

ВЕЩЕСТВА, НАРУШАЮЩИЕ РАБОТУ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ВОЗМОЖНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАБОТЫ



АВТОРЫ

О. СЕРГЕЕВ, к.м.н., ПРЕЗИДЕНТ
ЧГОО "АССОЦИАЦИЯ
МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ
Г. ЧАПАЕВСКА"

О. СПЕРАНСКАЯ, к.ф.м.н,
СОПРЕДСЕДАТЕЛЬ
IPEN/ «ЭКО-СОГЛАСИЕ»



2014

О. В. Сергеев, О. А. Сперанская

**ВЕЩЕСТВА, НАРУШАЮЩИЕ РАБОТУ ЭНДОКРИННОЙ
СИСТЕМЫ:
СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ВОЗМОЖНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАБОТЫ**

Самара
«Издательство Ас Гард»
2014

УДК 616.43
ББК 54.15
С32

Авторы:

О. В. Сергеев – кандидат медицинских наук, президент ЧГОО «Ассоциация медицинских работников г. Чапаевска»;

О. А. Сперанская – кандидат физико-математических наук, сопредседатель IPEN / «Эко-Согласие».

Сергеев О. В., Сперанская О. А.

С32 Вещества, нарушающие работу эндокринной системы: состояние проблемы и возможные направления работы. Самара : ООО «Издательство Ас Гард», 2014. 35 с.

ISBN 978-5-4259-0351-8

УДК 616.43
ББК 54.15

ISBN 978-5-4259-0351-8

© Сергеев О. В., 2014
© Сперанская О. А., 2014

Научное издание

Сергеев Олег Владимирович
Сперанская Ольга Александровна

**ВЕЩЕСТВА, НАРУШАЮЩИЕ РАБОТУ ЭНДОКРИННОЙ
СИСТЕМЫ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ВОЗМОЖНЫЕ
НАПРАВЛЕНИЯ РАБОТЫ**

Подписано в печать 09.12.2014.

Формат 60 × 84/16. Бумага офсетная.

Печать оперативная.

Усл. печ. л. 2,03. Тираж 500. Заказ 590.

Отпечатано с готового оригинал-макета

в ООО «Издательство Ас Гард»

443023, г. Самара, ул. Промышленности, 278

Тел./факс (846) 246-97-01; e-mail: knigaasgard@yandex.ru

www.asgard-samara.ru

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
ГЛАВА 1. Что представляют собой вещества, нарушающие работу эндокринной системы?.....	5
ГЛАВА 2. EDCs: Состояние проблемы.....	7
Глава 3. EDCs: последствия воздействия на здоровье	10
Воздействия диоксинов и других СОЗ, обладающими свойствами EDCs, на физическое, половое развитие мальчиков и их репродуктивное здоровье на примере исследований в Чапаевске, Россия.....	12
Глава 4. EDCs вокруг нас	15
Фталаты	17
Бисфенол А	19
Свинец	23
Ртуть.....	25
Кадмий.....	27
Заключение.....	29
Список сокращений.....	31
Список литературы.....	31

ВВЕДЕНИЕ

За последние 60 лет синтетические химические вещества вошли в состав практически всех товаров. Они стали частью нашей повседневной жизни. Их используют при изготовлении косметики, чистящих средств, товаров для детей, контейнеров для хранения пищевых продуктов, мебели, ковров, компьютеров, мобильных телефонов и телевизоров. Мы сталкиваемся с ними повсюду. Они присутствуют в автомобилях, самолетах, поездах, в медицинском оборудовании, спортивном инвентаре, в фармацевтических препаратах и стоматологии. Наряду со сталью и древесиной, пластмассы и смолы теперь используются в строительстве всех типов зданий, включая школы, больницы и детские сады.

Уровень наших знаний, наработанных научных данных и данных мониторинга не успевают за скоростью внедрения на рынок готовой продукции, содержащей синтетические химические соединения - чуждые природе и никогда ранее в ней не присутствовавшие. Многие из них токсичны и относятся к веществам, нарушающим работу эндокринной системы человека (EDCs – endocrine disrupting chemicals). К примеру, широкое применение пестицидов в сельском хозяйстве привело к загрязнению ими почвы, воды и продуктов питания опасными для здоровья веществами, среди которых вещества, вызывающие серьезные, а зачастую непоправимые заболевания.

На сегодняшний день более чем из 200 000 химических веществ, обращающихся на мировом рынке, лишь небольшая часть прошла углубленное тестирование на опасные свойства, приводящие к нарушению работы эндокринной системы человека. Научное сообщество только начинает исследования воздействия низких доз таких химических веществ на живой организм. Тем не менее, уже выяснено, что EDCs влияют на процессы синтеза, секреции, транспорта, метаболизма, связывания либо ликвидации гормонов, регулирующих гомеостаз, репродукцию и развитие организма. К таким веществам относятся, в первую очередь, стойкие органические загрязнители (СОЗ), отвердители в производстве пластмасс (бисфенол А), пластификаторы (фталаты), другие токсиканты и даже фармацевтические препараты.

Если ранее такие вещества присутствовали преимущественно в выбросах производств, связанных с хлором, и при использовании хлорсодержащих пестицидов, то бурное производство и применение различных пластиковых упаковок (в том числе пищевых), а также строительных синтетических материалов, синтетического медицинского инструментария и других предметов, повсеместно окружающих нас, приводит к тому, что эти токсиканты постоянно поступают в организм человека, как в городских, так и в сельских условиях. Например, такое вещество как бисфенол А, входит в состав пластиковых бутылок (в том числе, бутылок для детского питания), пластиковых пищевых контейнеров, медицинского и стоматоло-

гического оборудования, различного другого оборудования, которое мы используем в повседневной жизни.

Последствия нарушений нормального функционирования эндокринной системы многолики. Возможно, а в некоторых случаях доказано, что они играют значительную роль в эпидемии ожирения, росте заболеваемости диабетом, осложнениях беременности, в отклонениях здоровья новорожденных, нарушениях роста, физического и полового развития детей.

В данной брошюре суммирована информация о последствиях воздействия EDCs на человека, представлены данные об источниках EDCs, путях их проникновения в организм, даны рекомендации НПО о том, как использовать данные по EDCs в своих кампаниях по защите окружающей среды и здоровья человека.

Авторы выражают благодарность IPEN и экспертам проекта «Укрепление сотрудничества в обмене передовым опытом между Гарвардской Школой Общественного Здоровья и российскими организациями в сфере влияния стойких органических загрязнителей и веществ, вмешивающихся в работу эндокринной системы, на здоровье», выполняемого в рамках Программы российско-американского партнерского диалога, проф. Б.Ревичу, проф. Р.Хаузеру, Др. Л.Альтшуль, К.Решетникову, Др. С.Цареву, Др. Д.Бернс за предоставление финансовой, экспертной и информационной поддержки при подготовке данного издания.

ГЛАВА 1. ЧТО ПРЕДСТАВЛЯЮТ СОБОЙ ВЕЩЕСТВА, НАРУШАЮЩИЕ РАБОТУ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ?

Сначала давайте разберемся, что представляет собой эндокринная система. Под эндокринной системой организма понимают совокупность желез внутренней секреции, которые секретируют в кровь специальные вещества, называемые гормонами. Клетки в составе железы внутренней секреции вырабатывают гормоны, способные регулировать различные биохимические процессы. Эти железы выделяют свой секрет, в отличие от других желез, не через выводные протоки, а непосредственно в кровь и лимфу.

Эндокринная система работает в организме совместно с другими системами, такими, например, как нервная и иммунная. Вырабатываемые в организме гормоны могут влиять на активность нервной системы, которая, в свою очередь, оказывает влияние на внутренние органы, заставляя их работать в определенном режиме.

Нервная и эндокринная системы составляют единое целое и оказывают влияние на иммунные механизмы. Таким образом, все процессы, протекающие в нашем организме, находятся под четким контролем основных систем регуляции: эндокринной, нервной и иммунной.

Слаженная работа всех органов эндокринной системы является залогом нормальной жизнедеятельности нашего организма. Наоборот, любой сбой в синтезе гормонов или нарушение функций эндокринной системы приводит к неприятным, а зачастую тяжелым и непоправимым для здоровья последствиям.

Химикаты, влияющие на гормоны – это вещества, нарушающие работу эндокринной системы. Существует несколько похожих определений таких веществ [1]. Так, например, Американское агентство по охране окружающей среды определяет их как химические вещества, обладающие потенциальными свойствами вмешиваться в функционирование эндокринной системы. Они были определены как экзогенные агенты, которые вмешиваются в процессы образования, секреции, транспорта, метаболизма, связывания, действия или ликвидации эндогенных гормонов в организме человека, ответственных за поддержание гомеостаза и регуляцию процессов развития. К таким веществам могут относиться как техногенные химические вещества, включая пестициды и пластификаторы, так и природные химические вещества, содержащиеся в растительном мире (фитоэстрогены), лекарственные препараты, а также гормоны, которые выделяются в окружающую среду животными или в качестве отходов жизнедеятельности человека [2].

Определение веществ, нарушающих работу эндокринной системы, было дано в Международной программе по химической безопасности (IPCS) в 2002 году [3]: “Endocrine disruptor -это экзогенное химическое вещество (смесь), которое нарушает функцию(и) эндокринной системы и тем самым вызывает неблагоприятные эффекты в организме человека, или его потомстве или (суб) популяции”; а “Потенциальный endocrine disruptor - это экзогенное химическое вещество (смесь), потенциально обладающее свойствами, которые могут приводить к нарушению функции(й) эндокринной системы в организме человека или его потомстве или (суб) популяции».

Определение веществ, нарушающих работу эндокринной системы, используется экспертами Российского регистра потенциально опасных химических и биологических веществ. В Токсикологическом вестнике «Химическая безопасность» «под широким термином «эндокринные разрушители» (Endocrine Disruptors), понимают химические вещества - эндокринные деструкторы, которые при попадании в организм воздействуют на него подобно гормонам, могут изменять функции гормональной системы, разрушают систему внутренней регуляции организма - гормональную или эндокринную» [4].

Принимая приведенные выше определения, в данной публикации мы будем использовать английскую аббревиатуру EDCs, подразумевая под ней химические вещества, нарушающие работу эндокринной системы.

