



## ОБЗОР МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФТАЛАТОВ В ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ ДЛЯ ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Т.С. Уланова, Т.Д. Карнажицкая, А.С. Зорина

Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

*Фталаты (диэфиры фталевой кислоты) используются в качестве пластификаторов при производстве полимерных материалов, широкое применение которых привело к повсеместному загрязнению фталатами окружающей среды, продуктов питания, питьевой воды и биологических сред человека. Токсическое действие фталатов связано с нарушениями функции эндокринной системы, синтеза инсулина, репродуктивной токсичностью, возникновением аллергических реакций и бронхиальной астмы у детей и с другими заболеваниями. Основным источником действия фталатов на здоровье населения, в первую очередь детей, являются продукты питания. Для оценки риска неблагоприятного воздействия фталатов на детей необходима информация о содержании этих соединений в продуктах детского питания. С целью разработки высокочувствительной и селективной методики определения фталатов в продуктах детского питания проведен обзор научно-технической литературы по методам определения фталатов в продуктах питания для детей раннего возраста (молочных смесях, молочных кашах и мясных консервах). Установлено, что для анализа фталатов в детских продуктах питания применяются методы газовой и жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрическим детектированием с применением в качестве пробоподготовки широкого ряда методических приемов, напрямую влияющих на чувствительность и точность измерения. Актуальным остается вопрос эффективного извлечения фталатов классическими и современными способами экстракции и очистки извлечений от сложных пищевых матриц, в первую очередь от молочных и растительных жиров, присутствующих в продуктах питания для детей. Не решена проблема вторичного загрязнения анализируемых образцов фталатами из-за их присутствия в воздухе лабораторий, реактивах, растворителях и т.д. Показана необходимость разработки высокочувствительных, селективных и высокоточных методик определения фталатов в продуктах питания для детей. Актуализирована задача использования новых методических приемов пробоподготовки, устраняющих мешающее влияние матричного эффекта, специфичного для отдельных категорий продуктов, и снижающих риск вторичного загрязнения при входе подготовки и анализа.*

**Ключевые слова:** фталаты, продукты питания, молочные смеси, мясные консервы, газовая и жидкостная хроматография, масс-спектрометрия, пробоподготовка.

Фталаты (сложные эфиры о-фталевой кислоты) являются широко распространенными загрязняющими веществами, идентифицированными как эндокринные разрушители. Фталаты используются в качестве пластификаторов полимерных материалов на основе поливинилхлорида (ПВХ), полистирола и каучуков для придания гибкости и долговечности изделиям, доля которых в составе полимеров составляют 15–40 % по массе. Фталаты химически не связаны с полимером и вымываются из пластиковых изделий при эксплуатации. Пищевые продукты являются основным источником воздействия фталатов на человека, особенно на детей раннего возраста [1, 2, 3].

Воздействие фталатов приводит к гормональным нарушениям и нарушениям обмена веществ, к дефектам развития, репродуктивным отклонениям

и другим заболеваниям [4, 5]. Ди-2-этилгексилфталат классифицирован Международным агентством по изучению рака как «возможный канцероген человека» [5].

В последние десятилетия во многих странах проводятся масштабные исследования по оценке риска воздействия фталатов на состояние здоровья, установлению значений допустимого ежедневного потребления индивидуальных фталатов, определению концентрации фталатов в продуктах питания, питьевой воде, воздухе помещений, атмосферном воздухе и других средах. Одним из наиболее актуальных направлений исследований при воздействии фталатов на здоровье детского населения, в особенности детей раннего возраста (от рождения до трех лет), является мониторинг загрязнения молока и мо-

© Уланова Т.С., Карнажицкая Т.Д., Зорина А.С., 2019

**Уланова Татьяна Сергеевна** – доктор биологических наук, заведующий отделом химико-аналитических методов исследования (e-mail: ulanova@fcrisk.ru; тел.: 8- (342) -233-10-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9238-5598>).

**Карнажицкая Татьяна Дмитриевна** – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией методов жидкостной хроматографии (e-mail: tdkarn@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 233-10-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6768-0045>).

**Зорина Анастасия Сергеевна** – химик лаборатории методов жидкостной хроматографии (e-mail: root@fcrisk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4276-9921>).

лочных продуктов (порошкообразные и жидкие молочные смеси и молочные каши), так как они являются единственным источником питания детей раннего возраста.

Ниже представлен обзор методов определения фталатов в продуктах питания для детей раннего возраста (молочные смеси, молочные каши, мясные консервы). Основное внимание обращается на способы подготовки проб к инструментальному анализу и снижению риска вторичного загрязнения фталатами анализируемых образцов.

Определение фталатов в пищевых продуктах началось более 50 лет назад [6, 7]. В отличие от других химических загрязнителей, информация о содержании фталатов в продуктах питания была ограничена из-за проблем, связанных с методическим обеспечением и высоким уровнем содержания фталатов в холостых пробах, обусловленным загрязнением лабораторных сред, реактивов и материалов.

В соответствии с СанПиН 2.3.2.1940-05 продукты питания, производимые для детей раннего возраста, – это пищевые продукты, предназначенные для питания детей в возрасте от рождения до трех лет, состав и свойства которых соответствуют их возрастным физиологическим особенностям [8]. Питание для детей раннего возраста представляет собой заменители грудного молока, изготовленные на основе молока сельскохозяйственных животных или растительного сырья (коровьего молока и др., белков сои), а также продукты прикорма, производимые на основе продуктов животного и/или растительного происхождения и вводимые в рацион ребенка первого года жизни в качестве дополнения к грудному молоку или его заменителям в жидком виде, в виде пюре и сухих смесей.

Несмотря на многочисленные публикации, связанные с методическими подходами к определению фталатов в продуктах питания разных категорий, информация о методах их анализа в продуктах для детей раннего возраста ограничена, в основном сведения касаются присутствия фталатов в разнообразных продуктах питания общего употребления. Так, научно-техническая информация, представленная на сайте SciensDirect, показала, что из 7343 статей по ключевым словам «determination of phthalates» за последние пять лет только 356 статей касаются анализа фталатов в детском питании [9].

Для количественного определения смеси фталатов в продуктах питания, в том числе для детей раннего возраста, в последние годы применяются методы жидкостной и газовой хроматографии в комплексе с масс-спектрометрией, успешно решающие вопрос чувствительности и селективности методик выполнения измерений. Помимо масс-спектрометрических детекторов газохроматографическое определение проводят с использованием детекторов ионизации в пламени, электронного захвата [10], анализ фталатов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии проводят

с использованием ультрафиолетового и флуориметрического детекторов [10].

