

Определение бис-(2-этилгексил)фталата в пищевой продукции общего назначения и для питания детей раннего возраста

Т.С. Уланова¹, Т.Д. Карнажицкая¹, А.С. Зорина¹✉

¹Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Пермь, Россия, e-mail: zorina@fcrisk.ru

Поступила в редакцию: 08.04.2021; после доработки: 30.04.2021 г. принята в печать: 03.05.2021

Аннотация – Представлены результаты анализа бис-(2-этилгексил)фталата в продуктах общего назначения (соковой продукции, молоке) и пищевых продуктах для детского питания (сухих молочных и безмолочных кашах, сухих адаптированных молочных смесях и напитках). Исследования содержания бис-(2-этилгексил)фталата в пищевой продукции проводились методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодно-матричным и масс-спектрометрическим детекторами. В результате исследований обнаружено присутствие бис-(2-этилгексил)фталата в 70% проб в продуктах общего назначения в диапазоне 0,01 – 5,84 мг/дм³ и в 60% проб в продуктах для питания детей раннего возраста в диапазоне концентраций 0,23 – 8,74 мг/кг. Показано, что в продуктах для питания детей раннего возраста бис-(2-этилгексил)фталат обнаруживается в наибольших концентрациях, хотя встречается реже, чем в пробах продуктов общего назначения. Кроме бис-(2-этилгексил)фталата во всех пробах были обнаружены также другие фталаты. Полученные результаты подтверждают необходимость мониторинга содержания не только бис-(2-этилгексил)фталата, но и других фталатов в продуктах питания разных категорий, а также необходимость установления гигиенических нормативов содержания фталатов в пищевой продукции.

Ключевые слова: продукты питания, детское питание, ДЭГФ, жидкостная хроматография.

Indication and identification of hazardous substances

Determination of bis-(2-ethylhexyl) phthalate in general purpose food products and food products for nutrition of infant

Tatiana S. Ulanova¹, Tatiana D. Karnazhitskaia¹, Anastasia S. Zorina¹✉

¹FBSI “Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies” Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Perm, Russia, e-mail: zorina@fcrisk.ru

Received: April 8, 2021; after revision: April 30, 2021; accepted: May 3, 2021

Abstract – In this study, the results of the bis-(2-ethylhexyl) phthalate analysis in general purpose food products (juices, milk) and infant food (dry milk and dairy-free porridges, dry infant formula and milk drinks) are presented. Studies of the content of bis-(2-ethylhexyl) phthalate in food products were carried out by the method of high-performance liquid chromatography with diode-matrix and mass-spectrometric detectors. As a result of the studies, the presence of bis-(2-ethylhexyl) phthalate was detected in 70% of samples in general purpose food products in the range of 0,01–5,84 mg/dm³ and in 60% of samples in infant food in the concentration range of 0.23–8.74 mg/kg. It has been shown that bis-(2-ethylhexyl) phthalate is found in the highest concentrations in infant food, although it is less common than in samples of general purpose food products. In addition to bis-(2-ethylhexyl) phthalate, other phthalates were also found in all samples. Thus, the results obtained confirm the urgent need to monitor the content of not only bis-(2-ethylhexyl) phthalate, but also other phthalates in food products of various categories as well as the need to establish hygienic standards for the content of phthalates in food products.

Keywords: food, infant food, DEHP, liquid chromatography.

ВВЕДЕНИЕ

Бис-(2-этилгексил)фталат или ди(2-этилгексил)фталат (ДЭГФ) – это диэфир 1,2-бензолдикарбоновой кислоты (ортофталевой кислоты), который является стойким органическим загрязнителем среды обитания человека. ДЭГФ – наиболее распространенный в окружающей среде представитель группы фталатов, который ограничен (в концентрации выше 0,1%) в ряде европейских стран к применению в детских игрушках и товарах для детей, упаковке лекарственных препаратов, медицинских устройствах, материалах и изделиях, предназначенных для контакта с пищевыми продуктами. В производстве полимерных материалов ДЭГФ постепенно заменяется на диизононилфталат и диизодецилфталат, безопасность которых недостаточно изучена и их применение находится под вопросом [1, 2, 3]. ДЭГФ используется в качестве пластифицирующей добавки в пластмассовые изделия для придания им гибкости и долговечности. В связи с этим ДЭГФ обнаруживается в изделиях различного назначения: в медицинских изделиях, средствах личной гигиены и косметических средствах, полиграфических красках, игрушках, строительных материалах, упаковочном материале для пищевых продуктов [4, 5, 6]. ДЭГФ не связан ковалентно с полимерной матрицей пластика и может мигрировать в окружающую среду в зависимости от изменений pH, температуры и других физических свойств среды [4, 5, 7]. Являясь жирорастворимым веществом, ДЭГФ хорошо мигрирует из упаковочного материала в жиросодержащие продукты, например, в молоко и молочные продукты, масла и жиры различного происхождения, мясные и рыбные продукты и т.п. [1, 8–11].

Исследование токсических свойств ДЭГФ показало, что соединение является эндокринным дизраптором, нарушает секрецию гормонов эндокринными железами, приводит к нарушению обмена веществ, вызывает аллергические реакции, заболевания печени, почек, легких и репродуктивных органов [12–22]. При пренатальном воздействии негативно сказывается на психическом, моторном и поведенческом развитии детей [19]. Международное

агентство по изучению рака (IARC) оценивает ди(2-этилгексил)фталат как «возможный канцероген человека» (Группа 2B) [12].

