



УДК 504.75

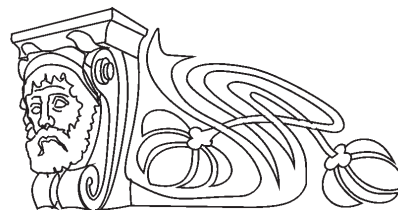
ИЗУЧЕНИЕ ЗАВИСИМОСТИ ПОКАЗАТЕЛЯ РОСТА ДЕТЕЙ ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ МОНОФТАЛАТОВ В МОЧЕ

Н. В. Зайцева^{1,3}, Т. С. Уланова^{1,2},
Т. Д. Карнажицкая¹, Е. О. Заверненкова¹

¹Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Пермь
E-mail: tdkarn@fcrisk.ru

²Пермский национальный исследовательский политехнический университет

³Пермский государственный национальный исследовательский университет



Представлены результаты исследований по определению метаболитов фталатов в моче детей дошкольного и младшего школьного возрастов методом ВЭЖХ/МС, изучена зависимость показателя роста детей от концентрации метаболитов фталатов в моче. Обнаружено присутствие метаболитов фталатов (монометилфталата, монобутилфталата, моноэтилгексилфталата) в моче детей в диапазоне концентраций 0,0004–0,012 мг/дм³. Анализ зависимостей «концентрация метаболитов фталатов в моче – показатель роста» выявил статистически значимую обратно пропорциональную зависимость показателя роста мальчиков 7 лет от концентрации монометилфталата в моче ($R^2=0,38$; $p<0,05$).

Ключевые слова: фталаты, монофталаты, высокоэффективная жидкостная хроматография/масс-спектрометрия, показатель роста.

Study of Correlation between Growth Rate of Children and Monophtalate Concentrations in Urine

N. V. Zaitseva, T. S. Ulanova,
T. D. Karnazhitskaya, E. O. Zavernenkova

The study presents the results of determining of phthalate metabolites in urine of pre-school and primary school children by HPLC/MS. The correlation between growth rate of children and the concentration of phthalate metabolites in their urine was examined. The detected range of phthalate metabolite concentrations (*mono-methyl phthalate, mono-butyl phthalate, mono-ethylhexyl phthalate*) in urine of children was 0.0004–0.012 mg/dm³. The analysis of dependencies «urinary concentrations of phthalate metabolites and children growth rate» has revealed statistically significant inversely proportional dependence of the growth rate of the 7 years old boys on the urinary concentration of mono-methyl phthalate ($R^2=0.38$; $p<0.05$).

Key words: phthalates, mono-phthalates, HPLC/MS, growth rate.

DOI: 10.18500/1816-9775-2017-17-1-62-66

Введение

Фталаты – сложные эфиры ортофталевой кислоты, применяются в качестве пластификаторов при производстве полимерных материалов промышленного, бытового, пищевого и медицинского назначения. Кроме пластификации полимеров фталаты используются в строительной индустрии, в изготовлении деталей для ав-

томобилей, упаковочных материалов, предметов повседневного использования, детских игрушек, в качестве репеллентов, в косметике, парфюмерии и т.д. [1]. Воздействие фталатов на человека в бытовых условиях происходит при вдыхании паров и аэрозоля, присутствующих в воздухе, с приемом пищи и питьевой воды, в меньшей степени через кожу [2, 3].

Первые данные о содержании метаболитов фталатов – монофталатов в биологических средах человека представлены в исследованиях, проведенных в США и Германии в 2000–2003 годах. Показано, что население в целом подвержено воздействию фталатов. В последние годы во многих странах мира проводится интенсивное изучение содержания монофталатов в организме человека и их влияния на биологические показатели [4–9].

При поступлении в организм фталаты распределяются по органам и тканям с преимущественным накоплением в печени. На первом этапе фталаты гидролизуются до соответствующих моноэфиров, которые циркулируют в организме более продолжительное время. Главный путь элиминации фталатов из организма – выделение с мочой в форме метаболитов. Выведение из организма происходит в короткие сроки, вместе с тем, отмечается слабо выраженный эффект накопления [10].