ГЛАВА 2. EDCS: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

В настоящее время известны 800 - 1000 химических веществ, способных воздействовать на работу эндокринной системы человека. Их можно обнаружить в пестицидах, в пластмассе, в текстильной продукции, в мебели, в продуктах личной гигиены и косметических средствах, в товарах для детей. Их используют в качестве добавок и консервантов в пищевых продуктах. EDCs могут попадать в окружающую среду с выбросами и сбросами промышленных и сельскохозяйственных предприятий, транспорта, с полигонов отходов, при сжигании и утилизации отходов. Эти вещества могут проникать в организм человека с пищевыми продуктами, водой, воздухом и через кожу.

Еще в начале XXI века ученые практически не располагали информацией о воздействии химических веществ на эндокринную систему, хотя впервые о веществах, наносящих вред эндокринной системе, заговорили гораздо раньше. Наиболее полные данные удалось получить по стойким органическим загрязнителям (СОЗ) из списка Стокгольмской конвенции о СОЗ, а именно, по полихлорированным бифенилам (ПХБ), диоксинам и пестицидам, включая ДДТ. Благодаря этому глобальному соглашению, СОЗ из списка конвенции подлежат строжайшему регулированию, включая прекращение производства, использования, безопасную ликвидацию запасов и отходов.

Первым химическим веществом, попавшим под определение EDCs, стало ДДТ, которое десятилетиями широко использовалось в качестве пестицида. В своей книге «Безмолвная весна», опубликованной в 1962 году, Рэчел Карсон впервые обратила внимание мирового сообщества на последствия воздействия ДДТ на живой организм. В 1996 году американскими учеными были опубликованы результаты новых исследований о воздействии ДДТ на половые гормоны. В материале говорилось о том, что производные пестицида ДДТ, попавшие в озеро Апопка (штат Флорида) из резервуара с отходами предприятия по производству пестицидов, тормозят синтез андрогенов (мужских половых гормонов), тестостерона и дигидротестостерона, и именно это задерживает рост и развитие мужских половых органов у аллигаторов. Было также показано, что продукты распада ДДТ накапливаются в жировой ткани животных [4].

Но информация даже по СОЗ в основном ограничивалась данными, полученными в Западной Европе, Северной Америке и Японии. В 2002 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Программа ООН по окружающей среде (ЮНЕП) и Международная организация труда (МОТ) опубликовали документ «Глобальная оценка научных данных о веществах, нарушающих работу эндокринной системы» [5], в котором был сделан вывод о необходимости проведения более углубленных международных научных исследований для получения информации о веществах, нарушающих работу эндокринной системы.

За последние годы наука в области изучения EDCs существенно продвинулась вперед. Мы с большей уверенностью можем сказать, какие EDCs присутствуют в промышленных и потребительских товарах, включая товары для детей, электронное оборудование, пищевые контейнеры и упаковки, косметику, одежду, строительные материалы и т.д.

Значительный стимул работе в области над решением проблем, связанных с EDCs, был дан на третьей сессии Международной конференции по регулированию химических веществ (МКРХВ-3), проходившей в сентябре 2012 г. в Найроби, на которой была принята отдельная Резолюция III/2 F [6] по EDCs. Участники конференции включили EDCs в список новых возникающих вопросов политики и согласились проводить совместную работу для расширения знаний и улучшения информированности политиков и других заинтересованных сторон в вопросах, связанных с EDCs. Организации – члены Межорганизационной программы по обоснованному регулированию химических веществ были приглашены руководить этой работой, включая подготовку плана действий по EDCs.

В дальнейшем на двух региональных встречах по Стратегическому подходу к международному регулированию химических веществ (СПМРХВ), прошедших в Африке, Латинской Америке и Азиатско-Тихоокеанском регионе, были одобрены Резолюции по веществам, нарушающим работу эндокринной системы. Участники встреч предложили ЮНЕП и ВОЗ подготовить доклад по EDCs с региональными данными, посвященный ситуации и потребностям развивающихся стран и страх с переходной экономикой, включающий следующие элементы:

- Определение приоритетных EDCs и источников экспозиции для стран регионов, включая, в частности, продукты, продовольствие и воду, отходы и пестициды;
- Обзор данных биомониторинга и другой доступной информации по текущим уровням экспозиции по EDCs;
- Доступные источники информации по веществам, обладающим свойствами воздействия на эндокринную систему, и по проблемам, с которыми сталкиваются все заинтересованные стороны в связи с доступом к имеющимся данным и в связи с их использованием;
- Действующее законодательство и политические меры правительственных структур и организаций, занимающихся финансированием для целей развития, а также пробелы в мерах по защите здоровья человека и окружающей среды от EDCs, особенно, что касается работников, женщин и детей;
- Потребности заинтересованных сторон в информации относительно EDCs в товарах в течение всего их жизненного цикла;
- Примеры образцов лучшей практики сокращения применения EDCs, включая замещение более безопасными веществами, применение нехи-

мических альтернатив и мер по управлению риском, если таковые имеются; и

- Потребности в укреплении потенциала для сокращения рисков от EDCs.

Участники региональных встреч поддержали формирование рабочей группы широкого круга заинтересованных сторон с представительством всех регионов ООН по подготовке указанного доклада для его рассмотрения на 4-й сессии Международной конференции по регулированию химических веществ (МКРХВ). Они также рекомендовали проведение серии активных мер для повышения уровня информированности об EDCs, указанных в резолюции III/2 F третьей сессии МКРХВ, включающих следующие элементы:

- Распространение существующих списков EDCs, включая пестициды и вещества, обладающие свойствами воздействия на эндокринную систему, которые включены в перечни Роттердамской и Стокгольмской конвенции;
- Информация о видах применения и о воздействии EDCs на здоровье человека, и, в случае доступности, примеры соответствующих списков более безопасных альтернатив для этих видов применения, в том числе и нехимических альтернатив;
- Информация о загрязнении окружающей среды и о содержании EDCs в организме человека;
- Инструментарий с ресурсами и руководящими указаниями для национальной оценки производства, импорта и экспорта, применения и удаления EDCs, включая обязанности частного сектора, и с уделением особого внимания стадиям применения и удаления; и
- Сбор указанной выше и другой соответствующей информации по EDCs в онлайн-информационном банке данных.

Кроме того, участники встреч рекомендовали, чтобы ситуационные исследования, указанные в резолюции III/2 F МКРХВ 3, включали пять тематических направлений: пестициды, текстиль, товары для детей, строительные товары, электрическая и электронная продукция, чтобы эти ситуационные исследования были готовы для рассмотрения на четвертой сессии МКРХВ и включали следующие элементы:

- Определение актуальных EDCs для каждого тематического направления и воздействий на здоровье, связанных с этими EDCs;
- Экспозиция женщин и детей по EDCs для каждого тематического направления;
- Пробелы в действующем законодательстве, политике, руководящих указаниях и в практике, которые препятствуют адекватному регулированию EDCs и сокращению экспозиции по EDCs; и
- Образцы лучшей практики замещения EDCs и оценка потребностей в замещении и регулировании.

Участники встреч предложили всем заинтересованным сторонам предоставить доступные данные по воздействию на эндокринную систему для всех коммерчески используемых веществ, включая смеси веществ, и открыть доступ к этим данным для заинтересованных сторон в развивающихся странах и в странах с переходной экономикой, с соблюдением при этом требований к конфиденциальности коммерческой информации. Правительствам было также предложено выделить финансовые ресурсы для деятельности по EDCs.

ГЛАВА 3. EDCS: ПОСЛЕДСТВИЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ЗДОРОВЬЕ

Инициативы международного сообщества послужили импульсом для подготовки расширенного и переработанного доклада ЮНЕП и ВОЗ «State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals» («Состояние научных данных о химических веществах, нарушающих работу эндокринной системы»). Доклад был опубликован в 2012 году и представляет на сегодняшний день наиболее полную информацию о химических веществах, нарушающих работу эндокринной системы, подчеркивая связь между воздействием EDCs и конкретными заболеваниями, включая развитие рака молочной железы, рака предстательной железы, бесплодие, заболевания нервной системы, дефицит внимания /гиперактивность у детей, заболевания щитовидной железы, диабет и ожирение [7].

В документе подчеркивается, что EDCs воздействуют именно на эндокринную систему вне зависимости от вида живого организма. Последствия воздействия EDCs на животных могут быть аналогичны и для человека. Особую озабоченность вызывает воздействие EDCs на ранней стадии развития как животных, так и человека, когда результатом воздействия становятся зачастую непоправимые последствия, которые могут проявиться значительно позднее, уже во взрослом состоянии.

Авторы издания отмечают подъем заболеваний эндокринной системы, подтвержденный многочисленными исследованиями, а именно:

- **значительная доля (до 40%) молодых мужчин в некоторых странах имеет ухудшенное качество спермы, что уменьшает их способность стать отцами.**
- **частота возникновения пороков развития половых органов, таких как неопустившиеся яички (крипторхизм) и гипоспадия, увеличилась среди мальчиков.**
- **уровень неблагоприятных исходов беременности, таких как преждевременные роды и низкий вес ребенка при рождении, увеличился во многих странах.**
- **растут поведенческие проблемы, связанные с заболеваниями щитовидной железы у детей некоторых стран.**
- **за последние 40-50 лет увеличилась частота возникновения гормонозависимых онкологических заболеваний (рак молочной железы, яичников, предстательной железы, яичек и щитовидной железы).**
- **отмечена тенденция к более раннему увеличению груди, как первого**

признака начала полового развития у девочек в тех странах, где эта проблема изучалась. Это может расцениваться как фактор риска возникновения рака молочной железы в будущем.

- за последние 40 лет существенно возросло число случаев ожирения и диабета второго типа во всем мире. По оценкам ВОЗ, 1.5 миллиарда взрослых людей страдают избыточным весом или ожирением. Число заболевших диабетом второго типа увеличилось со 153 миллионов в 1980 году до 347 миллионов человек в 2008 году.

