

Eter pentabromodifenyłowy – mieszanina izomerów

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego^{1,2}

*prof. dr hab. JADWIGA A. SZYMAŃSKA
dr ELŻBIETA BRUCHAJZER
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
90-151 Łódź
ul. J. Muszyńskiego 1*

NDS: 0,7 mg/m³
NDSCh: -
NDSP: -
DSB: -

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 10.10. 2009 r.
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 14.10.2010 r.

Słowa kluczowe: eter pentabromodifenyłowy, narażenie zawodowe, toksyczność, tarczyca, NDS.

Keywords: pentabromodiphenyl ether, occupational exposure, toxicity, thyroid, MAC (TWA).

Streszczenie

Eter pentabromodifenyłowy (PentaBDE) jest bursztynowym, przezroczystym płynem, który w temperaturze pokojowej występuje w postaci półpłynnej. Związek ma znaczenie przemysłowe i otrzymuje się go przez bromowanie eteru difenyłowego. Najczęstszą postacią, w jakiej występował eter pentabromodifenyłowy, były mieszanki techniczne (handlowe). Składały się one ze związków o różnym stopniu ubromowania. Substancja znajduje się na liście priorytetowej do opracowania wartości dopuszczalnych przez SCOEL.

Eter pentabromodifenyłowy jest substancją zmniejszającą palność. Najczęściej stosowano ją przy produkcji elastycznych pianek poliuretanowych: do produkcji mebli, w przemyśle samochodowym i lotniczym. Dodawano ją również do: żywic fenolowych i epoksydowych, nienasyconych poliestrów, tkanin oraz używano w materiałach do pokrywania dachów i kabli.

Eter pentabromodifenyłowy, ze względu na swoje właściwości fizykochemiczne (m.in. słabą rozpuszczalność w wodzie, stabilność termiczną i chemiczną

¹ Wartość NDS eteru pentabromodifenyłowego jest zgodna z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 16.12.2011 r. DzU nr 274, poz. 1621.

² Wykaz stosowanych skrótów w dokumentacji zamieszczono na końcu tekstu.

oraz zdolność do kumulacji i biomagnifikacji w łańcuchu pokarmowym, zaliczono do, tzw. trwałych zanieczyszczeń organicznych (*persistent organic pollutants*, POPs).

Eter pentabromodifenyloy do środowiska mógł się dostawać w wyniku: produkcji, użytkowania i składowania odpadów oraz recyklingu urządzeń zawierających ten związek. Stężenia związku w powietrzu hali, w której demontowano sprzęt komputerowy, osiągały wartość 0,0026 µg/m³.

Dotychczas nie odnotowano żadnych przypadków zatrucia ludzi eterami pentabromodifenyłowymi.

Eter pentabromodifenyloy w doświadczeniach na zwierzętach wykazywał małą toksyczność ostrą. Średnie dawki śmiertelne (DL₅₀) dla szczurów po podaniu dożołądkowym wahały się w granicach 2650 ÷ 7400 mg/kg masy ciała. U szczurów przed padnięciem obserwowano: zmniejszenie aktywności ruchowej, senność, drżenia mięśniowe, nasiloną motorykę przewodu pokarmowego i biegunkę. Podobne skutki toksyczne obserwowano u zwierząt, zarówno w doświadczeniach krótkoterminowych, jak i po podawaniu wielokrotnym. Najbardziej istotne znaczenie mają zmiany czynnościowe w: wątrobie, układzie hormonalnym i nerwowym. Pierwsze objawy tego typu (zwiększenie względnej masy wątroby i indukcja enzymów mikrosomalnych w wątrobie) po jednorazowym podaniu związku stwierdzono u szczurów dopiero po podaniu dawki 300 mg/kg, a u myszy – dawki 100 mg/kg. Niekorzystny wpływ związku na funkcję tarczycy zanotowano po jednorazowym podaniu myszom dawki 4 mg/kg m.c.

W badaniach krótkoterminowych (po 4 ÷ 14 dniach podawania dożołądkowego), oprócz działań zaobserwowanych po narażeniu jednorazowym (wpływ na wątrobę, tarczycę i układ nerwowy), stwierdzono także działanie immunotoksyczne, które notowano po 14-dniowym podawaniu szczurom i myszom dawki 18 mg/kg/dzień związku. Pierwsze objawy niekorzystnego wpływu na tarczycę (spadek stężenia T₄ i T₃ w surowicy) zanotowano po 4-krotnym podaniu dawki 3 mg/kg/dzień związku. Po dawkach 10 ÷ 300 mg/kg/dzień skutek ten się pogłębiał. Ponadto występowały objawy świadczące o zaburzeniach funkcji wątroby (zależne od dawki zwiększenie względnej masy wątroby, wzrost aktywności O-dealkilazy 7-etoksyrezorufiny (EROD) i O-dealkilazy 7-pentoksyrezorufiny (PROD) w wątrobie. Zmniejszenie stężenia T₄ w surowicy notowano także po 14-dniowym podawaniu eteru pentabromodifenyloygo szczurom i myszom. Skutek ten był zależny od podawanej dawki związku (18 ÷ 56 mg/kg/dzień szczurom i 18 ÷ 72 mg/kg/dzień u myszom). Czternastodniowe podawanie myszom dawki 18 mg/kg/dzień eteru pentabromodifenyloygo powodowało także niekorzystne działanie na wątrobę. Takie objawy, jak: zwiększenie względnej masy wątroby i indukcja enzymów mikrosomalnych w wątrobie (m.in. EROD,

PROD), nasilały się wraz z wielkością dawki (do 72 mg/kg/dzień).

Po wielokrotnym (28- i 90-dniowym) dożołądkowym narażeniu szczurów na dawki od 0,82 do 1,77 mg/kg/dzień eteru pentabromodifenyloygo nie stwierdzono żadnych skutków toksycznych. Po 28-dniowym podawaniu szczurom dawki 2,47 mg/kg/dzień eteru pentabromodifenyloygo zanotowano spadek stężenia T₄ w surowicy i zwiększenie aktywności PROD w wątrobie. Objawy te nasilały się wraz ze wzrostem dawki (do 200 mg/kg/dzień) związku.

Po narażeniu podprzewlekłym (90-dniowym) na dawkę 3,53 mg/kg/dzień eteru pentabromodifenyloygo zaobserwowano indukcję enzymów mikrosomalnych w wątrobie. Skutek ten narastał ze wzrostem dawki (do 14,12 mg/kg/dzień). Po trzymiesięcznym narażeniu szczurów na dawkę 2 mg/kg/dzień eteru pentabromodifenyloygo stwierdzono zmniejszenie stężenia T₄ w surowicy oraz przypadki zwyrodnienia i martwicy hepatocytów u samic. Po dawkach 10 lub 100 mg/kg/dzień związku zanotowano ponadto wyraźne działanie porfirogenne, zależne od dawki.

Eter pentabromodifenyloy nie wykazywał działania genotoksycznego, embriotoksycznego i teratogenego. W EPA zaliczono eter pentabromodifenyloy do klasy D, czyli związków nieklasyfikowanych jako kancerogen dla ludzi.

Polibromowane difenyletery (PBDEs), w tym również eter pentabromodifenyloy, działają niekorzystnie na: układ nerwowy, dokrewny i odpornościowy. Związki te powodują także indukcję enzymów mikrosomalnych w wątrobie, co może prowadzić do zmian w metabolizmie ksenobiotyków, zaś pobrane w dużych ilościach powodują zmiany w wątrobie. Eter pentabromodifenyloy może oddziaływać z cytozolem receptorem Ah, co jest związane z indukcją enzymów mikrosomalnych, głównie CYP 1A1 i CYP 1A2. Wskaźnik EROD jest wskaźnikiem wiązania z receptorami węglowodórów aromatycznych (AhR). Wykazano, że zarówno niektóre hydroksylowe polibromowane difenyletery, jak i PBDEs są agonistami receptorów estrogennych i stymulują w warunkach *in vitro* aktywność lucyferazy za pośrednictwem receptora estrogennego (ER). PBDEs mogą powodować zmiany w układzie cholinergicznym. Mają również wpływ na homeostazę hormonów tarczycy, wpływając tym samym na rozwój ośrodkowego układu nerwowego. Podstawą do proponowanej wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) są dane w piśmiennictwie dotyczące niekorzystnego działania związku na funkcjonowanie wątroby i tarczycy. Za podstawę do wyliczenia wartości NDS zaproponowano przyjęcie wartości NOAEL równej 0,82 mg/kg/dzień z eksperymentu 28-dniowego wykonanego na szczurach, którym eter pentabromodifenyloy podawano dożołądkowo. Po określeniu wartości współczynników niepewności zaproponowano przyjęcie stęże-

nia 0,7 mg/m³ eteru pentabromodifenylowego za wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS). Brak jest podstaw do wyznaczenia wartości

najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) eteru pentabromodifenylowego.

Summary

Pentabromodiphenyl ether (pentaBDE) is an amber colour, transparent liquid, which occurs at room temperature in a semi-liquid form. This compound is obtained by bromination of diphenyl ether. The most common form in which pentabromodiphenyl ethers occurred, were the technical (commercial) mixtures. These consisted of compounds of varying degrees of brominated. The substance is listed as a priority to develop the limit values by SCOEL.

Pentabromodiphenyl ether is used as a flame retardant. Frequently used in the production of flexible polyurethane foams: the production of furniture, automotive and aerospace industries. It is also added to phenolic and epoxy resins, unsaturated polyesters, fabrics and materials used in electric cables.

Pentabromodiphenyl ether, due to their physico-chemical properties (such as a weak water solubility, thermal and chemical stability) and the ability to accumulate and biomagnification in the food chain, belongs to POPs (persistent organic pollutants).

Pentabromodiphenyl ether has been found in the environment as a result of the use and recycling of the equipment containing this compound. The concentration of 0.0026 mg/m³ in the air was detected in the hall where computer equipment were dismantled.

So far, there have been no cases of poisoning people. Pentabromodiphenyl ether in experiments on animals showed low acute toxicity. The mean lethal dose (LD₅₀) for rats after oral administration ranged 2650-7400 mg/kg body weight. In rats were observed: decrease in motor activity, lethargy, muscle tremors, severe gastrointestinal motility and diarrhea. Similar toxic effects were observed in animals, both in the short-term experiments, and after repeated dosing. The most important changes were observed in the liver, and in functional of endocrine and nervous system. The first symptoms of this type (increase of the relative liver weight and induction of the microsomal enzymes in the liver) were found after a single administration of the compound in rats only after the dose of 300 mg/kg and in mice – at the dose of 100 mg/kg. The adverse effect of the compound on thyroid function was observed in mice after single dose administration of 4 mg/kg.

In short-term exposure (4-14 days of the intragastrical administration), in addition to the activities observed after a single exposure (effect on the liver, thyroid and nervous system), were also found immunotoxic effects, which were recorded after 14 days in rats and mice administered this compound at the doses of 18 mg/kg/day. The first symptoms of adverse effects on the thyroid (a decrease in serum T₄ and T₃) was observed after four days ex-

posure at the dose of 3 mg/kg/day. At doses of 10-300 mg/kg/day, these effects are intensified. In addition, there were signs of the disturbance of liver function (dose dependent increase in relative liver weight, increase of the activity of O-dealkylase 7-ethoxyresorufin (EROD) and O-dealkylase 7-pentoxoresorufin (PROD) in liver). The reduction of the T₄ levels in serum were recorded after 14-day administration of pentabromodiphenyl ether to rats and mice. This effect was dependent on the administered dose of the compound (18-56 mg/kg/day in rats and 18-72 mg/kg/day in mice). Fourteen days of exposure to pentabromodiphenyl ether at the dose 18 mg/kg/day caused also in adverse effects in the liver: increase in relative liver weight and induction of microsomal enzymes in the liver (including EROD, PROD), intensified with dose (up to 72 mg/kg/day.)

After repeated (28- and 90-day) intragastrical exposure of rats to pentabromodiphenyl ether at the doses from 0.82 to 1.77 mg/kg/day did not show any toxic effects. After 28 days of the administration of pentaBDE at the dose 2.47 mg/kg/day were observed the decrease T₄ levels in the serum and increase PROD activity in the liver. These symptoms enhanced with increasing doses (up to 200 mg/kg/day) of the compound.

After subchronic exposure (90 days) on pentabromodiphenyl ether at the dose 3.53 mg/kg/day, the microsomal enzyme induction was observed in the liver. This effect was growing with increasing doses (up to 14.12 mg/kg/day). After a three-month exposure of rats at a dose of 2 mg/kg/day were found the reduction of the T₄ levels in the serum and increase of the cases of degeneration and necrosis of hepatocytes in females. After the doses of 10 or 100 mg/kg/day was also observed the porphyrinogenic activity (dose-dependent).

Pentabromodiphenyl ether was not genotoxic, embryotoxic and teratogenic. The EPA included pentabromodiphenyl ether to Class D, this compound not classified as a carcinogen for humans.

Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), including pentabromodiphenyl ether, act negatively on the: nervous, endocrine and immune systems. These compounds also cause the induction of hepatic microsomal enzymes, which may lead to changes in the metabolism of xenobiotics, and collected in large quantities cause changes in the liver. Pentabromodiphenyl ether can interact with the cytosolic Ah receptor, which is associated with induction of microsomal enzymes, especially CYP 1A1 and CYP 1A2. The EROD is an indicator of the binding of the aromatic hydrocarbon receptor (AhR). Both, PBDEs and

their hydroxylated derivatives are an estrogenic agonists and stimulate the in vitro luciferase activity through estrogenic receptor (ER). PBDEs can cause changes in the cholinergic system. These compounds can also affect the homeostasis of thyroid hormones, thus affecting on the development of the central nervous system.

The basis for the proposed value of the maximum allowable concentration (MAC) are data in the literature regarding the adverse effects of the compound

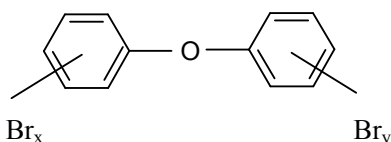
on the functioning of the liver and thyroid. To calculate the value NDS has been proposed the adoption of the NOAEL value as the dose 0.82 mg/kg/day with a 28-day experiment performed on rats given intragastrically pentabromodiphenyl ether. After determining the coefficients of uncertainty has been proposed the adoption of the concentration of 0.7 mg/m³ for the value of the maximum allowable concentration (MAC, TWA). No MAC-STEL values have been established.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka eteru pentabromodifenyloвого (EU 2001; PBFs 2001; IPCS 1994; 2005; *de Wit* 2002; *Peltola, Ylä-Mononen* 2000):

- wzór sumaryczny C₁₂H₅Br₅O
- wzór strukturalny



$$x + y = 5$$

- nazwy
zwyczajowe: pochodne pentabromowe eteru difenyloвого; eter pentabromodifenyloвого (produkt techniczny); pentabromodifenyloвого eter
- nazwy CAS: diphenyl ether, pentabromo derivative; 1,1'-oxybis-pentabromobenzene
- nazwa IUPAC: eter pentabromodifenyloвого (pentabromobisphenyl ether)
- numer CAS: 32534-81-9 (eter pentabromodifenyloвого – produkt techniczny)
- numer RTECS: DD 6625350
- numer (WE): 251-084-2
- numer indeksowy: 602-083-00-4
- synonimy: 1,1'-oksybis-pentabromobenzen, tlenek pentabromodifenyloвого, tlenek pentabromobisfenyloвого, pentabromofenoksybenzen

– nazwy preparatów

handlowych: Bromkal 70, Bromkal 70-DE, Bromkal 70-5DE, Bromkal G1, DE-71, DE 60FTM, FR 1205/1215, Planelon PB501, Pentabromprop, Saytex 115, Saytex 125, Tardex 50, Tardex 50L, Great Lakes DE-71, Great Lakes DE-60F (85% PentaBDE).

Najczęściej stosowanymi w produktach technicznych (komercyjnych) izomerami są:

- 2,2',4,4',5-PentaBDE (BDE-99) (CAS nr 60348-60-9)
- 2,2',4,4',6-PentaBDE (BDE-100) (CAS nr 189084-64-8)
- 2,2',3,4,4'-PentaBDE (BDE-85) (CAS nr 182346-21-0)
- 2,3,4,5,6-PentaBDE (BDE-116)
- 2,3',4,4',6-PentaBDE (BDE-119).

Oznakowanie i klasyfikacja eteru pentabromodifenyloвого, zgodnie z tabelą 3.2. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. UE nr L 353 z dnia 31.12.2008 r., 1-1355 ze zm.):

- N – produkt niebezpieczny dla środowisk
- Xn – substancja szkodliwa
- R48/21/22 – substancja szkodliwa, działa szkodliwie w kontakcie ze skórą i po połknięciu, stwarza poważne zagrożenie zdrowia w następstwie długotrwałego narażenia

- R50-53 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne, może powodować długo utrzymujące się niekorzystne zmiany w środowisku wodnym
- R64 – szkodliwy: może oddziaływać szkodliwie na dzieci karmione piersią.

Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie zgodnie z tabelą 3.1. załącznika VI do rozporządzenia

Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. WE L 353 z dnia 31.12.2008, 1–1355 ze zm.) przedstawiono w tabeli 1. i na rysunku 1.

