta M, Le Page Y, Patisaul HB, Venerosi A, Wojtowicz AK, Panzica GC. Endocrine disruptors: a review of some sources, effects, and mechanisms of actions on behaviour and neuroendocrine systems. *J Neuroendocrinol.* 2012;24(1):144-159.
12. McLachlan JA. Environmental signaling: what embryos and evolution teach us about endocrine disrupting chemicals. *Endocrine Reviews.* 2001;22:319-341.
13. Godfray HCJ, Stephens AEA, Jepson PD, Jobling S, Johnson AC, Matthiessen P, Sumpter JP, Tyler CR, McLean AR. A restatement of the natural science evidence base on the effects of endocrine disrupting chemicals on wildlife. *Proc Biol Sci.* 2019;286(1897):20182416.
14. Colborn T, Dumanoski D, Myers JP. Our stolen future : are we threatening our fertility, intelligence, and survival? : a scientific detective story. New York: Dutton.
15. Zhang X, Liu W, Wang J, Tian H, Wang W, Ru S. Quantitative analysis of in-vivo responses of reproductive and thyroid endpoints in male goldfish exposed to monocrotophos pesticide. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2018;211:41-47.

16. Zhang X, Tian H, Wang W, Ru S. Exposure to monocrotophos pesticide causes disruption of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in adult male goldfish (*Carassius auratus*). *Gen Comp Endocrinol*. 2013;193:158-166.
17. Rao RP, Kaliwal BB. Monocrotophos induced dysfunction on estrous cycle and follicular development in mice. *Ind Health*. 2002;40(3):237-244.
18. Tian YH, Baek JH, Lee SY, Jang CG. Prenatal and postnatal exposure to bisphenol A induces anxiolytic behaviors and cognitive deficits in mice. *Synapse*. 2010;64(6):432-439.
19. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med*. 1971;284:878-881.
20. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, Toppari J, Zoeller RT. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocrine reviews*. 2015;36(6):E1-e150.
21. Bergman Å, Røegg J, Dravvik E, Consortium EDCM. Report: Final Technical Report of EDC-MixRisk.18.
22. Hunt PA, Koehler KE, Susiarjo M, Hodges CA, Ilagan A, Voigt RC, Thomas S, Thomas BF, Hassold TJ. Bisphenol A exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse. *Current biology : CB*. 2003;13(7):546-553.
23. Skakkebaek NE. Endocrine disruptors and testicular dysgenesis syndrome. *Horm Res*. 2002;57 Suppl 2:43.
24. Campion S, Catlin N, Heger N, McDonnell EV, Pacheco SE, Saffarini C, Sandrof MA, Boekelheide K. Male reprotoxicity and endocrine disruption. *Exp Suppl*. 2012;101:315-360.
25. Levine H, Jorgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Wexler-Derri D, Mindlis I, Pinotti R, Swan SH. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Human Reproduction Update*. 2017;23(6):646-659.
26. Walker DM, Gore AC. Epigenetic impacts of endocrine disruptors in the brain. *Front Neuroendocrinol*. 2017;44:1-26.
27. Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science (New York, NY)*. 2005;308(5727):1466-1469.
28. Walker DM, Gore AC. Transgenerational neuroendocrine disruption of reproduction. *Nature reviews Endocrinology*. 2011;7(4):197-207.
29. Manikkam M, Tracey R, Guerrero-Bosagna C, Skinner MK. Plastics derived endocrine disruptors (BPA, DEHP and DBP) induce epigenetic transgenerational inheritance of obesity, reproductive disease and sperm epimutations. *PLoS one*. 2013;8(1):e55387.
30. Rattan S, Brehm E, Gao L, Flaws JA. Di(2-ethylhexyl) phthalate exposure during prenatal development causes adverse transgenerational effects on female fertility in mice. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2018.
31. Fingerhut M, Nelson DI, Driscoll T, Concha-Barrientos M, Steenland K, Punnett L, Pruss-Ustun A, Leigh J, Corvalan C, Eijkemans G, Takala J. The contribution of occupational risks to the global burden of disease: summary and next steps. *Med Lav*. 2006;97(2):313-321.
32. World Health Organization. Preventing disease through healthy environments - towards an estimate of the environmental burden of disease. Geneva: World Health Organization.; 2006.
33. Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, Blumberg SJ, Yeargin-Allsopp M, Visser S, Kogan MD. Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997-2008. *Pediatrics*. 2011;127(6):1034-1042.
34. Zablotsky B. Estimated Prevalence of Children With Diagnosed Developmental Disabilities in the United States, 2014-2016. 2017(291):8.
35. Global chemicals outlook: Towards the sound management of chemicals. Geneva, Switzerland: United Nations Environment Programme and the World Health Organization; 2013.
36. Global chemicals outlook: Towards the sound management of chemicals. Geneva, Switzerland: United Nations Environment Programme and the World Health Organization.

37. Buck Louis GM, Sundaram R, Sweeney AM, Schisterman EF, Maisog J, Kannan K. Urinary bisphenol A, phthalates, and couple fecundity: the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE) Study. *Fertil Steril*. 2014;In Press.
38. Gerona RR, Woodruff TJ, Dickenson CA, Pan J, Schwartz JM, Sen S, Friesen MW, Fujimoto VY, Hunt PA. Bisphenol-A (BPA), BPA glucuronide, and BPA sulfate in midgestation umbilical cord serum in a northern and central California population. *Environ Sci Technol*. 2013;47(21):12477-12485.
39. Skakkebaek NE, Toppari J, Soder O, Gordon CM, Divall S, Draznin M. The exposure of fetuses and children to endocrine disrupting chemicals: a European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) and Pediatric Endocrine Society (PES) call to action statement. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(10):3056-3058.
40. Mamsen LS, Bjorvang RD, Mucs D, Vinnars MT, Papadogiannakis N, Lindh CH, Andersen CY, Damdimpoulou P. Concentrations of perfluoroalkyl substances (PFASs) in human embryonic and fetal organs from first, second, and third trimester pregnancies. *Environment international*. 2019;124:482-492.
41. Gore AC, Crews D, Doan LL, Merrill ML, Patisaul H, Zota A. Introduction To Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs).76.
42. DeWitt JC, Germolec DR, Luebke RW, Johnson VJ. Associating Changes in the Immune System with Clinical Diseases for Interpretation in Risk Assessment. *Curr Protoc Toxicol*. 2016;67:18 11 11-18 11 22.
43. Rebuli ME, Gibson P, Rhodes CL, Cushing BS, Patisaul HB. Sex differences in microglial colonization and vulnerabilities to endocrine disruption in the social brain. *Gen Comp Endocrinol*. 2016;238:39-46.
44. Ferraz da Silva I, Freitas-Lima LC, Graceli JB, Rodrigues LCM. Organotins in Neuronal Damage, Brain Function, and Behavior: A Short Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:366.
45. Bell MR, Dryden A, Will R, Gore AC. Sex differences in effects of gestational polychlorinated biphenyl exposure on hypothalamic neuroimmune and neuromodulator systems in neonatal rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2018;353:55-66.
46. Bilbo SD, Block CL, Bolton JL, Hanamsagar R, Tran PK. Beyond infection - Maternal immune activation by environmental factors, microglial development, and relevance for autism spectrum disorders. *Experimental neurology*. 2018;299(Pt A):241-251.
47. PlasticsEurope, EPRO. Plastics - the facts 2018. An analysis of European plastics production, demand and waste data. 2018.
48. Rochman CM, Brookson C, Bikker J, Djuric N, Earn A, Bucci K, Athey S, Huntington A, McIlwraith H, Munno K, De Frond H, Kolomijec A, Erdle L, Grbic J, Bayoumi M, Borrelle SB, Wu T, Santoro S, Werbowski LM, Zhu X, Giles RK, Hamilton BM, Thaysen C, Kaura A, Klasios N, Ead L, Kim J, Sherlock C, Ho A, Hung C. Rethinking microplastics as a diverse contaminant suite. *Environ Toxicol Chem*. 2019;38(4):703-711.
49. Corradini F, Meza P, Eguiluz R, Casado F, Huerta-Lwanga E, Geissen V. Evidence of microplastic accumulation in agricultural soils from sewage sludge disposal. *The Science of the total environment*. 2019;671:411-420.
50. de Souza Machado AA, Lau CW, Kloas W, Bergmann J, Bachelier JB, Faltin E, Becker R, Gorlich AS, Rillig MC. Microplastics Can Change Soil Properties and Affect Plant Performance. *Environ Sci Technol*. 2019;53(10):6044-6052.
51. Kanhai DK, Gardfeldt K, Lyashevskaya O, Hasselov M, Thompson RC, O'Connor I. Microplastics in sub-surface waters of the Arctic Central Basin. *Marine pollution bulletin*. 2018;130:8-18.
52. Ambrosini R, Azzoni RS, Pittino F, Diolaiuti G, Franzetti A, Parolini M. First evidence of microplastic contamination in the supraglacial debris of an alpine glacier. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*. 2019;253:297-301.
53. Peng G, Bellerby R, Zhang F, Sun X, Li D. The ocean's ultimate trashcan: Hadal trenches as major depositories for plastic pollution. *Water research*. 2020;168:115121.
54. Eriksen M, Lebreton LC, Carson HS, Thiel M, Moore CJ, Borerro JC, Galgani F, Ryan PG, Reisser J. Plastic Pollution in the World's Oceans: More than 5 Trillion Plastic Pieces Weighing over 250,000 Tons Afloat at Sea. *PloS one*. 2014;9(12):e111913.