В документе ВОЗ и ЮНЕП подчеркивается, что темпы, с которыми растет заболеваемость в последние десятилетия, исключают наследственные факторы как единственное вероятное объяснение. Серьезную роль играют факторы окружающей среды и другие ненаследственные факторы, включая питание, возраст матери, вирусные заболевания и химические воздействия. Некоторые взаимосвязи уже стали очевидными:

- Неопустившиеся яички у маленьких мальчиков (крипторхизм) - результат воздействия диэтилстилбестрола (diethylstilbestrol, DES) Это синтетический аналог эстрогена, характеризующийся способностью вызывать реакции клеток, сходные с таковыми в ответ на действие эстрогена; способен ковалентно связываться с ДНК и обуславливать нарушение её функций). Также возникновение крипторхизма связано с воздействием полибромированных дифениловых эфиров (PBDEs) и с воздействием пестицидов во время беременности женщин, контактировавших с ними.
- Высокая экспозиция женщин полихлорированными диоксинами и ПХБ - фактор риска возникновения рака молочной железы.
- Риск возникновения рака предстательной железы у рабочих связан с профессиональным воздействием пестицидов, ПХБ и мышьяка. Воздействие кадмия было связано с раком предстательной железы в некоторых, но не всех, эпидемиологических исследованиях.
- Нейротоксичность связана с воздействием ПХБ при развитии мозга. Доказано, что синдром дефицита внимания/гиперактивности - результат воздействия фосфорорганических пестицидов.
- Повышенный риск рака щитовидной железы наблюдался среди рабочих, применявших пестициды, и их жен.

В то же время, как подчеркивают авторы документа, люди и животные подвержены одновременно воздействию не одного, а смеси десятков или даже сотен EDCs, в разных дозах и в разные периоды жизни, включая самые ранние и самые чувствительные периоды развития. Уже имеется много исследований, показывающих, что даже чрезвычайно малые дозы EDCs могут приводить к биологическим изменениям, и последствия воздействия малых доз EDCs нельзя предсказать данными, наблюдаемыми при исследовании последствий воздействия больших доз EDCs на организм [8]. Таким образом можно говорить об отсутствии так называемой «безопасной дозы» воздействия EDCs. Подобные факторы необходимо учи-

тывать при установлении связи между воздействием EDCs и возникновением заболевания или дисфункции, что, безусловно, представляется более правильным, нежели связывание возникновения болезни с воздействием одного конкретного вещества в определенной дозе. При этом важно иметь в виду, что организм более подвержен негативному воздействию EDCs на самых ранних, начальных стадиях развития. Поэтому результаты тестирования EDCs во взрослом организме нельзя распространять на плод или ребенка.

Воздействия диоксинов и других СОЗ, обладающими свойствами EDCs, на физическое, половое развитие мальчиков и их репродуктивное здоровье на примере исследований в Чапаевске, Россия

С 2003 года в Чапаевске, Самарская область, продолжается когортное исследование по оценке влияния диоксинов, других СОЗ и металлов, обладающих свойствами EDCs, на физическое, половое развитие мальчиков и их репродуктивное здоровье. В этом городе с 1962 по 1987 гг. на химическом заводе производились хлорорганические пестициды (ХОП), включая линдан (смесь гексахлорциклогексанов (ГХЦГ), гексахлорбензол (ГХБ), пентахлорфенол (ПХФ) и токсафен (полихлоркамфен), а в 2003 г. завод полностью остановил выпуск своей продукции. Чапаевск - единственный город в России, получивший в 1999 году официальный статус «зоны чрезвычайной экологической ситуации» из-за высокого уровня загрязнения окружающей среды диоксинами в результате длительного производства хлорсодержащих продуктов. С 1996 года в городе проведен ряд пилотных эколого-эпидемиологических работ, показавших, что диоксины – факторы риска развития рака молочной железы и врожденных морфогенетических вариантов развития [9].

Хроническое воздействие СОЗ и EDCs, включая диоксины, на протяжении десятилетий и малая мобильность населения Чапаевска позволяют наиболее тщательно исследовать влияние этих токсикантов на эндокринную и репродуктивную систему детей. Для проведения исследования была сформирована когорта из 516 семей и организовано ежегодное наблюдение за комплексом показателей здоровья детей на протяжении длительного времени с использованием стандартизованных методов обследования. Обследование детей включало применение методов биомониторинга СОЗ и EDCs в диагностических биосубстратах. В рамках сопутствующей программы биомониторинга был создан банк биообразцов (цельная кровь, сыворотка крови, сгустки крови – клеточные элементы крови, моча, грудное молоко). Наличие такого банка данных позволяет производить дополнительные исследования, оценивать влияние новых факторов риска на тот или иной показатель здоровья спустя длительное время после сбора образцов.

Были проанализированы предикторы накопления СОЗ и EDCs в сыворотке мальчиков 8-9 лет отдельно по диоксинам, фуранам и ПХБ [10], и отдельно по хлорор-

ганическими пестицидами, включая ГХЦГ и ГХБ [11]. Длительность грудного вскармливания, потребление местной пищи, проживание на территории вблизи завода (до 2 км), большой индекс массы тела являлись общими предикторами накопления, как пестицидов, так и диоксинов в 2003-2055 гг. Проживание более 3 лет в Чапаевске было связано с более высоким уровнем ГХЦГ в крови, а работа матерей на заводе, производившем пестициды, и местное садоводство были связаны с более высоким уровнем накопления диоксинов. У матерей мальчиков этой когорты (возраст 23-52 года) диоксины в крови накапливались также по мере увеличения продолжительности проживания вблизи завода, и их содержание увеличивалось с возрастом, продолжительностью местного садоводства и потреблением местной говядины [12]. Однако в крови матерей, кормивших грудью более длительное время, уровень диоксинов был меньше.

Мальчики, проживающие в городе, приглашались в исследовательский центр ежегодно в месяц их рождения. Все антропометрические измерения были произведены одним исследователем. Для проведения «батареи» антропометрических измерений использовалось одно и то же оборудование в течение всего периода наблюдения. Образцы цельной крови, сыворотки и сгустков собирались каждые два года, а образцы мочи – каждый год, для последующего гормонального, химического и генетического анализа. Каждые два года семьям предлагалось заполнить детальный частотный вопросник питания, разработанный НИИ питания РАМН и адаптированный для использования в данном исследовании. Когорта продолжает ежегодно наблюдаться в течение уже 11 лет. Отклик участия в исследовании на протяжении всего периода оставался высоким, 93% на 1-м последующем году наблюдения, 84% - на 4-м, 71% - на 8-м и 64% - на 9-м (17-18 лет). На момент марта 2014 г. зарегистрировано 4319 визитов в исследовательский центр. Накоплена информационная база о 23 антропометрических показателях, включая рост, вес, линейные размеры сегментов тела, диаметры, окружности, толщины подкожных складок и т.д., которые измерялись ежегодно. Дополнительно 30 антропометрических показателей измерялись каждые два года.

Проанализирована связь перипубертатного уровня диоксинов ($n=468$), хлорорганических пестицидов ($n=350$) и свинца ($n=486$) в 8-9 летнем возрасте с лонгитудинальными показателями роста, скорости роста и индекса массы тела (ИМТ) мальчиков до 12-13 лет. Для этого построены многофакторные регрессионные модели со смешанными эффектами для повторяющихся переменных (multivariate mixed-effects regression models for repeated measures). Использовались как абсолютные значения показателей, так и их Z-оценки, рассчитанные на основе ВОЗовских стандартов роста.

Мальчики 8-12 лет Чапаевска по сравнению со стандартами ВОЗ были несколько выше, но имели меньший ИМТ, хотя разница не была статистически достоверна. В однофакторных моделях проверялись взаимосвязи перинатальных и социально-экономических факторов. Такие факторы, как масса тела при рождении и более

высокий семейный доход были связаны с более высоким ИМТ, ростом и скоростью роста в 8-12 лет. Преждевременные роды (до 37 недель) были связаны с более высоким ростом мальчиков.

Многофакторный анализ, стандартизированный по выявленным конфаундерам, показал, что более высокий перипубертатный уровень как диоксинов, ПХБ [13], так и хлорорганических пестицидов, ГХБ и ГХЦГ [14], был достоверно связан с меньшим ИМТ мальчиков 8-13 лет. Уровень ПХБ в сыворотке мальчиков 8-9 лет был отрицательно связан с ростом и скоростью роста (среднее уменьшение Z-оценки роста – 0,41 см и скорости роста – 0,19 см/год) до 12 лет. Более высокий уровень метаболита ДДТ, п,п'-ДДЕ, в сыворотке также был связан с меньшим ростом. Такая же зависимость была выявлена и для свинца крови в 8-9 лет. Однако свинец не был взаимосвязан с ИМТ.

В этой когорте также была проанализирована связь перипубертатного уровня диоксинов (n=473) и свинца (n=481) в 8-9 летнем возрасте с лонгитудинальными показателями появления первых признаков полового развития, оцененных по Таннеровским стадиям развития гениталий и лобкового оволосения, а также по объему яичек у мальчиков до 12 лет. За начало полового развития принимались G2 и P2 (вторые стадии рассматриваемых признаков) и объем яичек более 3 мл. Было выявлено, что уровень как 2,3,7,8-ГХДД, так и общего диоксинового эквивалента (ДЭ) был связан с более поздним началом увеличения яичек [15]. Уровень свинца крови более 5 мкг/дл был связан с поздним началом полового созревания на 6-8 месяцев, оцененным и по увеличению яичек, и по стадии развития гениталий, и по лобковому оволосению [16].

Лонгитудинальное наблюдение данной когорты молодых мужчин продолжается, в настоящее время оцениваются время достижения финального роста, полного полового созревания и качество семени.

Необходимо отметить, что результаты исследований ложились в основу аргументации необходимости проведения практических мероприятий по уменьшению загрязнения территории города. В рамках федеральных и областных программ экологической реабилитации Чапаевск получал финансирование с 1997 г. Были проведены мероприятия по рекультивации почвы в районах проживания людей, однако территория завода, выпускавшего пестициды, до сих пор не была очищена. При сравнительном анализе содержание диоксинов в грудном молоке жительниц города Чапаевска снизилось в 3,8 раза за десять лет (1997 и 2007), однако продолжало оставаться высоким на территории, прилегающей к заводу [17]. Также снизилось содержание диоксинов в крови женщин Чапаевска на 30% за десятилетний период с 2000 по 2009 год [18].

