



Миграция бисфенола А из бутылок для питья многоразового использования, поступающих на российский рынок

О. А. Сперанская^{1✉}, Я. Г. Гурский²

¹Центр «Эко-Согласие» – Программа по химической безопасности, Москва, Россия,
e-mail: speransk2004@mail.ru

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии», Москва, Россия

Поступила в редакцию: 03.08.2021 г.; после доработки: 28.10.2021 г.; принята в печать: 02.11.2021 г.

Аннотация – В статье представлены результаты исследования миграции в воду бисфенола А (ВРА) из поликарбонатных бутылок многоразового использования для питья. Бисфенол А относится к веществам, нарушающим работу эндокринной системы. Несмотря на растущее потребление поликарбонатного пластика, миграция бисфенола А из пищевой тары в России не нормируется. В статье подчеркивается, что ВРА может мигрировать из пищевых контейнеров в продукты питания, которые являются основным источником поступления ВРА в организм человека. Учитывая рост использования пластиковой тары для продуктов и напитков, важно исследовать миграцию ВРА в напитки и пищевые продукты. Полученные данные показывают, что, несмотря на большой разброс, уровни высвобождения ВРА из рассматриваемых образцов бутылок не превышают максимально допустимый уровень высвобождения ВРА из тары, установленной в Европейском Союзе. Полученные данные также не превышают показатели, установленные отечественными нормативами в разных средах. В статье обсуждаются особенности токсикологии ВРА, реакции организма, способы выведения и важность внимания к микродозам загрязнения.

Ключевые слова: бисфенол А, пищевой пластик, миграция из тары, нарушения работы эндокринной системы, выведение из организма.

Chemical safety of food products

Bisphenol A migration from reusable drinking bottles. Case study of Russian market

Olga A. Speranskaya^{1✉} and Yaroslav G. Gurskiy²

¹Center «Eco-Accord», – Chemical Safety Programm, Moscow, Russia
e-mail: speransk2004@mail.ru

²Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Centre of Cardiology” of Ministry of Health of the Russian Federation

Received: August 03, 2021; Revised: October 28, 2021; Accepted: November 2, 2021

Abstract – This article presents the results of a study on the migration of bisphenol A (BPA) from polycarbonate reusable water bottles into water. Bisphenol A refers to substances that disrupt the endocrine system. Despite the growing consumption of polycarbonate plastic, the migration of Bisphenol A from food containers is not regulated in Russia. The article emphasizes that BPA can migrate from food containers to food, which is the main source of BPA intake into the human body. Given the increasing use of plastic food and beverage containers, it is important to investigate the migration of BPA into beverages and food products. The data obtained show that, despite the wide variation, the BPA release levels from the sample bottles in question do not exceed the maximum allowable BPA release level from containers set by the European Union. The data obtained also do not exceed the values established by domestic regulations in different environments. The article discusses the peculiarities of BPA toxicology, body reactions, excretion methods, and the importance of attention to microdoses of contamination.

Keywords: bisphenol A, food plastic, migration from packing materials, disruption of endocrine system, excretion from the body.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема бисфенола А (ВРА)

Бисфенол А (ВРА) – тривиальное название 2,2-(4,4'-дигидроксидифенил)пропан, 4,4'-изопропилдифенол или 2,2'-бис(4-гидроксифенил)пропан (CAS # 80-05-7). Данные, полученные Американским национальным Центром по контролю заболеваний на основе анализа ВРА в моче 2517 человек, подтвердили наличие ВРА практически у всех участников исследования, что свидетельствует о широком распространении воздействия ВРА на население [1, 2]. Бисфенол А относится к веществам, нарушающим работу эндокринной системы. Исследования показали, что перинатальное воздействие ВРА и воздействие в раннем возрасте связаны с проблемами поведения у детей [3–7]. Воздействие ВРА на человеческий организм увеличивает вероятность возникновения некоторых видов рака у взрослых и отклонения развития у детей [8]. Несмотря на токсичность, по данным обзора мирового рынка ВРА на 2021 г. и прогноз до 2030 г., его производство будет только расти [9]. При этом основными потребителями это вещества являются страны Азиатско-Тихоокеанского региона, Европы и Северной Америки.

Потребительские товары как источник воздействия ВРА

Бисфенол А является продуктом переработки фенола и в основном используется при производстве поликарбонатного пластика, а также эпоксидных смол и добавок к другим пластикам, увеличивающим их механическую жесткость. Эти полимерные материалы используются для производства различных изделий, включая внутренние покрытия металлических консервных банок и пластиковые контейнеры для продуктов питания и напитков. ВРА может мигрировать из пищевых контейнеров в продукты питания, которые являются основным источником поступления ВРА в организм человека. Учитывая рост использования пластиковой тары для продуктов и напитков, важно исследовать миграцию ВРА в напитки и пищевые продукты. Подобные данные были получены в разных странах, включая исследование связи между использованием

поликарбонатной тары для напитков и концентрацией ВРА в моче у людей [10, 11]. Для России подобные данные особенно важны, учитывая тот факт, что в стране ни содержание ВРА в таре, ни утечка из тары не нормируются. Согласно ГОСТ 12.1.007-76, по степени воздействия на организм ВРА относится к веществам 3-го класса опасности (умеренно опасные вещества). Предельно допустимая концентрации (ПДК) ВРА в воздухе рабочей зоны составляет 5 мг/м³ [12]. ПДК для содержания бисфенола А в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования, установлена согласно гигиенических нормативов ГН 2.1.5.1345-03 и составляет 0,01 мг/л [13].