55. Lindeque PK, Cole M, Coppock RL, Lewis CN, Miller RZ, Watts AJR, Wilson-McNeal A, Wright SL, Galloway TS. Are we underestimating microplastic abundance in the marine environment? A comparison of microplastic capture with nets of different mesh-size. *Environmental Pollution*. 2020;114721.
56. PlasticsEurope. Bio-based and biodegradable plastics. In: PlasticsEurope, ed2018.
57. Forum WE. The new plastics economy -rethinking the future of plastics. 2016.
58. Karlsson TM, Arneborg L, Brostrom G, Almroth BC, Gipperth L, Hasselov M. The unaccountability case of plastic pellet pollution. *Marine pollution bulletin*. 2018;129(1):52-60.
59. Waring RH, Harris RM, Mitchell SC. Plastic contamination of the food chain: A threat to human health? *Maturitas*. 2018;115:64-68.
60. Improving Plastics Management: Trends, policy responses, and the role of international co-operation and trade. 2018.
61. Hahladakis JN, Velis CA, Weber R, Iacovidou E, Purnell P. An overview of chemical additives present in plastics: Migration, release, fate and environmental impact during their use, disposal and recycling. *J Hazard Mater*. 2018;344:179-199.
62. Stenmarck Å, Belleza EL, Fråne A, Busch N, Larsen Å, Wahlström M. Hazardous substances in plastics -ways to increase recycling. In: Ministers NCo, ed. *TemaNord*2017.
63. Groh KJ, Backhaus T, Carney-Almroth B, Gueke B, Inostroza PA, Lennquist A, Leslie HA, Maffini M, Slunge D, Trasande L, Warhurst AM, Muncke J. Overview of known plastic packaging-associated chemicals and their hazards. *The Science of the total environment*. 2019;651(Pt 2):3253-3268.
64. Ziccardi LM, Edgington A, Hentz K, Kulacki KJ, Kane Driscoll S. Microplastics as vectors for bioaccumulation of hydrophobic organic chemicals in the marine environment: A state-of-the-science review. *Environ Toxicol Chem*. 2016;35(7):1667-1676.
65. Koch HM, Preuss R, Angerer J. Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP): human metabolism and internal exposure-- an update and latest results. *International journal of andrology*. 2006;29(1):155-165; discussion 181-155.
66. Rochman CM, Hoh E, Kurobe T, Teh SJ. Ingested plastic transfers hazardous chemicals to fish and induces hepatic stress. *Scientific Reports*. 2013;3.
67. Wright SL, Kelly FJ. Plastic and Human Health: A Micro Issue? *Environ Sci Technol*. 2017;51(12):6634-6647.
68. Zuccarello P, Ferrante M, Cristaldi A, Copat C, Grasso A, Sangregorio D, Fiore M, Oliveri Conti G. Exposure to microplastics (<10µm) associated to plastic bottles mineral water consumption: The first quantitative study. *Water research*. 2019;157:365-371.
69. Petrovicova I, Kolena B, Sidlovska M, Pilka T, Wimmerova S, Trnovec T. Occupational exposure to phthalates in relation to gender, consumer practices and body composition. *Environmental science and pollution research international*. 2016;23(23):24125-24134.
70. Dehghani S, Moore F, Akhbarizadeh R. Microplastic pollution in deposited urban dust, Tehran metropolis, Iran. *Environmental science and pollution research international*. 2017;24(25):20360-20371.
71. Kuang J, Abdallah MA, Harrad S. Brominated flame retardants in black plastic kitchen utensils: Concentrations and human exposure implications. *The Science of the total environment*. 2018;610-611:1138-1146.
72. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 2007;24(2):139-177.
73. Koo HJ, Lee BM. Human monitoring of phthalates and risk assessment. *Journal of toxicology and environmental health Part A*. 2005;68(16):1379-1392.
74. Heudorf U, Mersch-Sundermann V, Angerer J. Phthalates: toxicology and exposure. *International journal of hygiene and environmental health*. 2007;210(5):623-634.
75. Silva MJ, Barr DB, Reidy JA, Malek NA, Hodge CC, Caudill SP, Brock JW, Needham LL, Calafat AM. Urinary levels of seven phthalate metabolites in the U.S. population from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2000. *Environmental health perspectives*. 2004;112(3):331-338.

76. Hogberg J, Hanberg A, Berglund M, Skerfving S, Remberger M, Calafat AM, Filipsson AF, Jansson B, Johansson N, Appelgren M, Hakansson H. Phthalate diesters and their metabolites in human breast milk, blood or serum, and urine as biomarkers of exposure in vulnerable populations. *Environmental health perspectives*. 2008;116(3):334-339.
77. Marsee K, Woodruff TJ, Axelrad DA, Calafat AM, Swan SH. Estimated daily phthalate exposures in a population of mothers of male infants exhibiting reduced anogenital distance. *Environmental health perspectives*. 2006;114(6):805-809.
78. Erythropel HC, Maric M, Nicell JA, Leask RL, Yargeau V. Leaching of the plasticizer di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) from plastic containers and the question of human exposure. *Applied microbiology and biotechnology*. 2014;98(24):9967-9981.
79. Onundi Y, Drake BA, Malecky RT, DeNardo MA, Mills MR, Kundu S, Ryabov AD, Beach ES, Horwitz CP, Simonich MT, Truong L, Tanguay RL, Wright LJ, Singhal N, Collins TJ. A multidisciplinary investigation of the technical and environmental performances of TAML/peroxide elimination of Bisphenol A compounds from water. *Green Chemistry*. 2017.
80. Liao C, Liu F, Kannan K. Bisphenol s, a new bisphenol analogue, in paper products and currency bills and its association with bisphenol a residues. *Environ Sci Technol*. 2012;46(12):6515-6522.
81. Liao C, Kannan K. Concentrations and profiles of bisphenol a and other bisphenol analogues in foodstuffs from the United States and their implications for human exposure. *J Agric Food Chem*. 2013;61(19):4655-4662.
82. US EPA. Risk management for bisphenol A (BPA). *Assessing and managing chemicals under TSCA*. <https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca/risk-management-bisphenol-bpa2019>.
83. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reproductive Toxicology*. 2007;24:139 - 177.
84. Schecter A, Malik N, Haffner D, Smith S, Harris TR, Paepke O, Birnbaum L. Bisphenol A (BPA) in U.S. food. *Environ Sci Technol*. 2010;44(24):9425-9430.
85. Xue J, Liu W, Kannan K. Bisphenols, Benzophenones, and Bisphenol A Diglycidyl Ethers in Textiles and Infant Clothing. *Environ Sci Technol*. 2017;51(9):5279-5286.
86. Hormann AM, Vom Saal FS, Nagel SC, Stahlhut RW, Moyer CL, Ellersieck MR, Welshons WV, Toutain PL, Taylor JA. Holding thermal receipt paper and eating food after using hand sanitizer results in high serum bioactive and urine total levels of bisphenol A (BPA). *PLoS one*. 2014;9(10):e110509.
87. Bernier MR, Vandenberg LN. Handling of thermal paper: Implications for dermal exposure to bisphenol A and its alternatives. *PLoS one*. 2017;12(6):e0178449.
88. Liao C, Liu F, Guo Y, Moon HB, Nakata H, Wu Q, Kannan K. Occurrence of eight bisphenol analogues in indoor dust from the United States and several Asian countries: implications for human exposure. *Environ Sci Technol*. 2012;46(16):9138-9145.
89. Vandenberg LN. Exposure to bisphenol A in Canada: invoking the precautionary principle. *CMAJ*. 2011;online Feb 22;doi:10.1503/cmaj.101408.
90. Sathyanarayana S, Alcedo G, Saelens BE, Zhou C, Dills RL, Yu J, Lanphear B. Unexpected results in a randomized dietary trial to reduce phthalate and bisphenol A exposures. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2013.
91. Carwile JL, Ye X, Zhou X, Calafat AM, Michels KB. Canned soup consumption and urinary bisphenol A: a randomized crossover trial. *JAMA*. 2011;306(20):2218-2220.
92. Carwile JL, Luu HT, Bassett LS, Driscoll DA, Yuan C, Chang JY, Ye X, Calafat AM, Michels KB. Polycarbonate bottle use and urinary bisphenol A concentrations. *Environmental health perspectives*. 2009;117(9):1368-1372.
93. Vandenberg LN, Hunt PA, Myers JP, Vom Saal FS. Human exposures to bisphenol A: mismatches between data and assumptions. *Rev Environ Health*. 2013;28(1):37-58.
94. Rudel RA, Gray JM, Engel CL, Rawsthorne TW, Dodson RE, Ackerman JM, Rizzo J, Nudelman JL, Brody JG. Food packaging and bisphenol A and bis(2-ethylhexyl) phthalate exposure: findings from a dietary intervention. *Environmental health perspectives*. 2011;119(7):914-920.