В условиях длительного поступления микроколичеств фталатов в организм они способны накапливаться и вызывать хронические заболевания [1]. В условиях хронического действия фталаты негативно влияют на печень, почки, проявляют репродуктивную токсичность [11, 12]. У отдельных фталатов выявлены мутагенный и эмбриотоксический эффекты [13, 14]. Фталаты относятся к эндокринным дизрапторам, нарушающим гормональный метаболизм у человека. Установлены достоверные зависимости между содержанием моноэфиров фталатов в грудном молоке, основном источнике питания для младенцев, и уровнями репродуктивных гормонов



у мальчиков в возрасте до 3 месяцев [15, 16]. Фталаты обладают антиандрогенным свойством. При изучении показателей роста в период полового созревания у мальчиков в зависимости от концентрации метаболитов фталатов в биологических средах обнаружен повышенный уровень содержания монофталатов в моче детей с низким ростом и задержкой полового развития [17].

Цель настоящих исследований – изучение потенциальной зависимости физического развития (показателя роста) детей дошкольного и младшего школьного возрастов от концентрации метаболитов фталатов в моче.

Материалы и методы исследования

Всего обследовано 87 детей, в том числе 49 мальчиков в возрасте 5–10 лет и 38 девочек в возрасте 5–11 лет, посещающих дошкольные и школьные образовательные учреждения. Обследуемые дети распределены по возрастным группам от 5 до 11 лет.

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

Скрининговые исследования содержания монофталатов в биологических средах детей (моча) – монометилфталата (ММФ), монобутилфталата (МБФ), моноэтилгексилфталата (МЭГФ) и монобензилфталата (МБзФ) выпол-

няли на жидкостном хроматографе Agilent 1200 (США) в сочетании с квадрупольным масс-спектрометрическим детектором LC/MS (QQQ) 6460 Agilent Technologies (США) с использованием электроспрея для ионизации. В ходе анализа свежееотобранные образцы центрифугировали, проводили реакцию деглюкуронизации для перевода монофталатов в свободное состояние, извлекали анализируемые соединения из мочи методом твердофазной экстракции и анализировали в оптимальных условиях работы жидкостного хроматографа. Степень экстракции с применением картриджей Oasis HLB составляла для ММФ 100%, МБФ – 96, МЭГФ – 100, МБзФ – 82%. Диапазон измеряемых концентраций монофталатов в моче 0,0003–0,15 мг/дм³, точность определения отдельных фталатов 25–28%.

Оценку физического развития детей по показателю роста осуществляли на основании центильных таблиц с учетом возраста и пола детей [18].

Зависимость между содержанием монофталатов в моче и ростом детей исследовали методом линейного регрессионного анализа. Качество полученных моделей оценивали с использованием коэффициента детерминации (R^2). Значимость связей оценивали по критерию Стьюдента t при $p \leq 0,05$ [19].

Результаты и их обсуждение

В табл. 1 представлены среднегрупповые значения концентраций монофталатов в моче детей ($M \pm m$). Анализ четырех метаболитов фталатов в моче детей показал присутствие трех из них. Монометилфталат в моче девочек обнаружен у 38% в диапазоне концентраций 0,0012–0,012 мг/дм³, монобутилфталат – у 15% обследованных в диапазоне концентраций 0,0013–0,0075 мг/дм³, моноэтилгексилфталат в моче обнаружен в единичном случае с концентрацией 0,00092 мг/дм³.

Таблица 1

Среднегрупповые концентрации монофталатов в моче детей, мг/дм³
(анализ методом ВЭЖХ/МС, 2015 г.)