ГЛАВА 4. EDCS ВОКРУГ НАС

Как подчеркивалось в предыдущей Главе, человек может одновременно подвергаться воздействию сотен веществ, нарушающих работу эндокринной системы. Различные организации подготовили списки наиболее опасных для человека веществ. Списки токсичных химических веществ, которые могут обладать способностью нарушать работу эндокринной системы, подготовлены, например, Американским агентством по охране окружающей среды (EPA) [19] и Министерством охраны окружающей среды Японии [20]. В список EPA входят 10 000 веществ, которые должны пройти скрининг на предмет их способности нарушать работу эндокринной системы. Среди них 6000 загрязнителей воды, 1000 пестицидов, 500 инертных ингредиентов (из перечня многотоннажных химических веществ) [4]. В список Министерства окружающей среды Японии, подготовленный в 1998 году, вошли 67 веществ, предположительно способных нарушать работу эндокринной системы. Хотя в этот список не были включены кадмий, свинец и ртуть, однако в ссылке к документу подчеркивается, что эти вещества также могут иметь свойства нарушать работу эндокринной системы.

Общественные организации, занимающиеся химической безопасностью, также вносят свой вклад в повышение информированности населения по EDCs. Так, база данных веществ, нарушающих работу эндокринной системы, подготовлена неправительственной организацией TEDX (The Endocrine Disruption Exchange, Inc.) [21]. Она включает 1000 химических веществ, потенциально способных влиять на работу эндокринной системы. Пока не ясно, как много научных доказательств достаточно для того, чтобы считать вещество способным наносить ущерб работе эндокринной системы. В список TEDX вошли те вещества, по которым была опубликована по крайней мере одна научная статья в рецензируемом журнале. Каждое вещество из этого списка сопровождается одной или несколькими цитатами, взятыми из опубликованных статей, в которых представлены результаты исследования воздействия вещества на эндокринную систему.

Шведская неправительственная организация ChemSec подготовила список из 626 веществ, вызывающих особую обеспокоенность в связи с их способностью вызывать онкологические заболевания, наносить ущерб ДНК или репродуктивной системе [22]. Список включает также токсичные вещества, способные длительное время сохраняться в окружающей среде, накапливаться в пищевых цепях и наносить существенный и зачастую непоправимый ущерб здоровью.

В феврале этого года такой крупный и популярный журнал, как Forbes, опубликовал статью, в которой перечисляются 11 веществ, нарушающих развитие мозга ребенка. Среди них свинец, метил ртуть, мышьяк, ПХБ, марганец, хлорпирифос и ДДТ, фторид, тетрахлорэтилен, бисфенол А, фталаты [23]. Большинство из этих веществ относится к EDCs.

Еще один список из 12 веществ, нарушающих работу эндокринной системы, опубликовала неправительственная организация США Environmental Working Group [24]. В списке многие уже перечисленные выше вещества, а также атразин, перхлорат, ингибиторы горения, перфторуглероды, фосфорорганические пестициды, гликольэфир.

В январе этого года Всемирная Организация Здравоохранения опубликовала список из 10 самых опасных веществ [25]. Среди них - признанные EDCs, а именно: диоксины, свинец, кадмий, ртуть, высоко опасные пестициды.

Ниже представлен список наиболее известных EDCs, подготовленный на основе выступления профессора Блумберга, Университет штата Калифорния, США [26].

Гербициды:

2,4,-Д; 2,4,5, - Т; атахлор; атразин; линурон; метрибузин; нитрофен; трифлуралин.

Инсектициды:

алдикарб; бета ГХЦГ; линдан (гамма ГХЦГ); карбарил; хлордан; хлордекон; дибромхлорпропан (ДВСП); дикофол; диэлдрин; ДДТ и метаболиты; эндосульфат; гептахлор; мелатион; метомил; метоксихлор; оксихлордан; паратион; синтетические пиретроиды; транснахлор; токсафены.

Фунгициды:

беномил; этилен тиомочевины; фенаримол; гексахлорбензол; манкозеп; манеб; метирам; трибултин; винклозолин; зинеб.

Промышленные химические вещества (побочные продукты):

бисфенол А; поликарбонаты; бутилгидроксианизол; кадмий; хлорированные и бромированные дифенилы; диоксины; фураны; свинец; марганец; ртуть; нонилфенол; октилфенол; полибромированные дифенилэферы; пентахлорфенол; перхлорат; перфтороктановая кислота; фталаты; стирен.

Большинство из веществ обладают доказанным эффектом агонистов эстрогеновых рецепторов (бисфенол А, атразин, хлордан, ГХБ, линдан, ДДТ, эндосульфат, синтетические пиретроиды, кадмий). Как антагонисты андрогеновых рецепторов выступают линурон, винклозолин, а фталаты способны ингибировать синтез тестостерона.

EDCs широко применяются при изготовлении товаров, которыми мы пользуемся ежедневно. Ниже приведены наиболее широко используемые EDCs и опасные химические вещества в предметах личной гигиены – шампунях, дезодорантах, духах, косметике, в игрушках, текстиле, пищевых контейнерах и строительных материалах [26].

Шампуни (среднее число используемых химических веществ – 15):
лаурилсульфат натрия (Sodium Lauryl Sulphate); тетранатрий (Tetrasodium);
пропилен гликоль (Propylene glycol).

Спрей для волос (среднее число используемых химических веществ – 11):
октиноксат (Octinoxate); изофталаты (Isophthalates).

Тени для глаз (среднее число используемых химических веществ – 11):
полиэтилен терефталат (Polyethylene terephthalate).

Румяна (среднее число используемых химических веществ – 16), лосьон для тела (среднее число используемых химических веществ – 32), крема для загара (22): *этил-, метил- и пропилпарабены.*

Губная помада (среднее число используемых химических веществ – 33) и основа под макияж (среднее число используемых химических веществ – 24):
полиметилметакрилат (Polymethyl methacrylate).

Дезодорант (среднее число используемых химических веществ – 15):
изопропилмиристам (Isopropyl myristate).

Духи (среднее число используемых химических веществ – 250):
бензальдегид (Benzaldehyde).

Игрушки:
свинец; кадмий; ртуть; фталаты; сурьма.

Текстиль:
фталаты; сурьма; перфторированные химические вещества.

Пластиковые пищевые контейнеры:
сурьма; фталаты; бисфенол А.

Строительные материалы и мебель:
бромированные ингибиторы горения; гексабромциклододекан.

Ниже представлена более подробная информация о некоторых веществах, нарушающих работу эндокринной системы.

Фталаты

Фталаты – это эфиры фталевой кислоты, которые широко используются в промышленности. Эти вещества входят в состав увлажняющих и смягчающих кремов и лосьонов, дезодорантов, духов, лаков для ногтей и многих других товаров, включая изделия из ПВХ. Именно фталаты придают товарам из ПВХ мягкость и

эластичность, однако, попадание фталатов в организм человека может вызывать поражения печени и почек, снижение защитных свойств организма, бесплодие, рак. Действие фталатов на организм человека очень похоже на действие женских половых гормонов - эстрогенов. У мужских организмов они могут вызывать атрофию яичек и угнетать образование сперматозоидов. У животных фталаты вызывают серьезные поражения печени и почек, а иногда даже рак этих органов и некоторые виды лейкозов. Испытания, проведенные на животных, показали, что фталаты влияют на репродуктивную функцию особей мужского пола, уменьшая количество сперматозоидов, приводя к бесплодию и изменениям в половых органах [27]. Фталаты присутствуют в игрушках, а дети любят брать игрушки в рот, и поэтому ситуация с фталатами опасна еще и тем, что в новорожденном и детском возрасте, когда организм человека впервые встречается с товарами, содержащими фталаты, отсутствуют предпосылки для эффективной борьбы с токсикантами. Кроме того, фталаты способны накапливаться в организме.

Опасные свойства фталатов привели к тому, что в 2004 году Европейский Союз запретил применение дибутилфталата (DBP) при производстве косметических средств и игрушек. Затем запрет распространился на диэтилгексафталат (DEHP), и бутиленбензилфталат (BBP), классифицированные как токсичные вещества. Диизононилфталат (DINP), диизодецилфталат (DIDP) и диноктилфталат (DNOP) также больше не будут использоваться при производстве игрушек [28]. С 2015 года Европейский Союз планирует принятие закона о полном запрете на использование фталатов в большей части изделий из пластмасс, не только в игрушках.

В США с 2009 года действует запрет на использование DEHP, DBP и BBP в концентрациях выше 0,1% в игрушках и средствах ухода за детьми. Использование трех других видов фталатов (DINP, DIDP и DNOP) временно ограничено до получения результатов исследований [29]. Под игрушками понимаются товары, с которыми играют дети в возрасте до 12 лет. Под средствами ухода за детьми подразумеваются различные средства, предназначенные для ухода за детьми до 3 лет. Ограничения на использование DINP, DIDP и DNOP распространяются только на те части товаров, которые могут войти в непосредственный контакт с ребенком [30], то есть на те части игрушек, которые ребенок может взять в рот.

Однако, как выяснилось, перечисленные выше фталаты заменяют на другие, не прошедшие тестирования их воздействия на человека. Исследователи Университета Джорджа Вашингтона утверждают, что фталаты DiNP и DiBP, которыми заменяют указанные выше вещества, также могут негативно воздействовать на эндокринную систему человека [31].

Использование DiNP в игрушках, напольных покрытиях и ПВХ возросло за последние годы на 150%. В то же время в Калифорнии DiNP был включен в список веществ, приводящих к раковым заболеваниям, и производители обязаны исполь-

зывать предупредительную маркировку на товарах, содержащих данное вещество.

Очевидно, что замена одних токсичных веществ на другие не приводит к увеличению безопасности товара. Покупатель имеет право знать о том, какие токсичные вещества входят в состав потребительских товаров, что помогает сделать правильный выбор. К сожалению, многочисленные лазейки, которыми пользуются производители, чтобы скрыть истинное содержание товаров, не дает возможность покупателям обезопасить себя от воздействия токсичных веществ. Так, например, на этикетках косметических средств в основном написано – ароматизирующее вещество (fragrance), что скрывает за собой истинный химический состав, информацию о котором производитель раскрывать не желает.

В России использование фталатов не запрещено, лишь указана предельно допустимая концентрация, и это дает возможность производителям добавлять фталаты в состав продукции, предназначенной на экспорт в Россию [32] и другие страны Восточной Европы, Кавказа и Центральной Азии (ВЕКЦА).