Наиболее часто для инструментального анализа фталатов используется капиллярная газовая хроматография (ГХ) с последующим масс-спектрометрическим (МС) детектированием аналитов (ГХ/МС) [11]. Одним из широко применяемых методических приемов при газохроматографическом анализе фталатов в продуктах питания является процедура дериватизации (в основном этерификация) с целью перевода анализируемых соединений в более летучее состояние, так как температура кипения фталатов достаточно высокая (от 284,0 до 490,6 °С), а хроматографическое разделение на колонках ограничено температурами 280–300 °С [12, 13]. В результате значительно усложняется процедура пробоподготовки и, как следствие, повышается риск вторичного загрязнения и снижения чувствительности определения.

В качестве масс-анализаторов в газовой хроматографии используются ионные ловушки (ИТ), одиночные квадрупольные (Q) и тройные квадрупольные (QQQ). Фрагментирование молекул фталатов проводят электронной ионизацией (ЭИ), в результате которой образуется фрагментарный ион с отношением массы к заряду 149 m/z, общий для большинства фталатов. Это является основным ограничением использования ГХ/МС для анализа смесей, содержащих фталаты и их изомеры, в первую очередь из-за совместного элюирования аналитов с одинаковой массой, но различной структурой молекул [14, 15].

Жидкостная хроматография/масс-спектрометрия (ЖХ/МС) представлена в качестве альтернативы методу ГХ/МС. Тандемный квадрупольный масс-спектрометрический детектор обеспечивает высокую селективность, особенно при разделении смеси изомеров фталатов, и чувствительность определения [3, 14, 16–18]. Для ионизации фталатов наиболее часто используют технику электрораспылительной ионизации (ESI), в единичных случаях химическую ионизацию [16]. Режим положительной ионизации обычно используется для анализа фталатных диэфиров, тогда как режим отрицательной ионизации дает лучшую чувствительность для детектирования монофталатов [19]. Одной из основных проблем при анализе фталатов в продуктах детского питания методом ЖХ/МС с источником ионизации электроспреем (ESI) является подавление сигнала ионов, связанное с использованием буферных растворов в анализе, с мешающим влиянием компонентов матрицы образца и плохого хроматографического разделения. Для решения этих проблем могут быть приняты различные стратегии, например, улучшение процедур обработки образцов и/или разрешение хроматографического разделения [3]. Редкое использование методов ВЭЖХ/МС и ВЭЖХ/МС/МС связано с тем, что жидкостные хроматографы подвержены более сильному загрязнению, чем газовые, из-за наличия большего количества потенциальных источников загрязнения, таких как растворители, ис-

пользуемые для экстракции и хроматографического разделения, химические реактивы, фильтры, трубки и т.д. [20, 21].

Сравнительно новый аналитический метод высокоэффективной жидкостной хроматографии быстрого разрешения в комплексе с масс-спектрометрическим детектором с орбитальной ионной ловушкой (UHPLC-Q-Orbitrap) в режиме ионизации электроспреем применен для анализа 27 фталатов в молоке и молочных продуктах. Авторы отметили, что с использованием орбитальной ионной ловушки сопутствующие матричные соединения могут быть легко исключены из анализа, что облегчает идентификацию и количественное определение фталатов [22].

Градуировка масс-спектрометрических детекторов в газовой и жидкостной хроматографии для количественного определения фталатов в продуктах детского питания проводится в основном методом внутреннего стандарта и, реже, абсолютной градуировки, что связано со сложностью пробоподготовки, включающей многоступенчатые процедуры извлечения и очистки экстракта от компонентов матрицы. В качестве внутреннего стандарта наиболее часто используют дейтерированные соединения  $d^{10}$ -фенантрен,  $d^4$ -ди(2-этилгексил)фталат или  $d^4$ -дибутилфталат, а также недеийтерированные соединения, например бензилбутилфталат (ББФ), антрацен, пирен или дибутиладипат (ДБА) [16]. В ряде исследований индивидуальные дейтерированные внутренние стандарты применяются для каждого анализируемого фталата, что свидетельствует о неоднозначном поведении различных фталатов в процессе экстракции и дальнейшей обработке полученного экстракта [16].

Подготовка проб, включающая извлечение аналитов из матрицы и очистку экстракта от мешающего влияния сопутствующих компонентов, является важным этапом в анализе фталатов в продуктах питания для детей, так как от эффективного селективного извлечения аналитов зависит чувствительность и точность измерения концентраций фталатов. В методической и научно-технической литературе представлено большое разнообразие способов извлечения фталатов, что свидетельствует о сложности выполнения и нерешенности этой задачи. Большая часть методик адресована определению фталатов в грудном молоке [23–26], детских молочных смесях [27–30], натуральном молоке [22]. Крайне ограничены публикации относительно информации об анализе фталатов в молочных кашах и мясных консервах. Единичные статьи касаются методик определения фталатов в продуктах прикорма [29, 13]. Практически все опубликованные исследования подтверждают загрязнение продуктов детского питания фталатами.

В настоящее время для извлечения фталатов из продуктов питания, представляющих сложную многокомпонентную биологическую пробу, применяют жидкостную экстракцию (LLE) [25, 31–34], парофазную твердофазную микроэкстракцию (HS-SPME) [35],

метод диффузионного твердофазного извлечения QuEChERS [22], твердофазную экстракцию (SPE) [23], автоматизированную твердофазную экстракцию онлайн [23, 36]. Некоторые из перечисленных методов имеют ряд ограничений, например, высокая изменчивость результатов вследствие непостоянства количества компонентов в составе образцов одной матрицы, необходимость тщательной очистки извлечений для предотвращения загрязнения аналитического оборудования, отнимающей много времени, сложность в разделении экстракта и продуктовой матрицы после экстракции, применение сложной пробоподготовки, не целесообразной для рутинного анализа.

Наиболее широко применяемым методом извлечения фталатов из молока и искусственных молочных смесей является жидкостная экстракция, сопровождаемая очисткой экстрактов от молочного жира. В качестве растворителя-экстрагента среди полярных и неполярных органических растворителей, применяемых в технике экстракции для извлечения органических соединений, большинство авторов предпочитают использовать ацетонитрил [13, 22]. В некоторых случаях после экстракции применяется процедура высушивания и перерастворения пробы в подходящем для метода исследований растворителе, а также реэкстракция с целью очистки извлечения. В результате применения дополнительных процедур повышается содержание некоторых фталатов, например дибутилфталат (ДБФ) и ди(2-этилгексил)фталат (ДЭГФ), в холостых пробах, что снижает чувствительность метода.