Определяемое соединение	Концентрация монофталатов в моче, мг/дм ³	
	Девочки ($n=38$)	Мальчики ($n=49$)
	$M \pm m$	
Монометилфталат	0,0015±0,0009	0,0014±0,0007
Монобутилфталат	0,00074±0,0003	0,00106±0,0006
Монобензилфталат	0,0	0,0
Моноэтилгексилфталат	0,00002±0,00001	0,00006±0,00003
Сумма монофталатов	0,00206±0,00038	0,00252±0,00032



Сумма фталатов в моче девочек определена в 56% проб от общего количества обследованных девочек в пределах 0,0009–0,012 мг/дм³. У мальчиков монометилфталат обнаружен в 39% проб в диапазоне концентраций 0,0004–0,008 мг/дм³, монобутилфталат – у 32% обследованных в диапазоне концентраций 0,0007–0,0104 мг/дм³, моноэтилгексилфталат в моче обнаружен у 9% с концентрациями в пределах 0,0007–0,00088 мг/дм³. Сумма фталатов в моче мальчиков определена в 65% проб в пределах 0,0004–0,0109 мг/дм³. В целом в количественном и процентном отношении более высокая нагрузка установлена в биологических средах (моча) мальчиков.

В табл. 2 представлены среднегрупповые значения измерения роста детей ($M \pm m$) и

нормативные показатели роста по возрастным группам. Рост девочек в группе 6 лет составил 107–127 см, 7 лет – 117–132 см, 9 лет – 131–141 см. Во всех группах девочек отмечается превышение верхней границы физиологической нормы роста. У мальчиков рост в группе 5 лет соответствовал диапазону 103–115 см, 6 лет – 113–133 см, 7 лет – 120–136 см, 8 лет – 124–137 см, 9 лет – 128–148 см, 10 лет – 133–149 см. Во всех группах мальчиков отмечаются более высокие показатели роста по сравнению с нижней и верхней границами нормативных данных. Среднегрупповые значения показателя роста мальчиков и девочек во всех обследованных группах находятся в пределах возрастной нормы.

Таблица 2

Данные физического развития детей (показатель роста, см) ($n=87$), 2015 г.

Возрастная группа, лет	Рост, см			
	Девочки ($n=38$)		Мальчики ($n=49$)	
	Норма	$M \pm m$	Норма	$M \pm m$
5	–	–	101,7–114,5	111,0 \pm 5,75
6	108,0–120,8	118,4 \pm 5,49	108–121,4	124,0 \pm 7,71
7	113,6–123,7	122,75 \pm 4,95	113,8–127,9	127,7 \pm 3,14
8	–	–	118,8–134,3	132,7 \pm 3,26
9	124,4–140,6	136,33 \pm 2,54	124,6–140,3	137,25 \pm 5,32
10	–	–	129,2–146,2	140,4 \pm 4,88

Исследование зависимости показателя роста от содержания монофталатов в моче позволило получить статистически значимую модель зависи-

мости «концентрация монофталата в моче – рост ребенка» для мальчиков группы 7 лет при доверительной вероятности 0,95 (табл. 3, рисунок).

Таблица 3

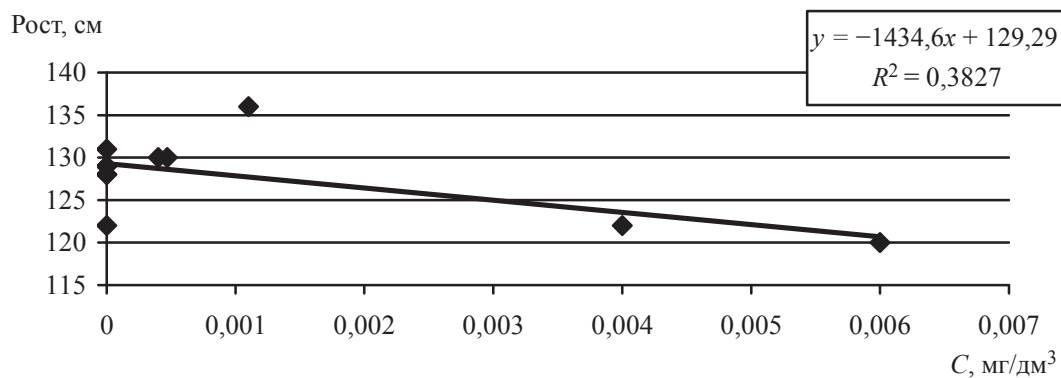
Уравнения зависимости роста детей от концентрации монофталатов в моче, 2015 г.