Основным источником воздействия фталатов на человека являются пищевые продукты и питьевая вода, упакованные в пластиковую тару [6, 7, 23]. Согласно литературным данным ДЭГФ, наряду с дибутилфталатом, является приоритетным загрязнителем продуктов питания [24, 25]. Примерно 98% от общего потребления ДЭГФ у взрослого населения поступает пероральным путем [7, 25, 26]. Актуальным является вопрос изучения содержания фталатов в пищевой продукции для детского питания, в том числе в молоке, кашах и адаптированных смесях [1].

Наиболее вероятным путем поступления ДЭГФ в розничные продукты питания является его присутствие в различных материалах, контактирующих с пищевыми продуктами на всех этапах производственного процесса (во время обработки, хранения, транспортировки и приготовления), а также в пищевом сырье [5, 6, 24, 27]. Ряд авторов считают, что загрязнение фталатами продуктов питания больше связано с загрязнением на этапах производства, чем с миграцией из упаковки [1, 2].

Для оценки риска воздействия бис-(2-этилгексил)фталата на состояние здоровья и принятия регулирующих мер необходимо контролировать содержание данного соединения в продуктах питания.

Практически все исследователи отмечают, что анализ фталатов затруднен в связи с их повсеместным присутствием. Фталаты обнаружены в воздухе лабораторий, не оснащенных системой фильтрации приточного воздуха, присутствуют в материалах, оборудовании, реактивах, органических растворителях и т.д. [1]. В связи с этим при проведении анализа фталатов, в том числе ДЭГФ, особое внимание следует уделять устранению факторов, влияющих на вторичное загрязнение исследуемых образцов. Следует также проводить анализ холостых проб одновременно с образцами пищевой продукции для учета содержания фталатов, содержащихся в реактивах, на стенках лабораторной посуды и мигрирующих в пробу из контактирующих материалов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Анализ ДЭГФ в присутствии ряда фталатов (C_1 – C_9) в пищевой продукции общего назначения (соковой продукции) и для питания детей раннего возраста (молочных и безмолочных кашах, адаптированных смесях и молочных напитках) проводили на жидкостном хроматографе Agilent 1200 с МС-детектором с тройным квадрупом LC/MS 6460 (Agilent Technologies, США). Ионизацию осуществляли электростатическим распылением (ESI) в режиме положительной полярности. Работа хроматографа с масс-спектрометрическим детектором и обработка данных осуществлялись на базе программы MassHunter Workstation Software.

Анализ ДЭГФ при совместном присутствии с другими фталатами (C_1 – C_8) в молоке проводили на жидкостном хроматографе Agilent 1200 с диодно-матричным детектором (ДМД) при длине волны 198 нм. Программное

обеспечение работы хроматографа с ДМД – ChemStations (Agilent Technologies, США).

Хроматографическое разделение ДЭГФ в присутствии других фталатов в образцах соковой продукции и молока проводили в обращено-фазном варианте ВЭЖХ на колонке Poroshell 120 EC C₁₈ длиной 100 мм и внутренним диаметром 2,1 мм, размер частиц 2,7 мкм в режиме градиентного элюирования смесью ацетонитрила и воды и увеличением скорости элюирования, начиная с 40-й минуты, с 0,1 мл/мин до 0,15 мл/мин. Температура термостата колонки при анализе соковой продукции 25°C, анализе молока – 40°C.

Хроматографическое разделение ДЭГФ при совместном присутствии с другими распространенными фталатами в молочных и безмолочных кашах, адаптированных смесях и молочных напитках проводили в обращено-фазном варианте ВЭЖХ на колонке Eclipse XDB-C18 длиной 100 мм и внутренним диаметром 2,1 мм, размер частиц 3,5 мкм в градиентном режиме элюирования смесью ацетонитрила и воды и уменьшением скорости элюирования, начиная с 15-й минуты, с 0,15 мл/мин до 0,1 мл/мин. Температура термостата колонки 40°C.

Подготовку проб соковой продукции к анализу проводили методом твердофазной экстракции (ТФЭ) с использованием универсальных картриджей Oasis HLB. Наносили на картридж после его конденционирования 10 см³ образца сока, промывали картридж 3 см³ 5% водного раствора ацетонитрила и извлекали ДЭГФ с картриджа 3 см³ ацетонитрила. Образцы соков, содержащих мякоть (растительные волокна фруктов и овощей) предварительно центрифугировали и отбирали для анализа надосадочный слой.

Извлечение ДЭГФ из проб молока проводили методом жидкостной экстракции с использованием в качестве экстрагента смеси растворителей метанола, гексана и изопропанола в объемном соотношении 1,5:2:0,1 с последующим центрифугированием, отделением и высушиванием экстракта, перерастворением экстракта в ацетонитриле и очисткой гексаном.

Извлечение фталатов из проб пищевой продукции для питания детей раннего возраста проводили способом жидкостной экстракции с использованием в качестве экстрагента смеси ацетонитрила с гексаном в объемном отношении 2:1 в присутствии хлорида натрия в качестве высаливателя. Экстракцию фталатов проводили на УЗ-бане при температуре 40°C в течение 20 минут. Пробу центрифугировали, после расслоения отбирали нижний слой (ацетонитрильный экстракт) для анализа.