Советы по выбору товаров

1. Избегайте товаров, на этикетках которых увидите такие ингредиенты, как ВВР (бутилфенилфталат), ДВР (дибутилфталат), ДЕНР (диэтилгексилфталат), ДЕР (диэтилфталат), ДНР (ди-н-гексилфталат), ДИДР (диизоцедилфталат) [33].
2. Старайтесь не покупать детям товары и игрушки из ПВХ. Особое внимание здесь стоит обратить на игрушки, попадающие в горячую воду, на полимерные глины и другие материалы для творчества, предполагающие запекание в духовке, на пустышки и прорезыватели, которые требуют стерилизации или кипячения. Ведь при повышении температуры миграция фталатов из материала значительно усиливается [32].

Бисфенол А

2,2-бис(4-гидроксифенил)пропан, известный также как бисфенол А (БФА), широко применяется в качестве мономера при производстве полимеров, таких как поликарбонатные и эпоксидные пластики и клеевые композиции. Эти полимерные материалы используются для производства широчайшего круга изделий: детских игрушек, пластиковых контейнеров, внутренних покрытий металлических банок для продуктов и напитков, материалов для зубных пломб, компакт-дисков, деталей для автомобилей и др. Производство БФА в 2008 году оценивалось на уровне 4,7 млн. т. [34].

По данным Центра по контролю заболеваний США (CDC, USA), БФА в настоящее время обнаруживается в моче у 93% населения [35]. Основным путем проникновения БФА в организм человека является потребление пищевых продуктов. Загрязнение продуктов происходит за счет миграции БФА из материалов упаков-

ки и внутренних покрытий консервных банок, пластиковых бутылок. Несмотря на то, что время полувыведения БФА из организма человека составляет всего несколько часов [35], БФА относят к веществам, нарушающим работу эндокринной системы человека.

Воздействие БФА на человеческий организм схоже с действием эстрогена. Показано, что БФА также блокирует синтез тестостерона и действие тироидных гормонов, увеличивает вероятность возникновения некоторых видов рака, таких как рак предстательной железы и рак груди (как у женщин, так и у мужчин), вызывает отклонения развития у детей [36]. Так называемое «толерантное» суточное потребление (TDI), установленное Европейской комиссией, и безопасный уровень воздействия (RfD), установленный Американским агентством по охране окружающей среды, составляет 0,05 мг БФА/кг массы тела/день [37], [38]. БФА разрешен Европейским Союзом для применения в пластике, имеющих контакт с пищевыми продуктами, с условием, что миграция БФА в продукты не превышает значения 0,6 мг/кг продуктов [39]. В России для содержания БФА в воде установлен ПДК, равный 0,01 мг/л [40]. Соответствующего норматива для продуктов питания и детских товаров, не существует.

С момента подтверждения эстрогеноподобного действия БФА на организм человека в 1993 году [41] в мире проведено большое количество исследований содержания БФА в продуктах питания и биологических образцах человека, накоплен большой объем данных [37], [38]. В развивающихся странах и странах с переходной экономикой подобных исследований до последнего времени не проводилось.

В 2011 году в рамках Международного проекта по выполнению СПМРХ силами неправительственных организаций-членов IPEN впервые было проведено исследование содержания БФА в продуктах питания в России [42]. БФА был обнаружен в большинстве проб подвергнутых анализу (81%). Наибольшие концентрации БФА наблюдаются в продуктах, упакованных в металлические консервные банки. В таблице 1 представлены основные результаты исследования.

Результаты определения бисфенола А в продуктах питания

Консервированные продукты	Тип упаковки	Город	Бисфенол А, нг/г
Детское фруктовое пюре №1	Стеклянная банка	Самара	0,7
Детское фруктовое пюре №2	Стеклянная банка	Чапаевск	1,4
Детское овощно-мясное пюре	Стеклянная банка	Москва	1,3
Детское мясное пюре №1	Металлическая консервная банка	Самара	24,0
Детское мясное пюре №2	Металлическая консервная банка	Самара	21,5
Детское мясное пюре №3	Металлическая консервная банка	Москва	35,2
Консервированные томаты	Металлическая консервная банка	Самара	42,9
Консервированное мясо	Металлическая консервная банка	Чапаевск	19,4

Абсолютно все значения концентраций БФА, найденные в российских продуктах питания, соответствуют уровням БФА, известным из литературных данных для каждого вида продуктов. Это дает авторам основание воспользоваться существующими оценками текущего уровня поступления БФА в организм человека. В таблице 2 приведена оценка поступления БФА в организм человека при использовании различных методов расчета [43].

Оценка поступления бисфенола А в организм человека при использовании различных методов расчета

Страна	Среднее значение, мкг/кг м.т./день	Максимальное значение, мкг/кг м.т./день
<i>Оценка поступления, основанная на определении БФА в пищевых продуктах</i>		
Бельгия	0,015	0,086
Новая Зеландия	0,008	0,29
Корея	0,03	
Испания	0,018	0,078
Япония	0,008	
<i>Оценка поступления, основанная на определении БФА в моче</i>		
США	0,047	0,274
Япония (мужчины)	0,028-0,049	0,037-0,064
Япония (женщины)	0,034-0,059	0,043-0,075
Германия	0,03	0,233

В таблице 3 представлено оценочное поступление БФА в организм четырех возрастных групп [44]. Оценочные уровни поступления БФА в организм человека значительно ниже (зачастую более чем в 100 раз) безопасных уровней потребления, установленных в Европе или США, равных 0,05 мг БФА/кг массы тела/день. Наиболее высокие значения уровней поступления БФА наблюдаются для младенцев в возрасте до шести месяцев, вскармливаемых молочными смесями из поликарбонатных бутылочек. Суточное потребление БФА может достигать ~10% от безопасного уровня.

Несмотря на столь невысокие значения суточного поступления БФА, многие исследователи высказывают мнение, что способность выводить БФА из организма у новорожденных значительно ниже, чем у взрослых [45], что приводит к накоплению высоких уровней БФА у только что появившихся на свет младенцев. Потенциально возможные токсические эффекты могут оказывать более значительное воздействие на растущий организм.

**Оценочное суточное поступление бисфенола А в организм четырех
возрастных групп**

Возраст	Источник поступления	Оценочное дневное потребление, мкг/кг м.т./день	
		Среднее значение	95-й перцентиль
Младенцы, 0-6 мес	Только грудное вскармливание	0,3	1,3
	Молочные смеси в ПК бутылках (порошковые-жидкие)	2,0-2,4	2,7-4,5
	Молочные смеси не в ПК бутылках (порошковые-жидкие)	0,01-0,5	0,1-1,9
Младенцы, 6-36 мес	Грудное вскармливание- твердая пища	0,1	0,3-0,6
	Молочные смеси в ПК бутылках + твердая пища (в лучшем случае – в худшем случае)	0,5-0,6	1,6-3,0
	Только молочные смеси без ПК бутылок + твердая пища (в лучшем случае – в худшем случае)	0,01-0,1	0,1-1,5
Дети старше 3-х лет	Фрукты, десерты, овощи, мясо, супы, морепродукты, газированные напитки (в лучшем случае – в худшем случае)	0,2-0,7	0,5-1,9
Взрослые	Фрукты, зерна, десерты, овощи, мясо, супы, морепродукты, чай, кофе, газированные и алкогольные напитки (в лучшем случае – в худшем случае)	0,4-1,4	1,0-4,2

Помимо уже упоминавшихся воздействий на репродуктивную систему и вызываемые БФА нарушения развития, особую обеспокоенность вызывают возможные последствия воздействия малых доз, а также биохимические изменения в головном мозге и повышение риска развития злокачественных опухолей в зрелом возрасте [46]. Таким образом, новорожденные рассматриваются как наиболее уязвимая часть населения. В этой связи все больше стран вводят запрет на использование и продажу БФА-содержащих детских бутылочек. В России запрета бисфенола А на данный момент нет.

Свинец

Свинец - токсичный металл, который может присутствовать в воздухе, почве и воде. Это хорошо известное нейротоксичное вещество, для которого не существует безопасного уровня экспозиции [47]. Вредные последствия экспозиции по свинцу в детском возрасте имеют необратимый характер и сохраняются в под-

ростковом возрасте и у взрослых [48]. Свинец воздействует на сенсорику, моторику, когнитивную функцию и на поведение детей, включая нарушение способности к обучению; дефицит внимания; расстройства координации, визуально-пространственной ориентации и речи, а также анемию [48].

В течение долго время считалось, что предметом беспокойства является уровень свинца выше 10 мкг/дл. Такой уровень воздействие свинца снижает, например, способность ребенка к обучению и приводит к снижению коэффициента умственного развития.

Однако результаты последних исследований показали, что уровни свинца в крови ниже 10 мкг/дл тоже негативно сказываются на росте, интеллектуальном и физическом развитии детей. Так, исследование воздействия свинца на физическое и половое развитие среди когорты 489 мальчиков, проведенное в России, показало взаимосвязь уровня свинца в крови выше 5 мкг/дл с более поздним началом полового развития (увеличение яичек, развитие гениталий и лобковое оволосение по Таннеру), как в поперечном срезе [49], так и проспективном наблюдении когорты в течение 5 лет [16]. Подобные исследования привели к тому, что в 2012 г. Центр по контролю заболеваний в США понизил порог для определения относительно безопасной свинцовой экспозиции у детей с 10 до 5 мкг/дл крови и особо подчеркнул необходимость "... предотвращения экспозиции по свинцу, а не проведения ответных мер после такой экспозиции" [50].

В последнее время в ряде стран удалось снизить воздействие свинца на здоровье в результате прекращения его использования в бензине [50]. Однако еще один источник попадания свинца в организм человека – свинцовые краски, продолжает оказывать негативное воздействие на здоровье. Хотя воздействие свинца может представлять опасность и для взрослых, экспозиция по свинцу поражает детей в гораздо более низких дозах, а последствия для здоровья ребенка обычно являются необратимыми и могут проявляться в течение всей последующей жизни [51]. Чем младше ребенок, тем более опасным может оказаться воздействие свинца, а дети, не получающие достаточного питания, всасывают свинец более интенсивно [51]. Наиболее уязвимым для свинца, как и для любого тяжелого металла, является плод, а беременная женщина может передавать накопившийся в ее организме свинец своему развивающемуся ребенку. Свинец также передается с грудным молоком в случае его присутствия в организме кормящей матери.