95. Stahlhut RW, Welshons WV, Swan SH. Bisphenol A data in NHANES suggest longer than expected half-life, substantial nonfood exposure, or both. *Environmental health perspectives*. 2009;117(5):784-789.
96. Staub C. EPA: US plastics recycling rate declines. *Plastics Recycling Update: A Resource Recycling, Inc. Publication*. <https://resource-recycling.com/plastics/2018/08/01/epa-u-s-plastics-recycling-rate-declines/2018>.
97. Masoner JR, Kolpin DW, Furlong ET, Cozzarelli IM, Gray JL. Landfill leachate as a mirror of today's disposable society: Pharmaceuticals and other contaminants of emerging concern in final leachate from landfills in the conterminous United States. *Environ Toxicol Chem*. 2016;35(4):906-918.
98. Bexfield LM, Toccalino PL, Belitz K, Foreman WT, Furlong ET. Hormones and Pharmaceuticals in Groundwater Used As a Source of Drinking Water Across the United States. *Environ Sci Technol*. 2019;53(6):2950-2960.
99. Petrie B, Lopardo L, Proctor K, Youdan J, Barden R, Kasprzyk-Hordern B. Assessment of bisphenol-A in the urban water cycle. *The Science of the total environment*. 2019;650(Pt 1):900-907.
100. Chiu JMY, Po BHK, Degger N, Tse A, Liu W, Zheng G, Zhao DM, Xu D, Richardson B, Wu RSS. Contamination and risk implications of endocrine disrupting chemicals along the coastline of China: A systematic study using mussels and semipermeable membrane devices. *The Science of the total environment*. 2018;624:1298-1307.
101. Salgueiro-Gonzalez N, Campillo JA, Vinas L, Beiras R, Lopez-Mahia P, Muniategui-Lorenzo S. Occurrence of selected endocrine disrupting compounds in Iberian coastal areas and assessment of the environmental risk. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*. 2019;249:767-775.
102. Dodds EC, Lawson W. Synthetic estrogenic agents without the phenanthrene nucleus. *Nature*. 1936;137:996.
103. Krimsky S. Hormonal chaos: the scientific and social origins of the environmental endocrine hypothesis. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press.
104. Nadal A, Fuentes E, Ripoll C, Villar-Pazos S, Castellano-Munoz M, Soriano S, Martinez-Pinna J, Quesada I, Alonso-Magdalena P. Extracellular-initiated estrogenic actions of endocrine disrupting chemicals: Is there toxicology beyond paracelsus? *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2018;176:16-22.
105. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, Toppari J, Zoeller RT. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev*. 2015;36(6):E1-150.
106. Soriano S, Alonso-Magdalena P, Garcia-Arevalo M, Novials A, Muhammed SJ, Salehi A, Gustafsson JA, Quesada I, Nadal A. Rapid insulinotropic action of low doses of bisphenol-A on mouse and human islets of Langerhans: role of estrogen receptor beta. *PLoS one*. 2012;7(2):e31109.
107. Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocrine Reviews*. 2009;30(1):75-95.
108. European Chemicals Agency (ECHA). Hot topics: Bisphenol A. Vol Accessed 19 June 2019. <https://echa.europa.eu/hot-topics/bisphenol-a2018>.
109. Vandenberg LN, Ehrlich S, Belcher SM, Ben-Jonathan N, Dolinoy DC, Hugo ER, Hunt PA, Newbold RR, Rubin BS, Sallie KS, Soto AM, Wang H-S, vom Saal FS. Low dose effects of Bisphenol A: An integrated review of in vitro, laboratory animal and epidemiology studies. *Endocrine Disruptors*. 2013;1:e26490.
110. Cao J, Rebuli ME, Rogers J, Todd KL, Leyrer SM, Ferguson SA, Patisaul HB. Prenatal bisphenol a exposure alters sex-specific estrogen receptor expression in the neonatal rat hypothalamus and amygdala. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2013;133(1):157-173.
111. Munoz-de-Toro M, Markey CM, Wadia PR, Luque EH, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary gland development in mice. *Endocrinology*. 2005;146(9):4138-4147.
112. Markey CM, Wadia PR, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Long-term effects of fetal exposure to low doses of the xenoestrogen bisphenol-A in the female mouse genital tract. *Biology of Reproduction*. 2005;72(6):1344-1351.