Прямое извлечение фталатов из продуктов питания для детей методом твердофазной экстракции с использованием автоматизированных систем характеризуется вторичным загрязнением анализируемых и холостых проб, так же, как и в других способах пробоподготовки [26, 33].

Очистку экстрактов от жиров, белков и других компонентов матрицы проводят методом жидкостной экстракции. В анализе фталатов в молоке и молочных продуктах, в том числе в молочных смесях и молочных кашах, успешно применяется техника очистки ацетонитрильного экстракта гексаном, основанная на лучшей растворимости фталатов в ацетонитриле, а молочных жиров в гексане. В зависимости от интенсивности загрязнения экстрактов жиром растительного и животного происхождения авторы рекомендуют проводить процедуру реэкстракции два или три раза [37].

Эксклюзионная хроматография (гель-хроматография) часто используется в качестве процедуры очистки после жидкостной экстракции молочных образцов [24] и молочных смесей [29]. При очистке образцов данным способом концентрация фталатов в холостых пробах определяется от 0,1 мкг/кг до нескольких мкг/кг.

При эксклюзионной хроматографии, основанной на разделении молекул различных соединений по размеру, большие молекулы не могут проникать

в поры сорбента и элюируют раньше молекул с меньшими размерами, проникающими в поры и способными удерживаться на сорбенте. Этот метод все чаще рассматривается как эффективный способ подготовки проб для определения органических загрязнителей в липидных матрицах. На колонках GPC фталаты с молекулярными массами в диапазоне от 200 до 400 Дальтон отделяются от липидов с молекулярной массой около 800 Дальтон. Классическое разделение GPC выполняется на больших колонках длиной 400 мм и внутренним диаметром 25 мм при низком давлении, работающих со скоростью 5 мл/мин [38, 39]. В качестве примера успешного применения эксклюзионной хроматографии в анализе фталатов можно привести процедуру очистки экстракта от молочного жира методом гель-проникающей хроматографии (ГПХ). Экстракт, содержащий фталаты и молочный жир, фракционировали на цеолите S-X3 в условиях элюирования смесью циклогексана и этилацетата в объемном отношении растворителей 9:1. Две фракции F1 и F2 (рисунок), содержащие анализируемые вещества, были собраны отдельно F1: 43–50 минут и F2: 50–82 минут, сконцентрированы до объема 1 см<sup>3</sup> в потоке азота и проанализированы напрямую методом газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией (ГХ/МС).

Рисунок иллюстрирует время хроматографического удерживания диэфиров (фталатов) и моноэфиров (монофталатов) о-фталевой кислоты в присутствии молочных жиров на сорбентах цеолит С-Х8 и цеолит С-Х3. В данном методе удалось практически полностью отделить анализируемые соединения (за исключением дидодецилфталата (DDoP)) от молочных жиров [12].

Метод эксклюзионной хроматографии может быть миниатюризован, что в значительной степени

снижает потребление растворителей. С использованием оборудования для ВЭЖХ (изократического насоса, автосамплера с вводом пробы объемом до 500 мкл, термостата колонок, УФ-детектора с переменной длиной волны, устройства для сбора фракций) разделение выполняется на колонке длиной 300 мм и внутренним диаметром 7,5 мм с размером частиц сорбента 5 мкм и размером пор 5 нм разделение проводится дихлорметаном при скорости 1 мл/мин. Размер пор 5 нм является важным, поскольку он позволяет выполнять разделение органических соединений в диапазоне масс 100–1000. Лучшее разрешение получается на двух колонках.

Применение техники паровой фазной твердофазной микроэкстракции (HS-SPME) при анализе фталатов в молоке с целью устранения молочного жира из образцов перед проведением ГХ/МС-анализа исследовали Y. Feng, J. Zhu, R. Sensenstein [35]. Процедура основана на создании паровой фазы над пробой молока при нагревании в герметичном сосуде, абсорбции анализируемых фталатов, выделенных в паровую фазу, на полидиметилсилоксановое волокно и термодесорбции аналитов непосредственно в хроматографическую колонку газового хроматографа для анализа. В данном исследовании сообщается о длительном времени извлечения (наименьшее время извлечения 60 минут при температуре 90 °С). Пределы обнаружения фталатов – на уровне от 0,1 до 100 мкг/кг в зависимости от жирности молочных образцов. В процессе экстракции на волокна SPME вместе с фталатами происходила сорбция молочных жиров, и при анализе образца методом газовой хроматографии на хроматограмме присутствовало большое количество мешающих пиков.

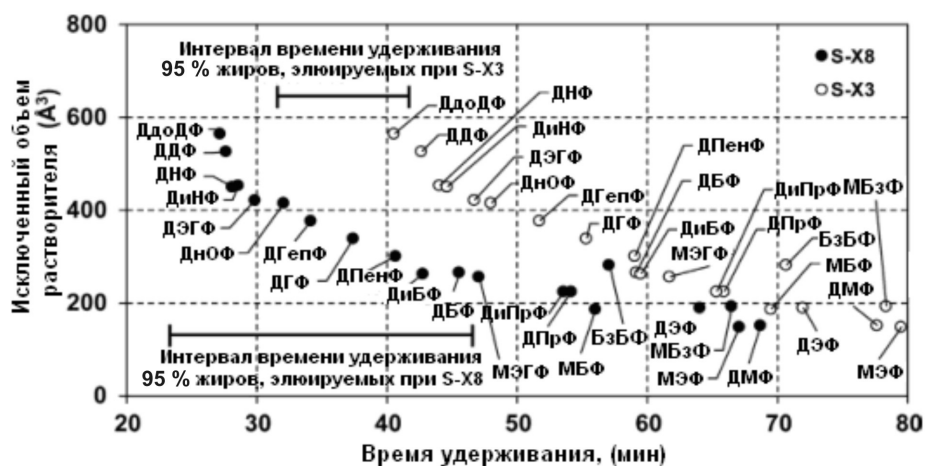


Рис. Время удерживания (мин) диэфиров и моноэфиров о-фталевой кислоты на цеолитах S-X8 и S-X3 при элюировании смесью циклогексана и этилацетата в объемном отношении растворителей 9:1 со скоростью 4,5 см<sup>3</sup>/мин: МЭФ – моноэтилфталат, МБЗФ – монобензилфталат, МБФ – монобутилфталат, МЭГФ – моно-(2-этилгексил)фталат, ДМФ – диметилфталат, ДЭФ – диэтилфталат, ДПрФ – дипропилфталат, ДиПрФ – диизопропилфталат, БзБФ – бензилбутилфталат, ДБФ – дибутилфталат, ДиБФ – диизобутилфталат, ДПенФ – дипентилфталат, ДГексФ – дигексилфталат, ДГепФ – дигептилфталат, ДнОФ – ди-н-октилфталат, ДЭГФ – ди-2-(этилгексил)фталат, ДиНФ – диизононилфталат, ДНФ – динонилфталат, ДДФ – дидецилфталат, ДдоДФ – дидодецилфталат

Применение метода QuEChERS для извлечения и очистки при определении фталатов в коровьем молоке позволяет достичь более низких повторных загрязнений на уровне меньшем, чем мкг/кг [22].