При попадании свинца в организм ребенка с пищей, при вдыхании пыли, содержащей свинец, или через плацентарный барьер, он потенциально может поражать ряд биологических систем и обменных процессов. Основными объектами воздействия является центральная нервная система и головной мозг, но свинец может также поражать кровеносную систему, почки и кости.

В то время как в большинстве промышленно развитых стран, начиная с 1970-х - 1980-х годов, уже были приняты законы или подзаконные акты, которыми контролируется содержание свинца в бытовых красках, развивающиеся страны существенно отстают в этом направлении.

Начиная с 2007 г. связанные с сетью IPEN неправительственные организации собирали образцы бытовых красок, которые продавались на рынках 30 развивающихся стран и стран с переходной экономикой. В каждой из этих стран, в отсутствие действующих национальных законов или подзаконных актов, регулирующих содержание свинца в красках, большинство продаваемых масляных красок для внутреннего применения содержали более 600 ppm (частей свинца на миллион, ч/млн). Во многих красках содержание свинца превышало 10 000 ppm, так что практически во всех развитых странах они были бы запрещены. И практически во всех случаях потребитель был лишен возможности узнать, в каких из продаваемых масляных бытовых красок присутствовал свинец, а в каких нет [52].

Ртуть

Ртуть - хорошо известное нейротоксичное вещество, поражающее почки и многие системы организма человека, включая нервную, сердечно-сосудистую, дыхательную, пищеварительную, кроветворную, иммунную и репродуктивную [53]. Развивающаяся нервная система особенно чувствительна к воздействию ртути, которое может привести к снижению коэффициента интеллекта (IQ), изменению мышечного тонуса, нарушению моторики, внимания и визуально-пространственной ориентации [54]. Ртуть и метилртуть также обладают свойствами EDCs.

Среди других тяжелых металлов, как и экотоксикантов вообще, ртуть наиболее изучена, прежде всего, в отношении ее циркуляции в пищевых цепях. Очевидно, что любые дозы ртути, которые кажутся безопасными для взрослого организма, могут повреждать мозг плода. Генотоксические эффекты ртути и ее соединений изучались достаточно интенсивно. В опытах *in vitro* была выявлена индукция аномальных митозов и хромосомные поломки в клетках при обработке их метилртутью, при этом эффект от метилртути превышал действие классического мутагенного агента - колхицина в тысячу и более раз. Важно отметить, что у японских детей, с врожденным отравлением метилртутью была выявлена необычно высокая частота уродств. Кроме того, у людей, потреблявших в пищу рыбу, загрязненную ртутью, шведскими учеными было обнаружено достоверное повышение хромосомных аберраций в лимфоцитах периферической крови.

Характерным примером заболевания, вызванного ртутной интоксикацией, может служить «болезнь Минамата» [55]. Первые случаи этого заболевания, выражавшегося в нарушениях зрения, слуха, осязания, неврологических расстройствах, были отмечены среди рыбаков на юге Японии, на берегах бухты Минамата, еще в

1956 г. У новорожденных детей были зарегистрированы и врожденные пороки развития.

Пары и неорганические соединения ртути вызывают контактный дерматит. При вдыхании ртутные пары поглощаются и накапливаются в мозге и почках. В организме человека задерживаются примерно 80 % вдыхаемых паров ртути. В желудочно-кишечном тракте происходит практически полное всасывание метилртути. Есть сведения, что многие формы ртути способны проникать в организм человека через кожу. У беременных женщин ртуть преодолевает плацентарный барьер, поражая плод. Метилртуть попадает и в грудное молоко, накапливаясь до опасных уровней в крови детей.

Хроническое отравление ртутью приводит к нарушению деятельности нервной системы и характеризуется наличием астеновегетативного синдрома с отчетливым ртутным тремором (дрожанием рук, языка, век, даже ног и всего тела) неустойчивым пульсом, тахикардией, возбужденным состоянием, психическими нарушениями, гингивитом. Развиваются апатия, эмоциональная неустойчивость (ртутная неврастения), головные боли, головокружения, бессонница, возникает состояние повышенной психической возбудимости (ртутный эретизм), нарушается память.

Вдыхание паров ртути при сильном воздействии сопровождается симптомами острого бронхита, бронхиолита и пневмонии. Наблюдаются изменения в крови и повышенное выделение ртути с мочой. Многие симптомы отравления парами ртути исчезают при прекращении воздействия и принятии соответствующих мер, но трудно достичь полного устранения психических нарушений. Чрезвычайно острое отравление ртутью вызывает разрушение легких.

Очень токсичны органические производные ртути. Важнейшие признаки отравления ими - тяжелое поражение центральной нервной системы, атаксия (расстройство согласованности в сокращении различных групп мышц), нарушение зрения, парестезия (ощущения онемения, покалывания, ползания мурашек и т. п.), дизартрия (расстройство речи), нарушение слуха, боль в конечностях - установлены и подробно описаны после широко известных отравлений метилртутью в Японии и Ираке. Эти явления практически необратимы и требуют чрезвычайно длительного лечения с целью хотя бы их снижения. Высокая токсичность метилртути (даже при поступлении в организм малых ее количеств в течение длительного периода времени) обусловлена ее липидорастворимостью, что позволяет ей легче проходить через биологические мембраны, проникать в головной мозг, спинной мозг, в периферические нервы, а также пересекать плацентарный барьер и накапливаться в плоде. Метилртуть полностью разрушает нервные клетки центральной нервной системы.

Анализ последствий отравления ртутью в Японии и Ираке показал, что у матерей, перенесших отравление ртутью в легкой форме, рождались дети с тяжелым церебральным параличом. Таким образом, внутриутробный период представляет стадию жизненного цикла, очень чувствительную к воздействию ртути. Сейчас установлено, что наряду с общетоксическим действием (отравлениями) ртуть и ее соединения вызывают гонадотоксический (воздействие на половые железы), эмбриотоксический (воздействие на зародыш), тератогенный (пороки развития) и мутагенный (возникновение наследственных изменений) эффекты. Есть сведения о возможной канцерогенности неорганической ртути. Ртуть относится к токсичным элементам первой группы опасности и четкое представление о ее распределении в разных средах способствует объективной оценке экологического состояния.

По проведенным НПО-членами IPEN исследованиям, ртуть обнаружена в детских игрушках, косметике [56], в рыбе и волосах людей [57]. Отметим, что в совместном проекте IPEN и Grid-Arendal «Токсичные металлы в товарах для детей. Обзор рынка стран Восточной Европы, Кавказа и Центральной Азии», в котором участвовали 6 стран региона, подчеркивается, что содержание ртути в некоторых товарах превысило ПДК более чем в 170 раз. Особую тревогу вызывает то, что товаром, содержащим наибольшее количество ртути (371 мг/кг), была купленная в Беларуси губная помада для девочек, наносимая непосредственно на губы. Другими товарами с высоким содержанием ртути были: мягкая игрушка (Казахстан), игрушечный кухонный гарнитур (Армения), цветные пластиковые лягушки (Россия) и игрушечные машинки (Россия) [58].

Широкий резонанс вызвали результаты глобального проекта, выполненного совместно IPEN и научно-исследовательским институтом BRI в 14 странах. В задачу проекта входила оценка содержания ртути в рыбе и волосах людей, живущих вблизи горячих точек загрязнения ртутью. В России, например, образцы отбирались вблизи предприятия хлорно-щелочного производства «Каустик». В 97% отобранных проб рыбы и в 67% проб волос зафиксировано содержание ртути, превышавшее ПДК [59].

Кадмий

В атмосферу кадмий может попадать при сжигании изделий из пластмассы, куда его добавляют в составе красителей (доля использования кадмия в красках составляет 8%). В организме кадмий может легко взаимодействовать с другими металлами, особенно с кальцием и цинком, что влияет на выраженность его воздействий. Кадмий способен замещать кальций в кальмодулине, нарушая тем самым физиологические процессы регуляции поглощения кальция [55]. Он способен ингибировать ионный транспорт и индуцировать синтез металлотioneина. Даже незначительная недостаточность железа резко усиливает аккумуляцию кадмия.

Эпидемиологические данные указывают на чрезвычайную опасность кадмия для человека. В связи с тем, что этот элемент весьма медленно выводится из человеческого организма (0,1 % в сутки), отравление кадмием может принимать хроническую форму. Его симптомы — поражение почек, нервной системы, легких, нарушение функций половых органов, боли в костях скелета. Весьма демонстративен пример с болезнью «итай-итай». Это заболевание было впервые отмечено в Японии в 40-х гг. XX столетия и характеризовалось сильными болями, деформацией скелета, переломами костей, повреждением почек. Спустя 15—30 лет более 150 человек погибли от хронического отравления кадмием.

Кадмий известен как металл с высокой токсичностью даже при воздействии в низких дозах. Он поступает в организм через легкие и желудочно-кишечный тракт. Основная часть кадмия поступает в организм с пищевыми продуктами. Содержание кадмия в различных пищевых продуктах колеблется от 0,001 до 1,3 мкг/кг. Особенно много кадмия содержится в печени, морепродуктах. Растительные продукты в целом содержат кадмия больше, чем мясные. Большинство солей кадмия имеет плохую всасываемость. Поэтому через желудочно-кишечный тракт в организм попадает от 5 % до 8 % кадмия, содержащегося в пищевом рационе. Время прохождения кадмия по желудочно-кишечному тракту весьма продолжительно, вероятно, вследствие его захвата клетками слизистой оболочки. Однако, характер питания и такие заболевания, как железодефицитная анемия, могут усиливать поступление металла в организм. Среднее суточное поступление кадмия с продовольствием и водой в большинстве незагрязненных областей оценивают в 10-40 мкг. При проживании на загрязненных территориях ежедневное поступление кадмия в организм с продуктами питания может составлять сотни мкг [60], [61]. Следует также учитывать, что Международное агентство по изучению рака (IARC) относит кадмий к веществам 1-го класса опасности и определяет его как канцероген для человека [60].