Цель исследования

Данное исследование было проведено с целью оценки содержания бисфенола А в пластиковых бутылках многоразового использования для напитков, купленных в России. В ходе проекта было приобретено 25 пластиковых бутылок различных производителей. Проект проводился Международной сетью по ликвидации загрязнений (IPEN) в партнерстве с НПО «Эко-Согласие» (Россия) и Arnika (Чешская республика) при финансовой поддержке Шведского агентства по охране окружающей среды.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Сбор образцов

Всего в России было куплено 25 пластиковых контейнеров для питья. Образцы приобретались в магазинах, включая интернет магазины, в Москве в октябре – ноябре 2020 г. Все приобретенные контейнеры были произведены в Китае.

Таблица ниже представляет описание купленных в России образцов питьевых бутылок из поликарбоната и содержание экстрагируемого водой ВРА в проанализированных образцах. Подчеркнем, что измерялось не содержание ВРА в материале контейнеров, а количество ВРА, экстрагируемое в воду, т. е. фактически измерялась та фракция ВРА, которая реально может попасть в организм.

Обнаружение и количественная оценка

Из 25 отобранных образцов 15 образцов были проанализированы на кафедре анализа пищевых продуктов и питания Химико-технологического университета в Праге, Чешская Республика. Исследование проводилось в рамках международной программы по выявлению токсичных веществ в бытовых товарах, инициированной IPEN. Лаборатория в своей деятельности следует руководству консорциума химических лабораторий Eurachem «The fitness for purpose of analytical methods: a laboratory guide to method validation and related topics» (www.eurachem.org).

Тара цилиндрической формы объемом от 400 до 900 мл заполнялась горячей (>90°C) деионизованной водой на 90% по высоте, и инкубировалась без перемешивания при 90°C в течение 30 минут, закрытой от испарения стеклянными пластинами. После перемешивания 200 мкл экстракта

переносились в кюветы автоматического дозатора для проточно-инжекционного анализа. Анализ экстрагированных веществ производился в режиме проточно-инжекционного анализа в сочетании с масс-спектрометрией высокого разрешения с ионизацией электрораспылением (FIA-ESI-HRMS) с использованием прибора LTQ Orbitrap Velos (Thermo Scientific). Объем вводимой пробы 20 мкл. Содержание ВРА оценивалось по величине пика $M/z=227,1$. Относительная ошибка в определении молекулярной массы пиков ВРА (отношения массы к заряду основного пика m/z) составляла ± 10 ppm. Предел чувствительности составлял 5 нг/л. Валидация метода осуществлялась многократной инъекцией 10 водных калибровочных растворов ВРА, приготовленных в лаборатории.

Линейность регрессии при калибровке в интервале от 5 нг/л до 10000 нг/л признана удовлетворительной при $R^2=0,991$. При $P=0,95$ доверительный интервал составил 10%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных анализов представлены в таблице.

В России утечка ВРА из тары не нормируется. В связи с этим данные содержания экстрагируемого ВРА в рассматриваемых образцах бутылок для питья сравнивались с максимально допустимой дозой высвобождения ВРА из тары, установленной в Европейском Союзе, которая составляет 50000 нг/л (0,05 мг/л) [14].

В Европейском Союзе запрещается использование бисфенола А в таре для:

- продуктов питания для детей до 3х лет, (во Франции для любых продуктов питания),
- специального медицинского и диетического питания,
- молочных продуктов,
- переработанных зерновых продуктов.

В России подобных требований не существует. При этом впервые проведенное в России исследование содержания бисфенола А в продуктах питания (минеральная вода, соки, газированные напитки, пиво, сухие молочные смеси, фруктовые и мясные пюре для детского питания, консервированные овощи и мясо) показало присутствие ВРА в 15 из 19 проанализированных проб на уровне от 0,1 до 42,9 мкг/кг. Наиболее высокие уровни были обнаружены в образцах консервированных овощей и мяса, упакованных в металлические консервные банки. [15]

В России существует ГОСТ 12.1.007-76, согласно которому в производственных помещениях ПДК по бисфенолу А (3-й класс опасности) в воздухе составляет 5 мг/м^3 , что в пересчете на жидкость дает 5 мкг/л (или 5000 нг/л)¹, и является более строгим пределом по сравнению с максимально допустимой дозой высвобождения ВРА из тары, установленной в Европейском

¹ Сравнение содержания ВРА в разных средах не вполне корректно. Но, поскольку давление насыщенных паров ВРА в воздухе при нормальных условиях составляет менее 10^{-5} Па, то речь идет исключительно о твердых частичках или каплях аэрозоля, которые при дыхании все равно попадают в организм, как и растворенное в воде вещество.

Союзе. ПДК бисфенола А в воде в России установлено на уровне в 0,01 мг/л (или 10000 нг/л), что также является более строгим пределом по сравнению с максимально допустимой дозой высвобождения ВРА из тары, установленной в Европейском Союзе. Как бы ни казалось некорректным сравнение величин и нормативов содержания вещества в разных средах, такое сравнение необходимо для оценки, в каком диапазоне концентраций находятся полученные данные.

Таблица. Описание образцов питьевых контейнеров, купленных в России, и содержание экстрагируемого водой ВРА

Table. Type of plastic containers and content of extracted BPA.