Анализ методической и научной литературы по методам определения фталатов в продуктах прикорма показал ограниченное число публикаций по методикам определения фталатов в детских мясных консервах и молочных кашах. Известно, что определение фталатов в мясных консервах для детского питания проводится методами газовой и жидкостной хроматографии и включает химический анализ смеси трех биологических матриц – мясной (белковый компонент продуктов), маслосодержащей (жиры в составе продуктов) и зерно-, плодовоовощной (углеводы), каждая из которых имеет, с одной стороны, сложный компонентный состав, с другой – характерные особенности химического состава продукта.

В соответствии с ГОСТ Р 54628-2011 «Продукты для детского питания. Консервы мясные. Пюре для прикорма детей раннего возраста. Технические условия» для изготовления мясных консервов применяют следующее сырье:

- мясо (говядина, телятина, свинина, крольчатина и др.);
- масло (подсолнечное, соевое, кукурузное, сливочное), жир свиной;
- крахмал (картофельный, кукурузный, рисовый);
- соль, вода.

В 100 г мясных консервов для прикорма детей с 4 месяцев содержится 2,5–3,0 г белков, 2,6–3,0 г жиров и 6,7–9,3 г углеводов в пересчете на сухой вес, для детей с 6-месячного возраста до года в 100 г мясо-, крупноовощных консервов содержание белков увеличивается до 2,5–9,8 г, жиров до 3,0–9,5 г, содержание углеводов составляет 2,9–8,0 г от сухого веса. От компонентного состава анализируемых продуктов зависит процедура пробоподготовки, уровень фонового загрязнения и, как следствие, чувствительность и точность выполнения измерений концентрации фталатов в продуктах питания для детей раннего возраста.

M. Russo et al. [13] для определения шести фталатов (ДМФ, ДЭФ, ДБФ, ДиБФ, ББФ и ДЭГФ) в продуктах детского питания (детские консервы в виде пюре из мяса цыпленка и кролика, а также лиофилизированные образцы из мяса цыпленка, индейки морского леща и камбалы) использовали метод ГХ/МС с применением способа жидкостной экстракции для извлечения целевых компонентов гептаном в условиях ультразвуковой обработки образца. Авторы описывают проблему, связанную с пробоподготовкой образцов пюре: после интенсивного перемешивания образовывалась студневидная эмульсия, из которой не удавалось выделить органическую фазу, что блокировало дальнейшее проведение анализа. Разработчики методики связывают это с присутствием сурфактантов, добавленных для стабилизации продукта. Для решения проблемы предложено

лиофилизировать детское питание перед началом процедур извлечения и очистки. Каждый образец высушивался в течение 4 часов при температуре – 52 °С и давлении 0,08 мбар в устройстве для замораживания-сушки. Для разрушения эмульсии рекомендовано добавлять в образцы раствор NaCl и обрабатывать пробы ультразвуком. В оптимизированных условиях степень экстракции фталатов составила 96,2–109,2 % с погрешностью извлечения ≤ 10,5 %, нижний предел определения 20 мкг/кг.

В работе J. Petersen и T. Breindahl [29] рассматривается определение фталатов методом ГХ/МС в 11 различных продуктах детского питания (фрукты, злаки, рис, смешанный с фруктами, или мясо, смешанное с овощами), предназначенных для прикорма детей раннего возраста. В качестве пробоподготовки авторы использовали жидкостную экстракцию пентаном с последующей очисткой экстракта смесью этилацетата/циклогексана (1:1), супернатант (пентановый экстракт) подвергся дальнейшей очистке методом гель-проникающей хроматографии (ГПХ), высушивался и перерастворялся для анализа методом хромато-масс-спектрометрии. Пределы обнаружения ДБФ, ББФ и ДЭГФ составили 0,35, 0,015 и 0,25 мкг/кг соответственно, степень экстракции варьировалась от 76 до 128 %.

Наряду со сложностью подготовки образцов продуктов питания для детей раннего возраста при анализе фталатов методами хромато-масс-спектрометрии (ГХ/МС и ЖХ/МС) не решена проблема вторичного загрязнения образцов анализируемыми соединениями в процессе проведения пробоподготовки и анализа. Фталаты широко распространены в окружающей среде, они обнаруживаются практически во всем лабораторном оборудовании и лабораторном воздухе. Практически все исследователи, занимающиеся измерением концентраций фталатов, акцентируют на этом особое внимание, предлагая различные меры предосторожности для снижения фонового загрязнения фталатами лабораторных помещений, воздуха, оборудования, реактивов, растворителей, лабораторной посуды и материалов.

Так, M. Bubba, C. Ancillotti, L. Checchini [12] предлагают выполнять анализ фталатов в чистой комнате, оборудованной фильтрами с высокой эффективностью очистки воздуха активированным углем. В помещении должно поддерживаться избыточное давление, чтобы избежать загрязнения воздуха извне. Особое внимание уделяется очистке реактивов, которую проводят следующим образом. Хлорид натрия нагревают в течение 12 ч при температуре 450 °С в муфельной печи и хранят до использования в стеклянной бутылке. Безводный сульфат натрия и стекловолоконные фильтры обрабатывают таким же образом и подвергают термостатированию при температуре 150 °С до использования. Оксид алюминия очищают при температуре 450 °С в течение ночи и используют потом немедленно. Дистиллированную воду ранга HPLC трижды очищают гекса-

ном. Циклогексан обрабатывают очищенным оксидом алюминия (30 г  $Al_2O_3$  на литр растворителя) путем ручного встряхивания в течение 30 с и пропускают через очищенный фильтр из стекловолокна. Стеклопосуду моют перед использованием горячим раствором гидроксида калия в метаноле, горячей хромовой смесью и очищенной водой и окончательно высушивают при 300 °С в течение 1 ч. Перед использованием стеклопосуду для отбора проб молока и пробоподготовки ополаскивают изопропанолом. В итоге при анализе проб грудного молока и молочных смесей в холостых пробах (пробы без молока или молочных продуктов, подвергнутые полной процедуре пробоподготовки) определена концентрация ДибФ на уровне 0,79–1,08 мкг/кг, ДБФ 0,27–0,36 мкг/кг, и ДЭГФ 0,88–1,14 мкг/кг относительно 18–25 мкг/кг ДибФ, 6,2–11 мкг/кг ДБФ и 18–75 мкг/кг ДЭГФ в проанализированных образцах.