Было показано, что такие органы, как яички и плацента, чувствительны к токсичным эффектам кадмия. Во время экспериментов на животных воздействие большей дозы кадмия вызывало тяжелое тестикулярное кровоизлияние с отеком и увеличивало уровень внутриутробной смертности и плацентарного некроза. Воздействие низкой дозы кадмия затрагивает синтез стероидов в мужских и женских половых органах. В 1998 Министерство Окружающей среды Японии причислило кадмий к химическим веществам, подозреваемым в способности нарушать работу эндокринной системы. Недавно было показано, что кадмий обладает потенциальными эстрогенными и андрогенными свойствами в естественных и в лабораторных условиях, имея сродство к эстрогенным и андрогенным рецепторам. Однако предстоит еще продолжать изучение точных механизмов, объясняющих воздействие кадмия как вещества, нарушающего работу эндокринной системы [62]. В своем обзоре Takiguchi M, Yoshihara S, 2006 обсуждают присутствующие на сегодняшний день доказательства эффектов воздействия кадмия на эндокринную систему [62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уже много десятилетий известно, что вещества, нарушающие работу эндокринной системы, наносят серьезный вред здоровью человека и окружающей среде. До сравнительно недавнего времени правительства стран не применяли должных мер контроля, необходимых для сведения к минимуму вредного воздействия EDCs. Однако с появлением Стокгольмской конвенции о стойких органических загрязнителях, Роттердамской конвенции о предварительно обоснованном согласии в отношении особо опасных веществ и пестицидов в международной торговле и Стратегического подхода к международному регулированию химических веществ, можно надеяться, что ситуация начнет постепенно меняться.

Растущая обеспокоенность общественности и расширение научных представлений о вреде, который наносят EDCs, присутствующие в различных товарах, заставили многие правительства приступить к реальным действиям для сокращения использования этих веществ, для снижения их попадания в окружающую среду и организм человека. Принятие резолюций по EDCs на региональных заседаниях СПМРХВ в Африке, Латинской Америке и Юго-Восточной Азии наглядно показывает решение 142 правительств приступить к конкретным действиям по контролю производства и использования EDCs. Такие шаги правительств облегчают работу неправительственных организаций в этой области, более того, делают ее особенно актуальной. Хотя аналогичная резолюция не была принята на региональном совещании по СПМРХВ стран Центральной и Восточной Европы, однако многие ее положения вошли в итоговый документ встречи, что подтверждает важность подобной работы в регионе.

Одобрение конкретных шагов в области решения проблем, связанных с EDCs, создает новые возможности (равно как и новые обязанности) для НПО и других организаций гражданского общества, чья миссия связана со здравоохранением или охраной окружающей среды. Неправительственные организации уже играют огромную роль в повышении информированности об опасности веществ, нарушающих работу эндокринной системы, об источниках их поступления в организм, о том, как они воздействуют на наиболее уязвимые группы населения, о том, как снизить это воздействие, как избежать покупки товаров, содержащих эти вещества. НПО проводят большую работу по адаптации научной информации, упрощению ее восприятия различными группами людей. Это необходимая работа, которая делает научные исследования более понятными широкому кругу граждан и, соответственно, еще более значимыми. Очевидно, что позиция информированной общественности существенно повлияет на то, как правительства решат поступить в отношении конкретных веществ, нарушающих работу эндокринной системы, при их внедрении в производство и использовании.

Неправительственные организации реализуют многочисленные проекты, доказывающие присутствие EDCs в потребительских товарах, возможность замены EDCs безопасными альтернативами, важность внедрения нехимических альтернатив, в том числе в сельском хозяйстве. В своей работе НПО придерживаются ключевых прин-

ципов устойчивого развития, включая принцип предосторожности и предотвращения, принцип «нет данных – нет выхода вещества на рынок», «загрязнитель платит», «право знать». НПО активно выступают за необходимость раскрытия полной информации о составе товара и требуют от правительств принятия неотложных мер, которые позволят обязать промышленность предоставлять такую информацию не только правительствам, но и потребителям.

По мнению НПО, странам не следует поддерживать производителей, выпускающих и продающих товары, особенно товары для детей, с токсичными компонентами, включая вещества, нарушающие работу эндокринной системы. Достижение к 2020 г. ситуации, когда в детских товарах не будет токсичных веществ и, в первую очередь, EDCs - это четкая и вполне достижимая цель для стран. Компании могут производить безопасные детские товары, которые не содержат EDCs. Если доступны свободные от токсичных веществ альтернативы, то потребителям нет необходимости покупать товары, содержащие токсичные химические вещества, нарушающие работу эндокринной системы.

НПО убеждены, что правительства развивающихся стран и стран с переходной экономикой следует усилить надзор за содержанием EDCs в товарах. Им следует ужесточить регулирование содержания токсичных веществ в потребительских товарах, в первую очередь, в товарах для детей, что позволит защитить национальные рынки от наплыва продукции, забракованной в странах с более прогрессивным законодательством и стандартами. НПО подчеркивают необходимость проведения регулярного широкомасштабного тестирования потребительских товаров, в первую очередь товаров для детей, на рынках, в магазинах, включая интернет-магазины. Покупатели должны быть уверены в том, что государство гарантирует безопасность продукции в соответствии с существующим законодательством и установленными стандартами.

Правительства обязаны информировать потребителей о принимаемых мерах, обеспечивающих безопасность потребительских товаров, в первую очередь товаров для детей. Потребители должны внимательно изучать маркировку продукции и стараться определить их химическую безопасность перед покупкой. Отправляя компаниям запросы относительно экологической политики и требуя информацию о безопасности продукции, потребители могут помочь компаниям перейти к постепенному сокращению и, в конечном итоге, к полному отказу от применения токсичных химических веществ, включая EDCs, в материалах для изготовления продукции и в технологических процессах. Именно потребители должны стать движущей силой, которая приведет к производству безопасной «чистой» продукции.

В силу глобального характера производства, использования и торговли EDCs и товарами, их содержащими, существенно важную роль играет глобальное движение НПО и других организаций гражданского общества, действующих совместно для разрешения этой проблемы. IPEN, «Ассоциация медицинских работников г. Чапаевска» и «Эко-Согласие» намерены и в дальнейшем развивать это движение и укреплять потенциал НПО, работающих в области решения проблем, связанных с EDCs.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

EDCs – endocrine disrupting chemicals
 IPEN – Международная сеть по ликвидации стойких органических загрязнителей
 2,3,7,8-ТХДД – 2,3,7,8-тетрахлордибензодиоксин
 БФА – бисфенол А
 ВЕКЦА – страны Восточной Европы, Кавказа и Центральной Азии
 ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
 ГХБ – гексахлорбензол
 ГХЦГ – гексахлорциклогексан
 ДДТ - дихлордифенилтрихлорметилметан
 ДЭ - диоксиновый эквивалент
 ИМТ – индекс массы тела
 МКРХВ - Международная конференция по регулированию химических веществ
 НПО – неправительственные организации
 ПВХ – поливинилхлорид
 ПХБ – полихлорированные бифенилы
 ПХФ – пентахлорфенол
 СОЗ – стойкие органические загрязнители
 СПМРХВ - стратегический подход к международному регулированию химических веществ
 ХОП - хлорорганические пестициды
 ЮНЕП – программа ООН по окружающей среде

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] "Определения EDCs," 2014. [Online]. Available: <http://pops-edc.ru/opredeleniya-edcs>.
- [2] "Endocrine Disruptor Research. Q&A," 2014. [Online]. Available: <http://www.epa.gov/research/endocrinedisruption/faq.htm#2>.
- [3] "Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. WHO/PCS/EDC/02.2. Chapter 1," 2014. [Online]. Available: <http://www.who.int/ipcs/publications/en/ch1.pdf>.
- [4] "Endocrine Disruptors. Современное состояние проблемы," 2014. [Online]. Available: <http://www.rpohv.ru/sec/?nick=20130523>.
- [5] "Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. WHO/PCS/EDC/02.2," 2014. [Online]. Available: http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/.
- [6] "Nomination for consideration at the fourth session of the International Conference on Chemicals Management (ICCM4)," 2014. [Online]. Available: http://www.saicm.org/index.php?option=com_content&view=article&id=458&Itemid=

mid=687.

- [7] Bergman Å, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT, eds, WHO (World Health Organization)/UNEP (United Nations Environment Programme) The State-of-the-Science of Endocrine Disrupting Chemicals, Geneva: UNEP/WHO, 2012.
- [8] Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Lee DH, Shioda T, Soto AM, vom Saal FS, Welshons WV, Zoeller RT, Myers JP, "Hormones and endocrine-disrupting chemicals: Low- dose effects and nonmonotonic dose responses," *Endocrine Reviews*, vol. 33(3), pp. 378-455, 2012.
- [9] Ревич Б.А., Сергеев О.В., Шелепчиков А.А., «Инновационные эколого-эпидемиологические технологии оценки влияния диоксинов на здоровье детей,» *Экология человека*, т. 8, pp. 42-49, 2012.
- [10] Burns, J.S., P.L. Williams, O. Sergeyev, S. Korrnick, M.M. Lee, B. Revich, L. Altshul, D.G. Patterson Jr., W.E. Turner, L.L. Needham, I. Saharov, and R. Hauser, "Predictors of serum dioxins and PCBs among peripubertal Russian boys," *Environmental Health Perspectives*, vol. 117 (10), pp. 1593-1599, 2009.
- [11] Lam, T., P. L. Williams, J. S. Burns, O. Sergeyev, S. A. Korrnick, M. M. Lee, L. S. Birnbaum, B. Revich, L. M. Altshul, D. G. Patterson, W. E. Turner, and R. Hauser, "Predictors of Serum Chlorinated Pesticide Concentrations among Prepubertal Russian Boys," *Environ Health Perspect*, Vols. 121 (11-12), pp. 1372-1377, 2013.
- [12] Humblet, O., P.L. Williams, S.A. Korrnick, O. Sergeyev, C. Emond, L.S. Birnbaum, J.S. Burns, L. Altshul, D.G. Patterson Jr., W.E. Turner, M.M. Lee, B. Revich, and R. Hauser, "Predictors of serum dioxin, furan, and PCB concentrations among women from Chapaevsk, Russia," *Environmental Science and Technology*, vol. 44 (14), pp. 5633-5640, 2010.
- [13] Burns, J.S., P.L. Williams, O. Sergeyev, S. Korrnick, M.M. Lee, B. Revich, L. Altshul, J.T. Del Prato, O. Humblet, D.G. Patterson Jr., W.E. Turner, L.L. Needham, M. Starovoytov, and R. Hauser, "Serum dioxins and polychlorinated biphenyls are associated with growth among Russian boys," *Pediatrics*, vol. 127 (1), pp. e59 -e68, 2011.
- [14] Burns, J.S., P.L. Williams, O.S. Sergeyev, S.A. Korrnick, M.M. Lee, B. Revich, L. Altshul, J.T. del Prato, O. Humblet, D.G. Patterson Jr., W.E. Turner, M. Starovoytov, and R. Hauser, "Serum concentrations of organochlorine pesticides and growth among Russian boys," *Environmental Health Perspectives*, vol. 120 (2), pp. 303-308, 2012.
- [15] Korrnick, S.A., M.M. Lee, P.L. Williams, O. Sergeyev, J.S. Burns, D.G. Patterson Jr., W.E. Turner, L.L. Needham, L. Altshul, B. Revich, and R. Hauser, "Dioxin exposure and age of pubertal onset among Russian boys," *Environmental Health Perspectives*, vol. 119 (9), pp. 1339-1344, 2011.
- [16] Williams, P.L., O. Sergeyev, M.M. Lee, S.A. Korrnick, J.S. Burns, O. Humblet, J. DelPrato, B. Revich, and R. Hauser, "Blood lead levels and delayed onset of puberty in a longitudinal study of Russian boys," *Pediatrics*, vol. 125 (5), pp.