113. Wadia PR, Vandenberg LN, Schaeberle CM, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Perinatal bisphenol A exposure increases estrogen sensitivity of the mammary gland in diverse mouse strains. *Environmental health perspectives*. 2007;115(4):592-598.
114. Ho SM, Tang WY, Belmonte de Frausto J, Prins GS. Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. *Cancer Research*. 2006;66(11):5624-5632.
115. Lamartiniere CA, Jenkins S, Betancourt AM, Wang J, Russo J. Exposure to the Endocrine Disruptor Bisphenol A Alters Susceptibility for Mammary Cancer. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2011;5(2):45-52.
116. Jenkins S, Raghuraman N, Eltoum I, Carpenter M, Russo J, Lamartiniere CA. Oral exposure to bisphenol A increases dimethylbenzanthracene-induced mammary cancer in rats. *Environmental health perspectives*. 2009;117(6):910-915.
117. Heindel JJ, Blumberg B, Cave M, Machtinger R, Mantovani A, Mendez MA, Nadal A, Palanza P, Panzica G, Sargis R, Vandenberg LN, Vom Saal F. Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 2017;68:3-33.
118. Rochester JR. Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 2013;42:132-155.
119. Braun JM. Early-life exposure to EDCs: role in childhood obesity and neurodevelopment. *Nature reviews Endocrinology*. 2017;13(3):161-173.
120. Ejaredar M, Lee Y, Roberts DJ, Sauve R, Dewey D. Bisphenol A exposure and children's behavior: A systematic review. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2017;27(2):175-183.
121. Peretz J, Vrooman L, Ricke WA, Hunt PA, Ehrlich S, Hauser R, Padmanabhan V, Taylor HS, Swan SH, VandeVoort CA, Flaws JA. Bisphenol A and Reproductive Health: Update of Experimental and Human Evidence, 2007-2013. *Environmental health perspectives*. 2014.
122. Hoepner LA, Whyatt RM, Widen EM, Hassoun A, Oberfield SE, Mueller NT, Diaz D, Calafat AM, Perera FP, Rundle AG. Bisphenol A and Adiposity in an Inner-City Birth Cohort. *Environmental health perspectives*. 2016.
123. Valvi D, Casas M, Mendez MA, Ballesteros-Gomez A, Luque N, Rubio S, Sunyer J, Vrijheid M. Prenatal bisphenol a urine concentrations and early rapid growth and overweight risk in the offspring. *Epidemiology*. 2013;24(6):791-799.
124. Braun JM, Lanphear BP, Calafat AM, Deria S, Khoury J, Howe CJ, Venners SA. Early-life bisphenol a exposure and child body mass index: a prospective cohort study. *Environmental health perspectives*. 2014;122(11):1239-1245.
125. Beydoun HA, Khanal S, Zonderman AB, Beydoun MA. Sex differences in the association of urinary bisphenol-A concentration with selected indices of glucose homeostasis among U.S. adults. *Annals of epidemiology*. 2014;24(2):90-97.
126. Lee MR, Park H, Bae S, Lim YH, Kim JH, Cho SH, Hong YC. Urinary bisphenol A concentrations are associated with abnormal liver function in the elderly: a repeated panel study. *Journal of epidemiology and community health*. 2014;68(4):312-317.
127. Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, Henley WE, Depledge M, Wallace RB, Melzer D. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *JAMA*. 2008;300(11):1303-1310.
128. Vandenberg LN, Luthi D, Quinerly D. Plastic bodies in a plastic world: multi-disciplinary approaches to study endocrine disrupting chemicals. *J Cleaner Production*. 2017;140(1):373-385.
129. Liao C, Liu F, Alomirah H, Loi VD, Mohd MA, Moon HB, Nakata H, Kannan K. Bisphenol S in urine from the United States and seven Asian countries: occurrence and human exposures. *Environ Sci Technol*. 2012;46(12):6860-6866.
130. Lehmler HJ, Liu B, Gadogbe M, Bao W. Exposure to Bisphenol A, Bisphenol F, and Bisphenol S in U.S. Adults and Children: The National Health and Nutrition Examination Survey 2013-2014. *ACS omega*. 2018;3(6):6523-6532.

131. Ye X, Wong LY, Kramer J, Zhou X, Jia T, Calafat AM. Urinary Concentrations of Bisphenol A and Three Other Bisphenols in Convenience Samples of U.S. Adults during 2000-2014. *Environ Sci Technol*. 2015;49(19):11834-11839.
132. Molina-Molina JM, Amaya E, Grimaldi M, Saenz JM, Real M, Fernandez MF, Balaguer P, Olea N. In vitro study on the agonistic and antagonistic activities of bisphenol-S and other bisphenol-A congeners and derivatives via nuclear receptors. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013.
133. Rosenmai AK, Dybdahl M, Pedersen M, Alice van Vugt-Lussenburg BM, Wedebye EB, Taxvig C, Vinggaard AM. Are structural analogues to bisphenol a safe alternatives? *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2014;139(1):35-47.
134. Vinas P, Watson CS. Bisphenol S disrupts estradiol-induced nongenomic signaling in a rat pituitary cell line: effects on cell functions. *Environmental health perspectives*. 2013;121(3):352-358.
135. Kolla S, Morcos M, Martin B, Vandenberg LN. Low dose bisphenol S or ethinyl estradiol exposures during the perinatal period alter female mouse mammary gland development. *Reproductive Toxicology*. 2018;78:50-59.
136. LaPlante CD, Catanese MC, Bansal R, Vandenberg LN. Bisphenol S Alters the Lactating Mammary Gland and Nursing Behaviors in Mice Exposed During Pregnancy and Lactation. *Endocrinology*. 2017;158(10):3448-3461.
137. Tucker DK, Hayes Bouknight S, Brar SS, Kissling GE, Fenton SE. Evaluation of Prenatal Exposure to Bisphenol Analogues on Development and Long-Term Health of the Mammary Gland in Female Mice. *Environmental health perspectives*. 2018;126(8):087003.
138. Kolla S, McSweeney DB, Pokharel A, Vandenberg LN. Bisphenol S alters development of the male mouse mammary gland and sensitizes it to a peripubertal estrogen challenge. *Toxicology*. 2019.
139. Catanese MC, Vandenberg LN. Bisphenol S (BPS) alters maternal behavior and brain in mice exposed during pregnancy/lactation and their daughters. *Endocrinology*. 2017;158(3):516-530.
140. Rochester JR, Bolden AL. Bisphenol S and F: A Systematic Review and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol A Substitutes. *Environmental health perspectives*. 2015;123(7):643-650.
141. Wan Y, Huo W, Xu S, Zheng T, Zhang B, Li Y, Zhou A, Zhang Y, Hu J, Zhu Y, Chen Z, Lu S, Wu C, Jiang M, Jiang Y, Liu H, Yang X, Xia W. Relationship between maternal exposure to bisphenol S and pregnancy duration. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*. 2018;238:717-724.
142. Aung MT, Ferguson KK, Cantonwine DE, McElrath TF, Meeker JD. Preterm birth in relation to the bisphenol A replacement, bisphenol S, and other phenols and parabens. *Environmental research*. 2019;169:131-138.
143. Liu B, Lehmler HJ, Sun Y, Xu G, Sun Q, Snetselaar LG, Wallace RB, Bao W. Association of Bisphenol A and Its Substitutes, Bisphenol F and Bisphenol S, with Obesity in United States Children and Adolescents. *Diabetes & metabolism journal*. 2019;43(1):59-75.
144. Acir IH, Guenther K. Endocrine-disrupting metabolites of alkylphenol ethoxylates - A critical review of analytical methods, environmental occurrences, toxicity, and regulation. *The Science of the total environment*. 2018;635:1530-1546.
145. US EPA. Nonylphenol (NP) and Nonylphenol ethoxylates (NPE) action plan. https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-09/documents/rin2070-za09_np-npes_action_plan_final_2010-08-09.pdf2010.
146. Vazquez-Duhalt R, Marquez-Rocha F, Ponce E, Licea A, Viana MT. Nonylphenol, an integrated vision of a pollutant. *Applied Ecology and Environmental Research*. 2005;4(1):1-25.
147. Guenther K, Heinke V, Thiele B, Kleist E, Prast H, Raecker T. Endocrine disrupting nonylphenols are ubiquitous in food. *Environ Sci Technol*. 2002;36(8):1676-1680.
148. Calafat AM, Ye X, Wong LY, Reidy JA, Needham LL. Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environmental health perspectives*. 2008;116(1):39-44.
149. Park H, Kim K. Urinary Levels of 4-Nonylphenol and 4-t-Octylphenol in a Representative Sample of the Korean Adult Population. *International journal of environmental research and public health*. 2017;14(8).