Исследования содержания ДЭГФ в пищевой продукции проводились в соответствии с методическими указаниями [28] и стандартами организации (СТО) [29, 30] по определению массовых концентраций фталатов, в том числе ДЭГФ, в молоке, соковой продукции и пищевых продуктах для питания детей методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодно-матричным и масс-спектрометрическим детекторами (табл. 1).

Таблица 1. Диапазон измеряемых концентраций и погрешность измерения концентрации фталатов в пищевой продукции общего назначения и для питания детей раннего возраста

Table 1. The range of measured concentrations and the error in measurement of concentration of phthalates in general purpose food products and infant food

Наименование продукта	Диапазон определяемых концентраций	Относительная погрешность определения (при вероятности P=0,95) ± δ, %	Методический документ
Молоко	0,01 – 4 мг/л	31	[28]
Соковая продукция	0,006 – 30 мг/дм ³	35	[29]
Адаптированные смеси	0,003 – 9 мг/кг	28	[30]
Молочные напитки			
Молочные каши	0,004 – 10 мг/кг	26	
Безмолочные каши	0,005 – 10 мг/кг		

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Представлены результаты анализа ДЭГФ в пищевых продуктах общего назначения (фруктовые и овощные соки ($n=10$), питьевое молоко ($n=10$)) и пищевых продуктах для питания детей раннего возраста (молочные каши ($n=8$), безмолочные каши ($n=3$), адаптированные молочные смеси ($n=9$) и молочные напитки ($n=5$), все образцы в форме сухих смесей). Образцы пищевых продуктов для исследования приобретены в розничных магазинах методом случайной выборки.

В результате исследований обнаружено присутствие ДЭГФ в продуктах общего назначения в диапазоне концентраций 0,01 – 5,84 мг/дм³, в пищевых продуктах для питания детей раннего возраста в диапазоне концентраций 0,23 – 8,74 мг/кг за исключением безмолочных каш, в которых ДЭГФ не обнаружен.

Результаты анализа ди(2-этилгексил)фталата в соковой продукции и питьевом молоке представлены в таблице 2. Максимальные концентрации ДЭГФ в соковой продукции обнаружены в яблочно-персиковом нектаре с мякотью и мультифруктовом нектаре. Не установлено присутствие ДЭГФ в осветленном соке, напитке негазированном и морковно-персиково-яблочном нектаре (табл. 2).

В питьевом молоке жирностью 3,4 – 4,5% наблюдается самое высокое содержание ДЭГФ, среднее значение концентрации ДЭГФ в молоке жирностью 2,5% ($n=8$) составило $(0,78 \pm 25)$ мг/дм³, в молоке жирностью 1% ДЭГФ не обнаружен. Прослеживается тенденция повышения концентрации ДЭГФ в пробах с увеличением жирности молока (табл. 2).

Таблица 2. Результаты анализа ДЭГФ в продуктах питания общего назначения**Table 2.** Results of the analysis of DEHP in general purpose food products

Концентрация ДЭГФ в пищевых продуктах общего назначения, мг/дм ³							
Соковая продукция				Питьевое молоко			
№ пробы		№ пробы		№ пробы		№ пробы	
1	0	6	0,23±0,08	1	0,01±0	6	1,44±0,45
2	5,84±2,04	7	0,14±0,05	2	0,09±0,03	7	2,20±0,68
3	3,61±1,26	8	0	3	0,05±0,02	8	1,58±0,49
4	0,33±0,12	9	0,33±0,12	4	0	9	0
5	0,23±0,08	10	0	5	3,12±0,97	10	0
Среднее значение	1,07±0,37			Среднее значение	0,85±0,26		

Примечание: **соковая продукция:** № 1 – яблочный осветленный сок, № 2 – яблочно-персиковый сок, № 3 – мультифруктовый нектар, № 4 – яблочно-вишневый сок, № 5 – томатный сок, № 6 – виноградный нектар, № 7 – мультифруктовый нектар, № 8 – напиток безалкогольный негазированный «Апельсин», № 9 – напиток сокосодержащий «Лимон», № 10 – морковно-персиково-яблочный нектар; **питьевое молоко:** жирность проб № 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 – 2,5 %; жирность пробы № 7 – 3,4-4,5 %; жирность пробы № 9 – 1,5 %

Результаты анализа ди(2-этилгексил)фталата в пищевой продукции для питания детей раннего возраста представлены в таблице 3. Максимальное загрязнение установлено для адаптированных молочных смесей, в которых ДЭГФ определен в 8 образцах из 9 проанализированных в диапазоне от 0,23 мг/кг до 2,06 мг/кг, средняя концентрация составила 1,12 мг/кг сухого веса. На втором месте по содержанию ДЭГФ находятся образцы молочных каш, где ДЭГФ обнаружен в 5 пробах из 8 в диапазоне 0,75-2,12 мг/кг сухого веса со средней концентрацией 0,90±0,23 мг/кг. В молочных напитках ДЭГФ обнаружен в двух образцах из пяти, причем для одного значения установлено максимальное содержание из всех проанализированных образцов пищевых продуктов для питания детей раннего возраста – 8,74 мг/кг сухого веса. В пробах безмолочных каш ДЭГФ не обнаружен.