R. Ren [33] отмечает, что потенциальный риск повторного загрязнения присутствует на каждой стадии аналитической процедуры, включая отбор проб, подготовку образца пищевой продукции к анализу и хроматографический анализ. С целью снижения загрязнения материалов фталатами предлагаются различные меры очистки. В большинстве случаев предлагается обрабатывать все стеклянные изделия (контейнеры для отбора проб, пипетки, мерные колбы, центрифужные пробирки и другую лабораторную посуду), используемые в анализе, тщательно промывая в сильных окислителях и ополаскивая органическим растворителем перед использованием. Авторы статьи выдерживают чистую посуду при температуре 400 °С в течение 8 ч, затем промывают в гексане в течение 12 ч и сушат при 120 °С перед использованием. Холостые пробы анализируют методом газовой хроматографии/масс-спектрометрии параллельно с образцами искусственных молочных смесей для учета возможного повторного загрязнения образцов во время их подготовки к анализу.

Из 17 фталатов в холостых пробах был обнаружен ДЭГФ со средней концентрацией 3,2 мкг/кг.

Как правило, тщательная обработка лабораторного оборудования, лабораторной посуды, расходных материалов, химических реактивов и растворителей лишь частично решает проблему вторичного загрязнения анализируемых проб, снижая уровень содержания фталатов в холостых пробах, в качестве которых используются подготовленные к анализу пробы без добавления в них образцов исследуемых продуктов. Анализ холостых проб обязателен в каждой серии анализируемых образцов для учета фонового содержания при окончательном расчете концентраций фталатов в пищевых продуктах.

Многие исследователи отмечают, что уменьшить проблему фонового загрязнения можно путем сокращения количества процедур, используемых для подготовки образцов к анализу [10, 20, 33].

Таким образом, выполненные исследования по анализу методик определения фталатов в продуктах питания для детей раннего возраста свидетельствуют об актуальности разработки высокочувствительных, селективных и высокоточных методик определения с учетом мешающего влияния компонентного состава матриц, специфических для конкретных категорий продуктов питания. Для максимально полной экстракции анализируемых соединений необходимо применение новых методов пробоподготовки, связанных с упрощением и сокращением процедуры извлечения и очистки сложных матриц, таких как молоко, молочные смеси, мясные консервы, а также использование надежных способов снижения фонового влияния повсеместно присутствующих фталатов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы

1. Yen T., Lin-Tan D.-T., Lin J.-L. Food safety involving ingestion of foods and beverages prepared with phthalate-plasticizer-containing clouding agents // *Journal of the Formosan Medical Association*. – 2011. – № 110. – P. 671–684.
2. Migration of phthalates, alkylphenols, bisphenol A and di (2-ethylhexyl) adipate from food packaging / E. Fasano, F. Bono-Blay, T. Cirillo, P. Montuori, S. Lacorte // *Food Control*. – 2012. – № 27. – P. 132–138.
3. Gallart-Ayala H., Nunez O., Lucci P. Recent advances in LC-MS analysis of food-packaging contaminants // *Trends in Analytical Chemistry*. – 2013. – № 27. – P. 99–124.
4. Gupta R. Reproductive and developmental toxicology editor, second edition. – KY.: Breathitt Veterinary Center, Murray State University, Hopkinsville, 2017.
5. Di-(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP) activates the constitutive androstane receptor (CAR): A novel signaling pathway sensitive to phthalates / A. Eveillard, L. Mselli-Lakhal, A. Mogha, F. Lasserre, A. Polizzi, J. Pascussi // *Biochemical Pharmacology*. – 2009. – № 77. – P. 1735–1746.
6. Cerbulis J., Ard J. Method for isolation and detection of dioctyl phthalate from milk lipids // *Association of Official Analytical Chemists*. – 1967. – № 50. – P. 646–650.
7. Williams D. Gas chromatographic determination of low levels of di-(2-ethylhexyl)phthalate in soy oil // *Association of Official Analytical Chemists*. – 1973. – Vol. 56, № 1. – P. 181–183.
8. СанПиН 2.3.2.1940-05. Продовольственное сырье и пищевые продукты. Организация детского питания (с изменениями на 27 июня 2008 года): санитарно-эпидемиологические правила и нормативы [Электронный ресурс]. – URL: <https://base.garant.ru/12138699> (дата обращения: 10.11.2018).
9. ScienceDirect [Электронный ресурс]. – URL: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com) (дата обращения: 17.08.2018).
10. Leo M. Analysis of Endocrine Disrupting Compounds in Food. – Iowa: Blackwell Publishing. – 2011. – 491 p.