Код образца	Название товара	Содержание ВРА в водном экстракте, нг/л	Комментарии, маркировка
RUS-BPA-01	Бутылка Stayer	211±11	7 PC на бутылке
RUS-BPA-02	Бутылка El Casa	254±13	На бутылке маркировка «7», на бумажной этикетке указано «POLIPOPILLEN», на сайте отмечено, что товар не содержит ВРА
RUS-BPA-05	Бутылка Powcan	2376±118	7 PC на бутылке
RUS-BPA-06	Бутылка Happy Baby	145±7	7 PC на бутылке
RUS-BPA-07	Бутылка Mufmuf Dinosaur	32±2	PC и 58 на бутылке
RUS-BPA-11	Бутылка Magic Home	53±3	7 PC на бутылке, BPA free в бумажной инструкции на китайском языке
RUS-BPA-13	Бутылка Kari Sport	1239±62	PC и 58 на бутылке
RUS-BPA-14	Бутылка CuFam	243±12	7 PC на бутылке
RUS-BPA-17	Бутылка Plain	<5	7 BPA free на бутылке
RUS-BPA-18	Бутылка Multi Aroundy	172±9	-
RUS-BPA-21	Бутылка Sprinter	181±9	7 PC на бутылке
RUS-BPA-22	Бутылка SUP	100±5	7 PC на бутылке
RUS-BPA-23	Бутылка INDIGO Sport	258±13	7 PC на бутылке
RUS-BPA-24	Бутылка Sprinter	<5	7 PC на бутылке
RUS-BPA-25	Бутылка Family Shop	91±5	7 PC на бутылке

Представленные в таблице результаты полученных лабораторных исследований образцов показывают, что содержание ВРА в рассматриваемых образцах не превышает максимально допустимый уровень высвобождения ВРА из тары, установленной в Европейском Союзе. Не нарушены также национальные показатели. Анализ средней экспозиции ВРА разных возрастных групп в странах ЕС [16] показывает величины от 100 до 400 нг/кг веса в день. Для получения дозы 400 нг/кг ребенку весом 5 кг нужно выпить в день порядка 0,5–1 литра воды из тары типа образцов RUS-BPA-05 и RUS-BPA-13 (табл.).

В работах [17–19] исследовалось содержание свободного ВРА в самом материале поликарбонатных бутылок и доля экстрагированного ВРА при разных условиях экстракции. Содержание свободного ВРА в материале составляло в среднем 500 мг/кг [17] и вымывалось водой при 95°C до 30 мкг/л (30000 нг/л) ВРА. Повторные промывки приводили к снижению содержания экстрагированного ВРА в 2 – 3 раза, а самой эффективной отмывкой оказался 1% Na_2CO_3 (рН 11). При этом оказалось, что число водных отмывок не влияет на экстрагируемость ВРА органическими растворителями, что говорит о влиянии водных отмывок только на тонкий приповерхностный слой пластика [18]. Аналогичные результаты получены авторами [19] при 65°C.

В работах [17, 18, 19] уровень экстракции ВРА варьировался от предела определения (5 нг/кг) до десятков мкг/кг, в зависимости от типа пластика.

Эти данные свидетельствуют о том, что условия экстракции, использованные в данной работе приводят к практически полному высвобождению экстрагированного ВРА и могут сравниваться с данными и нормативами по содержанию ВРА в воде и продуктах [11, 13, 15, 16]. По сравнению с анализами, приведенными в [15], где содержание ВРА превышало в некоторых точках 40000 нг/кг, наши результаты измерений говорят о более благополучном положении дел. Тем не менее достаточно высокое содержание ВРА в некоторых образцах говорит о необходимости продолжать мониторинг этого вещества и соблюдать ряд предосторожностей. Известно, что скорость миграции ВРА из тары зависит от условий хранения, состава жидкости и истории использования [20, 21].

Особенности токсикологии ВРА. Влияние дозы загрязнителя.

Бисфенол А, как и многие другие ксенобиотики, с которыми сталкивается человеческий организм, имеет характерные свойства: он плохо растворим в воде, медленно разлагается в окружающей среде [22, 23], присутствует почти повсеместно до 700 нг/л в воде и почве, до 12000 нг/л в иле и 100000 нг/л в стоках свалок [24]. Его острая токсичность невелика, наблюдается при дозах выше 5 мг на кг веса в день [25]. Имеется огромное количество эпидемиологических данных, свидетельствующих о корреляции содержания бисфенола А с разнообразными заболеваниями и дефектами развития: гормональными, неврологическими, поведенческими, онкологическими и иммунологическими [3–8, 16, 25]. Количество поступающего в человеческий организм ВРА колеблется от единиц до сотен нг в пересчете на кг веса [26, 27].

Одновременно существует большой набор данных о влиянии ВРА на экспериментальных животных и индукции эффектов аналогичных человеческим заболеваниям. Обращает на себя внимание тот факт, что дозировка ВРА для наблюдения эффектов у животных требуется на порядки бóльшая, чем встречаемость ВРА в окружающей среде и организме. Так, у мышей изменение метилирования участков генома на следующих поколениях исследовалось при дозировке 50 мг/кг веса животного [28]. Фармакокинетика ВРА рассматривалась при дозировке 20 мг/кг веса [29]. Фармакокинетика ВРА и распределение между матерью и плодом исследовалось при дозировке 10мг/кг [39]. А наблюдения на

клетках, напротив – свидетельствуют об эффектах уже при концентрациях 0,1–10 нМ (т. е. 20–200 нг/л), что вполне сопоставимо с встречаемостью ВРА в окружающей среде [30, 31, 21, 38].

Это противоречие неразрешимо в предположении о монотонной зависимости доза – эффект, принятой в классической токсикологии. Имеет место зависимость с экстремумами по концентрации, это, прежде всего, следствие гиперболической зависимости концентрации комплекса рецептор-лиганд от концентрации лиганда. А если лигандов несколько (например, природный гормон и имитирующий его ксенобиотик) – зависимость становится еще более сложной [26, 32]. Небольшие вариации уровней природных гормонов от одной линии животных к другой могут сильно сдвинуть кривую отклика организма на ВРА, а замеры эндогенных лигандов как правило не проводятся, что усугубляет неопределенность результатов [33].

Немонотонная зависимость физиологических эффектов от дозы ВРА [33] заставляет внимательно относиться к малым дозам этого вещества и следам ВРА, остающимся в организме. Выведение ВРА из организма происходит по нескольким путям. Наиболее быстрый путь – это модификация ВРА в печени глюкуроновой кислотой. Эта модификация делает ВРА водорастворимым и неактивным как миметик гормонов [34].