Диапазон концентраций ДЭГФ, обнаруженных в проанализированных образцах, и частота обнаружения токсиканта в исследованных категориях продуктов представлены в таблице 4. По общему количеству проб, в которых обнаружен пластификатор ДЭГФ, лидируют сухие молочные смеси (88,9% проб) (табл. 4). В пробах продуктов питания общего назначения процент проб, содержащих ДЭГФ, составил 70%; среди продуктов для питания детей раннего возраста ДЭГФ обнаружен в 60% проб.

Таблица 3. Результаты анализа ДЭГФ в продуктах для питания детей раннего возраста**Table 3.** Results of the analysis of DEHP in infant food

Концентрация ДЭГФ в пищевых продуктах для питания детей раннего возраста, мг/кг (сухого продукта)					
Молочная каша				Безмолочная каша	
№ пробы		№ пробы		№ пробы	
1	0,75±0,20	6	0	1	0
2	1,14±0,30	7	1,71±0,44	2	0
3	1,49±0,39	8	2,12±0,55	3	0
4	0	9	-	4	-
5	0	10	-	5	-
Среднее значение	0,90±0,23			Среднее значение	0
Адаптированная молочная смесь				Молочный напиток	
№ пробы		№ пробы		№ пробы	
1	2,06±0,58	6	0,69±0,19	1	0
2	0	7	2,49±0,70	2	8,74±2,45
3	1,27±0,36	8	0,23±0,06	3	0
4	1,61±0,45	9	0,66±0,18	4	0
5	1,09±0,31	10	-	5	0,57±0,16
Среднее значение	1,12±0,31			Среднее значение	1,86±0,52

Примечание: **молочные каши:** № 1 – каша 3 злака (кукурузная, рисовая, пшеничная мука), № 2 – каша гречневая, № 3 – каша овсяная с грушей и бананом, № 4 – каша пшеничная с тыквой, № 5 – каша гречневая, № 6 – каша гречневая с черносливом, № 7 – каша 3 злака (кукурузная, рисовая, пшеничная мука) с фруктами (яблоко, банан, абрикос, лимон, малина, черная смородина), № 8 – каша кукурузно-рисовая с йогуртом и фруктами (яблоко, черника, малина, черная смородина); **безмолочные каши:** № 1 – каша 7 злаков (кукурузная, рисовая, пшеничная, гречневая, овсяная, ржаная, пшенная мука), № 2 – каша 3 злака (рисовая, овсяная, кукурузная мука) с липой и ромашкой, № 3 – каша рисовая; Адаптированные молочные смеси: № 1, 2 – с рождения до 12 месяцев, № 3, 4, 6, 7, 8 – с рождения до 6 месяцев, № 5 – с 12 месяцев, № 9 – с 6 до 12 месяцев; Молочные напитки: № 1, 2, 3, 4 – с 12 месяцев, №5 – с 18 месяцев.

Таблица 4. Объединенные результаты анализа ДЭГФ в продуктах питания**Table 4.** Pooled results of analysis of DEHP in food

Наименование продукта	Диапазон обнаруженных концентраций ДЭГФ	Средняя концентрация ДЭГФ	Количество проб с наличием ДЭГФ, %
<i>Общего назначения:</i>		мг/дм ³	
Соковая продукция (n=10)	0,14–5,84	1,07±0,30	70,0
Молоко (n=10)	0,01–3,12	0,74±0,21	70,0
<i>Детское питание:</i>		мг/кг (сухого продукта)	
Молочные смеси (n=9)	0,23–2,49	1,12±0,32	88,9
Молочные напитки (n=5)	0,57–8,74	1,86±0,53	40,0
Молочные каши (n=8)	0,75–2,12	0,90±0,26	62,5
Безмолочные каши (n=3)	0	0	0

Дети являются наиболее уязвимой группой, имеющей высокий риск для здоровья, поскольку еще не имеют сформированных эффективных механизмов детоксикации [4, 14, 26]. Именно поэтому особенно остро стоит вопрос о контроле качества продуктов для детского питания, особенно тех, которые являются основным, а иногда единственным продуктом питания детей, начиная с рождения.

В Российской Федерации нормативы содержания ДЭГФ в продуктах питания, кроме питьевой воды, не установлены. еферентная доза для ДЭГФ при хроническом пероральном поступлении составляет 0,02 мг/кг массы тела. Токсикологические расчеты показывают, что поступление фталатов, в том числе ДЭГФ, с продуктами питания не превышает предельный допустимый уровень, что свидетельствует о приемлемом риске здоровью населения [31]. Учитывая токсические свойства ДЭГФ и его присутствие в пищевых продуктах, актуальным вопросом остается оценка риска негативного воздействия при комплексном поступлении токсиканта с пищевыми продуктами, установление нормативов содержания ДЭГФ в продуктах для питания детей раннего возраста и общего назначения.

В проанализированных пробах пищевых продуктов наряду с ДЭГФ обнаружены еще 13 фталатов. В основном в образцах присутствовали 3-7 фталатов, реже до 10 фталатов. Самыми загрязненными пробами, содержащими по 10 из 14 исследованных фталатов, явились пробы соковой продукции (№3) и молока (№3).