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznaczanie eteru pentabromodifenylowego (PentaBDE) zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE), (Dz. Urz. WE L 353)

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
				klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
602-083-00-4	diphenyl ether, pentabromo derivative pentabromodiphenyl ether	251-084-2	32534-81-9	STOT RE 2 (*) Lact. Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic1	H373 (**) H362 H400 H410	GHS08 GHS09 Wng	H373 (**) H362 H400 H410		

Objaśnienia:

- STOT RE 2 – działanie toksyczne na narządy docelowe – narażenie powtarzane, kategoria zagrożeń 2.
- H373 – może spowodować uszkodzenie narządów (wymienić wszystkie narażone narządy, jeśli są znane) w następstwie długotrwałego lub powtarzanego narażenia (podać drogę narażenia, jeżeli definitywnie udowodniono, że żadne inne drogi narażenia nie powodują zagrożenia)
- Lact. – działanie szkodliwe na rozrodczość, kategoria dodatkowa, wpływ na laktację lub oddziaływanie szkodliwe na dzieci karmione piersią
- H362 – może działać szkodliwie na dzieci karmione piersią
- Aquatic acute 1 – stwarzające zagrożenie dla środowiska wodnego – zagrożenie ostre, kategoria 1.
- H400 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne
- Aquatic chronic 1 – stwarzające zagrożenie dla środowiska wodnego – zagrożenie przewlekłe, kategoria 1.
- H410 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe zmiany.



Rys. 1. Kod hasła ostrzegawczego: „Uwaga”. Piktogramy określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne eteru pentabromodifenylowego (EU 2001; PBFs 2001; IPCS 1994; 2005; *Peltola, Ylä-Mononen* 2000):

- wygląd biała, niepalna, krystaliczna substancja (związek czysty) lub bursztynowy, przezroczysty płyn, w temperaturze poko-

jowej w postaci półpłynnej (produkt techniczny, związek komercyjny)

- temperatura wrzenia:

brak dokładnych danych: najczęściej podawane to 200 ÷ 300 °C lub 310 ÷ 425 °C (w temp. powyżej 200 °C substancja ulega rozkładowi)

- masa cząsteczkowa 564,75
- temperatura topnienia $-7\text{ }^{\circ}\text{C} \div -3\text{ }^{\circ}\text{C}$
- gęstość względna (masa właściwa) d_4^{20} $2,25 \div 2,28\text{ g/cm}^3$
- gęstość par brak danych
- prężność par $4,69 \cdot 10^{-5}\text{ Pa}$
- temperatura zapłonu niepalny
- temperatura samozapłonu brak danych
- granice wybuchowości brak danych
- współczynnik podziału oktanol/woda $\text{Log } K_{ow}$ $6,58 \div 7,88$
- rozpuszczalność w wodzie $13,3\text{ }\mu\text{g/l}$ w temp. $28\text{ }^{\circ}\text{C}$
- rozpuszcza się w: metanolu (1 g/100 g), benzenu, toluenu, styrenie, acetonie, butanolu, tetrachlorku węgla, chlorku metylenu
- współczynniki przeliczeniowe (w temp. $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, ciśn. $101,3\text{ kPa}$) $1\text{ ppm} = 23,48\text{ mg/m}^3$ (IPCS 1994).

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Eter pentabromodifenyłowy (PentaBDE) otrzymuje się przez bromowanie eteru difenyłowego w reakcji Friedla-Craftsa. Syntezę prowadzi się w temperaturze $30 \div 65\text{ }^{\circ}\text{C}$, z dodatkiem 5-krotnie większej ilości bromu, przy użyciu żelaza jako katalizatora (EU 2001; IPCS 1994).

Eter pentabromodifenyłowy należy do bromowych związków aromatycznych stosowanych jako substancje zmniejszające palność (antypireny, *fire retardants*, *flame retardants*). W piśmiennictwie światowym opisano około 350 związków o właściwościach przeciwpalnych. W użyciu komercyjnym jest ich ponad 200. W 1998 r. bromowe związki aromatyczne stanowiły 39% używanych uniepalniaczy. Wśród bromopochodnych dużą grupę stanowiły trzy etery: penta-, okta- i dekabromodifenyłowy. Roczna światowa produkcja

eterów polibromodifenyłowych (PBDEs) wzrosła z 40 000 t w 1992 r. do 67 125 t w 1999 r. W 1992 r. eter pentabromodifenyłowy stanowił 10% wszystkich PBDEs (czyli 4000 t), zaś w 1999 r. jego stosowanie, zwłaszcza w Europie, ograniczono do 210 t (Peltola, Ylä-Mononen 2000). Oszacowano, że zużycie eteru pentabromodifenyłowego wynosiło 100 000 t w latach 1970-2001.

Eter pentabromodifenyłowy należy do grupy antypirenow addytywnych, które nie wiążą się trwale z materiałem polimeru, dlatego istnieje zagrożenie przedostawania się tego związku do środowiska naturalnego i środowiska pracy (de Vit 2002).

Najczęstszą postacią, w jakiej występował eter pentabromodifenyłowy, były mieszanki techniczne (handlowe). Składały się one ze związków o różnym stopniu ubromowania. W skład komercyjnych związków nazywanych „eterem pentabromodifenyłowym” lub „eterami pentabrom difenyłowymi” wchodziły najczęściej: eter pentabromodifenyłowy (50 ÷ 62%), eter tetrabromodifenyłowy (24 ÷ 38%), eter heksabromodifenyłowy (4 ÷ 8%) oraz eter tribromodifenyłowy (do 1%). Mieszanki handlowe w zależności od wytwórcy i numeru serii produkcyjnej różniły się procentową zawartością powyższych eterów (i ich różnych izomerów), (IPCS 1994; Peltola, Ylä-Mononen 2000).

Eter pentabromodifenyłowy był produkowany w: Izraelu, Japonii, Stanach Zjednoczonych i państwach Unii Europejskiej (Peltola, Ylä-Mononen 2000). Unia Europejska zrezygnowała z produkcji eteru pentabromodifenyłowego w 1997 r., a jego użycie w przemyśle zostało zabronione w 2004 r. (dyrektywa 2003/11/WE).

Eter pentabromodifenyłowy był stosowany najczęściej przy produkcji elastycznych pianek poliuretanowych, głównie używanych: do produkcji mebli, w przemyśle samochodowym i lotniczym. Eter pentabromodifenyłowy dodawano również do żywic: fenolowych i epoksydowych, nienasyconych poliestrów, tkanin, PCV (polichlorku winylu), a także używano ich w materiałach do pokrywania: dachów, kabli, drutów (IPCS 1994; EU 2001).

Największe ilości eteru pentabromodifenyłowego produkowano i stosowano w latach 70. ÷ 90. XX wieku. Związek ten stanowił wtedy około 10% produkcji wszystkich eterów polibromodifenyłowych (PBDEs), których zużycie wzrosło od 1970 do 2000 r. ponad 40 razy (BSEF 2000; Choi i in. 2002).

Ze względu na swoje właściwości fizykochemiczne (m.in. słabą rozpuszczalność w wodzie, stabilność termiczną i chemiczną) oraz zdolność do kumulacji i biomagnifikacji w łańcuchu pokarmowym, zaliczono eter pentabromodifenyłowy do trwałych zanieczyszczeń organicznych (*persistent organic pollutants*, POPs).

Eter pentabromodifenyłowy do środowiska mógł dostawać się w wyniku: produkcji, użytkowania, składowania odpadów oraz recyklingu urządzeń zawierających ten związek. Etery uwolnione z: mebli, tkanin, urządzeń elektrycznych i elektronicznych, są przyczyną obecności eteru pentabromodifenyłowego w kurzu pomieszczeń mieszkalnych, hoteli i w powietrzu w samolotach (Christianson i in. 2008; Stapleton i in. 2008; Takigami i in. 2008; Vorkamp i in. 2008).

Podstawowym źródłem narażenia na PBDEs w warunkach przemysłowych jest praca w spalarniach odpadów komunalnych oraz przy utylizacji sprzętu elektrycznego i elektronicznego. U robotników obserwowano wtedy nawet 40-krotnie większe stężenia tych związków w surowicy niż w grupie kontrolnej (Sjödin i in. 1999; Watanabe i in. 2008). Stężenia BDE-99 notowane w powietrzu hali, w której demontowano sprzęt

komputerowy, dochodziły do 2600 pg/m³, co przewyższało, nawet kilkaset razy, stężenia w innych pomieszczeniach (*de Vit* 2002). Dokładniejsze dane na ten temat przedstawiono w rozdziale: „Badania epidemiologiczne”.

Głównym źródłem narażenia na PBDEs (w tym również na PentaBDE) w populacji generalnej jest pokarm. Na PBDEs są narażone szczególnie niemowlęta karmione w sposób naturalny. Szacuje się, że z dietą dzieci w Europie dostaje się do organizmu 2 ÷ 3 ng PBDEs/kg masy ciała/dzień. Narażenie w USA jest 10 ÷ 100 razy większe (Lorber 2008; Schecter i in. 2006; Zuurbier i in. 2006). Spożycie PBDEs z pokarmem maleje z wiekiem, co jest związane ze zmniejszeniem ilości mleka i jego przetworów w diecie (Lorber 2008; Schecter i in. 2006).

Według badań szwedzkich w mleku kobiet od lat 70. XX w. co 5 lat ilość PBDEs podwajała się (Lindström 1999). Ze względu na dużą lipofilność, duże stężenia eteru pentabromodifenyłowego znajdują się m.in. w organizmach zwierząt wodnych. U Szweda jedzącego średnio 30 g ryb dziennie oszacowano po 8 dniach ich spożywania, że do organizmu może dostać się 0,1 µg eteru pentabromodifenyłowego (IPCS 1994).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyčność ostra u ludzi.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono żadnych informacji o zatruciach ostrych eterami pentabromodifenyłowymi (PentaBDE) u ludzi.

Toksyčność przewlekła u ludzi

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji o przewlekłych zatruciach ludzi, spowodowanych zawodowym narażeniem na etery pentabromodifenyłowe.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono wyników badań epidemiologicznych dotyczących eterów pentabromodifenyłowych. Na uwagę zasługują jednak dane pochodzące z różnych rejonów świata, które informują o poziomach eteru pentabromodifenyłowego w środowisku, w tym również w powietrzu. Z analiz wykonanych w: Europie, Japonii i USA, wynika, że stężenia środowiskowe PBDEs w powietrzu – niezależnie od poziomu rozwoju przemysłowego i rejonu świata – są małe i wynoszą 1 ÷ 80 pg/m³ (tab. 2.).

Tabela 2.

Stężenia eterów pentabromodifenylowych (PentaBDE) w powietrzu, w pg/m^3

Państwo	Stężenia, pg/m^3				Piśmiennictwo
	suma PBDEs	pentaBDE	BDE-99	BDE-100	
Poziomy środowiskowe					
Europa: – okolice Arktyki – okolice Atlantyku			14,9 (4,9 ÷ 57,3) 8,1 0,8	2,6 (1 ÷ 10,1) 1,4 0,2	<i>Prevedouros</i> i in. 2004
Szwecja	1 ÷ 8 (BDE-47; -99; -100)				<i>de Wit</i> 1999; 2002
USA (okolice Chicago)	6,9 ÷ 77				<i>de Wit</i> 2002
Japonia		0,17 ÷ 0,55			<i>Ohta</i> i in. 2002
Japonia	4,4 ÷ 80		0,38 ÷ 20		<i>Hayakawa</i> i in. 2002
Narażenie zawodowe					
Niemcy (pokój komputerowy, $V = 100 \text{ m}^3$)	165				EU 2001
Niemcy (pokój komputerowy, $V = 30 \text{ m}^3$)	314				EU 2001
Szwecja (utyliczacja sprzętu komputerowego)			2600		<i>de Wit</i> 2002
Tajwan (utyliczacja sprzętu komputerowego)		13 ÷ 34			<i>Watanabe</i> i in. 1992
Japonia (utyliczacja sprzętu komputerowego)		4,7 ÷ 18			<i>Watanabe</i> i in. 1992
Japonia (utyliczacja)	104 ÷ 335				<i>Ohta</i> i in. 2002

Znacznie większe stężenia PBDEs notowano w warunkach narażenia zawodowego – podczas pracy w pokoju komputerowym dochodziły one do około $300 \text{ pg}/\text{m}^3$ (EU 2001). Jeszcze większe stężenia zanotowano w czasie utylizacji sprzętu zawierającego związki zmniejszające palność. W Japonii mierzono stężenia w zakresie $104 \div 335 \text{ pg}/\text{m}^3$ (*Ohta* i in. 2002), (tab. 2.). Największe stężenie eteru pentabromodifenylowego (BDE-99) w powietrzu ($2600 \text{ pg}/\text{m}^3$) stwierdzono przy utylizacji sprzętu komputerowego. Było ono większe o około 400 razy niż w pomieszczeniach, w których nie prowadzono podobnych prac (*de Wit* 2002).

Z powodu ciągłego zanieczyszczenia środowiska bromopochodnymi związkami aromatycznymi zaobserwowano systematyczne zwiększanie się stężeń PBDEs w materiale biologicznym pochodzącym od ludzi (tab. 3.). W latach 1977-1999 w Norwegii i 1985-2002 w USA stężenia BDE-99 w surowicy ludzi wzrosły 4- ÷ 5-krotnie (*Sjödin* i in. 2003; 2004). W latach 1985-1999 suma wszystkich PBDEs w surowicy zwiększyła się w populacji amerykańskiej ponad 7-krotnie (z 9,6 do $71 \text{ ng}/\text{g}$ tłuszczu). W 2002 r., gdy stosowanie PentaBDE i OktaBDE zaczęto ograniczać, poziom ten obniżył się nieco (do $61 \text{ ng}/\text{g}$ tłuszczu), (*Sjödin* i in. 2004).

Tabela 3.

Poziomy eterów pentabromodifenyłowych (PentaBDE) w materiale biologicznym populacji generalnej u osób nienarażonych zawodowo w latach 1972-2002, w ng/g tłuszczu

Państwo	Lata	Materiał biologiczny						Piśmiennictwo
		surowica			mleko kobiet karmiących			
		BDE-99	BDE-100	suma PBDEs	BDE-99	BDE-100	suma PBDEs	
Szwecja	1972				n.d.	n.d.		<i>Sjödín</i> i in. 2003
	1976				0,04	0,05		
	1998				0,60	0,31		
	2000				0,23	0,22		
Szwecja	1972						0,07	<i>Vos</i> i in. 2003
	1976						0,35	
	1980						0,48	
	1984-1985						0,73	
	1990						1,21	
	1994						2,17	
	1996						3,11	
	1997						4,02	
	1998						3,90	
	1999						3,47	
Szwecja	1976						0,04	<i>Darnerud</i> i in. 2001
	1998						6	
Norwegia	1977	0,09	n.d.					<i>Sjödín</i> i in. 2003
	1999	0,31	0,35					
Kanada	1992				1,2	0,44		
	2002				2	5		
USA	1997				30	16		
	2000				28	24		
USA	1985-1989	< 2	0,81	9,6				<i>Sjödín</i> i in. 2004
	1990-1994	10	4	48				
	1995-1999	13	6,7	71				
	2000-2002	11	5,9	61				

Znacznie większe zmiany na przestrzeni lat zachodziły w stężeniach PBDEs, w tym także PentaBDE, w mleku kobiet karmiących. Dane przedstawione przez *Vosa* i in. (2003) mówią o ponad 57-krotnym wzroście stężeń PBDEs w mleku kobiet karmiących zamieszkałych w Szwecji

na przestrzeni lat 1972-1997. W późniejszych latach (1998-1999) poziom ten nieco się obniżył. W tym samym czasie stężenia BDE-99 i BDE-100 wzrosły w mleku kobiet prawie 6-krotnie (*Sjödín* i in. 2003).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Eter pentabromodifenyłowy (PentaBDE) w doświadczeniach na zwierzętach wykazywał małą toksyczność ostrą. Średnie dawki śmiertelne (DL₅₀) dla szczurów po podaniu dożołądkowym wahały się w granicach 2650 ÷ 7400 mg/kg masy ciała, co

wskazuje, że związek ten nie jest klasyfikowany jako substancja toksyczna (tab. 4.). Inhalacyjne, godzinne narażenie szczurów spowodowało padnięcie połowy z nich (CL₅₀) po narażeniu na eter pentabromodifenyłowy o stężeniu 200 000 mg/m³. U szczurów obserwowano (niezależnie od drogi narażenia): zmniejszenie ich aktywności rucho-

wej, senność, drżenia mięśniowe, nasiloną motorykę przewodu pokarmowego i biegunkę (RTECS 2009). U szczurów, które padły i którym eter pentabromodifenylowy podawano dożołądkowo, zaobserwowano ponadto niewielkie, choć liczne,

owróżnienia w przewodzie pokarmowym oraz powiększoną, jasną wątrobę o cechach martwiczych (EU 2001; Dow Chem... 1977; I.S.C... 1977a; Masten 2001).

Tabela 4.

Wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych eteru pentabromodifenylowego (PentaBDE) u zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierząt	Droga podania	Medialna dawka letalna DL ₅₀ , mg/kg	Medialne stężenie letalne CL ₅₀ , mg/m ³	Piśmiennictwo
Szczur	dożołądkowa	5800 ♀ 7400 ♂ 2650 ÷ 6200	200 000	RTECS 2009; Masten 2001 RTECS 2009; Masten 2001 EU 2001
	dożołądkowa (Tardex 50, Tardex 50L)	2650 ÷ 3350		Dow Chem... 1977; I.S.C... 1977a
	inhalacyjna (1 h)			RTECS 2009; Masten 2001
	naskórna (Tardex 50L)	> 11000		Dow Chem... 1977; I.S.C... 1977a
Królik	naskórna	2000		RTECS 2009

Badania toksyczności ostrej eteru pentabromodifenylowego badano na myszach i szczurach (tab. 5.). W eksperymentach oceniano wpływ komercyjnych preparatów eterów pentabromodifenylowych (DE-71, Bromkal 50, Tardex 50, Tardex 50L). Po jednorazowym, dożołądkowym podaniu szczurom związku w dawkach 50 ÷ 300 mg/kg masy ciała obserwowano niewielkie skutki działania toksycznego. Po dawce 300 mg/kg stwierdzono zwiększenie względnej masy wątroby (o 30%) i 3-krotną indukcję enzymów mikrosomalnych wątroby oraz podniesienie (ponad 10-krotne) aktywności EROD w wątrobie (von Meyerinck i in. 1990). Po dawce 1200 mg/kg zanotowano niewielkie zmniejszenie aktywności ruchowej, a po dawkach 2200 ÷ 2400 mg/kg także: zmniejszenie masy ciała szczurów, biegunki, przeczulicę dotykową, zjeżoną sierść i drgawki (Dow Chem... 1977; ISC... 1977a; Masten 2001; IPCS 1994). Po podaniu eteru pentabromodifenylowego w dawkach większych i/lub równych 2400 mg/kg m.c. notowano przypadki padnięć zwierząt (Masten 2001; IPCS 1994).

W doświadczeniach wykonanych na młodych myszach oceniono wpływ eteru pentabromodifenylowego na funkcje układu nerwowego (tab. 5.). Obserwacje wykonywano po jednorazowym, dożołądkowym podaniu czystego związku (BDE-99) myszom w 3., 10. lub 19. dniu ich życia. Dawki

BDE-99 wahały się w granicach 0,4 ÷ 16 mg/kg. Obserwacje zachowania się młodych zwierząt prowadzono zwykle u 2- i 4-miesięcznych myszy (Sand i in. 2004; Eriksson i in. 1998; 1999; 2002; Viberg i in. 2002; Alm i in. 2006). Z doświadczeń tych wynika, że tylko dawka 0,4 mg BDE-99/kg podana w 10. dniu życia myszy nie wywołała u nich zmian behawioralnych (Sand i in. 2004). Pozostałe dawki (od 0,6 do 16 mg/kg) w mniejszym lub większym stopniu zaburzały funkcje układu nerwowego, co przejawiało się m.in. zmniejszeniem aktywności ruchowej, zdolności uczenia się i zapamiętywania. Skutki te były najbardziej widoczne, gdy eter pentabromodifenylowy podano w 10. dniu życia (Eriksson i in. 2002), (tab. 5.).

Po jednorazowym, godzinnym, inhalacyjnym narażeniu szczurów na komercyjny PentaBDE (Tardex 50 ogrzany do temp. 200 °C) o stężeniu 2000 mg/m³ zanotowano tylko niewielkie zmniejszenie aktywności ruchowej (Great Lakes... 1975), (tab. 5.). Narażenie na związek o większym stężeniu wynoszącym 200 000 mg/m³ przez 1 h wywołało u zwierząt: ślinotok, łzawienie, podrażnienie układu oddechowego (kichanie, duszność). Cztery dni po zaprzestaniu narażenia stan szczurów wracał do normy (Great Lakes... 1975).

Tabela 5.

Objawy toksyczności eteru pentabromodifenylowego (PentaBDE) po jednorazowym narażeniu zwierząt laboratoryjnych

Gatunek zwierząt	Związek	Dawka, mg/kg m.c.	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Podanie dożołądkowe				
Szczur, ♂ Charles River CD	komercyjny PentaBDE	50 500 5000	brak zmian w przyroście masy ciała szczurów na 5 zwierząt padły 4 zwierzęta	<i>Masten</i> 2001; IPCS 1994
Szczur, ♂ Wistar	Bromkal 70	300	wzrost względnej masy wątroby (o ok. 30%), 3-krotne zwiększenie poziomu cytochromów P-450, 11-krotny wzrost aktywności EROD w wątrobie	<i>von Meyerinck</i> i in. 1990
Szczur	DE-71	50 ÷ 9600	zmniejszenie masy ciała, biegunki, jeżenie się sierści, zmniejszenie aktywności ruchowej, drgawki kloniczne; powiększona, martwicza wątroba i liczne owrzodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego; padnięcia zwierząt po dawkach ≥ 2400 mg/kg m.c.	<i>Masten</i> 2001; IPCS 1994
Szczur, ♂ ♀ Wistar	Tardex 50 Tardex 50L	1200 2200 3300 4400 8800	niewielkie zmniejszenie aktywności ruchowej zmniejszenie aktywności ruchowej, biegunki, drgawki, przeczulica dotykowa, zmniejszenie masy ciała do 7 dni po narażeniu; stan zwierząt, które przeżyły, po 10 dniach powracał do normy	Dow Chem.... 1977; I.S.C.... 1977a
Szczur, ♂ ♀ Wistar	komercyjny PentaBDE	2400 4800 6048 7621 9600	zmniejszenie masy ciała i aktywności ruchowej, biegunki, drgawki kloniczne, zjeżona sierść, zmiana zabarwienia sierści w okolicach oczu i nosa; w badaniach zwierząt, które padły: powiększona, martwicza wątroba, liczne owrzodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego; LD ₅₀ dla samców 7400 mg/kg, dla samic 5800 mg/kg	<i>Masten</i> 2001; IPCS 1994
Mysz, ♀ c57BL/6	DE-71	0,8 4 20 100 500	brak zmian nieistotny statystycznie wzrost masy tarczycy, spadek stężenia T ₄ w surowicy nieistotny statystycznie wzrost masy tarczycy, wzrost (o 50%) aktywności PROD w wątrobie wzrost masy tarczycy, spadek stężenia T4 w surowicy, wzrost względnej masy wątroby; wzrost aktywności PROD (3-krotny) i EROD (o 25%) w wątrobie, brak zmian w poziomie sumy cytochromów P-450 w wątrobie	<i>Fowles</i> i in. 1994
Mysz	DE-71	500	wzrost względnej masy wątroby	<i>Masten</i> 2001
Podanie dożołądkowe – zwierzęta młode				
Mysz, ♀ ♂, C57B1	BDE-99; w 10. dniu życia	0,4 0,8 4 8 16	brak istotnych statystycznie zmian u zwierząt 2-miesięcznych: spadek aktywności ruchowej u zwierząt 2-miesięcznych: spadek aktywności ruchowej i zdolności uczenia się (zależne od dawki)	<i>Sand</i> i in. 2004
Mysz, ♂ NMRI	BDE-99; w 3., 10. lub 19. dniu życia	8	u zwierząt 4-miesięcznych: spadek aktywności ruchowej i zdolności uczenia się, największy po podaniu BDE-99 w 10. dniu życia (najdłużej utrzymujące się stężenie związku w mózgu)	<i>Eriksson</i> i in. 2002
Mysz, ♂ NMRI	BDE-99; w 10. dniu życia	8	pobudzenie układu cholinergicznego w okresie rozwoju	<i>Viberg</i> i in. 2002
Mysz, ♂ NMRI	PentaBDE (> 98%); w 10. dniu życia	0,8 8	wyniki niejednoznaczne osłabienie odruchów behawioralnych, zmniejszenie możliwości poznawczych i pamięciowych	<i>Eriksson</i> i in. 1998; <i>Eriksson</i> i in. 1999

cd. tab. 5.

Gatunek zwierząt	Związek	Dawka, mg/kg m.c.	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Mysz, ♂ NMRI	BDE-99; w 10. dniu życia	12	badano wpływ na rozwój układu nerwowego (układ cholinergiczny i katecholaminergiczny) m.in. przez pomiar wybranych białek w mózgu (ciele prążkowym i hipokampie); na podstawie ich zmian stwierdzono, że związek może zaburzać funkcje mózgu u młodych zwierząt	<i>Alm</i> i in. 2006
Narażenie inhalacyjne				
Szczur, ♂ ♀ Charles River CD	Tardex 50 (ogrzany do 200 °C)	2 000 mg/m ³ (83 ppm) 1 h 200 000 mg/m ³ (8333 ppm) 1 h	zmniejszenie aktywności ruchowej, rumień ślinotok, przyspieszenie oddechu, łzawienie, podrażnienie układu oddechowego (kichanie, duszność); po 4 dniach od zakończenia narażenia stan zwierząt wrócił do normy	Great Lakes... 1975; EU 2001
Naniesienie na skórę				
Szczur, ♂ ♀ Wistar	Tardex 50 (1:1 w oleju) Tardex 50L (1:1 w oleju)	1250 ÷ 2500 mg/kg 24 h 5500 ÷ 11000 mg/kg 24 h	objawy występują do 3 dni po narażeniu: zmniejszenie masy ciała, jeżenie się sierści, biegunka, niewielkie drżenia mięśniowe, śpiączka, przeczulica dotykowa, zmiana zabarwienia sierści; objawy ustąpiły po 7 dniach po Tardex 50 i po 12 dniach po Tardex 50L	Dow Chem.... 1977; I.S.C.... 1977a

Miejscowe, jednorazowe naniesienie dużych dawek 1250 ÷ 11000 mg/kg m.c. komercyjnego PentaBDE (Tradex, w oleju 1:1) spowodowało przez pierwsze trzy dni po narażeniu: podrażnienie, jeżenie się sierści, biegunkę, przeczulicę dotykową i śpiączkę (Dow Chem... 1977; ISC... 1977a), (tab. 5.).

Jednorazowe, dożołądkowe podanie DE-71 myszom w dawkach 0,8 ÷ 20 mg/kg m.c. wywołało niewielkie (nieistotne statystycznie) zwiększenie względnej masy tarczycy oraz zmniejszenie stężenia T₄ w surowicy. Po dawce 100 mg/kg zanotowano wzrost aktywności PROD w wątrobie (o 50%). Największa z podawanych w doświadczeniu dawek (500 mg/kg) spowodowała zwiększenie względnej masy wątroby i tarczycy (o 18%), zmniejszenie stężenia T₄ w surowicy oraz wzrost aktywności EROD (o 25%) i PROD (3-krotny) w wątrobie. Nie zanotowano jednak indukcji sumy cytochromów P-450 (Fowles i in. 1994), (tab. 5.).

Na podstawie wyników badań oceniających działanie drażniące komercyjnych preparatów PentaBDE wynika, że występuje ono po dużych dawkach 200 ÷ 2000 mg/kg m.c. lub 0,5 ml naniesionych na skórę (tab. 6.). Skutek ten był jednak opisany w piśmiennictwie jako „umiarkowane działanie drażniące”. Podobny wynik uzyskano po wkropleniu 0,1 ml związku do worka spojówkowego oka królika (Great Lakes... 1975). Pięciokrotne naniesienie na skórę królika preparatu Tardex 50 o stężeniach 1,25 lub 2,5-procentowych nie wywołało działania drażniącego. Dopiero po drugiej aplikacji u połowy zwierząt zanotowano niewielkie działanie drażniące po stężeniach 5- i 10-procentowych PentaBDE. Niewielki rumień obserwowano po trzech dniach nanoszenia związku o stężeniu 2,5-procentowym, a po 28 dniach – także łuszczenie skóry, wypadanie włosów, rozrost mieszków włosowych (Dow Chem... 1977; ISC... 1977a).

Tabela 6.

Działanie drażniące eteru pentabromodifenylowego (PentaBDE) na zwierzęta laboratoryjne

Gatunek zwierząt	Związek	Dawka	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Działanie drażniące – podanie jednorazowe					
Królik, ♀ ♂ New Zealand	komercyjny PentaBDE	200 ÷ 2000 mg/kg lub 0,5 ml 0,1 ml	1 raz na skórę 1 raz do worka spojówkowego	umiarkowane działanie drażniące na skórę niewielkie do umiarkowanego działania drażniące na oko	Great Lakes... 1975; <i>Masten</i> 2001; IPCS 1994

cd. tab. 6.

Gatunek zwierząt	Związek	Dawka	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
	komercyjny PentaBDE Tardex 50L	0,5 ml (ok. 1135 mg/kg) 0,5 ml	1 raz na skórę 1 raz na skórę	brak lub tylko niewielkie działanie drażniące na skórę niewielki rumień (2 pkt) i obrzęk (1 pkt) po 24 h od naniesienia	<i>Masten</i> 2001; IPCS 1994 Dow Chem... 1977; ISC ... 1977a
Działanie drażniące – naniesienie wielokrotne					
Królik, ♀ New Zealand	Tardex 50	0,25 ml o stężeniach: 1,25% 2,5% 5% 10% 2,5%	5 h/dz. 5 dni 5 h/dz. 28 dni	brak działania drażniącego działanie drażniące po drugiej dawce u 2/4 zwierząt niewielkie podrażnienie (rumień i obrzęk) po każdej aplikacji niewielki rumień po 3. aplikacji; po dłuższym czasie: niewielka do umiarkowanej hiperplazja naskórka, rumień, łuszczenie się, wypadanie włosów, rozrost mieszków włosowego	Dow Chem... 1977; ISC... 1977a
Działanie uczulające					
Świnka morska, ♂ Hartley	komercyjny PentaBDE	1. podanie – 5 lub 2,5% 2. podanie – 0,5 g (z adiuwantem Freundy)		brak działania uczulającego	<i>Masten</i> 2001
Świnka morska, ♂ Hartley	Tradex 50L	1. podanie – 5% (w oleju) 2. podanie – 25% (w oleju) (z adiuwantem Freundy)		umiarkowane działanie uczulające (niewielki obrzęk w miejscu naniesienia)	Dow Chem... 1977; ISC... 1977a; <i>Masten</i> 2001

Wykonane na świnkach morskich badania działania uczulającego PentaBDE nie wykazały takiego skutku (*Masten* 2001).

W krótkoterminowych doświadczeniach (podawanie przez 4 ÷ 14 dni) oceniających toksyczność komercyjnych preparatów PentaBDE u myszy i szczurów stwierdzono niekorzystny wpływ związku na: wątrobę, tarczycę i układ immunologiczny (tab. 7.). Po 4-krotnym, dożołądkowym podawaniu DE-71 szczurom w dawkach 0,3 lub 1 mg/kg/dzień nie stwierdzono żadnych skutków szkodliwych. Po dawce 3 mg/kg/dzień zaobserwowano zmniejszenie stężeń o 20% tyroksyny (T₄) i o 10% trijodotyroniny (T₃) w surowicy. Skutek ten pogłębiał się wraz ze wzrostem dawek (do 300 mg/kg). W doświadczeniu tym stwier-

dzono także zależną od wielkości dawki (od 10 do 300 mg/kg/dzień) indukcję EROD i PROD w wątrobie. Podawanie DE-71 w dawkach 30 ÷ 300 mg/kg/dzień spowodowało również zwiększenie względnej masy wątroby (*Zhou* i in. 2001).

Czternastodniowe, dożołądkowe podawanie szczurom dawek 18 lub 36 mg/kg/dzień Bromkalu-70 spowodowało: zmniejszenie stężenia T₄ w surowicy, wzrost względnej masy wątroby oraz zmniejszenie liczby splenocytów i zmniejszenie produkcji IgG (skutek działania immunotoksycznego), (*Darnerud, Thuvander* 1998; *Fowles* i in. 1994). Podawanie dawki 56 mg/kg/dzień (0,1 mmol/kg) komercyjnego PentaBDE spowodowało ponadto indukcję enzymów mikrosomalnych wątroby (*Carlson* 1980 b), (tab. 7.).

Tabela 7.

Objawy toksyczności eteru pentabromodifenyloy (PentaBDE) po krótkoterminowym narażeniu zwierząt laboratoryjnych

Gatunek zwierząt	Związek	Dawka, mg/kg m.c.	Czas narażenia	Objawy działanie toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur, ♀ Long Evans	DE-71	0,3 1	4 · p.o.	brak zmian	<i>Zhou</i> i in. 2001

cd. tab. 7.