Добровольцам орально вводился дейтерированный ВРА, а крысам орально вводился меченый ^{14}C ВРА. За 6 – 8 часов выводилось 80% и более ВРА в виде глюкуронового эфира [34, 35, 36]. На этом основании делался вывод о быстрой токсикокинетике ВРА. А оставшиеся 10 – 20% ВРА, не учтенные в этих работах, метаболизируются иначе и значительно медленней. Часть ВРА связывается уже внутри клеток со специальными транспортными белками, экскретируется из клетки в виде белкового комплекса и выводится из организма. Это т. н. ABC-транспортная система [34, 37]. ABC-транспортная система представляет собой систему мембранных белков, осуществляющих в том числе и экскрецию ксенобиотиков и вторичных метаболитов, таких как гормоны. Именно эти системы часто ответственны за устойчивость опухолевых клеток к химиотерапевтическим агентам [34].

Другой механизм – это синтез клеткой специальных ферментов, разрушающих ксенобиотик. Это сопряжено с производством клеткой свободных радикалов O_2^- и $\text{OH}^\bullet$ и запуском системы, основанной на цитохроме P450 [38, 39, 34, 37]. Система в случае ВРА запускается, предположительно (как и в случае многих других ароматических соединений) взаимодействием с цитоплазматическим АН-рецептором (Aryl Hydrocarbon Receptor) [34]. Механизм индукции и функционирования, а также побочные эффекты этой системы заслуживают отдельного рассмотрения. Важно, что система работает медленнее, чем печеночная трансформация глюкуроновой кислотой, и в организме может оставаться не инактивированный ВРА [35].

Физиологический и гормональный фон организма может оказаться критичным для влияния вещества на процессы жизнедеятельности. Правила классической токсикологии, предполагающие монотонную зависимость

физиологического эффекта от дозы видоизменяются, когда речь идет о сверхмалых дозах и очень больших промежутках времени экспозиции [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложная зависимость влияния дозы ВРА на организм требует внимания к микродозам загрязнения. Значительный разброс точек в таблице А говорит о неконтролируемости уровня загрязнения ВРА производителями и поставщиками. Это означает, что мониторинг загрязнения должен быть продолжен. Скорее всего, необходимо ввести норму максимального загрязнения ВРА продуктов питания и воды, тем более, что Россия является не только импортером изделий, но и крупным производителем как ВРА, так и поликарбонатного пластика [40].

На основании данных этой работы и других исследований [20] можно порекомендовать конечным пользователям скомпрометированных или подозрительных товаров:

- не использовать тару, возможно содержащую ВРА для хранения спирто- и жиросодержащей продукции;
- не держать воду и пищу в такой таре при повышенной температуре;
- многоразовую тару мыть горячей (60°C) водой, оставить экстрагироваться ВРА в воду в теплом месте на несколько дней, вымыть водой вторично;
- после длительного хранения опять мыть тару горячей водой т.к. при старении пластика выделяется новый ВРА [21];
- предварительная длительная промывка тары 1% содовым раствором при последующем отмывании от соды может снизить потенциальную диффузию ВРА в пищу (делать с осторожностью, так как это уже щелочной раствор и он не должен попадать на кожу, слизистые и в пищу).

В рамках регуляторных мероприятий рекомендуется ввести систему обязательной сертификации пищевой тары с учетом возможного вымывания бисфенола А.

Подчеркнем, что маркировка «ВРА-free» или «0% ВРА» нередко оказывается ложной.

Растущие опасения по поводу влияния ВРА на здоровье привели к использованию заменителей ВРА: бисфенолов F и S. Маркировка на поликарбонатном пластике «ВРА free» обычно и означает полную или частичную замену ВРА этими аналогами. У аналогов значительно снижена эстрогенная активность [41], но появились новые активности, связанные с функционированием сердечно-сосудистой системы [42]. Эти новые составляющие поликарбонатных пластиков требуют отдельного рассмотрения и, возможно, мониторинга их содержания.

Авторы выражают благодарность Международной сети по ликвидации загрязнителей (IPEN) и неправительственной организации Arnika (Чехия) за проведение лабораторных анализов образцов и предоставление полученных данных.

ACKNOWLEDGEMENT

Authors would like to acknowledge The International Pollutants Elimination Network (IPEN) and Arnika (Czech Republic) for conducting laboratory analysis of the collected samples and sharing data.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

CONFLICT OF INTERESTS:

The authors declare no conflict of interests.

Список литературы:

1. https://www.cdc.gov/biomonitoring/BisphenolA_FactSheet.html (дата обращения 01.08.2021)
2. https://www.niehs.nih.gov/health/materials/bisphenol_a_bpa_508.pdf (дата обращения 01.08.2021)
3. Evans, S.F., Kobrosly, R.W., Barrett, E.S., Thurston, S.W., Calafat, A.M., Weiss, B., Stahlhut, R., Yoltan, K., & Swan, S.H. (2014). Prenatal bisphenol A exposure and maternally reported behavior in boys and girls. *Neurotoxicology*, 45, 91–99. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.10.003>.
4. Roen, E.L., Wang, Y., Calafat, A.M., Wang, S., Margolis, A., Herbstman, J., Hoepner, L.A., Rauh, V., & Perera, F.P. (2015). Bisphenol A exposure and behavioral problems among inner city children at 7–9 years of age. *Environ. Res.*, 142, 739–745. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.01.014>.
5. Ejaredar, M., Lee, Y., Roberts, D.J., Sauve, R., & Dewey, D. (2017). Bisphenol A exposure and children's behavior: A systematic review. *J. Expo Sci. Environ. Epidemiol.*, 27(2), 175–183. <https://doi.org/10.1038/jes.2016.8>.
6. Braun, J.M., Lanphear, B.P., Calafat, A.M., Deria, S., Khoury, J., Howe, C.J., & Venners, S.A. (2014). Early-life bisphenol a exposure and child body mass index: a prospective cohort study. *Environ. Health. Perspect.*, 122(11), 1239–1245. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408258>.
7. Wiersielis, K.R., Samuels, B.A., & Roepke, T.A. (2020). Perinatal exposure to bisphenol A at the intersection of stress, anxiety, and depression. *Neurotoxicol. Teratol.*, 79, 106884. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2020.106884>.
8. Vandenberg, L.N., Hauser, R., Marcus, M., Olea, N., & Welshons, W.V. (2007). Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod. Toxicol.*, 24(2), 139–177. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2007.07.010>
9. Бисфенол А (BPA): обзор мирового рынка 2021 г. и прогноз до 2030 г. https://marketpublishers.ru/report/industry/chemicals_petrochemicals/bisphenol_a_world_market_outlook_n_forecast.html (дата обращения 01.08.2021)
10. Carwile, J.L., Luu, H.T., Bassett, L.S., Driscoll, D.A., Yuan, C., Chang, J.Y., Ye, X., Calafat, A.M., & Michels, K.B. (2009) Polycarbonate bottle use and urinary bisphenol A concentrations. *Environ. Health. Perspect.*, 117(9), 1368–1372. <https://doi.org/10.1289/ehp.0900604>
11. Маркова О.Л., Еремин Г.Б., Зарицкая Е.В., Ганичев П.А., Петрова М.Д. (2020). Миграция бисфенола А из полимерных упаковочных материалов в бутилированную воду и продукты питания. Результаты международных исследований. Аналитический обзор Материалы XV Конференции, посвященной будущему России. <https://cyberleninka.ru/article/n/migratsiya-bisfenola-a-iz-polimernyh-upakovocnyh-materialov-v-butirovannuyu-vodu-i-produkty-pitaniya-rezultaty-mezhdunarodnyh/viewer>
12. Гигиенический Норматив 2.2.5.1313-03 «Предельно - допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны» <http://docs.cntd.ru/document/557235236>

13. Гигиенический норматив 2.1.5.1315-03 «Предельно - допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно - питьевого и культурно - бытового водопользования». Утверждены Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ № 78 от 30.04.2003, с изменениями на 13 июля 2017 года.
Электронный ресурс: <http://docs.cntd.ru/document/901862249>
14. Commission regulation (EU) No 10/2011 of 14 January 2011; amendment Commission regulation (EU) 2018/213 of 12 February 2018
15. Фешин Д.Б., Бродский Е.С., Сергеев О.В., Сперанская О.А. (2012). Воздействие опасных химических веществ на здоровье – химикаты в продуктах питания. Бисфенол А.
<http://www.myshared.ru/slide/484824/>
16. EFSA. (2015). Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. *EFSA Journal*, 13(1), 3978.
<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.3978>
17. Kawamura, Y., Koyano, Y., Takeda, Y., & Yamada, T. (1998). Migration of Bisphenol A from Polycarbonate Products. *Journal of The Food Hygienic Society of Japan (shokuhin Eiseigaku Zasshi)*, 39, 206–212. https://doi.org/10.3358/shokueishi.39.3_206
18. Biedermann-Brem, S., Grob, K., & Fjeldal, P. (2008). Release of bisphenol A from polycarbonate baby bottles: Mechanisms of formation and investigation of worst case scenarios. *European Food Research and Technology*. 227, 1053–1060. <https://doi.org/10.1007/s00217-008-0819-9>
19. Biles, J. E., McNeal, T. P., Begley, T. H., & Hollifield, H. C. (1997). Determination of Bisphenol-A in Reusable Polycarbonate Food-Contact Plastics and Migration to Food-Simulating Liquids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 45(9), 3541–3544.
<https://doi.org/10.1021/jf970072i>
20. Kubwabo, C., Kosarac, I., Stewart, B., Gauthier, B.R., Lalonde, K., & Lalonde, P.J. (2009). Migration of bisphenol A from plastic baby bottles, baby bottle liners and reusable polycarbonate drinking bottles. *Food Addit. Contam. Part A Chem. Anal. Control Expo Risk Assess*, 26(6), 928–937. <https://doi.org/10.1080/02652030802706725>
21. Welshons, W.V., Nagel, S.C., & vom Saal, F.S. (2006) Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology*, 147(6 Suppl), S56-S69. <https://doi.org/10.1210/en.2005-1159>
22. Eltoukhy, A., Jia, Y., Nahurira, R., Abo-Kadoum, M.A., Khokhar, I., Wang, J., & Yan, Y. (2020). Biodegradation of endocrine disruptor Bisphenol A by *Pseudomonas putida* strain YC-AE1 isolated from polluted soil, Guangdong, China. *BMC Microbiol.*, 20(1), 11.
<https://doi.org/10.1186/s12866-020-1699-9>
23. Fent, G., Hein, W.J., Moendel, M.J., Kubiak, R.(2003). Fate of 14C-bisphenol A in soils. *Chemosphere*, 51(8), 735–746. [https://doi.org/10.1016/s0045-6535\(03\)00100-0](https://doi.org/10.1016/s0045-6535(03)00100-0)
24. Im, J. & Löffler, F.E. (2016). Fate of Bisphenol A in Terrestrial and Aquatic Environments. *Environ. Sci Technol.*, 50(16), 8403-8416. <https://doi.org/10.1021/acs.est.6b00877>
25. World Health Organization & Food and Agriculture Organization of the United Nations. (2011). Joint FAO/WHO expert meeting to review toxicological and health aspects of bisphenol A: final report, including report of stakeholder meeting on bisphenol A, 1-5 November 2010, Ottawa, Canada. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44624>
26. Welshons, W.V., Thayer, K.A., Judy, B.M., Taylor, J.A., Curran, E.M., & vom Saal, F.S.(2003). Large effects from small exposures. I. Mechanisms for endocrine-disrupting chemicals with estrogenic activity. *Environ. Health Perspect.*, 111, 994–1006.
<https://doi.org/10.1289/ehp.5494>
27. Huang, R.P., Liu, Z.H., Yuan, S.F., Yin, H., Dang, Z., & Wu, P.X. (2017). Worldwide human daily intakes of bisphenol A (BPA) estimated from global urinary concentration data (2000 – 2016) and its risk analysis. *Environ. Pollut.*, 230, 143–152 .
<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.06.026>