В научной литературе представлены данные, подтверждающие достоверную корреляцию между уровнем содержания метаболитов фталатов в моче и отклонением в состоянии здоровья [12, 16, 18, 19, 22]. Вместе с тем отсутствуют прямые доказательства связи между содержанием фталатов в продуктах питания и здоровьем человека. Ряд авторов отмечает зависимость содержания монофталатов в моче от концентрации соответствующих фталатов в потребляемых продуктах питания [32, 33, 34]. Другими источниками поступления фталатов в организм человека могут служить воздух жилых помещений, домашняя пыль, питьевая вода, средства личной гигиены и т.д. В связи с этим необходимо расширение исследований, направленных на изучение содержания фталатов в продуктах питания, а также других источников поступления для оценки риска здоровью при комплексном поступлении фталатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате выполненных исследований установлено, что ДЭГФ присутствует в пробах всех исследованных категорий продуктов питания в диапазоне концентраций от 0,01 мг/дм³ до 8,74мг/кг. В продуктах для питания детей раннего возраста ДЭГФ обнаруживается в больших концентрациях, чем в пробах продуктов общего назначения. Кроме ДЭГФ во всех пробах были обнаружены также другие фталаты. Полученные результаты подтверждают необходимость мониторинга содержания не только ДЭГФ, но и других фталатов в продуктах питания разных категорий, а также показывают

необходимость установления нормативов содержания ДЭГФ в пищевой продукции.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

CONFLICT OF INTERESTS:

The authors declare no conflict of interests.

Список литературы:

1. Nerin, C., Canellas, E., Vera, P. (2018). *Plasticizer Migration Into Foods*. In: *Reference Module in Food Science*. <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-100596-5.21392-9>.
2. Cirillo, T., Latini, G., Castaldi, M. A., Dipaola, L., Fasano, E., Esposito, F., Scognamiglio, G., Di Francesco, F., Cobellis, L. (2015). Exposure to Di-2-Ethylhexyl Phthalate, Di-N-Butyl Phthalate and Bisphenol A through Infant Formulas. *J. Agri. Food Chem*, 63(12), 3303–3310. <https://doi.org/10.1021/jf505563k>.
3. Luo, Q., Liu, Z., Yin, H., Dang, Z., Wu, P., Zhu, N., Lin, Z., Liu, Y. (2019). Global review of phthalates in edible oil: an emerging and nonnegligible exposure source to human. *Sci. Total Environ.*, 135369. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135369>.
4. Benjamin, S., Masaia, E., Kamimura, N., Takahashi, K., Anderson, R.C., Faisal, P. A. (2017) Phthalates impact human health: Epidemiological evidences and plausible mechanism of action. *J. Hazard. Mater.*, 340, 360–383. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2017.06.036>.
5. Tsatsakis, A.M., Katsikantami, I., Kalantzi, O.-I., Sevim, Ç., Tsarouhas, K., Sarigiannis, D., Tzatzarakis, M.N., Rizos, A. K. (2018). *Phthalates: Exposure and Health Effects*. In: *Reference Module in Earth Systems and Environmental Sciences*. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-409548-9.11434-4>.
6. Van Holderbeke, M., Geerts, L., Vanermen, G., Servaes, K., Sioen, I., De Henauw, S., Fierens, T. (2014). Determination of contamination pathways of phthalates in food products sold on the Belgian market. *Environ. Res.*, 134, 345–352. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.08.012>.
7. Gao, D., Li, Z., Wang, H., & Liang, H. (2018). An overview of phthalate acid ester pollution in China over the last decade: Environmental occurrence and human exposure. *Sci. Total Environ.*, 645, 1400–1409. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.07.093>.
8. Fasano, E., Bono-Blay, F., Cirillo, T., Montuori, P., Lacorte S. (2012). Migration of phthalates, alkylphenols, bisphenol A and di(2-ethylhexyl)adipate from food packaging. *Food Control*, 27(1), 132–138. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2012.03.005>.
9. Barp, L., Purcaro, G., Franchina, F.A., Zoccali, M., Sciarrone, D., Tranchida, P.Q., Mondello, L. (2015). Determination of phthalate esters in vegetable oils using direct immersion solid-phase microextraction and fast gas chromatography coupled with triple quadrupole mass spectrometry. *Anal. Chim. Acta.*, 887, 237–244. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2015.06.039>.
10. Guo, Z., Wang, S., Wei, D., Wang, M., Zhang, H., Gai, P., Duan, J. (2010). Development and application of a method for analysis of phthalates in ham sausages by solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry. *Meat sci.*, 84 (3), 484–490. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2009.10.002>.
11. Startin, J., Sharman, M., Rose, M., Parker, I., Mercer, A., Castle, L., Gilbert, J. (1987). Migration from plasticized films into foods. 1. Migration of di-(2-ethylhexyl) adipate from PVC films during home-use and microwave cooking. *Food Addit. Contam.*, 4, 385–398. <https://doi.org/10.1080/02652038709373647>.
12. Grosse, Y., Baan, R., Secretan-Laubay, B., El Ghissassi, F., Bouvard, V., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., Islami, F., Galichet, L., Straif, K., WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group (2011). Carcinogenicity of chemicals in industrial and consumer