150. Ademollo N, Ferrara F, Delise M, Fabietti F, Funari E. Nonylphenol and octylphenol in human breast milk. *Environment international*. 2008;34(7):984-987.
151. Lopez-Espinosa M, Freire C, Arrebola J, Navea N, Taoufik J, Fernandez M, Ballesteros O, Prada R, Olea N. Nonylphenol and octylphenol in adipose tissue of women in Southern Spain. *Chemosphere*. 2009;76(6):847-852.
152. Soto AM, Justicia H, Wray JW, Sonnenschein C. p-Nonyl-phenol: an estrogenic xenobiotic released from "modified" polystyrene. *Environmental health perspectives*. 1991;92:167-173.
153. White R, Jobling S, Hoare SA, Sumpter JP, Parker MG. Environmentally persistent alkylphenolic compounds are estrogenic. *Endocrinology*. 1994;135(1):175-182.
154. Noorimotlagh Z, Haghighi NJ, Ahmadi Moghadam M, Rahim F. An updated systematic review on the possible effect of nonylphenol on male fertility. *Environmental science and pollution research international*. 2017;24(4):3298-3314.
155. Forte M, Di Lorenzo M, Carrizzo A, Valiante S, Vecchione C, Laforgia V, De Falco M. Nonylphenol effects on human prostate non tumorigenic cells. *Toxicology*. 2016;357-358:21-32.
156. Lee PC. Disruption of male reproductive tract development by administration of the xenoestrogen, nonylphenol, to male newborn rats. *Endocrine*. 1998;9(1):105-111.
157. Chen M, Tang R, Fu G, Xu B, Zhu P, Qiao S, Chen X, Xu B, Qin Y, Lu C. Association of exposure to phenols and idiopathic male infertility. *Journal of hazardous materials*. 2013;250:115-121.
158. Peremiquel-Trillas P, Benavente Y, Martín-Bustamante M, Casabonne D, Pérez-Gómez B, Gómez-Acebo I, Oliete-Canela A, Diéguez-Rodríguez M, Tusquets I, Amiano P, Mengual L, Ardanaz E, Capelo R, Molina de la Torre AJ, Salas Trejo D, Fernández-Tardón G, Lope V, Jimenez-Moleon JJ, Marcos-Gragera R, Diersen-Sotos T, Azpiri M, Muñoz M, Guevara M, Fernández-Villa T, Molina-Barceló A, Aragónés N, Pollán M, Castaño-Vinyals G, Alguacil J, Kogevinas M, de Sanjosé S, Costas L. Alkylphenolic compounds and risk of breast and prostate cancer in the MCC-Spain study. *Environment international*. 2019;122:389-399.
159. Costas L, Infante-Rivard C, Zock J, Van Tongeren M, Boffetta P, Cusson A, Robles C, Casabonne D, Benavente Y, Becker N. Occupational exposure to endocrine disruptors and lymphoma risk in a multi-centric European study. *British journal of cancer*. 2015;112(7):1251.
160. Villeneuve S, Cyr D, Lyng E, Orsi L, Sabroe S, Merletti F, Gorini G, Morales-Suarez-Varela M, Ahrens W, Baumgardt-Elms C. Occupation and occupational exposure to endocrine disrupting chemicals in male breast cancer: a case-control study in Europe. *Occupational and environmental medicine*. 2010;67(12):837-844.
161. Wu XM, Bennett DH, Calafat AM, Kato K, Strynar M, Andersen E, Moran RE, Tancredi DJ, Tulve NS, Hertz-Picciotto I. Serum concentrations of perfluorinated compounds (PFC) among selected populations of children and adults in California. *Environmental research*. 2015;136:264-273.
162. US EPA. Basic Information on PFAS. *PFOA, PFOS and other PFASs*. Vol Accessed 19 June 2019. <https://www.epa.gov/pfas/basic-information-pfas2019>.
163. Surma M, Wiczowski W, Zieliński H, Cieślík E. Determination of Selected Perfluorinated Acids (PFCAs) and Perfluorinated Sulfonates (PFASs) in Food Contact Materials Using LC-MS/MS. *Packaging Technology and Science*. 2015;28(9):789-799.
164. Ahrens L, Bundschuh M. Fate and effects of poly- and perfluoroalkyl substances in the aquatic environment: A review. *Environmental toxicology and chemistry*. 2014;33(9):1921-1929.
165. Ross I, McDonough J, Miles J, Storch P, Thelakkat Kochunarayanan P, Kalve E, Hurst J, S. Dasgupta S, Burdick J. A review of emerging technologies for remediation of PFASs. *Remediation Journal*. 2018;28(2):101-126.
166. Ahrens L, Norstrom K, Viktor T, Cousins AP, Josefsson S. Stockholm Arlanda Airport as a source of per- and polyfluoroalkyl substances to water, sediment and fish. *Chemosphere*. 2015;129:33-38.
167. Banzhaf S, Filipovic M, Lewis J, Sparrenbom CJ, Barthel R. A review of contamination of surface-, ground-, and drinking water in Sweden by perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFASs). *Ambio*. 2017;46(3):335-346.
168. IPEN. PFAS pollution across the Middle East and Asia. https://ipen.org/sites/default/files/documents/pfas_pollution_across_the_middle_east_and_asia.pdf2019.

169. Ye X, Strynar MJ, Nakayama SF, Varns J, Helfant L, Lazorchak J, Lindstrom AB. Perfluorinated compounds in whole fish homogenates from the Ohio, Missouri, and Upper Mississippi Rivers, USA. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*. 2008;156(3):1227-1232.
170. Jian J-M, Guo Y, Zeng L, Liang-Ying L, Lu X, Wang F, Zeng EY. Global distribution of perfluorochemicals (PFCs) in potential human exposure source—a review. *Environment international*. 2017;108:51-62.
171. Eriksson U, Kärman A. World-wide indoor exposure to polyfluoroalkyl phosphate esters (PAPs) and other PFASs in household dust. *Environ Sci Technol*. 2015;49(24):14503-14511.
172. Post GB, Louis JB, Cooper KR, Boros-Russo BJ, Lippincott RL. Occurrence and potential significance of perfluorooctanoic acid (PFOA) detected in New Jersey public drinking water systems. *Environ Sci Technol*. 2009;43(12):4547-4554.
173. OECD. Toward a new comprehensive global database of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs): Summary report on updating the OECD 2007 list of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs). In: Environment Directorate, ed. *Joint Meeting of the Chemicals Committee and the Working Party on Chemicals, Pesticides and Biotechnology*. [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?co-ite=ENV-JM-MONO\(2018\)7&doclanguage=en2018](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?co-ite=ENV-JM-MONO(2018)7&doclanguage=en2018).
174. Olsen GW, Mair DC, Lange CC, Harrington LM, Church TR, Goldberg CL, Herron RM, Hanna H, Nobilotti JB, Rios JA. Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in American Red Cross adult blood donors, 2000–2015. *Environmental research*. 2017;157:87-95.
175. Jian J-M, Chen D, Han F-J, Guo Y, Zeng L, Lu X, Wang F. A short review on human exposure to and tissue distribution of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs). *Science of The Total Environment*. 2018;636:1058-1069.
176. Sagiv SK, Rifas-Shiman SL, Webster TF, Mora AM, Harris MH, Calafat AM, Ye X, Gillman MW, Oken E. Sociodemographic and perinatal predictors of early pregnancy per- and polyfluoroalkyl substance (PFAS) concentrations. *Environ Sci Technol*. 2015;49(19):11849-11858.
177. Olsen GW. PFAS biomonitoring in higher exposed populations. *Toxicological Effects of Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances*: Springer; 2015:77-125.
178. Zhou Z, Shi Y, Vestergren R, Wang T, Liang Y, Cai Y. Highly elevated serum concentrations of perfluoroalkyl substances in fishery employees from Tangxun lake, china. *Environ Sci Technol*. 2014;48(7):3864-3874.
179. Benninghoff AD, Bisson WH, Koch DC, Ehresman DJ, Kolluri SK, Williams DE. Estrogen-like activity of perfluoroalkyl acids in vivo and interaction with human and rainbow trout estrogen receptors in vitro. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2011;120(1):42-58.
180. Dixon D, Reed CE, Moore AB, Gibbs-Flournoy EA, Hines EP, Wallace EA, Stanko JP, Lu Y, Jefferson WN, Newbold RR, Fenton SE. Histopathologic changes in the uterus, cervix and vagina of immature CD-1 mice exposed to low doses of perfluorooctanoic acid (PFOA) in a uterotrophic assay. *Reproductive Toxicology*. 2012;33(4):506-512.
181. Henry ND, Fair PA. Comparison of in vitro cytotoxicity, estrogenicity and anti-estrogenicity of trichloro, perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoic acid. *Journal of Applied Toxicology*. 2013;33(4):265-272.
182. Takacs ML, Abbott BD. Activation of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptors (alpha, beta/delta, gamma) by perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2007;95(1):108-117.
183. Wolf CJ, Takacs ML, Schmid JE, Lau C, Abbott BD. Activation of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptor alpha by perfluoroalkyl acids of different functional groups and chain lengths. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2008;106(1):162-171.
184. Hines EP, White SS, Stanko JP, Gibbs-Flournoy EA, Lau C, Fenton SE. Phenotypic dichotomy following developmental exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) in female CD-1 mice: Low doses induce elevated serum leptin and insulin, and overweight in mid-life. *Molecular and cellular endocrinology*. 2009;304(1-2):97-105.
185. Wan HT, Zhao YG, Leung PY, Wong CK. Perinatal exposure to perfluorooctane sulfonate affects glucose metabolism in adult offspring. *PLoS one*. 2014;9(1):e87137.