Gatunek zwierząt	Związek	Dawka, mg/kg m.c.	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
		3		zmniejszenie stężenia T ₄ (o 20%) i T ₃ (o 10%) w surowicy	
		10		zmniejszenie stężenia T ₄ (o 17%) i T ₃ (o 10%) w surowicy; wzrost aktywności EROD (2 razy) i PROD (10 razy) w wątrobie	
		30		zmniejszenie stężenia T ₄ (o 55%) i T ₃ (o 20%) w surowicy; wzrost aktywności EROD (20 razy) i PROD (17 razy) w wątrobie; wzrost względnej masy wątroby (o 25%)	
		100		zmniejszenie stężenia T ₄ (o 75%) i T ₃ (o 30%) w surowicy; wzrost aktywności EROD (15 razy) i PROD (30 razy) w wątrobie; wzrost względnej masy wątroby (o 25%)	
		300		zmniejszenie stężenia T ₄ (o 80%) i T ₃ (o 30%) w surowicy; wzrost aktywności EROD (20 razy) i PROD (25 razy) w wątrobie; wzrost względnej masy wątroby (o 47%)	
Szczur, ♀♂, Wistar	DE-71	3	6 dni (21 ÷ 26 d.ż. u samic) (23 ÷ 28 d.ż. u samców)	brak zmian	<i>Stoker i in.</i> 2004
		30		zmniejszenie stężenia T ₄ w surowicy młodych samic; wzrost masy wątroby i aktywności: EROD, PROD, UDPGT w wątrobie	
		60			
Szczur, ♀ Sprague-Dawley	Bromkal 70	18	14 · p.o.	brak zmian klinicznych: objawy działania immunotoksycznego (spadek liczby splenocytów i produkcji IgG) wzrost względnej masy wątroby	<i>Darnerud, Thuvander</i> 1998
Szczur, Sprague-Dawley	Bromkal 70-5-DE	18	14 · p.o.	zmniejszenie stężenia T ₄ w surowicy	<i>Fowles i in.</i> 1994
		36		zmniejszenie stężenia T ₄ w surowicy; wzrost względnej masy wątroby.	
Szczur, ♂ Sprague-Dawley	komercyjny PentaBDE	56 (0,1 mmol/kg)	14 · p.o.	wzrost względnej masy wątroby (o 65%), zwiększenie aktywności reduktazy cytochromu c (2 razy), wzrost poziomu cyt. P-450 (3 razy) i UDPGT (2 razy)	<i>Carlson</i> 1980b
Mysz, ♂	BDE-99	5,7 57	4 · i.p.	wzrost aktywności lucyferazy indukcja ekspresji genów CYP 2B10 (ok. 10 razy), wzrost aktywności lucyferazy	<i>Pacyniak i in.</i> 2007
	DE-71	150		indukcja ekspresji genów CYP 1A1/2 (17x), CYP 2B10 (110x) i CYP 3A11, indukcja receptora PXR (pregnane X receptor)	
Mysz, ♀ c57BL/6	Bromkal 70-5-DE	18	14 · p.o.	zmniejszenie stężenia T ₄ w surowicy	<i>Darnerud i in.</i> 2001
		36		zmniejszenie stężenia T ₄ w surowicy; wzrost względnej masy wątroby	
Mysz, ♀ c57BL/6	Bromkal 70	18	14 · p.o.	brak zmian klinicznych; objawy działania immunotoksycznego (spadek liczby splenocytów i produkcji IgG)	<i>Darnerud, Thuvander</i> 1998
		36		wzrost względnej masy wątroby	
Mysz, ♀ c57BL/6	DE-71	18	14 · p.o.	zmniejszenie stężenia T ₄ w surowicy; wzrost względnej masy wątroby (o 11%), indukcja CYP 1A1 i CYP 2B1 w wątrobie	<i>Fowles i in.</i> 1994
		36		zmniejszenie stężenia T ₄ w surowicy; wzrost względnej masy wątroby (o 20%), indukcja CYP 1A1 i CYP 2B1 w wątrobie	
		72		zmniejszenie stężenia T ₄ w surowicy (o prawie 50%); wzrost względnej masy wątroby (o 28%), indukcja CYP 1A1 i CYP 2B1 w wątrobie	

Objaśnienia:
d.ż. – dzień życia.
p.o. – podanie dożołądkowe.

Dootrzewnowe podawanie myszom DE-71 w dawkach 57 lub 150 mg/kg/dzień przez cztery dni spowodowało nasilenie ekspresji genów CYP 1A1/2 i CYP 2B10 (Pacyniak i in. 2007), (tab. 7.).

Po dożołądkowym, 14-dniowym podawaniu myszom dawki 18 mg/kg/dzień Bromkalu-70 i DE-71 zanotowano: zmniejszenie stężenia T₄ w surowicy, wzrost względnej masy wątroby oraz indukcję enzymów mikrosomalnych wątroby (sumy cytochromów P-450, EROD, PROD), a także objawy działania immunotoksycznego (m.in. spadek produkcji IgG). Zwiększenie dawki związku do 36 lub 72 mg/kg/dzień nasilało obserwowane skutki (Darnerud, Thuvander 1998; Darnerud i in. 2001; Fowles i in. 1994), (tab. 7.).

U młodych zwierząt przeprowadzono doświadczenie, w którym badano zaburzenia w gospodarce hormonalnej. Samcom i samicom szczurów podawano DE-71 przez sześć dni (między 21. a 26.

dniem życia samic i 23. a 28. dniem życia samców). Po podaniu dawek 30 mg/kg/dzień stwierdzono zmniejszenie stężenia T₄ w surowicy samic. Po dawkach 30 lub 60 mg/kg/dzień zaobserwowano ponadto wzrost względnej masy wątroby oraz indukcję enzymów mikrosomalnych w wątrobie (Stoker i in. 2004), (tab. 7.).

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W badaniach wykonanych przez jednego z producentów komercyjnego preparatu PentaBDE – DE-71 (Great Lakes ... 1985) nie stwierdzono skutków szkodliwych po 30-dniowym, dożołądkowym podawaniu szczurom związku w dawkach do 1 mg/kg/dzień. Producent zaproponował przyjęcie stężenia 1 mg/kg/dzień za wartość NOAEL (tab. 8.).

Tabela 8.

Objawy toksyczności eteru pentabromodifenylowego (PentaBDE) po podprzewlekłym narażeniu zwierząt laboratoryjnych

Gatunek zwierząt	Związek	Dawka, mg/kg m.c.	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur, ♀ ♂ Sprague-Dawley	DE-71	0,01	30 · p.o.	brak zmian w zachowaniu, masie ciała, spożyciu paszy, hematologii, porfirynach w wątrobie i moczu; brak zmian histopatologicznych NOAEL = 1 mg/kg/dzień	Great Lakes... 1985
		0,05			
		0,1			
		0,5			
		1			
Szczur, ♀ ♂ Wistar	DE-71	0,27	28 · p.o.	brak zmian	van der Ven i in. 2008
		0,82			
		2,47			
		7,4			
		22,2			
		66,7			
Szczur, ♀ ♂ Charles River CD	PentaBDE	8	28 · p.o.	wzrost względnej masy wątroby (u 9% samic), zmiany w wątrobie: powiększenie komórek mięszowych centralnej strefy zrazików, niewielka hiperplazja komórek tarczycy (u 1/5 samców)	Great Lakes... 1976a
		80			

cd. tab. 8.

Gatunek zwierząt	Związek	Dawka, mg/kg m.c.	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur, Charles River CD	komercyjny w diecie	10 100	28 · p.o.	wzrost względnej masy wątroby, hiperplazja komórek tarczycy	IPCS 1994
Szczur, ♀ ♂ Wistar	Bromkal 70	50	28 · p.o.	wzrost względnej masy wątroby (o 31 ÷ 53%), indukcja cytochromów P-450c (2 ÷ 4 razy) i EROD (11 ÷ 47 razy) w wątrobie	von Meyerinck i in. 1990
Szczur, ♀ ♂ Charles River CD	komercyjny PentaBDE	100 1000 (nie podano czy w paszy)	28 · p.o.	wzrost względnej masy wątroby u samic, powiększenie hepatocytów wzrost względnej masy wątroby u samic i samców, spadek masy nadnerczy; u niektórych zwierząt niewielka do umiarkowanej hiperplazja komórek tarczycy, 6 ÷ 12 razy wyższy poziom bromu w wątrobie, powiększenie hepatocytów	Masten 2001; IPCS 1994
Szczur, ♀ ♂, Wistar	DE-71	3 30 60	20 dni ♀ (22 ÷ 41 d.ż.) 31 dni ♂ (23 ÷ 53 d.ż.)	spadek stężenia T ₄ w surowicy młodych samców spadek stężenia T ₄ i T ₃ oraz wzrost poziomu TSH u samców oraz T ₄ u samic; wzrost masy wątroby, aktywności EROD, PROD i UDPGT (2 razy) w wątrobie spadek stężenia T ₄ i T ₃ oraz wzrost poziomu TSH u samców oraz T ₄ u samic; wzrost masy wątroby i jąder, zwiększenie aktywności EROD, PROD i UDPGT (2 razy) w wątrobie, zmiany histologiczne w tarczycy	Stoker i in. 2004
Szczur ♂ Sprague-Dawley	komercyjny PentaBDE	0,44 0,88 1,77 3,53 7,08 14,12	90 · p.o.	brak zmian histopatologicznych NOAEL = 1,77 mg/kg/dzień wzrost aktywności enzymów mikrosomalnych (m.in. cyt. P-450, reduktazy NADPH cytochromu c) w wątrobie; po 30 i 60 dniach poziomy enzymów wracały powoli do normy LOAEL = 3,53 mg/kg/dzień	Carlson 1980a; Carlson 1980b
Szczur, ♀ ♂ Sprague-Dawley CD	DE-71 (w diecie)	2 10 100	90 · p.o.	wzrost przypadków zwyrodnienia i martwicy hepatocytów u ♀, spadek stężenia T ₄ w surowicy przejściowy wzrost względnej masy wątroby i hiperplazji komórek tarczycy, hepatocytomegalia, wzrost liczby porfiryn w wątrobie i moczu (2 razy) wzrost względnej masy wątroby, hepatocytomegalia i hiperplazji komórek tarczycy, wzrost liczby porfiryn w wątrobie (400 razy) i moczu (8 razy u samców, 13 razy u samic), spadek spożycia paszy i masy ciała samic, wzrost stężenia cholesterolu w surowicy (4-krotny u 60% samic)	Great Lakes... 1984; IPCS 1994; Masten 2001
Mysz Balb/c	DE-71	50	34 · p.o. 34 · s.c.	wzrost aktywności PROD (6 razy) i EROD (2,3 razy) w wątrobie wzrost aktywności PROD (4 razy) w wątrobie, brak znamiennej zmiany EROD	Mercado-Feliciano, Bigsby 2008

Objaśnienia:

d.ż. – dzień życia.

p.o. – podanie dożołądkowe.

s.c. – podanie podskórne.

Najobszerniejsze badania toksyczności komercyjnego PentaBDE wykonał w 2008 r. międzynarodowy zespół badaczy, który prowadził

eksperymenty zgodnie z wytycznymi OECD. Po 28-dniowym, dożołądkowym podawaniu szcukrom dawek DE-71 od 0,27 do 200 mg/kg/dzień,

dopiero po dawce 2,47 mg/kg/dzień obserwowano pierwsze objawy działania związku: zmniejszenie stężenia T₄ w surowicy i 3-krotny wzrost aktywności PROD w wątrobie. Po większych dawkach (od 7,4 do 200 mg/kg/dzień) notowano (zależne od wielkości dawki): zwiększenie aktywności CYP 2B1/2 w wątrobie, wzrost stężenia cholesterolu w osoczu, indukcję CYP 17 w nadnerczach samic oraz zmniejszenie masy najądrzy, pęcherzyka nasiennego i prostaty oraz deformacje główek plemników (*van der Ven* i in. 2008), (tab. 8.).

Miesięczne podawanie komercyjnego PentaBDE szczurom w dawkach 8 lub 10 mg/kg/dzień powodowało wzrost względnej masy wątroby i hiperplazję komórek tarczycy. Skutki te były bardziej nasilone po dawkach 80 i 100 mg/kg/dzień (Great Lakes... 1976a; IPCS 1994), (tab. 8.).

Podawanie szczurom dawki 50 mg/kg/dzień Bromkalu 70 przez 28 dni również powodowało zwiększenie względnej masy wątroby oraz indukcję enzymów mikrosomalnych wątroby (2- ÷ 4-krotną cytochromu P-450c i 11- ÷ 47-krotną EROD), (*von Meyerinck* i in. 1990).

Wielokrotne dożołądkowe narażenie młodych zwierząt na DE-71: 20-dniowe (między 22. a 41. dniem życia) u młodych samic i 31-dniowe (między 23. a 53. dniem życia) u samców, powodowało zmniejszenie stężenia T₄ w surowicy samców (po dawce 3 mg/kg/dzień) i samic (po dawce 30 mg/kg/dzień. Dawki 30 i 60 mg/kg/dzień po-

wodowały ponadto u samców wzrost stężenia tyreotropiny (TSH). Notowano także wzrost masy wątroby i indukcję enzymów mikrosomalnych. Największa dawka (60 mg/kg/dzień) wywołała u samic zaburzenia hormonalne, a u samców – zmniejszenie masy jąder (*Stoker* i in. 2004), (tab. 8.).

W podprzewlekłych doświadczeniach wykonanych na szczurach, którym komercyjny PentaBDE podawano dożołądkowo (przez 90 dni) w dawkach 0,44 ÷ 1,77 oraz 3,53 ÷ 14,12 mg/kg/dzień, stwierdzono indukcję enzymów wątrobowych, lecz nie notowano zmian histopatologicznych w wątrobie. Po 30 i 60 dniach od zaprzestania narażenia poziomy enzymów wracały powoli do normy. Autor badań zaproponował przyjęcie dawki 1,77 mg/kg/dzień za wartość NOAEL (*Carlson* 1980a; 1980b).

Najwięcej informacji o toksycznym działaniu DE-71 u szczurów pochodzi z trzymiesięcznego doświadczenia wykonanego przez Great Lakes Chem. Corp. (1984). Po podawaniu dawki 2 mg/kg/dzień związku w notowano tylko niewielkie zwiększenie liczby przypadków zwyrodnienia i martwicy pojedynczych hepatocytów. Po dwóch większych dawkach (10 lub 100 mg/kg/dzień) stwierdzono: zaburzenia ze strony wątroby (zwiększenie masy, hepatocytomegalię) i tarczycy (zmniejszenie stężenia T₄ w surowicy, hiperplazję komórek tarczycy) oraz zależne od dawki podniesienie poziomów porfiryn w wątrobie i moczu (Great Lakes... 1984; IPCS 1994; *Masten* 2001), (tab. 9.).

Tabela 9.

Wyniki badań mutagenności i genotoksyczności eteru pentabromodifenylowego (PentaBDE)

Rodzaj testu	Organizm	Gatunek/szczep/typ	Stężenia	Wynik	Piśmiennictwo
Badania w warunkach in vitro					
Mutacje powrotne	bakterie	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537	100 ÷ 10000 µg/płytkę	- (+S9) - (-S9)	<i>Zeiger</i> i in. 1987
		<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538	0,005 ÷ 1 µl/płytkę (komercyjny PentaBDE))	- (+S9) - (-S9)	Great Lakes... 1976 b
		<i>Salmonella</i> Typhimurium	1,6 ÷ 1000 µl/płytkę	- (+S9) - (-S9)	Dead Sea... 1984
		<i>Salmonella</i> Typhimurium	10 ÷ 10000 µg/płytkę (Bromkal 70-5DE)	- (+S9) - (-S9)	Chemische Fabrik... 1978
		<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 100, TA 1536, TA 1537	10 ÷ 10000 µg/płytkę (Tardex 50)	- (+S9) - (-S9)	I.S.C... 1977 b
		<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 1535, TA 1538	10000 µg/płytkę (Tardex 50)	- (+S9) + (-S9)	I.S.C... 1977 b
		<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537	brak danych (Saytex 115)	- (+S9) - (-S9)	Ethyl... 1985a

cd. tab. 9.

Rodzaj testu	Organizm	Gatunek/szczep/typ	Stężenia	Wynik	Piśmiennictwo
Mutacje powrotne	drożdże	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 98, TA 100	brak danych	– (+S9) – (-S9)	<i>Evandri</i> i in. 2003
		<i>Escherichia coli</i> WP2 uvrA	brak danych	– (+S9) – (-S9)	<i>Evandri</i> i in. 2003
		<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	0,005 ÷ 1 µl/płytkę (komercyjny PentaBDE))	– (+S9) – (-S9)	Great Lakes... 1976 b
		<i>Alium cepa</i>	brak danych	–	<i>Evandri</i> i in. 2003
Mutacje genów	limfocyty ludzkie		25 ÷ 500 µg/ml 32 ÷ 3750 µg/ml	– (-S9) – (+S9)	CMA 1996
Aberracje chromosomowe	limfocyty ludzkie		0,25 ÷ 2500 µg/ml	– (+S9) – (-S9)	<i>Masten</i> 2001

Objaśnienia:

„+” – dodatni wynik testu; „-” – ujemny wynik testu; +S9 – dodanie frakcji mikrosomalnej z wątroby szczura; -S9 – brak frakcji mikrosomalnej z wątroby szczura.

Narażenie myszy na dawkę 50 mg/kg/dzień DE-71 przez 34 dni drogą dożołądkową spowodowało zwiększenie aktywności EROD (2,3-krotne) i PROD (6-krotne) w wątrobie. Podawanie tej samej dawki podskórnie indukowało tylko PROD (4-krotnie), (*Mercado-Feliciano, Bigsby* 2008), (tab. 9.).

Na podstawie wyników badań opisanych w piśmiennictwie wydaje się, że największe znaczenie ma niekorzystne działanie PentaBDE na wątrobę i tarczycę, co w doświadczeniach podprzewlekłych u zwierząt laboratoryjnych przejawiało się m.in. zmniejszeniem stężenia T₄ w surowicy oraz indukcją enzymów mikrosomalnych w wątrobie.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Ocenę aktywności mutagennej eteru pentabromodifenyloвого (PentaBDE) prowadzili głównie jego producenci w doświadczeniach wykonanych m.in. na szczepach testowych *Salmonella* Typhimurium: TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 i TA 1538 z dodatkiem i bez dodatku aktywatora – frakcji S9 wątroby szczura (tab. 9.). Po zastosowanych w badaniach eteru pentabromodifenylowego stężeniach wynoszących od 0,005 do 1000 µl/płytkę oraz od 10 do 10000 µg/płytkę nie stwierdzono mutagennego działania eteru pentabromodifenylowego (*Zeiger* i in. 1987; *Great Lakes...* 1976b; *Dead Sea...* 1984; *Chemische...* 1978; *I.S.C...* 1988b; *Ethyl...* 1985a). Eter pentabromodifenylowy nie był także mutageny dla *Escherichia coli* (*Evandri* i in. 2003). Genotoksycznego działania eteru pentabromodifenylowego nie zanotowano również w doświadczeniach przeprowadzonych w warunkach in vitro wykonanych na limfocytach ludzkich, które poddano działaniu związku o stężeniach

dochodzących do 3750 µg/ml (*CMA* 1996; *Masten* 2001).

Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat doświadczeń oceniających działanie rakotwórcze eteru pentabromodifenylowego (PentaBDE) wykonanych na zwierzętach laboratoryjnych. W EPA zaliczono eter pentabromodifenylowy do klasy D, czyli związków nieklasyfikowanych jako kancerogen dla ludzi (*IRIS* 2009). Eter pentabromodifenylowy nie był oceniany przez IARC.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Silnie lipofilny eter pentabromodifenylowy (PentaBDE) jest opisywany w piśmiennictwie jako związek zaliczany do „endocrine disruptors”, który zaburza prawidłowe działanie układu hor-

monalnego (Smeds, Saukko 2003). Należałoby więc przypuszczać, że może on wpływać niekorzystnie na rozrodczość. Badania wykonane przez producenta DE-71 (Great Lakes... 1984) nie wykazały jednak takiego skutku. W doświadczeniach przeprowadzonych u samców i samic szczurów, którym DE-71 podawano przez 90 dni w dawkach: 2; 10 lub 100 mg/kg/dzień (w diecie), nie zaobserwowano bowiem żadnych zmian w gonadach. Niewielkie wahania w masach jąder i jajników nie zależały od podawanej dawki związku.

Ocenę embriotoksycznego i teratogennego działania eteru pentabromodifenylowego przeprowadzono w doświadczeniach wykonanych na ciężarnych samicach szczurów (tab. 10.). Dożołądkowe podawanie dawek 1 lub 10 mg/kg/dzień DE-71 między 6. a 21. dniem ciąży nie wpływało niekorzystnie na płody i ich rozwój. Po dawce 30 mg/kg/dzień obserwowano wzrost względnej masy wątroby u matek i płodów. Skutek ten był skorelowany z indukcją enzymów mikrosomalnych wątroby. U płodów stwierdzono podniesienie aktywności EROD (95-krotne), PROD (26-krotne) i UDPGT (4,7-krotne). Indukcja EROD u młodych

była prawie 4-krotnie większa niż u matek. Aktywność PROD u matek i młodych była podobna, a UDPGT 2-krotnie większa u matek (Zhou i in. 2002), (tab. 10.).

W pilotażowych badaniach, wykonanych przez jednego z producentów komercyjnego PentaBDE (Ethyl... 1985b), po podawaniu ciężarnym szczurom (między 5. a 15. dniem ciąży) dawek 10 mg/kg/dzień preparatu Saytex 115 nie stwierdzono żadnych zmian. Dawka 100 mg/kg/dzień spowodowała przejściowe zmniejszenie przyrostu masy ciała matek. Wyraźne skutki działania toksycznego (spadek przyrostu masy ciała, a nawet padnięcia zwierząt) notowano po podaniu samicom dawek: 500; 2500 lub 5000 mg/kg/dzień związku. W badaniach pośmiertnych stwierdzono, że po dawce 2500 mg/kg u 3/8 samic wystąpiła resorpcja wszystkich płodów. Po dawce 5000 mg/kg skutek taki zaobserwowano u połowy samic. Wśród młodych zwierząt nie stwierdzono różnic w liczebności płodów żywych, ich masie ciała i odsetku samców. Nie zanotowano także żadnych wad wrodzonych u płodów (Ethyl... 1985b), (tab. 10.).

Tabela 10.

Wyniki badań embriotoksyczności i teratogenności eteru pentabromodifenylowego (PentaBDE) u zwierząt laboratoryjnych

Gatunek zwierząt	Związek	Dawka, mg/kg m.c./dzień	Czas narażenia	Objawy działania	Piśmiennictwo
Szczur, ♀ Long Evans	DE-71	1	między 6. a 21. dniem cięży, <i>p.o.</i>	brak zmian	Zhou i in. 2002
		10		u matek: brak istotnego zmniejszenia przyrostu masy ciała, wzrost względnej masy wątroby; u młodych: wzrost względnej masy wątroby skorelowany z indukcją: EROD (max. 95-krotną), PROD (max. 26-krotną) i UDPGT (max. 4,7-krotną);	
		30		indukcja EROD u młodych była 3,8-krotnie większa niż u matek; PROD u matek równy indukcji u młodych, UDPGT u matek 2 razy większy niż u młodych	
Szczur, ♀ Sprague- -Dawley	Saytex 115	10	między 5. a 15. dniem cięży, <i>p.o.</i>	brak zmian	Ethyl...1985b
		100		przejściowe zmniejszenie (do 9. dnia ciąży) masy ciała matek	
		500		zmniejszenie masy ciała, wyraźne objawy działania toksycznego, nawet padnięcia matek;	
		2500		u 3/8 samic resorpcja wszystkich płodów	
		5000		zmniejszenie masy ciała, wyraźne objawy działania toksycznego, nawet padnięcia matek; u połowy samic resorpcja wszystkich płodów; u płodów urodzonych: brak zmian w liczebności płodów żywych, w ich masie ciała, odsetku samców; brak zmian rozwojowych	

cd. tab. 10.

Gatunek zwierząt	Związek	Dawka, mg/kg m.c./dzień	Czas narażenia	Objawy działania	Piśmiennictwo
Szczur, ♀ Sprague-Dawley	Saytex 115	10 100 200	między 6. a 15. dniem ciąży, p.o.	brak zmian; NOAEL dla matek u matek: zmniejszenie przyrostu masy ciała o 20%; NOAEL dla płodów; u matek: zmniejszenie przyrostu masy ciała o 30%; u płodów: niewielkie zmniejszenie masy urodzeniowej; brak zależnych od dawki zmian w liczbie resorpcji płodów; brak zmian rozwojowych szkieletu i tkanek miękkich	Ethyl... 1985b; <i>Hoberman</i> i in. 1988
Szczur, ♀ Long Evans	BDE-99	1 10	między 10. a 18. dniem ciąży	u matek: brak zmian w liczbie implantacji i płodów; 21 dni po porodzie zmniejszenie stężenia estradiolu i testosteronu w surowicy u młodych: w 21. dniu życia zmniejszenie masy tarczycy i przysadki mózgowej (po 10 mg/kg), zależny od dawki spadek stężenia estradiolu i progesteronu w surowicy (u samców zmiany te utrzymywały się także w 160. dniu życia); spadek poziomu hormonów płciowych u samic był mniej nasilony; PBDEs to związki aktywne w stosunku do układu endokrynnego i wpływają na rozwój seksualny młodych	<i>Lilienthal</i> i in. 2006
Mysz, ♀ CD-1 Swiss	BDE-99	0,6 6 30	między 6. dniem ciąży a 21. dniem po porodzie	w 22. i 60. dniu życia zależny od dawki wzrost aktywności ruchowej (nieistotny statystycznie po dawce 0,6 mg/kg); po dawkach 30 i 60 mg/kg w 60. i 120. dniu życia zmniejszenie aktywności ruchowej	<i>Branchi</i> i in. 2002

Objaśnienia:

p. o. – podanie dożołądkowe.

Po dożołądkowym podawaniu ciężarnym szczurom dawek 100 lub 200 mg/kg/dzień preparatu Saytex 115 zaobserwowano niewielką toksyczność: przyrost masy ciała matek zmniejszył się odpowiednio o 20 i 30%. W doświadczeniu tym nie zanotowano zależnych od wielkości dawki zmian w: liczbie resorpcji płodów, ich liczebności i śmiertelności. Tylko po dawce 200 mg/kg/dzień zanotowano zmniejszoną masę urodzeniową młodych. Nie stwierdzono żadnych wad rozwojowych szkieletu ani tkanek miękkich. Autorzy doświadczeń zaproponowali przyjęcie wartości NOAEL: dla matek – 10 mg/kg/dzień, a dla płodów – 100 mg/kg/dzień (*Hoberman* i in. 1988; Ethyl... 1985 c), (tab. 10.). Na podstawie wyników doświadczeń wykonanych u myszy i szczurów wynika, że eter pentabromodifenyłowy niekorzystnie wpływa na rozwój układu nerwowego i endokrynnego u młodych zwierząt (tab. 10.). Po narażeniu ciężarnych samic szczurów na BDE-99 (między 10. a 18.

dniem ciąży, w dawkach 1 lub 10 mg/kg/dzień) u matek nie stwierdzono zaburzeń w liczbie implantacji, liczebności płodów i proporcji płodów męskich do żeńskich. Trzy tygodnie po porodzie u matek zanotowano zmniejszenie stężenia estradiolu i testosteronu w surowicy. W 21. dniu życia młodych zwierząt zaobserwowano zależne od dawki zmniejszenie stężenia estradiolu i progesteronu. Skutek ten u samców utrzymał się nawet do 160. dnia życia. Zaburzenia w poziomie hormonów płciowych były bardziej nasilone u samców. W 21. dniu życia samców stwierdzono także spadek masy tarczycy i przysadki mózgowej (po dawce 10 mg/kg/dzień). Na podstawie wyników doświadczenia potwierdzono, że BDE-99, podobnie jak inne PBDEs, są to związki aktywne w stosunku do układu dokrewnego i wpływają na rozwój seksualny młodych szczurów (*Lilienthal* i in. 2006).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Podstawowe dane na temat dystrybucji eteru pentabromodifenylowego (PentaBDE) pochodzą z doświadczeń wykonanych w ostatnich kilku latach na szczurach, którym podano jednorazowo, dożołądkowo czyste chemicznie (czystość > 98%) izomery 2,2',4,4',5-PentaBDE (BDE-99), (Hakk i in. 2002) i 2,2',4,4',6-PentaBDE (BDE-100), (Hakk i in. 2006). Rozmieszczenie BDE-99 badali także Chen i in. (2006), którzy podawali związek dożołądkowo i dootrzewnowo samcom szczurów i myszy oraz dożołądkowo samicom myszy i szczurów.

Dane na temat rozmieszczenia znacznika izotopowego w tkankach samców szczurów, które otrzymały [¹⁴C]-BDE-99 oraz [¹⁴C]-BDE-100, zamieszczono w tabeli 11. (Hakk i in. 2002; 2006). Z informacji tych wynika, że oba związki podlega-

ją podobnemu rozmieszczeniu w przebadanych tkankach. Na uwagę zasługują dość wysokie poziomy [¹⁴C]-BDE-99 w przewodzie pokarmowym (5,8 ÷ 6,1% podanej dawki), co wynika z drogi podania związku. Niestety, na podstawie przedstawionych wyników nie można ocenić, jakie były stężenia związków w tkance tłuszczowej, którą zaliczono do „pozostałych tkanek”. Można jednak zaobserwować, że poziom znacznika izotopowego w „pozostałych tkankach” po podaniu [¹⁴C]-BDE-99 wynosi 38,8%, a po [¹⁴C]-BDE-100 aż 61,8% podanej dawki. Jednocześnie w ciągu pierwszych 72 h więcej znacznika znaleziono w wydalinach (w moczu 1,1%, w kale – 43,1% dawki) szczurów, które otrzymały BDE-99. U szczurów, które dostały BDE-100, stwierdzono w kale wydalonym w ciągu 72 h 19,8%, a w moczu około 0,11% podanej dawki (tab. 11.).

Tabela 11.

Rozmieszczenie 2,2',4,4',5 – PentaBDE (BDE-99) i 2,2',4,4',6 – PentaBDE (BDE-100) w tkankach szczurów (% dawki ± SD) po jednorazowym, dożołądkowym podaniu związków

Tkanki	[¹⁴ C]-BDE-99 (2,2',4,4',5-PentaBDE) szczury Sprague-Dawley, ♂ 1 raz p.o. 8 mg/kg m.c. (Hakk i in. 2002)	[¹⁴ C]-BDE-100 (2,2',4,4',6-PentaBDE) szczury Sprague-Dawley, ♂ 1 raz p.o. 14 mg/kg m.c. (Hakk i in. 2006)
	procent podanej dawki	procent podanej dawki
Mocz		
0 ÷ 24 h	0,4 ± 0,06	0 ± 0
24 ÷ 48 h	0,3 ± 0,1	0,08 ± 0,2
48 ÷ 72 h	0,2 ± 0,01	0,03 ± 0,009
Kał		
0 ÷ 24 h	22,3 ± 15,8	11,5 ± 10,1
24 ÷ 48 h	14,8 ± 5,4	6,0 ± 3,2
48 ÷ 72 h	6,0 ± 1,6	2,3 ± 0,8
Nadnercza	0,1 ± 0,02	0,1 ± 0,04
Tkanka tłuszczowa nadnerczy	3,8 ± 1,1	2,6 ± 1,0
Krew	0,03 ± 0,02	0,03 ± 0,02
Przewód pokarmowy	6,1 ± 0,7	5,8 ± 1,6
Serce	0,03 ± 0,005	0,08 ± 0,05
Nerki	0,1 ± 0,005	0,1 ± 0,03
Wątroba	0,9 ± 0,20	1,0 ± 0,2
Pluca	0,1 ± 0,02	1,1 ± 2,8
Jądra	0,06 ± 0,02	0,1 ± 0,03
Grasica	0,06 ± 0,03	0,1 ± 0,2
Śledziona		0,04 ± 0,02
Pozostałe tkanki	38,8 ± 5,2	61,8 ± 10,6
Razem	94%	91,2%

Objaśnienia:

p.o. – podanie dożołądkowe.

W innym doświadczeniu podano [¹⁴C]-BDE-99 samcom myszy i szczurów jednorazowo, dożołądkowo i dootrzewnowo (Chen i in. 2006), (tab. 11.). Po podaniu dożołądkowym znacznie więcej znacznika izotopowego wydaliło się z kałem (u samców szczurów 43,1%, u samców myszy 27,1% dawki), podczas gdy po podaniu dootrzewnowym było go znacznie mniej (u samców szczurów 27,3%, u samców myszy 12,9%). Na podstawie

tych danych można sądzić, że część [¹⁴C]-BDE-99 podanego dożołądkowo mogła nie wchłonąć się z przewodu pokarmowego.

W doświadczeniu wykonanym przez Chena i in. (2006) najwięcej znacznika izotopowego stwierdzono w tkance tłuszczowej (tab. 12.). U szczurów wysokie poziomy [¹⁴C]-BDE-99 (około 6 ÷ 7,7% dawki) stwierdzono w mięśniach i skórze (6,6 ÷ 9,6%), co może wynikać z dużej masy tych tkanek.

Tabela 12.

Rozmieszczenie 2,2',4,4',5-PentaBDE (BDE-99) w tkankach szczurów i myszy (% dawki ± SD) 24 h po jednorazowym, dożołądkowym lub dootrzewnowym podaniu dawki 1 μmol/kg m.c. związku (Chen i in. 2006)

Tkanki/wydaliny	Procent podanej dawki					
	szczur ♂ p.o.	szczur ♂ i.p.	szczur ♀ p.o.	mysz ♂ p.o.	mysz ♂ i.p.	mysz ♀ p.o.
Mocz	1,6 ± 0,2	2,7 ± 0,5	2,0 ± 0,3	7,8 ± 1,6	19,9 ± 3,8	4,1 ± 1,0
Kał	43,1 ± 4,7	27,3 ± 5,1	46,6 ± 10,9	27,1 ± 5,3	12,9 ± 2,2	32,4 ± 5,9
Żołądek+jelita	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,1	1,0 ± 0,9	1,4 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,4 ± 0,1
Krew	0,3 ± 0,0	0,4 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,2 ± 0,0	0,3 ± 0,1	0,2 ± 0,0
Wątroba	1,7 ± 0,1	2,1 ± 0,1	1,8 ± 0,4	2,1 ± 0,4	2,8 ± 0,2	2,6 ± 0,3
Nerki	0,3 ± 0,0	0,2 ± 0,0	0,1 ± 0,0	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,0	0,2 ± 0,0
Płuca	0,1 ± 0,0	0,1 ± 0,0	0,1 ± 0,1	0,2 ± 0,0	0,3 ± 0,0	0,5 ± 0,2
Mięśnie	6,0 ± 2,3	7,4 ± 2,8	7,7 ± 2,2	7,2 ± 1,6	12,2 ± 4,2	14,4 ± 0,7
Skóra	6,6 ± 0,8	9,6 ± 1,4	8,0 ± 1,9	5,1 ± 1,0	7,5 ± 0,9	7,5 ± 1,4
Tkanka tłuszczowa	21,8 ± 0,8	29,6 ± 1,4	14,5 ± 5,0	20,1 ± 4,2	21,1 ± 3,4	33,3 ± 8,7
Mózg	0,1 ± 0,0	0,1 ± 0,0	0,2 ± 0,0	0,2 ± 0,0	0,2 ± 0,0	0,2 ± 0,1
Pozostałe tkanki	37,5 ± 3,0	50,3 ± 3,4	33,5 ± 7,3	36,1 ± 7,4	45,0 ± 7,3	60,3 ± 10,9
Razem	82,9 ± 2,9	81,2 ± 8,1	83,1 ± 5,7	71,3 ± 4,3	77,9 ± 5,6	97,1 ± 9,0

Objaśnienia:
p.o. – podanie dożołądkowe.

Po jednorazowym, dożołądkowym podaniu [¹⁴C]-BDE-99 samcom szczurów wysokie poziomy znacznika w tkankach i wydalinach zaobserwowano po dobie od podania. W późniejszym czasie (po 5 i 10 dniach) stężenia [¹⁴C]-BDE-99 w tkankach systematycznie się zmniejszały. Po 10 dniach nie zanotowano obecności znacznika:

w nerkach, mózgu, płucach i we krwi. Ciągłe jednak znajdował się on w tkance tłuszczowej, a jego ilość utrzymywała się cały czas na poziomie zbliżonym do początkowej (około 23%) podanej dawki. Wynik ten potwierdza fakt gromadzenia się BDE-99 w tkance tłuszczowej (Chen i in. 2006), (tab. 12.).