Зависимость	Возрастная группа, лет	$y = ax + b$	R^2	P
Мальчики				
ММФ / рост	7	$y = -1434,6x + 129,29$	0,3827	<0,05
ММФ / рост	9	$y = -2333,6x + 138,85$	0,4126	>0,05
МБФ / рост	8	$y = -1353,2x + 134,63$	0,3834	>0,05
Девочки				
ММФ / рост	7	$y = -859,81x + 124,81$	0,3583	>0,05

Зависимость отображает снижение показателя роста с повышением концентрации монометилфталата в моче мальчиков одной возрастной группы. Полученные данные для мальчиков 7 лет подтверждают проведенные ранее исследования о связи между содержанием

монофталатов в моче и конституциональной задержкой роста у мальчиков [17].

Таким образом, анализ 4 метаболитов фталатов в биопробах детей (моча) показал присутствие монометилфталата, монобутилфталата и моноэтилгексилфталата в диапазоне



Аппроксимация зависимости «концентрация монометилфталата в моче (C, мг/дм³) – показатель роста (см)» (мальчики, 7 лет)

концентраций 0,0004–0,012 мг/дм³. Измеренные параметры роста детей по среднегрупповым значениям роста мальчиков и девочек во всех обследованных группах находятся в пределах возрастной нормы. Вместе с тем исследование зависимости развития детей (показателя роста) от концентрации метаболитов фталатов в моче выявило тенденцию снижения роста детей дошкольного и младшего школьного возрастов с повышением уровня содержания монофталатов в моче.

Выводы

1. В результате скрининговых исследований монофталатов в моче детей, посещающих дошкольные и школьные образовательные учреждения, установлено присутствие монометилфталата в 38–39% проб, монобутилфталата в 15–32% проб, моноэтилгексилфталата в 4–9% проб в диапазоне концентраций 0,0004–0,012 мг/дм³, 0,0007–0,0104 мг/дм³ и 0,0007–0,0009 мг/дм³ соответственно. В сумме монофталаты в моче определены у 56% девочек и 65% мальчиков.

2. Установлена зависимость снижения роста мальчиков 7 лет с увеличением концентрации монометилфталата в моче ($R^2 = 0,38$; $p < 0,05$).

3. Полученная статистически значимая зависимость «концентрация метаболита фталата в моче – физическое развитие ребенка (показатель роста)», демонстрирующая снижение роста детей с повышением уровней содержания монофталатов в моче, может быть использована в качестве доказательства отрицательного воздействия отдельных фталатов на здоровье детского населения.

Список литературы

1. Майстренко В. Н., Клюев Н. А. Эколого-аналитический мониторинг стойких органических загрязнителей. М., 2004. 323 с.
2. Toxicological Profile for Di(2-ethylhexyl) Phthalate : U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. N.Y., 1993. P. 291.
3. Toxicological Profile for DiethylPhthalate : U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. N.Y., 1993. P. 125.
4. Уланова Т. С., Карнажицкая Т. Д., Заверненкова Е. О. Оценка аэрогенного воздействия фталатов на легочную функцию детей дошкольного и младшего школьного возраста // Анализ риска здоровью. 2016. Вып. 1 (13). С. 50–56.
5. Blount B. C., Silva M. J., Caudill S. P., Needham L. L., Pirkle J. L., Sampson E. J., Lucier G. W., Jackson R. J., Brock J. W. Levels of seven urinary phthalate metabolites in a human reference population // Environ. Health Persp. 2000. Vol. 108. P. 979–982.
6. Centers for Disease Control and Prevention, Department of Health And Human Services, USA. Second National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. National Center for Environmental Health, NCEH Pub. 2003. № 02-0716. URL: <http://www.cdc.gov/exposurereport/2nd/pdf/secondner.pdf>
7. Frederiksen H., Aksglaede L., Sorensen K., Skakkebaek N., Juul A., Andersson A. Urinary excretion of phthalate metabolites in 129 healthy Danish children and adolescents: Estimation of daily phthalate intake // J. Environ. Res. 2011. Vol. 111. P. 656–663.
8. Guo Y., Wu Q., Kannan K. Phthalate metabolites in urine from China and implications for human exposures // J. Environ. Intern. 2011. P. 893–898.
9. Koch H., Rossbach B., Dexler H., Angerer J. Internal exposure of the general population to DEHP and other phthalates – determination of secondary and primary