186. White SS, Calafat AM, Kuklenyik Z, Villanueva L, Zehr RD, Helfant L, Strynar MJ, Lindstrom AB, Thibodeaux JR, Wood C, Fenton SE. Gestational PFOA exposure of mice is associated with altered mammary gland development in dams and female offspring. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2007;96(1):133-144.
187. White SS, Stanko JP, Kato K, Calafat AM, Hines EP, Fenton SE. Gestational and chronic low-dose PFOA exposures and mammary gland growth and differentiation in three generations of CD-1 mice. *Environmental health perspectives*. 2011;119(8):1070-1076.
188. Negri E, Metruccio F, Guercio V, Tosti L, Benfenati E, Bonzi R, La Vecchia C, Moretto A. Exposure to PFOA and PFOS and fetal growth: a critical merging of toxicological and epidemiological data. *Critical reviews in toxicology*. 2017;47(6):482-508.
189. Rappazzo KM, Coffman E, Hines EP. Exposure to Perfluorinated Alkyl Substances and Health Outcomes in Children: A Systematic Review of the Epidemiologic Literature. *International journal of environmental research and public health*. 2017;14(7).
190. Grandjean P, Heilmann C, Weihe P, Nielsen F, Mogensen UB, Timmermann A, Budtz-Jørgensen E. Estimated exposures to perfluorinated compounds in infancy predict attenuated vaccine antibody concentrations at age 5-years. *J Immunotoxicol*. 2017;14(1):188-195.
191. Ballesteros V, Costa O, Iniguez C, Fletcher T, Ballester F, Lopez-Espinosa MJ. Exposure to perfluoroalkyl substances and thyroid function in pregnant women and children: A systematic review of epidemiologic studies. *Environment international*. 2017;99:15-28.
192. Lopez-Espinosa MJ, Fletcher T, Armstrong B, Genser B, Dhatariya K, Mondal D, Ducatman A, Leonardi G. Association of Perfluorooctanoic Acid (PFOA) and Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) with age of puberty among children living near a chemical plant. *Environ Sci Technol*. 2011;45(19):8160-8166.
193. Bonfeldt-Jorgensen EC, Long M, Bossi R, Ayotte P, Asmund G, Kruger T, Ghisari M, Mulvad G, Kern P, Nzulumiki P, Dewailly E. Perfluorinated compounds are related to breast cancer risk in Greenlandic Inuit: a case control study. *Environmental health : a global access science source*. 2011;10:88.
194. Mancini FR, Cano-Sancho G, Gambaretti J, Marchand P, Boutron-Ruault MC, Severi G, Arveux P, Antignac JP, Kvaskoff M. Perfluorinated alkylated substances serum concentration and breast cancer risk: Evidence from a nested case-control study in the French E3N cohort. *International journal of cancer*. 2019.
195. Vieira VM, Hoffman K, Shin HM, Weinberg JM, Webster TF, Fletcher T. Perfluorooctanoic acid exposure and cancer outcomes in a contaminated community: a geographic analysis. *Environmental health perspectives*. 2013;121(3):318-323.
196. Lyche JL, Rosseland C, Berge G, Polder A. Human health risk associated with brominated flame-retardants (BFRs). *Environment international*. 2015;74:170-180.
197. Ritscher A, Wang Z, Scheringer M, Boucher JM, Ahrens L, Berger U, Bintein S, Bopp SK, Borg D, Buser AM, Cousins I, DeWitt J, Fletcher T, Green C, Herzke D, Higgins C, Huang J, Hung H, Knepper T, Lau CS, Leinla E, Lindstrom AB, Liu J, Miller M, Ohno K, Perkola N, Shi Y, Smastuen Haug L, Trier X, Valsecchi S, van der Jagt K, Vierke L. Zurich Statement on Future Actions on Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFASs). *Environmental health perspectives*. 2018;126(8):84502.
198. Ivarsson J. Elements for an EU-strategy for PFASs. 2019:21.
199. Domingo JL, Rovira J, Nadal M, Schuhmacher M. High cancer risks by exposure to PCDD/Fs in the neighborhood of an Integrated Waste Management Facility. *The Science of the total environment*. 2017;607-608:63-68.
200. Programme UE. UNEP-POPS-COP.4-SC-4-14. 2009.
201. Programme UE. UNEP-POPS-COP.4-SC-4-18. 2009.
202. Programme UE. UNEP/POPs/COP.5/15. 2011.
203. Samsonok J, Puype F. Occurrence of brominated flame retardants in black thermo cups and selected kitchen utensils purchased on the European market. *Food additives & contaminants Part A, Chemistry, analysis, control, exposure & risk assessment*. 2013;30(11):1976-1986.
204. Strakova J, DiGangi J, Jensen GK. Toxic Loophole: recycling hazardous waste into new products. 2018.

205. Okonski K, Melymuk L, Kohoutek J, Klanova J. Hexabromocyclododecane: concentrations and isomer profiles from sources to environmental sinks. *Environmental science and pollution research international*. 2018;25(36):36624-36635.
206. Gao CJ, Xia LL, Wu CC, Wong CS, Guo Y. The effects of prosperity indices and land use indicators of an urban conurbation on the occurrence of hexabromocyclododecanes and tetrabromobisphenol A in surface soil in South China. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*. 2019;252(Pt B):1810-1818.
207. Scientific Opinion on Tetrabromobisphenol A (TBBPA) and its derivatives in food. *EFSA Journal*. 2011;9(12):2477.
208. Some Industrial Chemicals. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans* Vol 115 2018.
209. Kim YR, Harden FA, Toms LM, Norman RE. Health consequences of exposure to brominated flame retardants: a systematic review. *Chemosphere*. 2014;106:1-19.
210. Garcia-Villarino M, Riano-Galan I, Rodriguez-Dehli AC, Vizcaino E, Grimalt JO, Tardon A, Fernandez-Somoano A. Prenatal Exposure to Persistent Organic Pollutants and Anogenital Distance in Children at 18 Months. *Hormone research in paediatrics*. 2018;90(2):116-122.
211. Albert O, Huang JY, Aleksa K, Hales BF, Goodyer CG, Robaire B, Chevrier J, Chan P. Exposure to polybrominated diphenyl ethers and phthalates in healthy men living in the greater Montreal area: A study of hormonal balance and semen quality. *Environment international*. 2018;116:165-175.
212. Gibson EA, Siegel EL, Eniola F, Herbstman JB, Factor-Litvak P. Effects of Polybrominated Diphenyl Ethers on Child Cognitive, Behavioral, and Motor Development. *International journal of environmental research and public health*. 2018;15(8).
213. Lam J, Lanphear BP, Bellinger D, Axelrad DA, McPartland J, Sutton P, Davidson L, Daniels N, Sen S, Woodruff TJ. Developmental PBDE Exposure and IQ/ADHD in Childhood: A Systematic Review and Meta-analysis. *Environmental health perspectives*. 2017;125(8):086001.
214. Marchesini GR, Meimaridou A, Haasnoot W, Meulenberg E, Albertus F, Mizuguchi M, Takeuchi M, Irth H, Murk AJ. Biosensor discovery of thyroxine transport disrupting chemicals. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2008;232(1):150-160.
215. Wilson J, Berntsen HF, Zimmer KE, Verhaegen S, Frizzell C, Ropstad E, Connolly L. Do persistent organic pollutants interact with the stress response? Individual compounds, and their mixtures, interaction with the glucocorticoid receptor. *Toxicology letters*. 2016;241:121-132.
216. Zhang Q, Wang J, Zhu J, Liu J, Zhao M. Potential Glucocorticoid and Mineralocorticoid Effects of Nine Organophosphate Flame Retardants. *Environ Sci Technol*. 2017;51(10):5803-5810.
217. Net S, Sempere R, Delmont A, Paluselli A, Ouddane B. Occurrence, fate, behavior and ecotoxicological state of phthalates in different environmental matrices. *Environ Sci Technol*. 2015;49(7):4019-4035.
218. Hannon PR, Flaws JA. The effects of phthalates on the ovary. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:8.
219. Di(2-ethylhexyl) phthalate. *Report on carcinogens : carcinogen profiles / US Dept of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program*. 2011;12:156-159.
220. Blount BC, Milgram KE, Silva MJ, Malek NA, Reidy JA, Needham LL, Brock JW. Quantitative detection of eight phthalate metabolites in human urine using HPLC-APCI-MS/MS. *Analytical chemistry*. 2000;72(17):4127-4134.
221. Wittassek M, Koch HM, Angerer J, Bruning T. Assessing exposure to phthalates - the human biomonitoring approach. *Molecular nutrition & food research*. 2011;55(1):7-31.
222. Becker K, Seiwert M, Angerer J, Heger W, Koch HM, Nagorka R, Rosskamp E, Schluter C, Seifert B, Ullrich D. DEHP metabolites in urine of children and DEHP in house dust. *International journal of hygiene and environmental health*. 2004;207(5):409-417.
223. Kato K, Silva MJ, Reidy JA, Hurtz D, 3rd, Malek NA, Needham LL, Nakazawa H, Barr DB, Calafat AM. Mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate and mono-(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate as biomarkers for human exposure assessment to di-(2-ethylhexyl) phthalate. *Environmental health perspectives*. 2004;112(3):327-330.