Tabela 13.

Rozmieszczenie 2,2',4,4',5-PentaBDE (BDE-99) w tkankach samców szczurów (% dawki ± SD) 1,5 dnia i 10 dni po jednorazowym, dożołądkowym podaniu dawki 1 μmol/kg m.c. związku (Chen i in. 2006)

Tkanki/wydaliny	Procent podanej dawki		
	1 dzień	5 dni	10 dni
Mocz	1,6 ± 0,2	2,8 ± 0,3	2,9 ± 0,4
Kał	43,1 ± 4,7	50,6 ± 8,1	56,0 ± 8,5
Żołądek + jelita	0,8 ± 0,2	0,2 ± 0,1	0,1 ± 0,0
Krew	0,3 ± 0,0	0,1 ± 0,0	0,0 ± 0,0
Wątroba	1,7 ± 0,1	0,6 ± 0,2	0,4 ± 0,1

cd. tab. 13.

Tkanki/wydaliny	Procent podanej dawki		
	1 dzień	5 dni	10 dni
Nerki	0,3 ± 0,0	0,1 ± 0,0	0,0 ± 0,0
Płuca	0,1 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
Mięśnie	6,0 ± 2,3	3,7 ± 2,0	2,9 ± 1,5
Skóra	6,6 ± 0,8	4,3 ± 0,7	4,1 ± 0,8
Tkanka tłuszczowa	21,8 ± 0,8	23,8 ± 5,9	23,1 ± 4,4
Mózg	0,1 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
Pozostałe tkanki	37,5 ± 3,0	32,9 ± 7,1	30,7 ± 5,1
Razem	82,9 ± 2,9	86,5 ± 11,4	89,6 ± 10,0

W badaniach wykonanych u szczurów, którym dożyłdkowo podano dawkę 300 mg/kg Bromkalu 70, zidentyfikowano dwa izomery eteru pentabromodifenyloyowego. Ich okres półtrwania ($T_{1/2}$) u samic wynosił 25,4 ÷ 47,4 dnia, a u samców – 24,9 ÷ 36,8 dnia, co wskazuje na akumulację związku w tkance tłuszczowej (*von Meyerinck i in.* 1990).

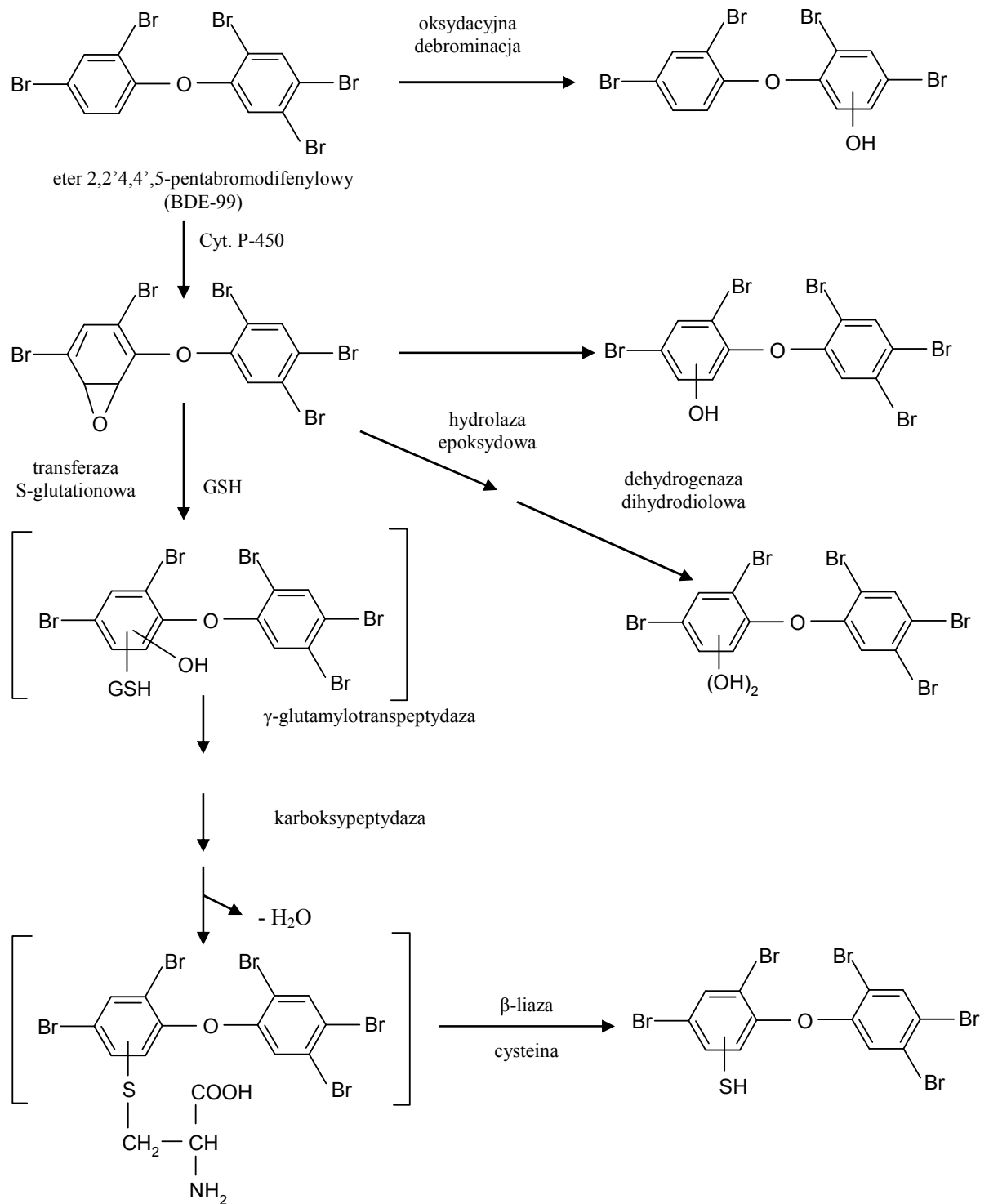
Na podstawie danych piśmiennictwa można stwierdzić, że dystrybucja eteru pentabromodifenyloyowego ma wpływ na toksyczność substancji dla nowo narodzonych zwierząt. Ma to związek z karmieniem młodych mlekiem matki. Badania na ten temat prowadzono m.in. u karmiących samic myszy, którym podano jednorazowo, dootrzewnowo [^{14}C]-BDE-85 i [^{14}C]-BDE-99 (*Darnerud, Risberg* 2006; *Oskarsson, Möller* 2004). *Darnerud i Risberg* (2006) duże stężenia [^{14}C]-BDE-85 i [^{14}C]-BDE-99 stwierdzili w: wątrobie, korze nadnerczy, jajnikach, płucach i mózgu mysich matek. Poziomy te z czasem się zmniejszyły. Cały czas bardzo duże stężenia – około 150 razy większe niż w osoczu – były w tkance tłuszczowej matek. Około 2- ÷ 4-krotnie większe stężenia eteru pentabromodifenyloyowego zanotowano w osoczu młodych myszy (12- ÷ 15-dniowych) niż w osoczu matek karmiących. Autorzy doświadczenia stwierdzili, że około 20% eteru pentabromodifenyloyowego obecnego w organizmie matek przechodziło z mlekiem do ustroju młodych myszy (*Darnerud, Risberg* 2006). Podobne obserwacje opublikowali *Oskarsson i Möller* (2004), którzy podali dootrzewnowo [^{14}C]-BDE-99 karmiącym samicom myszy. Największe stężenie znacznika w mleku stwierdzili oni po 4 ÷ 10 h od po-

dania związku matkom. Stężenie [^{14}C]-BDE-99 w mleku matek było około 40 razy większe niż w ich osoczu. Po trzech dniach karmienia u młodych myszy poziom znacznika izotopowego w mózgu był 3 ÷ 5 razy wyższy niż w mózgu matek. Po siedmiu dniach wzrastał on 4- ÷ 17-krotnie. Znacznie większe (1,5- ÷ 4-krotnie) stężenia BDE-99 obserwowano także w wątrobie młodych myszy (*Oskarsson, Möller* 2004).

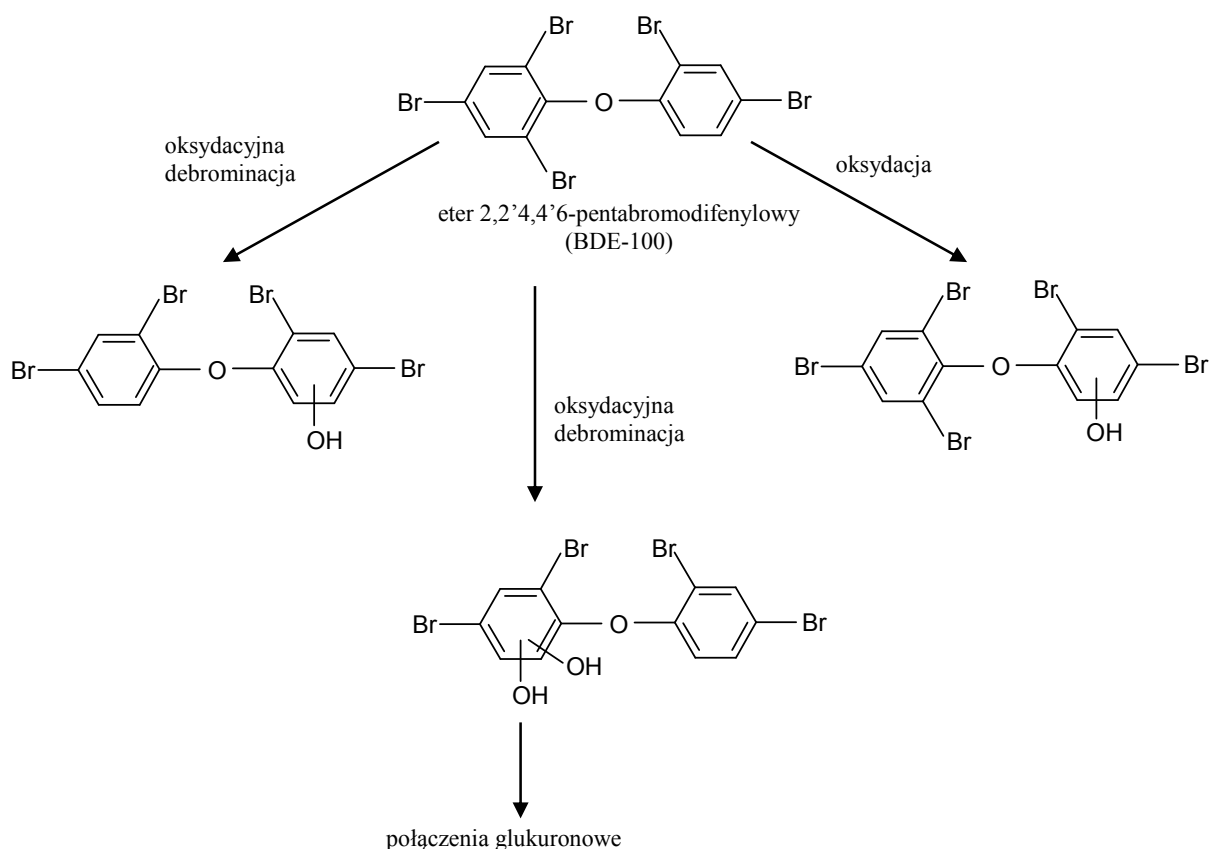
Metabolizm i wydalanie

W doświadczeniu przeprowadzonym przez *Hakka i in.* (2002) [^{14}C]-BDE-99 podano dożyłdkowo, jednorazowo szczurom. Główne przemiany metaboliczne to: a) oksydacyjna debrominacja, w której wyniku powstała pochodna monohydroksylowa eteru tetrabromodifenyloyowego oraz b) przemiany zachodzące przy udziale cytochromu P-450, w których wyniku powstały pochodne mono- i dihydroksylowe eteru pentabromodifenyloyowego oraz pochodna tiolowa powstająca po reakcji z GSH (rys. 2.).

W doświadczeniu, w którym jednorazowo podano dożyłdkowo [^{14}C]-BDE-100 samcom szczurów, metabolizm przebiegał przez debrominację i oksydację. Powstały produkty oksydacyjnej debrominacji (pochodne mono- i dihydroksylowe) oraz produkt oksydacji (pochodna monohydroksylowa eteru pentabromodifenyloyowego), (*Hakk i in.* 2006), (rys. 3.).



Rys. 2. Metabolizm 2,2'4,4',5-PentaBDE (BDE-99) u szczurów (Hakk i in. 2002)



Rys. 3. Metabolizm 2,2',4,4',6-PentaBDE (BDE-100) u szczurów (Hakk i in. 2006)

Podsumowując dane dotyczące rozmieszczenia i wydalania eteru pentabromodifenyłowego, można stwierdzić, że:

- po podaniu BDE-99 największą ilość znacznika stwierdzono w tkance tłuszczowej myszy i szczurów (około 20 ÷ 30% podanej dawki)
- po podaniu dożołądkowym BDE-99 w kale myszy i szczurów ilość znacznika była

2-krotnie większa niż po podaniu dożylnym

- przez 10 dni po podaniu ilość znacznika w tkance tłuszczowej wynosiła do 20% dawki
- po dożylnym podaniu BDE-99 myszom wydalanie z moczem było większe niż z kałem.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Polibromowane difenyletery, w tym również eter pentabromodifenyłowy (PentaBDE), działają niekorzystnie na układ nerwowy, dokrewny i immunologiczny. Związki te powodują także indukcję enzymów mikrosomalnych w wątrobie, co może prowadzić do zmian w metabolizmie ksenobiotyków, zaś pobrane w dużych ilościach powodują zmiany w wątrobie (Hernik i in. 2007). Eter pentabromodifenyłowy może oddziaływać z cytozolemowym receptorem Ah. Związane jest to z indukcją enzymów mikrosomalnych, głównie:

CYP 1A1 i CYP 1A2. EROD jest wskaźnikiem wiązania z AhR (Darnerud i in. 2001; Vos i in. 2003).

PBDEs zaburzają także działanie hormonów estrogennych. Podejrzewa się, że duża aktywność estrogenna jest związana z obecnością dwóch podstawników – Br w pozycjach orto- w jednym pierścieniu fenyłowym i co najmniej jednego bromu w pozycji para- oraz niepostawionych pozycji orto- i meta- lub meta- w drugim pierścieniu fenyłowym (Hernik i in. 2007; Vos i in.

2003; Smeds, Saukko 2003). Wykazano, że niektóre hydroksylowe polibromowane difenyloetery, jak i PBDEs są agonistami zarówno *alfa*, jak i *beta* receptorów estrogennych i stymulują w warunkach *in vitro* aktywność lucyferazy za pośrednictwem receptora estrogennego (ER), (Hernik i in. 2007).

PBDEs mogą powodować zmiany w układzie cholinergicznym. Mają również wpływ na homeostazę hormonów tarczycy, wpływając tym samym na rozwój ośrodkowego układu nerwowego (Hernik i in. 2007). Hydroksylowe pochodne PBDEs wykazują strukturalne podobieństwo do hormonów tarczycy: 3,5-dijodotyroniny (T₂), 3,3,5-trijodotyroniny (T₃) i 3,3,5,5-tetraiodotyroniny (T₄). Wykazano, że łączą się one z receptorami tarczycy *alfa* i *beta*. Podobnie jak polichlorowane bifenyle (PCB) zmieniają równowagę hormonów tarczycy, zaburzając tym samym prawidłowe funkcjonowanie mózgu. Wiążą się również z białkami osocza transportującymi hormony tarczycy. Poszczególne kongenery, dzięki strukturalnemu podobieństwu

do hormonów tarczycy, mogą powodować wzrost, spadek lub pobudzenie ich aktywności biologicznej (Hernik i in. 2007; Darnerud i in. 2001; IPCS 1994).

Niekorzystne skutki narażenia eteru pentabromodifenyloвого są największe w przypadku dzieci i młodzieży, grupy najbardziej podatnej na występowanie dysfunkcji rozwojowych. Pojedyncza, dożołądkowa dawka podana w 10. dniu życia myszy trwale osłabiała odruchy behawioralne, wpływała na naukę i pamięć. Na podstawie wyników badań stwierdzono, że eter pentabromodifenyloвого indukuje ten sam typ skutków behawioralnych, co polichlorowane bifenyle (Branchi i in. 2002; Fischer i in. 2008; Hernik i in. 2007).