- phthalate monoester metabolites in urine // *Environ. Res.* 2003. Vol. 93. P. 117–185.
10. *Kluwe W.* Overview of Phthalate Ester Pharmacokinetics in Mammalian Species // *Environ. Health Persp.* 1982. Vol. 45. P. 3–10.
 11. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Di(2-ethylhexyl) phthalat (DEHP) // H. Greim (Hrsg.): *Gesundheitsschadliche Arbeitsstoffe – Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten.* Ergänzungslieferung, Wiley-VCH, 2002. Vol. 35.
 12. *Tickner J., Schettler T., Guidotti T., McCally M., Rossi M.* Health risks posed by use of di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) in PVC medical devices: A critical review // *Amer. J. Ind. Med.* 2001. Vol. 39. P. 100–111.
 13. *Loweckamp-Swan T., Davis B.* Mechanisms of Phthalate ester toxicity in the female reproductive system // *Environ. Res.* 2003. Vol. 111. P. 139–145.
 14. *Siddiqui A., Srivastava S.* Effect of di(2-ethylhexyl) phthalate administration on rat sperm count and sperm metabolic enzymes // *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 1992. Vol. 48. P. 115–119.
 15. *Main K., Mortensen G., Kaleva M., Boisen K., Damgaard I., Chellakooty M., Schmidt I., Suomi A., Virtanen H., Petersen D., Andersson A., Toppari J., Skakkebaek N.* Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age // *Environ. Health Perspect.* 2006. Vol. 114. P. 270–276.
 16. *Miodovnik S., Canfield R.* Prenatal phthalate exposure is associated with childhood behavior and executive functioning // *Environ. Health Persp.* 2010. Vol. 118. P. 565–571.
 17. *Changming Xie, Yan Zhao, Lianlian Gao, Jiao Chen, Depei Cai, Yunhui Zhang.* Elevated phthalates exposure in children with constitutional delay of growth and puberty // *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2015. Vol. 407. P. 67–73.
 18. *Егорова А. И., Гачегов М. А., Аверьянова Н. И., Щербакова Л. И., Грузинцева О. Е.* Оценка физического развития детей в практике участкового педиатра : учеб. пособие для студ. педиатр. фак., субординаторов и интернов, Пермь. 1994. 35 с.
 19. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика: М. : Практика, 1999. 459 с.

Образец для цитирования:

Зайцева Н. В., Уланова Т. С., Карнажицкая Т. Д., Заверненкова Е. О. Изучение зависимости показателя роста детей от концентрации монофталатов в моче // *Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология.* 2017. Т. 17, вып. 1. С. 62–66. DOI: 10.18500/1816-9775-2017-17-1-62-66.

Cite this article as:

Zaitseva N. V., Ulanova T. S., Karnazhitskaya T. D., Zaverenkov E. O. Study of Correlation Between Growth Rate of Children and Monophthalate Concentrations in Urine. *Izv. Saratov Univ. (N. S.), Ser. Chemistry. Biology. Ecology,* 2017, vol. 17, iss. 1, pp. 62–66 (in Russian). DOI: 10.18500/1816-9775-2017-17-1-62-66.