- products, food contaminants and flavourings, and water chlorination byproducts. *Lancet Oncol.*, 12(4), 328–329. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(11\)70088-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(11)70088-2).
13. Knez, J. (2013). Endocrine-disrupting chemicals and male reproductive health. *Reprod. BioMed. Online*, 26(5), 440–448. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.02.005>.
 14. Mankidy, R., Wiseman, S., Ma, H., Giesy, J. P. (2013). Biological impact of phthalates. *Toxicology Letters*, 217(1), 50–58. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.11.025>.
 15. Bernard, L., Décaudin, B., Lecoœur, M., Richard, D., Bourdeaux, D., Cueff, R., & Sautou, V. (2014). Analytical methods for the determination of DEHP plasticizer alternatives present in medical devices: A review. *Talanta*, 129, 39–54. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2014.04.069>.
 16. Lovekamp-Swan, T., & Davis, B.J. (2002). Mechanisms of Phthalate Ester Toxicity in the Female Reproductive System. *Environ. Health. Perspect.*, 111(2), 139–145. <https://doi.org/10.1289/ehp.5658>.
 17. Иванов А.В., Давлетова Н.Х., Тафеева Е.А. Анализ современных представлений о миграции полимерных веществ из упаковки в питьевую воду при хранении и влиянии их на живые организмы// Гигиена и санитария. – 2013. – №2. – С. 25–29.
 18. Gómez-Hens, A., Aguilar-Caballeros, M. (2003). Social and economic interest in the control of phthalic acid esters. *TrAC Trends Analyt Chem*, 22(11), 847–857. [https://doi.org/10.1016/s0165-9936\(03\)01201-9](https://doi.org/10.1016/s0165-9936(03)01201-9).
 19. Lyche, J.L. (2017). *Phthalates. In: Reproductive and Developmental Toxicology*. KY.: Breathitt Veterinary Center, Murray State University, Hopkinsville (pp. 637-655). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804239-7.00044-5>.
 20. Cobellis, L., Latini, G., De Felice, C., Razzi, S., Paris, I., Ruggieri, F., Mazzeo, P., Petraglia F. (2003). High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with endometriosis. *Hum. Reprod.*, 18(7), 1512–1515. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg254>.
 21. Latini, G., Del Vecchio, A., Massaro, M., Verrotti, A., & De Felice, C. (2006). Phthalate exposure and male infertility. *Toxicology*, 226(2-3), 90–98. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2006.07.011>.
 22. Radke, E.G., Braun, J.M., Meeker, J.D., Cooper, G.S. (2018). Phthalate exposure and male reproductive outcomes: A systematic review of the human epidemiological evidence. *Environ. Int.*, 121, 764–793. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.07.029>.
 23. Gallart-Ayala, H., Núñez, O., & Lucci, P. (2013). Recent advances in LC-MS analysis of food-packaging contaminants. *TrAC Trend. Anal. Chem.*, 42, 99–124. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2012.09.017>.
 24. Fang, H., Wang, J., Lynch, R.A. (2017). Migration of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and di-n-butylphthalate (DBP) from polypropylene food containers. *Food Control*, 73, 1298–1302. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2016.10.050>.
 25. Fromme, H., Gruber, L., Schlummer, M., Wolz, G., Böhmer, S., Angerer, J., Mayer, R., Liebl, B., Bolte, G. (2007). Intake of phthalates and di(2-ethylhexyl)adipate: Results of the Integrated Exposure Assessment Survey based on duplicate diet samples and biomonitoring data. *Environ. Intn*, 33(8), 1012–1020. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2007.05.006>.
 26. Koch, H.M., Drexler, H., Angerer, J. (2003). An estimation of the daily intake of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and other phthalates in the general population. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 206(2), 77–83. <https://doi.org/10.1078/1438-4639-00205>.
 27. Page, B., Lacroix, G. (1995). The occurrence of phthalate ester and di-2-ethylhexyl adipate plasticizers in Canadian packaging and food sampled in 1985–1989: a survey. *Food Addit. Contam.*, 12(1), 129–151. <https://doi.org/10.1080/02652039509374287>.
 28. МУК 4.1.3160–14 «Измерение массовых концентраций фталатов (диметилфталата, диэтилфталата, дибутилфталата, бензилбутилфталата, ди(2-этилгексил)фталата) в молоке методом высокоэффективной жидкостной хроматографии».
 29. СТО М 35-2019 Измерение массовых концентраций фталатов в соковой продукции методом высокоэффективной жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии (ВЭЖХ/МС-МС)

30. СТО М 39-2019 Измерение массовых концентраций фталатов в молочных и безмолочных кашах, молочных смесях и молочных напитках для детского питания методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием
31. Yano, K., Hirose, N., Sakamoto, Y., Katayama, H., Moriguchi, T., & Asaoka, K. (2005). Phthalate Levels in Baby Milk Powders Sold in Several Countries. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 74(2), 373–379. <https://doi.org/10.1007/s00128-004-0594-7>.
32. Ji, K., Lim Kho, Y., Park, Y., & Choi, K. (2010). Influence of a five-day vegetarian diet on urinary levels of antibiotics and phthalate metabolites: A pilot study with “Temple Stay” participants. *Environ. Res.*, 110(4), 375–382. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2010.02.008>.
33. Rudel, R. A., Gray, J. M., Engel, C. L., Rawsthorne, T. W., Dodson, R. E., Ackerman, J. M., Rizzo, J., Nudelman, J.L., Brody, J. G. (2011). Food Packaging and Bisphenol A and Bis(2-Ethylhexyl) Phthalate Exposure: Findings from a Dietary Intervention. *Environ. Health Perspect.*, 119(7), 914–920. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003170>.
34. Sathyanarayana, S., Alcedo, G., Saelens, B. E., Zhou, C., Dills, R. L., Yu, J., & Lanphear, B. (2013). Unexpected results in a randomized dietary trial to reduce phthalate and bisphenol A exposures. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.*, 23(4), 378–384. <https://doi.org/10.1038/jes.2013.9>.