- e1088-e1096, 2010.
- [17] Sergeyev, O., A. Shelepchikov, T. Denisova, B. Revich, I. Saharov, Y. Sotskov, E. Brodsky, S. Teplova, N. Sarayeva, and V. Zeilert, "POPs in human milk in Chapaevsk, Russia, five years following cessation of chemical manufacturing and decade of remediation program, pilot study," *Organohalogen Compounds*, vol. 70, pp. 1946-1949, 2008.
- [18] Humblet, O., O. Sergeyev, L. Altshul, S.A. Korrick, P.L. Williams, C. Emond, L.S. Birnbaum, J.S. Burns, M.M. Lee, B. Revich, A. Shelepchikov, D. Feshin, and R. Hauser, "Temporal trends in serum concentrations of polychlorinated dioxins, furans, and PCBs among adult women living in Chapaevsk, Russia: A longitudinal study from 2000 to 2009," *Environmental Health*, vol. 10 (1), p. 62, 2011.
- [19] "Endocrine Disruptor Screening Program (EDSP)," 2014. [Online]. Available: <http://www.epa.gov/endo/>.
- [20] "Chemicals Suspected of Having Endocrine Disrupting Effects," 2014. [Online]. Available: <http://www.env.go.jp/en/chemi/ed/speed98/sp98t3.html>.
- [21] "TEDX List of Potential Endocrine Disruptors," 2014. [Online]. Available: <http://endocrinedisruption.org/endocrine-disruption/tedx-list-of-potential-endocrine-disruptors/chemicalsearch?action=search&sall=1>.
- [22] "626 Substances of Very High Concern," 2014. [Online]. Available: <http://www.chemsec.org/what-we-do/sin-list>.
- [23] "11 Toxic Chemicals Affecting Brain Development In Children," 2014. [Online]. Available: <http://www.forbes.com/sites/alicegwalton/2014/02/15/11-toxic-chemicals-affecting-brain-development-in-children/>.
- [24] "Dirty Dozen List of Endocrine Disruptors," 2014. [Online]. Available: <http://www.ewg.org/research/dirty-dozen-list-endocrine-disruptors>.
- [25] "Десять самых опасных химических веществ," 2014. [Online]. Available: http://www.who.int/ipcs/assessment/public_health/chemicals_phc/ru/.
- [26] "Audio-visual recording of the October 2013 Green Chemistry Webinar, presentation Prof Blumberg Bruce "Transgenerational Inheritance of Prenatal Obesogen Exposure"," 2014. [Online]. Available: <https://www.youtube.com/watch?v=unTOLE9yn-k>.
- [27] "Токсичные химические вещества в детских игрушках, часть 2," 2014. [Online]. Available: <http://www.dzhussy.ru/page/page22.html>.
- [28] "Пластиковые игрушки Европы станут безопаснее," 2014. [Online]. Available: <http://www.greenpeace.org/russia/ru/news/2010/September/168558/>.
- [29] "Phthalates. Toys," [Online]. Available: <http://phthalates.americanchemistry.com/Industry/Toys>. [Accessed 2014].
- [30] "Phthalates," [Online]. Available: <http://www.cpsc.gov/phthalates>. [Accessed 2014].
- [31] "Exposure to some banned chemicals decreases," [Online]. Available: http://www.freep.com/usatoday/article/4512191?utm_content=buffer0b5d9&utm_

- medium=social&utm_source=twitter.com&utm_campaign=buffer. [Accessed 2014].
- [32] "Пластмасса," [Online]. Available: <http://toyinbox.ru/99-bezopasnost-plastikovyykh-igrushek>. [Accessed 2014].
- [33] "Состав косметики: как читать этикетку?," [Online]. Available: <http://beauty.passion.ru/parfyumeriya-i-kosmetika/ukhazhivayushchaya-kosmetika/costav-kosmetiki-kak-chitat-etiketku.htm?page=0,3>. [Accessed 2014].
- [34] Jiao, F.R.& Sun, X.J.& Pang, Z.T., "Production and market analysis of Bisphenol A," *Chem Ind*, Vols. vol. 26, 9, pp. 21-33, 2008.
- [35] 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," *Environ Health Perspect*, vol. 116(1), pp. 39-44, 2008.
- [36] Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV, "Human exposure to bisphenol A (BPA)," *Reprod Toxicol*, vol. 24(2), pp. 139-77, 2007.
- [37] "Integrated Risk Information System (IRIS), Bisphenol A (CASRN 80-05-7)," [Online]. Available: <http://www.epa.gov/iris/subst/0356.htm>. [Accessed 2014].
- [38] "Toxicokinetics of Bisphenol A. Scientific Opinion of the Panel on Food additives, Flavourings, Processing aids and Materials in Contact with Food (AFC). Question number EFSAQ-2008-382," 2008. [Online]. Available: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/759.htm>. [Accessed 2014].
- [39] "Commission Directive 2002/72/EC of 6 August 2002 relating to plastic materials and articles intended to come into contact with foodstuffs (Text with EEA relevance)," [Online]. Available: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1399974165741&uri=CELEX:02002L0072-20091109>. [Accessed 2014].
- [40] Москва: Минздрав России, 2003.
- [41] Krishnan AV, Stathis P, Permuth SF, Tokes L, Feldman D., "Bisphenol-A: an estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving," *Endocrinology*, vol. 132(6), p. 2279–2286, 1993.
- [42] "Survey of Bisphenol A in Russian foods," IPEN. Toxics-free future, 2010. [Online]. Available: <http://www.ipen.org/project-reports/survey-bisphenol-russian-foods>.
- [43] Geens T, Apelbaum TZ, Goeyens L, Neels H, Covaci A., "Intake of bisphenol A from canned beverages and foods on the Belgian market," *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, vol. 27 (11), p. 1627–1637, 2010.
- [44] "Joint FAO/WHO Expert Meeting to Review Toxicological and Health Aspects of Bisphenol A. Summary report," Ottawa, 2010.
- [45] "Study predicts BPA in babies 11 times higher than adults," 2009. [Online]. Available: <http://www.environmentalhealthnews.org/ehs/newscience/BPA-11-times-higher-in-babies#edginton2006a>. [Accessed 2014].
- [46] "Commission Directive 2011/8/EU of 28 January 2011 amending Directive

- 2002/72/EC as regards the restriction of use of Bisphenol A in plastic infant feeding bottles".
- [47] "Centers for Disease Control and Prevention. Preventing Lead Poisoning in Young Children," Atlanta, 2005.
- [48] U.S. EPA. Air Quality Criteria for Lead. Final report, Washington, DC, 2006.
- [49] Hauser, R., O. Sergeev, S. Korrick, M.M. Lee, B. Revich, E. Gitin, J.S. Burns, and P.L. Williams, "Association of blood lead levels with onset of puberty in Russian boys," *Environmental Health Perspectives*, vol. 116 (7), pp. 976-80, 2008.
- [50] "CDC Response to Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention Recommendations in "Low Level Lead Exposure Harms Children: A Renewed Call for Primary Prevention," Atlanta, 2012.
- [51] "World Health Organization, Childhood Lead Poisoning," Geneva, 2010.
- [52] "IPEN Research," [Online]. Available: <http://www.ipen.org/site/ipen-research>. [Accessed 2014].
- [53] "Guidance for Identifying Populations at Risk from Mercury Exposure," Geneva, 2008.
- [54] Landrigan PJ, Schecter CB, Lipton JM, Fahs MC, Schwartz J, "Environmental pollutants and disease in American children: estimates of morbidity, mortality, and costs for lead poisoning, asthma, cancer, and developmental disabilities," *Environ Health Perspect*, vol. 110 (7), p. 721–728, 2002.
- [55] "Игрушки без токсичных веществ - гарантия безопасности здоровья детей," Москва, 2009.
- [56] "Toxics in Products Results Summary," [Online]. Available: <http://www.ipen.org/site/toxics-products-results-summary>. [Accessed 2014].
- [57] "Mercury in Fish and Human Hair," [Online]. Available: <http://www.ipen.org/projects/mercury-fish-and-human-hair>. [Accessed 2014].
- [58] "Eastern Europe, Caucuses and Central Asia Test Results," [Online]. Available: <http://www.ipen.org/monitoring/xrf-results-eecca>. [Accessed 2014].
- [59] "Global Mercury Hotspots," [Online]. Available: <http://ipen.org/documents/global-mercury-hotspots>. [Accessed 2014].
- [60] "IPCS (International Programme on Chemical Safety) Cadmium–Environmental Health Criteria 134," Geneva, 1992.
- [61] С. А. Куценко, Основы токсикологии, СПб: Фолиант, 2004, p. 716.
- [62] Takiguchi M, Yoshihara S, "New aspects of cadmium as endocrine disruptor," *Environ Sci*, vol. 13(2), pp. 107-16, 2006.