11. Wei T. Analysis of phthalates in foods by using gas chromatography mass-spectrometry (GC-MS) / Research report submitted in fulfillment of the requirements for the degree of master of science // Department of chemistry, Faculty science Universiti of Malaya, Kuala Lumpur. – 2014. – P. 53.
12. Determination of phthalate diesters and monoesters in human milk and infant formula by fat extraction, size-exclusion chromatography clean-up and gas chromatography-mass spectrometry detection / M. Bubba, C. Ancillotti, L. Checchini, D. Fibbi, D. Rossini, L. Ciofi, L. Rivoira, C. Profeti, S. Orlandini, S. Furlanetto // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2018. – Vol. 148. – P. 6–16.
13. Russo M., Avino P., Notardonato I. Fast analysis of phthalates in freeze-dried baby foods by ultrasound-vortex-assisted liquid-liquid microextraction coupled with gas chromatography-ion trap/mass spectrometry // *Journal of Chromatography A*. – 2016. – № 1474. – P. 1–7.
14. Surface molecularly imprinted polymers with synthetic dummy template for simultaneously selective recognition of nine phthalate esters / J. Hu, T. Feng, W. Li, H. Zhai, Y. Liu, L. Wang, C. Hu, M. Xie // *Journal of Chromatography A*. – 2014. – № 1330. – P. 6–13.
15. Analysis of plasticizers and synthetic musks in cosmetic and personal care products by matrix solid-phase dispersion gas chromatography–mass spectrometry / M. Llompарт, M. Celeiro, J. Lamas, L. Sanchez-Prado, M. Lores, C. Garcia Jares // *Journal of Chromatography A*. – 2013. – № 1293 – P. 10–19.
16. Gonzalez-Salamo J., Socas-Rodriguez B., Hernandez-Borges J. Analytical methods for the determination of phthalates in food // *Current Opinion in Food Science*. – 2018. – № 22. – P. 122–136.
17. Multiresidue analysis of organic pollutants by in-tube solid phase microextraction coupled to ultra-high performance liquid chromatography–electrospray-tandem mass spectrometry / A. Masia, Y. Moliner-Martinez, M. Munoz-Ortuno, Y. Pico, P. Campins-Falco // *Journal of Chromatography A*. – 2013. – № 1306. – P. 1–11.
18. Determination of 23 phthalic acid esters in food by liquid chromatography tandem mass spectrometry / D. Xu, X. Deng, E. Fang, X. Zheng, Y. Zhou, L. Lin, L. Chen, M. Wua [et al.] // *Journal of Chromatography A*. – 2014. – № 1324. – P. 49–56.
19. Urinary metabolite concentrations of phthalate metabolites in Central Italy healthy volunteers determined by a validated HPLC/MS/MS analytical method / G. Tranfo, B. Papaleo, L. Caporossi, S. Capanna, M. De Rosa, D. Pigni, F. Corsetti, E. Paci // *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. – 2013. – Vol. 216. – P. 481–485.
20. Recent advances in analysis of phthalate esters in foods / J. Yang, Y. Li, Y. Wang, J. Ruan, J. Zhang, C. Sun // *Trends in Analytical Chemistry*. – 2015. – № 72. – P. 10–26.
21. Hayasaka Y. Analysis of phthalates in wine using liquid chromatography tandem mass spectrometry combined with a hold-back column: Chromatographic strategy to avoid the influence of pre-existing phthalate contamination in a liquid chromatography system // *Journal of Chromatography A*. – 2014. – № 1372. – P. 120–127.
22. Analysis of phthalates in milk and milk products by liquid chromatography coupled to quadrupole Orbitrap high-resolution mass spectrometry / W. Jia, X. Chu, Y. Ling, J. Huang, J. Chang // *Journal of Chromatography A*. – 2014. – № 1362. – P. 110–118.
23. Automated solid phase extraction and quantitative analysis of human milk for 13 phthalate metabolites / A. Calafat, A. Slakman, M. Silva, A. Herbert, L. Needham // *Journal of Chromatography A*. – 2004. – Vol. 805, № 1. – P. 49–56.
24. Phthalate diesters and their metabolites in human Breast milk, blood or serum, and urine as biomarkers of exposure in vulnerable populations / J. Hogberg, A. Hanberg, M. Berglund, S. Skerfving, M. Remberger, A. Calafat, A. Filipsson, B. Jansson [et al.] // *Environmental Health Perspectives*. – 2008. – Vol. 116, № 3. – P. 334–339.
25. Determination of phthalate monoesters in human milk, consumer milk, and infant formula by tandem mass spectrometry (LC-MS-MS) / G. Mortensen, K. Main, A. Andersson, H. Leffers, N. Skakkebaek // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. – 2005. – Vol. 382, № 4. – P. 1084–1092.
26. Determination of phthalic acid diesters in human milk at low ppb levels / S. Zimmermann, L. Gruber, M. Schlummer, S. Smolic, H. Fromme // *Food Additives & Contaminants: Part A*. – 2012. – Vol. 29, № 11. – P. 780–790.
27. Bradbury J. UK panics over phthalates in baby milk formulae // *Lancet*. – 1996. – № 347. – P. 1541.
28. Determination of phthalate diesters in foods / E. Bradley, R. Burden, I. Leon, D. Mortimer, D. Speck, L. Castle // *Food Additives & Contaminants: Part A*. – 2013. – № 30. – P. 722–734.
29. Petersen J., Breindahl T. Abstract in total diet samples, baby food and infant formulae // *Food Additives & Contaminants: Part A*. – 2000. – Vol. 17, № 2. – P. 133–141.
30. Phthalates, adipates, citrate and some of the other plasticizers detected in Japanese retail foods: a survey / Y. Tsumura, S. Ishimitsu, A. Kaihara, K. Yoshii, Y. Tonogai // *Journal of Health Sciences*. – 2002. – № 48. – P. 493–502.
31. Exposure to Di-2-Ethylhexyl Phthalate, Di-n-Buthyl Phthalate and Bisphenol through infant formulas / T. Cirillo, G. Latini, M. Castaldi, L. Dipaola, E. Fasano, F. Esposito, G. Scognamiglio, F. Francesco [et al.] // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2015. – № 63. – P. 3303–3310.
32. Phthalate residue in goat milk-based infant formulas manufactured in China / V. Ge, X. Yang, X. Wu, Z. Wang, W. Geng, C. Guo // *Journal of Dairy Science*. – 2016. – № Vol. 99, № 10. – P. 7776–7781.
33. Determination of 17 phthalate esters in infant milk powder and dairy products by GC–MS with 16 internal standards / R. Ren, Q. Jin, H. He, T. Bian, S. Wang, J. Fan // *Chromatographia*. – 2016. – № 13–14. – P. 903–910.
34. Sorensen L. Determination of phthalates in milk and milk products by liquid chromatography/tandem mass spectrometry // *Rapid Communications in Mass Spectrometry*. – 2006. – Vol. 20, № 7. – P. 1135–1143.
35. Feng Y., Zhu J., Sensenstein R. Development of a headspace solid-phase microextraction method combined with gas chromatography mass spectrometry for the determination of phthalate esters in cow milk // *Analytica Chimica Acta*. – 2005. – Vol. 538, № 1–2. – P. 41–48.
36. Phthalate exposure in pregnant women and their children in central Taiwan / S. Lin, H. Ku, P. Su, J. Chen, P. Huang, J. Angerer, S. Wang // *Chemosphere*. – 2011. – Vol. 82, № 7. – P. 947–955.

37. Tienpont B. Determination of Phthalates in Environmental, Food and Biomatrices – An Analytical Challenge / Department of Organic Chemistry Ghent University [Электронный ресурс]. – 2004. – URL: [www.researchgate.net/publication/267703038](http://www.researchgate.net/publication/267703038) (дата обращения: 17.08.2018).