References:

1. Nerin, C., Canellas, E., & Vera, P. (2018). Plasticizer Migration Into Foods. In: *Reference Module in Food Science*. <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-100596-5.21392-9>.
2. Cirillo, T., Latini, G., Castaldi, M. A., Dipaola, L., Fasano, E., Esposito, F., Scognamiglio, G., Di Francesco, F., & Cobellis, L. (2015). Exposure to Di-2-Ethylhexyl Phthalate, Di-N-Butyl Phthalate and Bisphenol A through Infant Formulas. *J. Agri. Food Chem*, 63(12), 3303–3310. <https://doi.org/10.1021/jf505563k>.
3. Luo, Q., Liu, Z., Yin, H., Dang, Z., Wu, P., Zhu, N., Lin, Z., & Liu, Y. (2019). Global review of phthalates in edible oil: an emerging and nonnegligible exposure source to human. *Sci. Total Environ.*, 135369. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135369>.
4. Benjamin, S., Masaia, E., Kamimura, N., Takahashi, K., Anderson, R.C., & Faisal, P. A. (2017). Phthalates impact human health: Epidemiological evidences and plausible mechanism of action. *J. Hazard. Mater.*, 340, 360–383. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2017.06.036>.
5. Tsatsakis, A.M., Katsikantami, I., Kalantzi, O.-I., Sevim, Ç., Tsarouhas, K., Sarigiannis, D., Tzatzarakis, M.N., & Rizos, A. K. (2018). *Phthalates: Exposure and Health Effects*. In: *Reference Module in Earth Systems and Environmental Sciences*. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-409548-9.11434-4>.
6. Van Holderbeke, M., Geerts, L., Vanermen, G., Servaes, K., Sioen, I., De Henauw, S., & Fierens, T. (2014). Determination of contamination pathways of phthalates in food products sold on the Belgian market. *Environ. Res.*, 134, 345–352. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.08.012>.
7. Gao, D., Li, Z., Wang, H., & Liang, H. (2018). An overview of phthalate acid ester pollution in China over the last decade: Environmental occurrence and human exposure. *Sci. Total Environ.*, 645, 1400–1409. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.07.093>.
8. Fasano, E., Bono-Blay, F., Cirillo, T., Montuori, P., & Lacorte S. (2012). Migration of phthalates, alkylphenols, bisphenol A and di(2-ethylhexyl)adipate from food packaging. *Food Control*, 27(1), 132–138. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2012.03.005>.
9. Barp, L., Purcaro, G., Franchina, F.A., Zoccali, M., Sciarrone, D., Tranchida, P.Q., & Mondello, L. (2015). Determination of phthalate esters in vegetable oils using direct immersion solid-phase microextraction and fast gas chromatography coupled with triple quadrupole mass spectrometry. *Anal. Chim. Acta.*, 887, 237–244. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2015.06.039>.
10. Guo, Z., Wang, S., Wei, D., Wang, M., Zhang, H., Gai, P., & Duan, J. (2010). Development and application of a method for analysis of phthalates in ham sausages by solid-phase extraction and

gas chromatography-mass spectrometr. *Meat sci.*, 84(3), 484–490.

<https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2009.10.002>.