Polibromowane difenyloetery wykazują ponadto działanie podobne do PCB i związków dioksynopodobnych w stosunku do układu immunologicznego. O immunotoksyczności eteru pentabromodifenyloвого wskazywało m.in. zmniejszająca się liczba splenocytów i spadek produkcji przeciwciał IgG u myszy i szczurów (Hernik i in. 2007; IPCS 1994).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono dokładnych informacji, które dotyczyłyby łącznego narażenia w warunkach przemysłowych na eter pentabromodifenyloвого (PentaBDE) i inne związki. W ostatnich latach w badaniach laboratoryjnych oceniano neurotoksyczne działania BDE-99 z innymi substancjami wywołującymi silne działanie toksyczne na układ nerwowy. W doświadczeniu wykonanym u myszy (samce NMRI), którym w 10. dniu życia jednorazowo podano dożołądkowo dawkę 0,8 mg/kg m.c. BDE-99 oraz dawki 0,4 lub 4 mg/kg metylortęci

(MeHg), zanotowano zaburzenia neurologiczne u zwierząt: 2-, 4- i 6-miesięcznych. Objawy te m.in.: zmniejszenie aktywności ruchowej, zdolność uczenia się i zapamiętywania, były podobne lub nawet bardziej nasilone po podaniu BDE-99 i MeHg, niż po podaniu tych związków oddzielnie. Skutek interakcji w układzie cholinergicznym był związany z receptorami nikotynowymi w hipokampie i korze mózgowej. Zaburzenia układu cholinergicznego było takie, jak po podaniu metylortęci z PCB-153 i PCB-52 z BDE-99 (Fischer i in. 2008).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Dane z piśmiennictwa wskazują, że ocenę toksycznego działania eteru pentabromodifenyloвого (PentaBDE) badano u myszy i szczurów. Zarówno w doświadczeniach krótkoterminowych, jak i po podaniu wielokrotnym zaobserwowano podobne skutki toksyczne. Po jednorazowym, dożołądkowym podaniu DE-71 szczurom najmniejsza dawka wynosiła 50 mg/kg m. c., po której obserwowano pierwsze niekorzystne skutki działania toksycznego. Wraz ze wzrostem dawek (do około 2400 mg/kg

m.c.) stwierdzono takie objawy, jak w zatruciu ostrym: zmniejszenie przyrostu masy ciała, biegunki, jeżenie się sierści, zmniejszenie aktywności ruchowej, drgawki kloniczne. W badaniach zwierząt, które padły (padnięcia zwierząt następowały po dawkach ≥ 2400 mg/kg m.c.), zanotowano powiększenie wątroby z cechami martwicy oraz liczne owrzodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego (Masten 2001; IPCS 1994).

Najwięcej badań oceniających toksyczne działanie eteru pentabromodifenylowego wykonano w odniesieniu do czynności: wątroby, układu hormonalnego i nerwowego. Pierwsze objawy tego typu (zwiększenie względnej masy wątroby i indukcja enzymów mikrosomalnych w wątrobie) po jednorazowym podaniu związku stwierdzono u szczurów

dopiero po podaniu dawki 300 mg/kg (*von Meyerinck* i in. 1990), a u myszy – 100 mg/kg m.c. (*Fowles* i in. 1994). Niekorzystny wpływ eteru pentabromodifenylowego na funkcję tarczycy zanotowano po jednorazowym podaniu myszom dawki 4 mg/kg m.c. związku (*Fowles* i in. 1994), (tab. 14.).

Tabela 14.

Proponowane wartości NOAEL i LOAEL eteru pentabromodifenylowego (PentaBDE)

Gatunek zwierząt	Czas narażenia	Wartość NOAEL	Wartość LOAEL		Piśmiennictwo
			stężenie/dawka	objawy działania toksycznego dla LOAEL	
Narażenie inhalacyjne					
Szczur, ♀ ♂	1 · 1 h		2000 mg/m ³	zmniejszenie aktywności ruchowej	Great Lakes... 1975
Narażenie drogą pokarmową – podanie jednorazowe					
Szczur, ♂	1 · p.o.		300 mg/kg	zwiększenie względnej masy wątroby i indukcja enzymów mikrosomalnych	<i>von Meyerinck</i> i in. 1990
Mysz, ♀	1 · p.o.	0,8 mg/kg 20 mg/kg	4 mg/kg 100 mg/kg	zmniejszenie stężenia T ₄ w surowicy wzrost aktywności PROD (o 50%) w wątrobie	<i>Fowles</i> i in. 1994
Narażenie drogą pokarmową – doświadczenia krótkoterminowe					
Szczur, ♀	4 · p.o.	1 mg/kg	3 mg/kg	zmniejszenie stężenia T ₄ (o 20%) i T ₃ (o 10%) w surowicy	<i>Zhou</i> i in. 2001
Szczur, ♀	14 · p.o.		18 mg/kg	działanie immunotoksyczne (spadek liczby splenocytów i produkcji IgG)	<i>Darnerud, Thuvander</i> 1998
Szczur, ♀	14 · p.o.		18 mg/kg	zmniejszenie stężenia T ₄ w surowicy	<i>Fowles</i> i in. 1994
Szczur, ♀	14 · p.o.		18 mg/kg	zmniejszenie stężenia T ₄ w surowicy	<i>Darnerud</i> i in. 2001
Szczur, ♀	14 · p.o.	18 mg/kg	36 mg/kg	zwiększenie względnej masy wątroby	<i>Darnerud, Thuvander</i> 1998
Mysz, ♀	14 · p.o.		18 mg/kg	zmniejszenie stężenia T ₄ w surowicy, zwiększenie względnej masy wątroby, wzrost aktywności CYP 1A1 i CYP 2B1	<i>Fowles</i> i in. 1994
Mysz, ♀	14 · p.o.		18 mg/kg	działanie immunotoksyczne (spadek liczby splenocytów i produkcji IgG)	<i>Darnerud, Thuvander</i> 1998
Narażenie drogą pokarmową – doświadczenia podprzewlekłe					
Szczur, ♀ ♂	30 · p.o.	1 mg/kg			Great Lakes... 1985
Szczur, ♀ ♂	28 · p.o.	0,82 mg/kg	2,47 mg/kg	zmniejszenie stężenia T ₄ w surowicy, zwiększenie aktywności PROD (3 razy) w wątrobie	<i>van der Ven</i> i in. 2008
Szczur, ♀ ♂	28 · p.o.		8 mg/kg	zwiększenie względnej masy wątroby, niewielka hiperplazja tarczycy	Great Lakes... 1976 a
Szczur, ♂	90 · p.o.	1,77 mg/kg	3,53 mg/kg	indukcja enzymów mikrosomalnych w wątrobie	<i>Carlson</i> 1980a; <i>Carlson</i> 1980b
Szczur, ♀ ♂	90 · p.o.		2 mg/kg	zmniejszenie stężenia T ₄ w surowicy, zmiany histopatologiczne w wątrobie	Great Lakes... 1984
Działanie embriotoksyczne i teratogenne – narażenie drogą pokarmową (w okresie organogenezy)					
Szczur, ♀	10 · p.o.	10 mg/kg	30 mg/kg	wzrost masy wątroby, indukcja enzymów mikrosomalnych (EROD, PROD, UDPGT) u matek i młodych	<i>Zhou</i> i in. 2002

cd. tab. 14

Gatunek zwierząt	Czas narażenia	Wartość NOAEL	Wartość LOAEL		Piśmiennictwo
			stężenie/dawka	objawy działania toksycznego dla LOAEL	
Szczur, ♀	15 · p.o.	10 mg/kg 100 mg/kg	100 mg/kg 200 mg/kg	dla matek – zmniejszenie przyrostu masy ciała dla płodów – zmniejszenie masy urodzeniowej	Ethyl... 1985b; Hoberman i in. 1988
Wpływ na rozwój młodych zwierząt – narażenie drogą pokarmową					
Szczur, ♀	8 · p.o. (w czasie ciąży)		1 mg/kg	zmniejszenie masy tarczycy i przysadki mózgowej, zmniejszenie stężenia estradiolu i progesteronu u młodych	Lilienthal i in. 2006
Szczur, ♀ ♂	20 · p.o. (♀) 31 · p.o. (♂)		3 mg/kg	zmniejszenie stężenia T ₄ w surowicy	Stoker i in. 2004
Mysz, ♀ ♂	w 10. dniu życia	0,4 mg/kg	0,8 mg/kg	zmniejszenie aktywności ruchowej u dwumiesięcznych zwierząt	Sand i in. 2004

Objaśnienia:

p.o. – podanie dożołądkowe.

W badaniach krótkoterminowych (po 4 ÷ 14 dniach podawania dożołądkowego), oprócz działań zaobserwowanych po jednorazowym narażeniu (wpływ na wątrobę, tarczycę i układ nerwowy), stwierdzono także działanie immunotoksyczne, które notowano po 14-dniowym podawaniu dawki 18 mg/kg/dzień eteru pentabromodifenyloвого szczurom i myszom (Darnerud, Thuvander 1998; Darnerud i in. 2001), (tab. 14.).

Pierwsze objawy niekorzystnego wpływu na tarczycę (spadek stężenia T₄ i T₃ w surowicy) zanotowano po 4-krotnym podawaniu dawki 3 mg/kg/dzień związku (tab. 14.). Po dawkach: 10; 300; 100 lub 300 mg/kg/dzień skutek ten pogłębiał się. Ponadto występowały objawy świadczące o zaburzeniach funkcji wątroby (zależne od wielkości dawki zwiększenie względnej masy wątroby, wzrost aktywności EROD i PROD w wątrobie), (Zhou i in. 2001).

Zmniejszenie stężenia T₄ w surowicy notowano także po 14-dniowym podawaniu eteru pentabromodifenyloвого szczurom i myszom (Fowles i in. 1994; Darnerud i in. 2001). Skutek ten był zależny od podawanej dawki związku (18 ÷ 56 mg/kg/dzień u szczurów, 18 ÷ 72 mg/kg/dzień u myszy). Czternastodniowe podawanie myszom dawki 18 mg/kg/dzień związku powodowało także pierwsze niekorzystne objawy działania związku na wątrobę (tab. 14.). Takie objawy, jak: zwiększenie względnej masy wątroby i indukcja enzymów mikrosomalnych w wątrobie (m.in. EROD, PROD) nasilały się wraz ze wzro-

stem dawki (do 72 mg/kg/dzień), (Fowles i in. 1994).

Po wielokrotnym (28- lub 90-dniowym) dożołądkowym narażeniu szczurów na dawki od 0,82 do 1,77 mg/kg/dzień eteru pentabromodifenylowego nie stwierdzono żadnych skutków toksycznych. W miesięcznym doświadczeniu przeprowadzonym przez producenta DE-71 (Great Lakes... 1985) była to dawka 1 mg/kg/dzień (dawka zaproponowana przez wytwórcę jako wartość NOAEL), a w eksperymencie opisanym przez van der Vena i in. (2008) trwającym 28 dni – dawka 0,82 mg/kg/dzień. Pierwsze skutki toksycznego działania eteru pentabromodifenylowego podawanego przez 28 dni stwierdzono u szczurów po dawce 2,47 mg/kg/dzień, kiedy to zanotowano spadek stężenia T₄ w surowicy i zwiększenie aktywności PROD w wątrobie. Objawy te nasilały się wraz ze wzrostem dawki (do 200 mg/kg/dzień). Po większych dawkach (7,4 ÷ 200 mg/kg/dzień) obserwowano ponadto zmniejszenie masy pęcherzyka nasiennego i prostaty oraz deformację główki plemnika (van der Ven i in. 2008).

W klasycznych eksperymentach oceniających toksyczność podprzewleklą (narażenie przez 90 dni) istotnych objawów działania toksycznego nie zanotowano u szczurów, którym podawano dawkę 1,77 mg/kg/dzień związku (tab. 14.). Po dawce 3,53 mg/kg/dzień zaobserwowano indukcję enzymów mikrosomalnych w wątrobie. Skutek ten narastał ze wzrostem dawki (do 14,12 mg/kg/dzień), (Carlson 1980a). Po trzymiesięcznym narażeniu

szczurów na dawkę 2 mg/kg/dzień eteru pentabromodifenylowego stwierdzono zmniejszenie stężenia T₄ w surowicy oraz przypadki zwyrodnienia i martwicy hepatocytów u samic. Po dawkach 10 lub 100 mg/kg/dzień związku zanotowano ponadto wyraźne, zależne od wielkości dawki, działanie porfirogenne (zwiększenie stężenia porfiryn w wątrobie i moczu), (Great Lakes... 1984; IPCS 1994; Masten 2001).

Na podstawie danych oceniających działanie embriotoksyczne i teratogenne eteru pentabromodifenylowego można stwierdzić, że związek po podawaniu go ciężarnym samicom szczurów w dawkach do 10 mg/kg/dzień był bezpieczny zarówno dla matek, jak i płodów (Zhou i in. 2002; Ethyl... 1985b; Hoberman i in. 1988). Narażenie samic szczurów (między 6. a 21. dniem ciąży) na eter pentabromodifenylowy w dawce 30 mg/kg/dzień

spowodowało zwiększenie względnej masy wątroby oraz indukcję enzymów mikrosomalnych (EROD, PROD, UDPGT) u matek i młodych (Zhou i in. 2002), (tab. 14.). Nie zanotowano jednak żadnych zmian rozwojowych szkieletu i tkanek miękkich u płodów (Ethyl... 1985b; Hoberman i in. 1988).

Z badań oceniających wpływ eteru pentabromodifenylowego na rozwój układu nerwowego u młodych zwierząt można stwierdzić, że bezpieczne było podanie dawki 0,4 mg/kg masy ciała związku w 10. dniu życia myszy. Większa dawka (0,8 mg/kg m.c.) u dwumiesięcznych myszy spowodowała zmniejszenie aktywności ruchowej zwierząt (Sand i in. 2004). Po dawkach: 4; 8 lub 16 mg/kg m.c. dochodziło ponadto do ograniczenia zdolności poznawczych i pamięciowych młodych myszy (Sand i in. 2004; Eriksson i in. 1998; 1999; 2002).

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Eter pentabromodifenylowy (PentaBDE) to związek, dla którego nie ma obecnie wyznaczonych wartości dopuszczalnych stężeń. Istnieje projekt normatywu przygotowany przez SCOEL (SCOEL/SUM/148C), lecz dotyczy on innego eteru zmniejszającego palność – eteru oktabromodifenylowego. Proponowana wartość OEL wynosi 0,2 mg/m³. Oparto ją na skutkach toksycznych obserwowanych po podprzewlekłym, dozoładkowym narażeniu szczurów, u których obserwowano: indukcję enzymów mikrosomalnych, zmiany w funkcjonowaniu tarczycy i niekorzystny wpływ na rozwój młodych karmionych mlekiem matki.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Na podstawie analizy danych piśmiennictwa wydaje się, że kluczowe znaczenia dla pracowników narażonych w warunkach przemysłowych na eter pentabromodifenylowy (PentaBDE) ma niekorzystne działanie związku na funkcjonowanie wątroby i tarczycy (tab. 14.). Nie ma danych z obserwacji ludzi, umożliwiających ustalenie wartości NOAEL lub LOAEL jako wartości wyj-

ściowych do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS).

Dane uzyskane w doświadczeniach wykonanych na zwierzętach wskazują na małą toksyczność ostrą eteru pentabromodifenylowego. Związek nie działał drażniąco na skórę i oczy oraz nie powodował uczuleń.

Najmniejszymi dawkami (LOAEL), po których u szczurów obserwowano m.in. zmniejszenie stężenia T₄ w surowicy oraz indukcję enzymów mikrosomalnych w wątrobie były: 2,47 mg/kg/dzień po 28-krotnym podawaniu związku (van der Ven i in. 2008) oraz 2 mg/kg/dzień po 90-dniowym narażeniu (Great Lakes... 1984), (tab. 14.). Istnieją jednak dane, które świadczą o braku skutków toksycznych po 1- i 3-miesięcznym podawaniu eteru pentabromodifenylowego szczurom. Wartości te, zaproponowane jako wartość NOAEL, wahają się od 0,82 (eksperyment 28-dniowy), przez 1 mg/kg/dzień (eksperyment 30-dniowy) do 1,77 mg/kg/dzień (eksperyment 90-dniowy), (Great Lakes... 1985; van der Ven i in. 2008; Carlson 1980a), (tab. 14.). Eksperyment 90-dniowy, przeprowadzony przez Carlsona w 1980 r. ograniczał się tylko do oceny indukcji enzymów mikrosomalnych (cytochromu P-450 i reduktazy cytochromu c).

Znacznie więcej informacji na temat toksyczności eteru pentabromodifenyloвого pochodzi z nowych (opublikowanych w 2008 r.) badań wykonanych przez *van der Vena* i in. W eksperymencie tym prowadzono wielokierunkowe analizy, które oceniały wpływ technicznego eteru pentabromodifenyloowego m.in. na wątrobę i aktywność wielu enzymów mikrosomalnych oraz na parametry związane z czynnością układu endokrynnego. Badania te obejmowały ponadto dokładne analizy hematologiczne i immunologiczne. Doświadczenie to zostało wykonane przez międzynarodowy zespół badawczy, zgodnie z wytycznymi OECD nr 407 (eksperyment 28-dniowy po podaniu dożołądkowym), poszerzonymi o ocenę działania immunotoksycznego i endokrynnego. Dlatego za podstawę wyliczenia wartości NDS proponujemy przyjęcie wartości NOAEL równej 0,82 mg/kg/dzień z eksperymentu 28-dniowego wykonanego na szczurach, którym eter pentabromodifenyloowy podawano dożołądkowo (*van der Ven* i in. 2008).

Po uwzględnieniu masy ciała człowieka (70 kg) można przyjąć, że wartość 0,82 mg/kg m.c. u szczura będzie odpowiadała u człowieka wartości:

$$0,82 \text{ mg/kg m.c.} \cdot 70 \text{ kg} = 57,4 \text{ mg.}$$

Po uwzględnieniu 10 m³ powietrza, którym oddycha człowiek w czasie 8-godzinnej zmiany roboczej, otrzymamy stężenie:

$$57,4 \text{ mg} / 10 \text{ m}^3 = 5,74 \text{ mg/m}^3.$$

Przyjmując tę wartość (5,74 mg/m³), obliczamy wartość NDS na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = \frac{\text{NOAEL}}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{5,74 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 1} = \frac{5,74 \text{ mg/m}^3}{8} = 0,7 \frac{\text{mg}}{\text{m}^3},$$

w którym:

A = 2 – współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi,

B = 2 – różnice międzygatunkowe i droga podania (zwierzęta narażano drogą pokarmową),
C = 2 – przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych (narażenie zwierząt trwało 28 dni),

D = 1 – zastosowano wartość NOAEL

E = 1 – współczynnik modyfikacyjny.