38. Specht W., Tilkes M., Frezenius Z. Gas-chromatographische Bestimmung von Rückständen an Pflanzenbehandlungsmitteln nach Clean-up über Gel-Chromatographie und Mini-Kieselgel-Säulen-Chromatographie // Analytical Chemistry. – 1980. – № 301. – P. 300

39. Thier H., Zeumer H. Manual of Pesticide residue Analysis // VCH, Weinheim. – 1987. – Vol. 1. – P. 75.

Уланова Т.С., Карнажицкая Т.Д., Зорина А.С. Обзор методов определения фталатов в пищевых продуктах для питания детей раннего возраста // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 1. – С. 154–163. DOI: [10.21668/health.risk/2019.1.17](https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.1.17)

UDC 613.2

DOI: [10.21668/health.risk/2019.1.17](https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.1.17).eng

Read  
online



## TECHNIQUES FOR DETERMINING PHTHALATES IN FOOD PRODUCTS AIMED FOR INFANTS' NUTRITION: An OVERVIEW

T.S. Ulanova<sup>1</sup>, T.D. Karnazhitskaya<sup>1</sup>, A.S. Zorina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya Str., Perm, 614045, Russian Federation

*Phthalates (esters of phthalic acid) are widely used as plasticizers in polymer materials production and it has resulted in substantial contamination with phthalates as they occur in environmental objects, food products, drinking waters, and human biological media. Toxic effects produced by phthalates lead to functional disorders in the endocrine system and synthesis of insulin, phthalates have reproductive toxicity, they cause allergenic reactions and bronchial asthma in children as well as some other diseases. Food products are a primary source of influences exerted by phthalates on population health, first of all, children. To assess risks related to adverse effects by phthalates on children, it is necessary to obtain data on concentrations of these substances in food products aimed for children nutrition. In order to work out a highly sensitive and selective technique for determining phthalates in children nutrition, the authors performed an overview of scientific and technical literature that focused on techniques for determining phthalates in products for infant nutrition (milk mixtures, milk cereals, and canned meat). It was detected that gas and liquid chromatography together with mass spectrometry were widely applied to analyze phthalates in children nutrition; several techniques were applied for samples preparations to exert direct influence on measurements sensitivity and precision. It is still vital to determine how to efficiently extract phthalates with conventional and up-to-date extraction techniques and how to purify them from complicated food matrixes, first of all, milk and vegetable fats that can be found in products aimed for children nutrition. There is a still a problem related to secondary contamination of samples with phthalates due to their occurrence in the air inside laboratories, reagents, solvents, etc., and it needs to be solved. Basing on the analysis of all the reviewed data, we can conclude that it is necessary to work out highly sensitive, selective, and highly precise techniques for determining phthalates in products aimed for children nutrition with new methodical tools for samples preparation taking into account a matrix effect which is specific for certain products as well as risks related to secondary contamination of samples in the process of their preparation and analysis.*

**Key words:** phthalates, food products, milk mixtures, canned meat, gas and liquid chromatography, mass-spectrometry, samples preparation

© Ulanova T.S., Karnazhitskaya T.D., Zorina A.S., 2019

**Tat'yana S. Ulanova** – Doctor of Biological Sciences, Professor, head of Chemical and Analytical Research Department (e-mail: [ulanova@fcrisk.ru](mailto:ulanova@fcrisk.ru); tel.: +7 (342) 233-10-37).

**Tatyana D. Karnazhitskaya** – Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory for Liquid Chromatography Techniques (e-mail: [tdkarn@fcrisk.ru](mailto:tdkarn@fcrisk.ru); tel.: +7 (342) 233-10-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6768-0045>).

**Anastasia S. Zorina** – chemist at the Laboratory for the Liquid Chromatography Techniques (e-mail: [root@fcrisk.ru](mailto:root@fcrisk.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4276-9921>).



## References

1. Yen T., Lin-Tan D.-T., Lin J.-L. Food safety involving ingestion of foods and beverages prepared with phthalate-plasticizer-containing clouding agents. *Journal of the Formosan Medical Association*, 2011, no. 110, pp. 671–684.
2. Fasano E., Bono-Blay F., Cirillo T., Montuori P., Lacorte S. Migration of phthalates, alkylphenols, bisphenol A and di(2-ethylhexyl)adipate from food packaging. *Food Control*, 2012, no. 27, pp. 132–138.
3. Gallart-Ayala H., Nunez O., Lucci P. Recent advances in LC-MS analysis of food-packaging contaminants. *Trends in Analytical Chemistry*, 2013, no. 27, pp. 99–124.
4. Gupta R. Reproductive and developmental toxicology editor, second edition. – KY, Breathitt Veterinary Center, Murray State University, Hopkinsville Publ., 2017.
5. Eveillard A., Mselli-Lakhal L., Mogha A., Lasserre F., Polizzi A., Pascussi J. Di-(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP) activates the constitutive androstane receptor (CAR): A novel signaling pathway sensitive to phthalates. *Biochemical Pharmacology*, 2009, no. 77, pp. 1735–1746.
6. Cerbulis J., Ard J. Method for isolation and detection of dioctyl phthalate from milk lipids // *Association of Official Analytical Chemists*, 1967, no. 50, pp. 646–650.
7. Williams D. Gas chromatographic determination of low levels of di-(2-ethylhexyl)phthalate in soy oil. *Association of Official Analytical Chemists*, 1973, vol. 56, no. 1, pp. 181–183.
8. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 2.3.2.1940-05. Prodovol'stvennoe syr'e i pishchevye produkty. Organizatsiya detskogo pitaniya (s izmeneniyami na 27 iyunya 2008 goda). Available at: <https://base.garant.ru/12138699> (10.11.2018).
9. ScienceDirect. Available at: <https://www.sciencedirect.com> (17.08.2018).
10. Leo M. Analysis of Endocrine Disrupting Compounds in Food. Iowa: Blackwell Publ., 2011, 491 p.
11. Wei T. Analysis of phthalates in foods by using gas chromatography mass-spectrometry (GC-MS). Research report submitted in fulfillment of the requirements for the degree of master of science. Department of chemistry, Faculty science University of Malaya Publ., Kuala Lumpur, 2014, p. 53.
12. Bubba M., Ancillotti C., Checchini L., Fibbi D., Rossini D., Ciofi L., Rivoira L., Profeti C., Orlandini S., Furlanetto S. Determination of phthalate diesters and monoesters in human milk and infant formula by fat extraction, size-exclusion chromatography clean-up and gas chromatography-mass spectrometry detection. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2018, no. 148, pp. 6–16.
13. Russo M., Avino P., Notardonato I. Fast analysis of phthalates in freeze-dried baby foods by ultrasound-vortex-assisted liquid-liquid microextraction coupled with gas chromatography-ion trap/mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 2016, no. 1474, pp. 1–7.
14. Hu J., Feng T., Li W., Zhai H., Liu Y., Wang L., Hu C., Xie M. Surface molecularly imprinted polymers with synthetic dummy template for simultaneously selective recognition of nine phthalate esters. *Journal of Chromatography A*, 2014, no. 1330, pp. 6–13.
15. Llompart M., Celeiro M., Lamas J., Sanchez-Prado L., Lores M., Garcia Jares C. Analysis of plasticizers and synthetic musks in cosmetic and personal care products by matrix solid-phase dispersion gas chromatography–mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 2013, no. 1293, pp. 10–19.
16. Gonzalez-Salamo J., Socas-Rodriguez B., Hernandez-Borges J. Analytical methods for the determination of phthalates in food. *Current Opinion in Food Science*, 2018, no. 22, pp. 122–136.
17. Masia A., Moliner-Martinez Y., Munoz-Ortuno M., Pico Y., Campins-Falco P., Multiresidue analysis of organic pollutants by in-tube solid phase microextraction coupled to ultra-high performance liquid chromatography–electrospray-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 2013, no. 1306, pp. 1–11.
18. Xu D., Deng X., Fang E., Zheng X., Zhou Y., Lin L., Chen L., Wua M., Huang Z. Determination of 23 phthalic acid esters in food by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 2014, no. 1324, pp. 49–56.
19. Tranfo G., Papaleo B., Caporossi L., Capanna S., De Rosa M., Pignini D., Corsetti F., Paci E. Urinary metabolite concentrations of phthalate metabolites in Central Italy healthy volunteers determined by a validated HPLC/MS/MS analytical method. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2013, vol. 216, pp. 481–485.
20. Yang J., Li Y., Wang Y., Ruan J., Zhang J., Sun C. Recent advances in analysis of phthalate esters in foods. *Trends in Analytical Chemistry*, 2015, no. 72, pp. 10–26.
21. Hayasaka Y. Analysis of phthalates in wine using liquid chromatography tandem mass spectrometry combined with a hold-back column: Chromatographic strategy to avoid the influence of pre-existing phthalate contamination in a liquid chromatography system. *Journal of Chromatography A*, 2014, no. 1372, pp. 120–127.
22. Jia W., Chu X., Ling Y., Huang J., Chang J. Analysis of phthalates in milk and milk products by liquid chromatography coupled to quadrupole Orbitrap high-resolution mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 2014, no. 1362, p. 110–118.
23. Calafat A., Slakman A., Silva M., Herbert A., Needham L. Automated solid phase extraction and quantitative analysis of human milk for 13 phthalate metabolites. *Journal of Chromatography A*, 2004, vol. 805, no. 1, pp. 49–56.
24. Hogberg J., Hanberg A., Berglund M., Skerfving S., Remberger M., Calafat A., Filipsson A., Jansson B., Johansson N., Appelgren M., Håkansson H. Phthalate diesters and their metabolites in human Breast milk, blood or serum, and urine as biomarkers of exposure in vulnerable populations. *Environmental Health Perspectives*, 2008, vol. 116, no. 3, pp. 334–339.
25. Mortensen G., Main K., Andersson A., Leffers H., Skakkebaek N. Determination of phthalate monoesters in human milk, consumer milk, and infant formula by tandem mass spectrometry (LC-MS-MS). *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2005, vol. 382, no. 4, pp. 1084–1092.