11. Startin, J., Sharman, M., Rose, M., Parker, I., Mercer, A., Castle, L., & Gilbert, J. (1987). Migration from plasticized films into foods. 1. Migration of di-(2-ethylhexyl) adipate from PVC films during home-use and microwave cooking. *Food Addit. Contam.*, 4, 385–398. <https://doi.org/10.1080/02652038709373647>.
12. Grosse, Y., Baan, R., Secretan-Laubay, B., El Ghissassi, F., Bouvard, V., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., Islami, F., Galichet, L., & Straif, K., WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group (2011). Carcinogenicity of chemicals in industrial and consumer products, food contaminants and flavourings, and water chlorination byproducts. *Lancet Oncol.*, 12(4), 328–329. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(11\)70088-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(11)70088-2).
13. Knez, J. (2013). Endocrine-disrupting chemicals and male reproductive health. *Reprod. BioMed. Online*, 26(5), 440–448. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.02.005>.
14. Mankidy, R., Wiseman, S., Ma, H., & Giesy, J. P. (2013). Biological impact of phthalates. *Toxicology Letters*, 217(1), 50–58. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.11.025>.
15. Bernard, L., Décaudin, B., Lecoœur, M., Richard, D., Bourdeaux, D., Cuff, R., & Sautou, V. (2014). Analytical methods for the determination of DEHP plasticizer alternatives present in medical devices: A review. *Talanta*, 129, 39–54. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2014.04.069>.
16. Lovekamp-Swan, T., & Davis, B.J. (2002). Mechanisms of Phthalate Ester Toxicity in the Female Reproductive System. *Environ. Health. Perspect.*, 111(2), 139–145. <https://doi.org/10.1289/ehp.5658>.
17. Ivanov A.V., Davletova N.K., & Tafeeva E.A. (2013) Analysis of modern views on the migration of polymeric substances from the packaging into the drinking water during storage and their influence on living organisms. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and sanitation*, 25–29 (in Russ).
18. Gómez-Hens, A. & Aguilar-Caballeros, M. (2003). Social and economic interest in the control of phthalic acid esters. *TrAC Trends Analyt Chem*, 22(11), 847–857. [https://doi.org/10.1016/s0165-9936\(03\)01201-9](https://doi.org/10.1016/s0165-9936(03)01201-9).
19. Lyche, J.L. (2017). *Phthalates*. In: *Reproductive and Developmental Toxicology*. KY.: Breathitt Veterinary Center, Murray State University, Hopkinsville (pp. 637-655). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804239-7.00044-5>.
20. Cobellis, L., Latini, G., De Felice, C., Razzi, S., Paris, I., Ruggieri, F., Mazzeo, P., & Petraglia F. (2003). High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with endometriosis. *Hum. Reprod.*, 18(7), 1512–1515. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg254>.
21. Latini, G., Del Vecchio, A., Massaro, M., Verrotti, A., & De Felice, C. (2006). Phthalate exposure and male infertility. *Toxicology*, 226(2-3), 90–98. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2006.07.011>.
22. Radke, E.G., Braun, J.M., Meeker, J.D., & Cooper, G.S. (2018). Phthalate exposure and male reproductive outcomes: A systematic review of the human epidemiological evidence. *Environ. Int.*, 121, 764–793. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.07.029>.
23. Gallart-Ayala, H., Núñez, O., & Lucci, P. (2013). Recent advances in LC-MS analysis of food-packaging contaminants. *TrAC Trend. Anal. Chem.*, 42, 99–124. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2012.09.017>.
24. Fang, H., Wang, J., & Lynch, R.A. (2017). Migration of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and di-n-butylphthalate (DBP) from polypropylene food containers. *Food Control*, 73, 1298–1302. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2016.10.050>.
25. Fromme, H., Gruber, L., Schlummer, M., Wolz, G., Böhmer, S., Angerer, J., Mayer, R., Liebl, B., & Bolte, G. (2007). Intake of phthalates and di(2-ethylhexyl)adipate: Results of the Integrated Exposure Assessment Survey based on duplicate diet samples and biomonitoring data. *Environ. Intn*, 33(8), 1012–1020. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2007.05.006>.

26. Koch, H.M., Drexler, H., & Angerer, J. (2003). An estimation of the daily intake of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and other phthalates in the general population. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 206(2), 77–83. <https://doi.org/10.1078/1438-4639-00205>.
27. Page, B. & Lacroix, G. (1995). The occurrence of phthalate ester and di-2-ethylhexyl adipate plasticizers in Canadian packaging and food sampled in 1985–1989: a survey. *Food Addit. Contam.*, 12(1), 129–151. <https://doi.org/10.1080/02652039509374287>.
28. Methodic directions 4.1.3160–14 «Measurement of mass concentrations of phthalates (dimethyl phthalate, diethyl phthalate, dibutyl phthalate, benzyl butyl phthalate, di (2-ethylhexyl) phthalate) in milk by high performance liquid chromatography».
29. STO M 35-2019 Measurement of mass concentrations of phthalates in juice products high performance liquid chromatography / mass spectrometry
30. STO M 39-2019 Measurement of phthalate mass concentrations in milk and dairy-free porridges, infant formula and milk drinks for baby food by high performance liquid chromatography with mass spectrometric detection
31. Yano, K., Hirose, N., Sakamoto, Y., Katayama, H., Moriguchi, T., & Asaoka, K. (2005). Phthalate Levels in Baby Milk Powders Sold in Several Countries. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 74(2), 373–379. <https://doi.org/10.1007/s00128-004-0594-7>.
32. Ji, K., Lim Kho, Y., Park, Y., & Choi, K. (2010). Influence of a five-day vegetarian diet on urinary levels of antibiotics and phthalate metabolites: A pilot study with “Temple Stay” participants. *Environ. Res.*, 110(4), 375–382. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2010.02.008>.
33. Rudel, R. A., Gray, J. M., Engel, C. L., Rawsthorne, T. W., Dodson, R. E., Ackerman, J. M., Rizzo, J., Nudelman, J.L., Brody, J. G. (2011). Food Packaging and Bisphenol A and Bis(2-Ethylhexyl) Phthalate Exposure: Findings from a Dietary Intervention. *Environ. Health Perspect.*, 119(7), 914–920. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003170>.
34. Sathyanarayana, S., Alcedo, G., Saelens, B. E., Zhou, C., Dills, R. L., Yu, J., & Lanphear, B. (2013). Unexpected results in a randomized dietary trial to reduce phthalate and bisphenol A exposures. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.*, 23(4), 378–384. <https://doi.org/10.1038/jes.2013.9>.