28. Manikkam, M., Tracey, R., Guerrero-Bosagna, C., Skinner, M.K. (2013). Plastics derived endocrine disruptors (BPA, DEHP and DBP) induce epigenetic transgenerational inheritance of obesity, reproductive disease and sperm epimutations. *PLOS One*, 8(1), e55387. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055387>
29. Sieli, P.T., Jašarevic, E., Warzak, D.A., Mao, J., Ellersieck, M.R., Liao, C., Kannan, K., Collet, S.H., Toutain, P.L., vom Saal, F.S., & Rosenfeld, C.S. (2011). Comparison of serum bisphenol A concentrations in mice exposed to bisphenol A through the diet versus oral bolus exposure. *Environ. Health Perspect.*, 119, 1260–1265. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003385>
30. Al-Hiyasat, A.S., Darmani, H., & Elbetieha, A.M. (2002). Effects of bisphenol A on adult male mouse fertility. *European Journal of Oral Sciences*, 110, 163–167. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0722.2002.11201.x>
31. Yamashita, U., Sugiura, T., & Kuroda, E. (2002). Effect of endocrine disrupters on immune responses in vitro. *J. UOEH*, 24(1), 1–10. <https://doi.org/10.7888/juoeh.25.365>
32. vom Saal, F.S. & Welshons, W.V. (2006). Large effects from small exposures. II. The importance of positive controls in low-dose research on bisphenol A. *Environ. Res.*, 100(1), 50–76. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2005.09.001>
33. Vandenberg, L.N. (2013). Non-monotonic dose responses in studies of endocrine disrupting chemicals: bisphenol a as a case study. *Dose Response*, 12, 259–276. <https://doi.org/10.2203/dose-response.13-020.Vandenberg>
34. Quesnot, N., Bucher, S., Fromenty, B., & Robin, M.A. (2014). Modulation of metabolizing enzymes by bisphenol a in human and animal models. *Chem. Res. Toxicol.*, 27(9), 1463–1673. <https://doi.org/10.1021/tx500087p>
35. Ji, L., Ji, S., Wang, C., & Kepp, K.P. (2018). Molecular Mechanism of Alternative P450-Catalyzed Metabolism of Environmental Phenolic Endocrine-Disrupting Chemicals. *Environ. Sci. Technol.*, 52(7), 422–4431. <https://doi.org/10.1021/acs.est.8b00601>
36. Kurebayashi, H., Betsui, H., & Ohno, Y. (2003). Disposition of a low dose of 14C-bisphenol A in male rats and its main biliary excretion as BPA glucuronide. *Toxicol. Sci.*, 73(1), 17–25. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfg040>
37. Dankers, A.C., Roelofs, M.J., Piersma, A.H., Sweep, F.C., Russel, F.G., van den Berg, M., van Duursen, M.B., & Masereeuw R. (2013). Endocrine disruptors differentially target ATP-binding cassette transporters in the blood-testis barrier and affect Leydig cell testosterone secretion in vitro. *Toxicol. Sci.*, 136(2), 382–391. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kft198>
38. Völkel, W., Colnot, T., Csanády, G.A., Filser, J.G., & Dekant W. (2002). Metabolism and kinetics of bisphenol a in humans at low doses following oral administration. *Chem. Res. Toxicol.*, 15(10), 1281–1287. <https://doi.org/10.1021/tx025548t>
39. Domoradzki, J.Y., Pottenger, L.H., Thornton, C.M., Hansen, S.C., Card, T.L., Markham, D.A., Dryzga, M.D., Shiotsuka, R.N., & Waechter, J.M. Jr. (2003). Metabolism and pharmacokinetics of bisphenol A (BPA) and the embryo-fetal distribution of BPA and BPA-monoglucuronide in CD Sprague-Dawley rats at three gestational stages. *Toxicol. Sci.*, 76(1), 21–34. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfg206>
40. Масанов, А.Ю. (2017). Состояние и перспективы поликарбонатного рынка в России. <http://vestkhimprom.ru/posts/sostoyanie-i-perspektivy-rynka-polikarbonatov-v-rossii> (дата обращения 01.08.2021)
41. Rochester, J.R., Bolden, A.L. (2015). Bisphenol S & F: A Systematic Review and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol A Substitutes. *Environ. Health Perspect.*, 123(7), 643–650. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408989>
42. Pal, S., Sarkar, K., Nath, P.P., Mondal, M., Khatun, A., & Paul, G. (2017). Bisphenol S impairs blood functions and induces cardiovascular risks in rats. *Toxicol Rep.*, 4, 560–565. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2017.10.006>

References:

1. https://www.cdc.gov/biomonitoring/BisphenolA_FactSheet.html (accessed 01.08.2021)
2. https://www.niehs.nih.gov/health/materials/bisphenol_a_bpa_508.pdf (accessed 01.08.2021)
3. Evans, S.F., Kobrosly, R.W., Barrett, E.S., Thurston, S.W., Calafat, A.M., Weiss, B., Stahlhut, R., Yolton, K., & Swan, S.H. (2014). Prenatal bisphenol A exposure and maternally reported behavior in boys and girls. *Neurotoxicology*, 45, 91–99.
<https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.10.003>.
4. Roen, E.L., Wang, Y., Calafat, A.M., Wang, S., Margolis, A., Herbstman, J., Hoepner, L.A., Rauh, V., & Perera, F.P. (2015). Bisphenol A exposure and behavioral problems among inner city children at 7–9 years of age. *Environ. Res.*, 142, 739–745.
<https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.01.014>.
5. Ejaredar, M., Lee, Y., Roberts, D.J., Sauve, R., & Dewey, D. (2017). Bisphenol A exposure and children's behavior: A systematic review. *J. Expo Sci. Environ. Epidemiol.*, 27(2), 175–183.
<https://doi.org/10.1038/jes.2016.8>.
6. Braun, J.M., Lanphear, B.P., Calafat, A.M., Deria, S., Khoury, J., Howe, C.J., & Venners, S.A. (2014). Early-life bisphenol a exposure and child body mass index: a prospective cohort study. *Environ Health Perspect.*, 122(11), 1239–1245. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408258>.
7. Wiersielis, K.R., Samuels, B.A., & Roepke, T.A. (2020). Perinatal exposure to bisphenol A at the intersection of stress, anxiety, and depression. *Neurotoxicol. Teratol.*, 79, 106884.
<https://doi.org/10.1016/j.ntt.2020.106884>.
8. Vandenberg, L.N., Hauser, R., Marcus, M., Olea, N., & Welshons, W.V. (2007). Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod. Toxicol.*, 24(2), 139–177.
<https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2007.07.010>
9. Bisphenol A (BPA): world market review of 2021 and 2030 perspectives.
https://marketpublishers.ru/report/industry/chemicals_petrochemicals/bisphenol_a_world_market_outlook_n_forecast.html (accessed 01.08.2021) (in Russ.)
10. Carwile, J.L., Luu, H.T., Bassett, L.S., Driscoll, D.A., Yuan, C., Chang, J.Y., Ye, X., Calafat, A.M., & Michels, K.B. (2009) Polycarbonate bottle use and urinary bisphenol A concentrations. *Environ Health Perspect.*, 117(9), 1368–1372. <https://doi.org/10.1289/ehp.0900604>
11. Markova, O.L., Yeregin, G.B., Zaritskaya, E.V., Ganichev, P.A., & Petrova, M.D. Bisphenol-a migration from polymer packaging material to bottled water and Foodstuffs. International study findings. Analytical review. XV Conference, Future of Russia.
<https://cyberleninka.ru/article/n/migratsiya-bisfenola-a-iz-polimernyh-upakovочnyh-materialov-v-butirovannuyu-vodu-i-produkty-pitaniya-rezultaty-mezhdunarodnyh/viewer> (accessed 01.08.2021) (in Russ.)
12. Hygienic Standard 2.2.5.1313-03 “Maximum permissible concentrations of toxic chemicals in the air of working area”. <http://docs.cntd.ru/document/557235236> (accessed 01.08.2021) (in Russ.)
13. Hygienic Standard 2.1.5.1315-03 “Maximum permissible concentrations of toxic chemicals in water for food and household use”. <http://docs.cntd.ru/document/901862249> (accessed 01.08.2021) (in Russ.)
14. Commission regulation (EU) No 10/2011 of 14 January 2011; amendment Commission regulation (EU) 2018/213 of 12 February 2018
15. Feshin, D.B., Brodsky, E.S., Sergeev, O.V., & Speranskaya, O.A. (2012). Health impact of toxic chemical – chemicals in food. Case of Bisphenol A.
<http://www.myshared.ru/slide/484824/> (accessed 01.08.2021) (in Russ.)
16. EFSA. (2015). Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. *EFSA Journal*, 13(1), 3978.
<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.3978>
17. Kawamura, Y., Koyano, Y., Takeda, Y., & Yamada, T. (1998). Migration of Bisphenol A from Polycarbonate Products. *Journal of The Food Hygienic Society of Japan (shokuhin Eiseigaku Zasshi)*, 39, 206–212. https://doi.org/10.3358/shokueishi.39.3_206