224. Krotz SP, Carson SA, Tomey C, Buster JE. Phthalates and bisphenol do not accumulate in human follicular fluid. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2012;29(8):773-777.
225. Hernandez-Diaz S, Mitchell AA, Kelley KE, Calafat AM, Hauser R. Medications as a potential source of exposure to phthalates in the U.S. population. *Environmental health perspectives*. 2009;117(2):185-189.
226. Hernandez-Diaz S, Su YC, Mitchell AA, Kelley KE, Calafat AM, Hauser R. Medications as a potential source of exposure to phthalates among women of childbearing age. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 2013;37:1-5.
227. Aldyreva MV, Klimova TS, Iziyomova AS, Timofeevskaya LA. [The effect of phthalate plasticizers on the generative function]. *Gigiena truda i professional'nye zabolevaniia*. 1975(12):25-29.
228. Meeker JD, Ferguson KK. Urinary phthalate metabolites are associated with decreased serum testosterone in men, women, and children from NHANES 2011-2012. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(11):4346-4352.
229. Mathieu-Denoncourt J, Wallace SJ, de Solla SR, Langlois VS. Plasticizer endocrine disruption: Highlighting developmental and reproductive effects in mammals and non-mammalian aquatic species. *Gen Comp Endocrinol*. 2015;219:74-88.
230. Kay VR, Chambers C, Foster WG. Reproductive and developmental effects of phthalate diesters in females. *Critical reviews in toxicology*. 2013;43(3):200-219.
231. Grindler NM, Allsworth JE, Macones GA, Kannan K, Roehl KA, Cooper AR. Persistent organic pollutants and early menopause in U.S. women. *PLoS one*. 2015;10(1):e0116057.
232. Messerlian C, Souter I, Gaskins AJ, Williams PL, Ford JB, Chiu YH, Calafat AM, Hauser R. Urinary phthalate metabolites and ovarian reserve among women seeking infertility care. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2016;31(1):75-83.
233. Tabacova S LR, Balabaeva L. Maternal exposure to phthalates and complications of pregnancy. *Epidemiology*. 1999(10).
234. Radke EG, Braun JM, Meeker JD, Cooper GS. Phthalate exposure and male reproductive outcomes: A systematic review of the human epidemiological evidence. *Environment international*. 2018;121(Pt 1):764-793.
235. Kaul AF, Souney PF, Osathanondh R. A review of possible toxicity of di-2-ethylhexylphthalate (DEHP) in plastic intravenous containers: effects on reproduction. *Drug intelligence & clinical pharmacy*. 1982;16(9):689-692.
236. Agarwal DK, Lawrence WH, Turner JE, Autian J. Effects of parenteral di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) on gonadal biochemistry, pathology, and reproductive performance of mice. *Journal of toxicology and environmental health*. 1989;26(1):39-59.
237. Barakat R, Lin PP, Rattan S, Brehm E, Canisso IF, Abosalum ME, Flaws JA, Hess R, Ko C. Prenatal exposure to DEHP induces premature reproductive senescence in male mice. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2017.
238. Gore AC, Krishnan K, Reilly MP. Endocrine-disrupting chemicals: Effects on neuroendocrine systems and the neurobiology of social behavior. *Hormones and behavior*. 2018.
239. Quinlins KM, Harris EP, Snyder RW, Sumner SS, Rissman EF. Direct and transgenerational effects of low doses of perinatal di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on social behaviors in mice. *PLoS one*. 2017;12(2):e0171977.
240. Shoshtari-Yeganeh B, Zarean M, Mansourian M, Riahi R, Poursafa P, Teiri H, Rafiei N, Dehdashti B, Kelishadi R. Systematic review and meta-analysis on the association between phthalates exposure and insulin resistance. *Environmental science and pollution research international*. 2019.
241. Amin MM, Ebrahimipour K, Parastar S, Shoshtari-Yeganeh B, Hashemi M, Mansourian M, Poursafa P, Fallah Z, Rafiei N, Kelishadi R. Association of urinary concentrations of phthalate metabolites with cardiovascular risk factors and obesity in children and adolescents. *Chemosphere*. 2018;211:547-556.
242. Lind L, Lind PM. Can persistent organic pollutants and plastic-associated chemicals cause cardiovascular disease? *Journal of internal medicine*. 2012;271(6):537-553.