26. Zimmermann S., Gruber L., Schlummer M., Smolic S., Fromme H. Determination of phthalic acid diesters in human milk at low ppb levels. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 2012, vol. 29, no. 11, pp. 780–1790.
27. Bradbury J. UK panics over phthalates in baby milk formulae. *Lancet*, 1996, no. 347, pp. 1541.
28. Bradley E., R. Burden, Leon I., Mortimer D., Speck D., Castle L. Determination of phthalate diesters in foods. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 2013, no. 30, pp. 722–734.
29. Petersen J., Breindahl T. Abstract in total diet samples, baby food and infant formulae. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 2000, vol. 17, no. 2, pp. 133–141.
30. Tsumura Y., Ishimitsu S., Kaihara A., Yoshii K., Tonogai Y. Phthalates, adipates, citrate and some of the other plasticizers detected in Japanese retail foods: a survey. *Journal of Health Sciences*, 2002, no. 48, pp. 493–502.
31. Cirillo T., Latini G., Castaldi M., Dipaola L., Fasano E., Esposito F., Scognamiglio G., Francesco F., Codellis L. Exposure to Di-2-Ethylhexyl Phthalate, Di-n-Buthyl Phthalate and Bisphenol through infant formulas. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2015, no. 63, pp. 3303–3310.
32. Ge V., Yang X., Wu X., Wang Z., Geng W., Guo C. Phthalate residue in goat milk-based infant formulas manufactured in China. *Journal of Dairy Science*, 2016, vol. 99, no. 10, pp. 7776–7781.
33. Ren R., Jin Q., He H., Bian T., Wang S., Fan J. Determination of 17 phthalate esters in infant milk powder and dairy products by GC–MS with 16 internal standards. *Chromatographia*, 2016, no. 13–14, pp. 903–910.
34. Sorensen L. Determination of phthalates in milk and milk products by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 2006, vol. 20, no. 7, pp. 1135–1143.
35. Feng Y., Zhu J., Sensenstein R. Development of a headspace solid-phase microextraction method combined with gas chromatography mass spectrometry for the determination of phthalate esters in cow milk. *Analytica Chimica Acta*, 2005, vol. 538, no. 1–2, pp. 41–48.
36. Lin S., Ku H., Su P., Chen J., Huang P., Angerer J., Wang S. Phthalate exposure in pregnant women and their children in central Taiwan. *Chemosphere*, 2011, vol. 82, no. 7, pp. 947–955.
37. Tienpont B. Determination of Phthalates in Environmental, Food and Biomatrices – An Analytical Challenge. Department of Organic Chemistry Ghent University, 2004. Available at: <http://www.researchgate.net/publication/267703038> (17.08.2018).
38. Specht W., Tilkes M., Frezenius Z. Gas-chromatographische Bestimmung von Rückständen an Pflanzenbehandlungsmitteln nach Clean-up über Gel-Chromatographie und Mini-Kieselgel-Säulen-Chromatographie. *Analytical Chemistry*, 1980, no. 301, 300 p.
39. Thier H., Zeumer H. *Manual of Pesticide residue Analysis*. VCH, Weinheim, 1987, vol. 1, pp. 75.

Ulanova T.S., Karnazhitskaya T.D., Zorina A.S. Techniques for determining phthalates in food products aimed for infants' nutrition: an overview. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 1, pp. 154–163. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.17.eng

Получена: 21.01.2019

Принята: 11.03.2019

Опубликована: 30.03.2019