18. Biedermann-Brem, S., Grob, K., & Fjeldal, P. (2008). Release of bisphenol A from polycarbonate baby bottles: Mechanisms of formation and investigation of worst case scenarios. *European Food Research and Technology*, 227, 1053–1060. <https://doi.org/10.1007/s00217-008-0819-9>
19. Biles, J. E., McNeal, T. P., Begley, T. H., & Hollifield, H. C. (1997). Determination of Bisphenol-A in Reusable Polycarbonate Food-Contact Plastics and Migration to Food-Simulating Liquids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 45(9), 3541–3544. <https://doi.org/10.1021/jf970072i>
20. Kubwabo, C., Kosarac, I., Stewart, B., Gauthier, B.R., Lalonde, K., & Lalonde, P.J. (2009). Migration of bisphenol A from plastic baby bottles, baby bottle liners and reusable polycarbonate drinking bottles. *Food Addit. Contam. Part A Chem. Anal. Control Expo Risk Assess.*, 26(6), 928–937. <https://doi.org/10.1080/02652030802706725>
21. Welshons, W.V., Nagel, S.C., & vom Saal, F.S. (2006) Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology*, 147(6 Suppl), S56–S69. <https://doi.org/10.1210/en.2005-1159>
22. Eltoukhy, A., Jia, Y., Nahurira, R., Abo-Kadoun, M.A., Khokhar, I., Wang, J., & Yan, Y. (2020). Biodegradation of endocrine disruptor Bisphenol A by *Pseudomonas putida* strain YC-AE1 isolated from polluted soil, Guangdong, China. *BMC Microbiol.*, 20(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-1699-9>
23. Fent, G., Hein, W.J., Moendel, M.J., & Kubiak, R. (2003). Fate of 14C-bisphenol A in soils. *Chemosphere*, 51(8), 735–746. [https://doi.org/10.1016/s0045-6535\(03\)00100-0](https://doi.org/10.1016/s0045-6535(03)00100-0)
24. Im, J. & Löffler, F.E. (2016). Fate of Bisphenol A in Terrestrial and Aquatic Environments. *Environ. Sci. Technol.*, 50(16), 8403–8416. <https://doi.org/10.1021/acs.est.6b00877>
25. World Health Organization & Food and Agriculture Organization of the United Nations. (2011). Joint FAO/WHO expert meeting to review toxicological and health aspects of bisphenol A : final report, including report of stakeholder meeting on bisphenol A, 1-5 November 2010, Ottawa, Canada. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44624>
26. Welshons, W.V., Thayer, K.A., Judy, B.M., Taylor, J.A., Curran, E.M., & vom Saal, F.S. (2003). Large effects from small exposures. I. Mechanisms for endocrine-disrupting chemicals with estrogenic activity. *Environ. Health Perspect.*, 111, 994–1006. <https://doi.org/10.1289/ehp.5494>
27. Huang, R.P., Liu, Z.H., Yuan, S.F., Yin, H., Dang, Z., & Wu, P.X. (2017). Worldwide human daily intakes of bisphenol A (BPA) estimated from global urinary concentration data (2000–2016) and its risk analysis. *Environ. Pollut.*, 230, 143–152. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.06.026>
28. Manikkam, M., Tracey, R., Guerrero-Bosagna, C., & Skinner, M.K. (2013). Plastics derived endocrine disruptors (BPA, DEHP and DBP) induce epigenetic transgenerational inheritance of obesity, reproductive disease and sperm epimutations. *PLOS One*, 8(1), e55387. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055387>
29. Sieli, P.T., Jašarevic, E., Warzak, D.A., Mao, J., Ellersieck, M.R., Liao, C., Kannan, K., Collet, S.H., Toutain, P.L., vom Saal, F.S., & Rosenfeld, C.S. (2011). Comparison of serum bisphenol A concentrations in mice exposed to bisphenol A through the diet versus oral bolus exposure. *Environ Health Perspect.*, 119, 1260–1265. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003385>
30. Al-Hiyasat, A.S., Darmani, H., & Elbetieha, A.M. (2002). Effects of bisphenol A on adult male mouse fertility. *European Journal of Oral Sciences*, 110, 163–167. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0722.2002.11201.x>
31. Yamashita, U., Sugiura, & T., Kuroda, E. (2002). Effect of endocrine disruptors on immune responses in vitro. *J UOEH*, 24(1), 1–10. <https://doi.org/10.7888/juoeh.25.365>
32. vom Saal, F.S. & Welshons, W.V. (2006). Large effects from small exposures. II. The importance of positive controls in low-dose research on bisphenol A. *Environ Res.*, 100(1), 50–76. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2005.09.001>

33. Vandenberg, L.N. (2013). Non-monotonic dose responses in studies of endocrine disrupting chemicals: bisphenol a as a case study. *Dose Response*, 12, 259–276.
<https://doi.org/10.2203/dose-response.13-020.Vandenberg>
34. Quesnot, N., Bucher, S., Fromenty, B., & Robin, M.A. (2014). Modulation of metabolizing enzymes by bisphenol a in human and animal models. *Chem. Res. Toxicol.*, 27(9), 1463–1673.
<https://doi.org/10.1021/tx500087p>
35. Ji, L., Ji, S., Wang, C., & Kepp, K.P. (2018). Molecular Mechanism of Alternative P450-Catalyzed Metabolism of Environmental Phenolic Endocrine-Disrupting Chemicals. *Environ. Sci. Technol.*, 52(7), 422–4431. <https://doi.org/10.1021/acs.est.8b00601>
36. Kurebayashi, H., Betsui, H., & Ohno, Y. (2003). Disposition of a low dose of 14C-bisphenol A in male rats and its main biliary excretion as BPA glucuronide. *Toxicol. Sci.*, 73(1), 17–25.
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfg040>
37. Dankers, A.C., Roelofs, M.J., Piersma, A.H., Sweep, F.C., Russel, F.G., van den Berg, M., van Duursen, M.B., & Masereeuw R. (2013). Endocrine disruptors differentially target ATP-binding cassette transporters in the blood-testis barrier and affect Leydig cell testosterone secretion in vitro. *Toxicol Sci.*, 136(2), 382–391. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kft198>
38. Völkel, W., Colnot, T., Csanády, G.A., Filser, J.G., & Dekant W. (2002). Metabolism and kinetics of bisphenol a in humans at low doses following oral administration. *Chem. Res. Toxicol.*, 15(10), 1281–1287. <https://doi.org/10.1021/tx025548t>
39. Domoradzki, J.Y., Pottenger, L.H., Thornton, C.M., Hansen, S.C., Card, T.L., Markham, D.A., Dryzga, M.D., Shiotsuka, R.N., & Waechter, J.M. Jr. (2003). Metabolism and pharmacokinetics of bisphenol A (BPA) and the embryo-fetal distribution of BPA and BPA-monoglucuronide in CD Sprague-Dawley rats at three gestational stages. *Toxicol. Sci.*, 76(1), 21–34.
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfg206>
40. Masanov, A.Yu. (2017). Review and perspectives of polycarbonate market in Russia. <http://vestkhimprom.ru/posts/sostoyanie-i-perspektivy-rynka-polikarbonatov-v-rossii> (accessed 01.08.2021) (in Russ.)
41. Rochester, J.R. & Bolden, A.L. (2015). Bisphenol S and F: A Systematic Review and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol A Substitutes. *Environ. Health Perspect.*, 123(7), 643–650. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408989>
42. Pal, S., Sarkar, K., Nath, P.P., Mondal, M., Khatun, A., & Paul, G. (2017). Bisphenol S impairs blood functions and induces cardiovascular risks in rats. *Toxicol. Rep.*, 4, 560–565.
<https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2017.10.006>