243. He TT, Zhang T, Liu SB, Shi JC, Huang YS, Zheng HP, Liu WH. Toxicological effects benzotriazole to the marine scallop *Chlamys nobilis*: a 2-month exposure study. *Environmental science and pollution research international*. 2019;26(10):10306-10318.
244. Fent K, Chew G, Li J, Gomez E. Benzotriazole UV-stabilizers and benzotriazole: Antiandrogenic activity in vitro and activation of aryl hydrocarbon receptor pathway in zebrafish eleuthero-embryos. *The Science of the total environment*. 2014;482-483:125-136.
245. Liang X, Li J, Martyniuk CJ, Wang J, Mao Y, Lu H, Zha J. Benzotriazole ultraviolet stabilizers alter the expression of the thyroid hormone pathway in zebrafish (*Danio rerio*) embryos. *Chemosphere*. 2017;182:22-30.
246. Zhuang S, Lv X, Pan L, Lu L, Ge Z, Wang J, Wang J, Liu J, Liu W, Zhang C. Benzotriazole UV 328 and UV-P showed distinct antiandrogenic activity upon human CYP3A4-mediated biotransformation. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*. 2017;220(Pt A):616-624.
247. Weatherly LM, Gosse JA. Triclosan exposure, transformation, and human health effects. *Journal of toxicology and environmental health Part B, Critical reviews*. 2017;20(8):447-469.
248. Programme UE. UNEP-POPS-COP.8-SC-8-11. 2017.
249. Miller P, DiGangi J. Toxic Industrial Chemical Recommended for Global Prohibition Contaminates Children's Toys.14.
250. Petrlik J, Ismawati Y, DiGangi J, Arisandi P, Si M, Bell L, Beeler B. Plastic Waste Flooding Indonesia Leads to Toxic Chemical Contamination of the Food Chain.40.
251. Hernandez-Ochoa I, Karman BN, Flaws JA. The role of the aryl hydrocarbon receptor in the female reproductive system. *Biochemical pharmacology*. 2009;77(4):547-559.
252. Karman BN, Basavarajappa MS, Craig ZR, Flaws JA. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin activates the aryl hydrocarbon receptor and alters sex steroid hormone secretion without affecting growth of mouse antral follicles in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012;261(1):88-96.
253. Eskenazi B, Warner M, Marks AR, Samuels S, Gerthoux PM, Vercellini P, Olive DL, Needham L, Patterson D, Jr., Mocarelli P. Serum dioxin concentrations and age at menopause. *Environmental health perspectives*. 2005;113(7):858-862.
254. Warner M, Eskenazi B, Olive DL, Samuels S, Quick-Miles S, Vercellini P, Gerthoux PM, Needham L, Patterson DG, Mocarelli P. Serum dioxin concentrations and quality of ovarian function in women of Seveso. *Environmental health perspectives*. 2007;115(3):336-340.
255. Karman BN, Basavarajappa MS, Hannon P, Flaws JA. Dioxin exposure reduces the steroidogenic capacity of mouse antral follicles mainly at the level of HSD17B1 without altering atresia. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012;264(1):1-12.
256. Chain EPoCitF. Scientific Opinion Cadmium in Food. *EFSA Journal*. 2009;980:1-139.
257. Chain EPoCitF. Scientific Opinion on Lead in Food. *EFSA Journal*. 2010;8(4):1570.
258. Varga B, Zsolnai B, Paksy K, Naray M, Ungvary G. Age dependent accumulation of cadmium in the human ovary. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 1993;7(3):225-228.
259. IARC. Inorganic and Organic Lead Compounds. *IARC Monographs n the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Vol Volume 872004.
260. Jarup L. Hazards of heavy metal contamination. *Br Med Bull*. 2003;68:167-182.
261. IARC. Cadmium and cadmium compounds. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Vol Volume 100C2012.
262. Byrne C, Divekar SD, Storch GB, Parodi DA, Martin MB. Metals and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2013;18(1):63-73.
263. Ali I, Damdimopoulou P, Stenius U, Halldin K. Cadmium at nanomolar concentrations activates Raf-MEK-ERK1/2 MAPKs signaling via EGFR in human cancer cell lines. *Chem Biol Interact*. 2015;231:44-52.

264. Gao X, Yu L, Moore AB, Kissling GE, Waalkes MP, Dixon D. Cadmium and proliferation in human uterine leiomyoma cells: evidence of a role for EGFR/MAPK pathways but not classical estrogen receptor pathways. *Environmental health perspectives*. 2015;123(4):331-336.
265. Martin MB, Reiter R, Pham T, Avellanet YR, Camara J, Lahm M, Pentecost E, Pratap K, Gilmore BA, Divekar S, Dagata RS, Bull JL, Stoica A. Estrogen-like activity of metals in MCF-7 breast cancer cells. *Endocrinology*. 2003;144(6):2425-2436.
266. Gray JM, Rasanayagam S, Engel C, Rizzo J. State of the evidence 2017: an update on the connection between breast cancer and the environment. *Environmental health : a global access science source*. 2017;16(1):94.
267. Gollenberg AL, Hediger ML, Lee PA, Himes JH, Louis GM. Association between lead and cadmium and reproductive hormones in peripubertal U.S. girls. *Environmental health perspectives*. 2010;118(12):1782-1787.
268. Liu Y, Tellez-Rojo MM, Sanchez BN, Zhang Z, Afeiche MC, Mercado-Garcia A, Hu H, Meeker JD, Peterson KE. Early lead exposure and pubertal development in a Mexico City population. *Environment international*. 2019;125:445-451.
269. Williams PL, Bellavia A, Korrick SA, Burns JS, Lee MM, Sergeev O, Hauser R, Russian Children's Study T. Blood lead levels and timing of male sexual maturity: A longitudinal study of Russian boys. *Environment international*. 2019;125:470-477.
270. Popovic M, McNeill FE, Chettle DR, Webber CE, Lee CV, Kaye WE. Impact of occupational exposure on lead levels in women. *Environmental health perspectives*. 2005;113(4):478-484.
271. Eum KD, Weisskopf MG, Nie LH, Hu H, Korrick SA. Cumulative lead exposure and age at menopause in the Nurses' Health Study cohort. *Environmental health perspectives*. 2014;122(3):229-234.
272. Telisman S, Cvitkovic P, Jurasovic J, Pizent A, Gavella M, Rocic B. Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc, and copper in men. *Environmental health perspectives*. 2000;108(1):45-53.
273. Pollack AZ, Schisterman EF, Goldman LR, Mumford SL, Albert PS, Jones RL, Wactawski-Wende J. Cadmium, lead, and mercury in relation to reproductive hormones and anovulation in premenopausal women. *Environmental health perspectives*. 2011;119(8):1156-1161.
274. Buck Louis GM, Sundaram R, Schisterman EF, Sweeney AM, Lynch CD, Gore-Langton RE, Chen Z, Kim S, Caldwell KL, Barr DB. Heavy metals and couple fecundity, the LIFE Study. *Chemosphere*. 2012;87(11):1201-1207.
275. Tulic L, Vidakovic S, Tulic I, Curcic M, Bulat Z. Toxic Metal and Trace Element Concentrations in Blood and Outcome of In Vitro Fertilization in Women. *Biol Trace Elem Res*. 2019;188(2):284-294.
276. Wdowiak A, Mazurek PA, Wdowiak A, Bojar I. Low frequency electromagnetic waves increase human sperm motility - A pilot study revealing the potent effect of 43 kHz radiation. *Int J Occup Med Environ Health*. 2018;31(6):723-739.
277. Bloom MS, Kim K, Kruger PC, Parsons PJ, Arnason JG, Steuerwald AJ, Fujimoto VY. Associations between toxic metals in follicular fluid and in vitro fertilization (IVF) outcomes. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2012;29(12):1369-1379.
278. Al-Saleh I, Coskun S, Mashhour A, Shinwari N, El-Doush I, Billedo G, Jaroudi K, Al-Shahrani A, Al-Kabra M, El Din Mohamed G. Exposure to heavy metals (lead, cadmium and mercury) and its effect on the outcome of in-vitro fertilization treatment. *International journal of hygiene and environmental health*. 2008;211(5-6):560-579.
279. Izah SC, Inyang IR, Angaye TCN, Okowa IP. A Review of Heavy Metal Concentration and Potential Health Implications of Beverages Consumed in Nigeria. *Toxics*. 2016;5(1).
280. Hirano S, Suzuki KT. Exposure, metabolism, and toxicity of rare earths and related compounds. *Environmental health perspectives*. 1996;104 Suppl 1:85-95.
281. de Araujo JFP, Podratz PL, Merlo E, Sarmiento IV, da Costa CS, Nino OMS, Faria RA, Freitas Lima LC, Graceli JB. Organotin Exposure and Vertebrate Reproduction: A Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:64.

282. Lagadic L, Katsiadaki I, Biever R, Guiney PD, Karouna-Renier N, Schwarz T, Meador JP. Tributyltin: Advancing the Science on Assessing Endocrine Disruption with an Unconventional Endocrine-Disrupting Compound. *Reviews of environmental contamination and toxicology*. 2018;245:65-127.
283. <https://www.unenvironment.org/explore-topics/chemicals-waste/what-we-do/emerging-issues/scientific-knowledge-endocrine-disrupting>
284. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653520307724>
285. *Weak Controls: European E-waste Poisons Africa's Food Chain*. IPEN, 2019. <https://ipen.org/documents/weak-controls>
286. *Plastic Waste Poisons Indonesia's Food Chain*. IPEN, 2019. <https://ipen.org/documents/plastic-waste-poisons-indonesias-food-chain-full-report>



Hormone Science to Health

www.endocrine.org



Во имя будущего без токсичных веществ

www.ipen.org

ipen@ipen.org

[@ToxicsFree](#)