Stężenie 0,7 mg/m³ przyjęto za wartość NDS eteru pentabromodifenyloowego. Stężenie to powinno zabezpieczyć pracowników przed niekorzystnym działaniem związku na funkcjonowanie wątroby i tarczycy. Brak podstaw do wyznaczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch) i dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) eteru pentabromodifenyloowego.

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI

Instytut Medycyny Pracy

im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

91-348 Łódź

ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na wątrobę i tarczycę.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, ALT i GGTP), a w zależności od wskazań hormony tarczycy (trójiodotyronina – T3 i tyroksyna – T4).

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na wątrobę i tarczycę.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, ALT i GGTP), a w zależności od wskazań hormony tarczycy (trójiodotyronina – T3 i tyroksyna – T4).

Częstotliwość badań okresowych: co rok lub co 2 ÷ 3 lata.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badanie profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika lub osoby przyjmowanej do pracy.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na wątrobę i tarczycę.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, ALT i GGTP) oraz hormony tarczycy (trójiodotyronina – T3 i tyroksyna – T4).

Narządy (układy) krytyczne

Wątroba i tarczyca.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji wątroby i niedoczynność tarczycy.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

O przeciwwskazaniach w przebiegu trwania zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

PIŚMIENNICTWO

- Agrell C., Ter Schure A. F. H., Sveder J., Bokenstrand A., Larsson P., Zegers B.N.* (2004) Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) at a solid waste incineration plant. I: Atmospheric concentrations. *Atmos. Environ.* 38, 5139-5148.
- Alaee M., Arias P., Sjödin A., Bergman A.* (2003) An overview of commercially used brominated flame retardants, their applications, their use patterns in different countries/regions and possible modes of releases. *Environ. Inter.* 29, 683–689.
- Alm H., Scholz B., Fischer C., Kultima K., Viberg H., Eriksson P., Dencker L., Stigson M.* (2006) Proteomic evaluation of neonatal exposure to 2,2',4,4',5-penta-bromodiphenyl ether. *Environ. Health Persp.* 114(2), 254–259.
- Branchi I., Alleva E., Costa L.G.* (2002) Effects of perinatal exposure to a polybrominated diphenyl ether (PBDE99) on mouse neurobehavioural development. *NeuroToxicology* 23, 375–384.
- BSEF, Bromine Science and Environmental Forum (2000) An introduction to brominated flame retardants. Brussels, Belgium.
- Carlson G.P.* (1980a) Introduction of xenobiotic metabolism in rats by brominated diphenyl ethers administered for 90 days. *Toxicol. Lett.* 6, 207–215 (streszczenie) [cyt. za: IRIS 2009].
- Carlson G.P.* (1980b) Introduction of xenobiotic metabolism in rats by short-term administration of brominated diphenyl ethers. *Toxicol. Lett.* 5, 19–25.
- CCRIS, Chemical Carcinogenesis Research Information System (2009) [komputerowa baza danych toksykologicznych].
- Chemische Fabryk Kalk GmbH (1978) Ames metabolic activation test to assess the potential mutagenic effect of Bromkal 70-5 DE. Unpublished report, Huntingdon Research center, Report no: 86-900000400 [cyt. za: EU 2001].
- Chen L.J., Lenetkin E.H., Sanders J.M., Burka L.T.* (2006) Metabolism and disposition of 2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether (BDE99) following a single or repeated administration to rats or mice. *Henobiotica* 36(6), 515–534.
- Choi J.W., Fujimaki S., Kitamura K., Hashimoto S., Ito H., Suzuki N., Sakai S., Morita M.* (2002) Polybrominated dibenzo-p-dioxins (PBDDs), dibenzofurans (PBDFs) and diphenyl ethers (PBDEs) in Japanese human adipose tissue. *Organohalogen Comp.* 58, 169–171.
- Christiansson A., Hovander L., Athanassiadis I., Rignell-Hydbom A., Jakobsson K., Bergman A.* (2008) Swedish researchers had increased PBDE-levels in serum after intercontinental flights – an exploratory study. *Organohalogen Comp.* 70, 1075–1078.
- CMA, Chemical Manufacturers Association (1996) Chromosome aberrations in human peripheral blood lymphocytes. Unpublished report. Microbiological Associates Inc., Study no: G96A063.342 [cyt. za: EU 2001].
- Darnerud P.O., Aune M., Atuma S., Becker W., Bjerselius R., Cnattingius S., Glynn A.* (2002) Time trend of polybrominated diphenyl ether (PBDE) levels in breast

- milk from Uppsala, Sweden, 1996-2001. *Organohalogen Comp.* 58, 233–236.
- Darnerud P.O., Eriksen G.S., Johannesson T., Larsen P.B., Viluksela M. (2001) Polybrominated diphenyl ethers: occurrence, dietary exposure, and toxicology. *Environ. Health Persp.* 109(1), 49–68.
- Darnerud P.O., Risberg S. (2006) Tissue localisation of tetra- and pentabrodiphenyl ether congeners (BDE-47, -85 and -99) in perinatal and adult C57BL mice. *Chemosphere* 62, 485–493.
- Darnerud P.O., Thuvander A. (1998) Studies on immunological effects of polybrominated diphenyl ether and polychlorinated biphenyl exposures in rats and mice. *Proceedings from Polymer Additives and Monomers. Organohalogen Comp.* 35, 414–418 [cyt. za: EU 2001].
- De Wit C.A. (1999) Brominated flame retardants in the environment – an overview. *Organohalogen Comp.* 40, 329–332.
- De Wit C.A. (2002) An overview of brominated flame retardants in the environment. *Chemosphere* 46, 583–624.
- Dead Sea Bromide Works (1984) Penta-bromo-diphenyl-ether: assessment of its mutagenic potential in histidine auxotrophs of *Salmonella typhimurium*. Unpublished report. Life Sciences Research Ltd. Report no: 84/DSB006/064 [cyt. za: EU 2001].
- Directive 2003/11/EC of the European Parliament and of the Council of 6 February 2003 amending for the 24th time Council Directive 76/769/EEC relating to restrictions on the marketing and use of certain dangerous substances and preparations (pentabromodiphenyl ether and octabromodiphenyl ether). *Dyrektywa 2003/11/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 lutego 2003 r. zmieniająca po raz dwudziesty czwarty dyrektywę Rady 76/769/EWG w sprawie ograniczeń we wprowadzaniu do obrotu i stosowaniu niektórych substancji i preparatów niebezpiecznych (eter pentabromodifenyly, eter oktobromodifenyly).*
- Dow Chemical Company (1977) Initial submission: Toxicity test work with Tardex 50 and Tardex 50L in rats, rabbits, and guinea pigs with cover letter dated 060492 and attachments. TSCATS (Unpublished Health and Safety Studies submitted by EPA). Microfische No. 0540054. Chemical Information System NISC Record I.D.TS-00048627 [cyt. za: EU 2001].
- Eriksson P., Viberg H., Jakobsson E., Örn U., Fredriksson A. (2002) A brominated flame retardant, 2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether: uptake, retention, and induction of neurobehavioral alterations in mice during a critical phase of neonatal brain development. *Toxicol. Sci.* 67, 98–103.
- Eriksson P., Viberg H., Jakobsson E., Ora U., Fredriksson A. (2002) A brominated flame retardant, 2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether: uptake, retention, and induction of neurobehavioral alterations in mice during a critical phase of neonatal brain development. *Toxicol. Sci.* 67(1), 98–103.
- Ethyl Corporation (1985a) Genetic toxicology Salmonella/microsomal assay of “Saytex 115”. Unpublished report. Genetic Testing Laboratory, Ethyl Technical Center, Project no: Ames 091-#091 [cyt. za: EU 2001].
- Ethyl Corporation (1985b) Dose-range embryo/fetal toxicity and teratogenic potential of Saytex 115 administered orally via gavage to Sprague-Dawley, presumed pregnant rats (pilot study). Unpublished report, Argus Research Laboratories Inc., Protocol no: 305-002P [cyt. za: EU 2001].
- Ethyl Corporation (1985c) Embryo/fetal toxicity and teratogenic potential of Saytex 115 administered orally via gavage to Sprague-Dawley, presumed pregnant rats. Unpublished report, Argus Research Laboratories Inc., Protocol no: 305-002 [cyt. za: EU 2001].
- EU (2001) European Union Risk Assessment Report. (EU 2000) Diphenyl ether, pentabromo derivative (pentabromodiphenyl ether). CAS No.: 32534-81-9, EINCES No.: 251-084-2. Risk Assessment. Institute for Health and Consumer Protection. European Chemicals Bureau. European Communities, United Kingdom.
- Evandri M.G., Mastrangelo S., Costa L.G., Bolle P. (2003) *In vitro* assessment of mutagenicity and clastogenicity of BDE-99, a pentabrominated diphenyl ether flame retardant. *Environ. Mol. Mutagen.* 42(2), 85-90 (streszczenie).
- Fischer C., Fredriksson A., Eriksson P. (2008) Coexposure of neonatal mice to a flame retardant PBDE 99 (2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether) and methyl mercury enhances developmental neurotoxic defects. *Toxicol. Sci.* 101(2), 275–285.
- Fowles J.R., Fairbrother A., Baecher-Steppan L., Kerkvliet N.L. (1994) Immunologic and endocrine effects of the flame-retardant pentabromodiphenyl ether (DE-71) in C57BL/6J mice. *Toxicology* 86, 49–61.
- Great Lakes Chemical Corporation (1975) Acute toxicity studies of pentabromodiphenyl ether, 345-76 A in rats and rabbits. Unpublished report, International Research and Development Corporation, Report no: 2764-025 [cyt. za: EU 2001].
- Great Lakes Chemical Corporation (1976a) Twenty-eight day toxicity study of pentabromodiphenyl ether in rats. Unpublished report, International Research and Development Corporation, Report no: 274-023 [cyt. za: EU 2001; IPCS 1944]].
- Great Lakes Chemical Corporation (1976b) Mutagenicity of compound 345-76A (Pentabromodiphenyl ether) final report. Unpublished report, Litton Bionetics, Inc, Project no: 2547 [cyt. za: EU 2001].
- Great Lakes Chemical Corporation (1984) 90-day dietary study in rats with pentabromodiphenyl oxide (DE-71) final report. Unpublished report, WIL Research Laboratories, project no: WIL-12011 [cyt. za: EU 2001].
- Great Lakes Chemical Corporation (1985) 30 day dietary study in rats with pentabromodiphenyl oxide; including recovery periods of 6, 12 and 24 weeks. Final report.

- Unpublished report. WIL Research Laboratories, project no: WIL-12042 [cyt. za: EU 2001; IPCS 1994].
- Hakk H., Huwe J., Low M., Rutherford D., Larsen G. (2006) Tissue disposition, excretion and metabolism of 2,2',4,4',6-pentabromodiphenyl ether (BDE-100) in male Sprague-Dawley rats. *Xenobiotica* 36(1), 79–94.
- Hakk H., Larsen G., Klasson-Wehler E. (2002) Tissue disposition, excretion and metabolism of 2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether (BDE-99) in the male Sprague-Dawley rat. *Xenobiotica* 32(5), 369–382.
- Hale R., La Guardia M., Harvey E., Mainor M. (2001) Brominated diphenyl ethers in land-applied sewage sludges in the US. Second International Workshop on Brominated Flame retardants, May 14–16, Stockholm University, Sweden, 149–152.
- Hayakawa K., Takatsuki H., Watanabe I., Sakai S. (2002) Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), polybrominated dioxins/furans (PBDD/Fs) and monobromopolychlorinated dioxins/furans (MoBPXDD/Fs) in atmosphere and bulk deposition in Kyoto, Japan. *Organohalogen Comp.* 59, 299–302.
- Hernik A., Góralczyk K., Czaja K., Struciński P., Korcz W., Ludwicki J.K. (2007) Polibromowane difenyletery (PBDE) – nowe zagrożenia? *Roczn. PZH* 58(2), 403–415.
- Hoberman A.M., Lochry E.A., Pinkerton M.N., Christian M.S. (1988) Comparison of the developmental toxicity of octabromodiphenyl ether and pentabromodiphenyl ether in CrI:CD(SD)BR rats. *Toxicologist* 8(64), Abstract 254, 64 [cyt. za: EU 2001].
- I.S.C. Chem. Ltd. (1977a) Tardex 50L (ex Drum 139). Acute oral and acute percutaneous toxicity evaluations in the rat. Unpublished report, Consultox Laboratories Ltd., Project no: CL 77:168:1536 [cyt. za: EU 2001].
- I.S.C. Chem. Ltd. (1977b) Tardex 50L Ames test. Unpublished report. Consultox Laboratories Ltd. Project no: CL 77:178 [cyt. za: EU 2001].
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1994) Brominated Diphenyl Ethers. Environmental Health Criteria 162. Geneva, World Health Organization (WHO).
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2005) INCHEM, ICSC:1612. pentabromodiphenyl ether (technical product).
- IRIS, Integrated Risk Information System (2009) [komputerowa zintegrowana baza komputerowa].
- Law R.J., Allchin C. R., de Boer J., Covaci A., Herzke D., Lepom P., Morris S., Tronczynski J., de Wit C. A. (2005) Levels and trends of brominated flame retardants in European and Greenland environments. *Chemosphere* 64, 187–208.
- Lilienthal H., Hack A., Roth-Härer A., Grande S.W., Talsness C.E. (2006) Effects of developmental exposure to 2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether (PBDE-99) on sex steroids, sexual development, and sexually dimorphic behavior in rats. *Environ. Health Persp.* 114(2), 194–201.
- Linström G.M. (1999) Aspects on polybrominated diphenyl ethers as indoor, occupational and environmental pollutants. *Organohalogen Comp.* 43, 445–447.
- Lorber M. (2008) Exposure of Americans to polybrominated diphenyl ethers. *J. Exp. Sci. Environ. Epidem.* 18, 2–19.
- Masten S. (2001) Technical pentabromodiphenyl ether (32534-81-9), technical octa-bromodiphenyl ether (32536-52-0), 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether (5436-43-1), 2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether (60348-60-9), 2,2',4,4',5,5'-hexabromodiphenyl ether (68631-49-2). Review of toxicological literature. Research Triangle Park, North Carolina.
- Mercado-Feliciano M., Bigsby R.M. (2008) The polybrominated diphenyl ether mixture DE-71 is mildly estrogenic. *Environ. Health Persp.* 116(5), 605–611.
- Moon H.B., Choi H.G., Kim S.S., Jeong S.R., Lee P.Y., Ok G. (2002) Contaminations of polybrominated diphenyl ethers in marine sediments from the southeastern coastal areas of Korea. *Organohalogen Comp.* 58, 217–220.
- Muir T., Alae M. (2002) Costs and benefits of brominated flame retardants (PFRs) and alternatives. *Organohalogen Comp.* 58, 237–240.
- Ohta S., Nakao T., Nishimura H., Okamura T., Aozasa O., Miyata H. (2002) Concentration levels of PBDEs, TBBPA, PCDDs/DFs, PBDDs/DFs and PXDDs/DFs in the environment of Japan. *Organohalogen Comp.* 57, 57–60.
- Oliaei F., King P., Phillips L. (2002) Occurrence and concentrations of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in Minnesota environment. *Organohalogen Comp.* 58, 185–188.
- Oskarsson A., Möller N. (2004) A method for studies on milk excretion of chemicals in mice with 2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether (BDE-99) as a model. *Toxicol. Lett.* 151, 327–334.
- Pacyniak E.K., Cheng X., Cunningham M.L., Crofton K., Klaassen C.D., Guo G.L. (2007) The flame retardants, polybrominated diphenyl ethers, are pregnane X receptor activators. *Toxicol. Sci.* 91(1), 94–102.
- PBFRs, Polybrominated Flame Retardants (2001) Priority existing chemical assessment report No 20. NICNAS, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme.
- Peltola J., Ylä-Mononen L. (2000) Finnish Environment Institute Chemicals Division. Pentabromodiphenyl ether as a global POP [www.pops.int/documents/meetings/cop_1/chemlisting/pentaBDEfinal.pdf].
- Prevedouros K., Jones K.C., Sweetman A.J. (2004) European-scale modeling of concentrations and distribution of polybrominated diphenyl ethers in the pentabromodiphenyl ether product. *Environ. Sci. Technol.* 38, 5993–6001.

- Rozporządzenie Rady (EWG) EEC/793/93 z dnia 23.03.1993 r. w sprawie oceny i kontroli ryzyka stwarzanego przez istniejące substancje. Council Regulation EEC/793/93 of 23 March 1993, on the evaluation and control of the risk of existing substances.
- RPA (2000) Risk reduction strategy and analysis of advantages and drawbacks for pentabromodiphenyl ether. Stage 4 Report. Risk & Policy Analysis Limited, Londdon, Norfolk.
- RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2009) Cincinnati, National Institutes for Occupational Safety and Health.
- Sand S., von Rosen D., Eriksson P., Fredriksson A., Viberg H., Victorin K., Filipsson A.F. (2004) Dose-response modeling and benchmark calculations from spontaneous behavior data on mice neonatally exposed to 2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether. *Toxicol. Sci.* 81, 491–501.
- Schechter A.J., Pöpke O., Harris T.R., Tung K.C., Musumba A., Olson J., Birnbaum L. (2006) Polybrominated diphenyl ether (PBDE) levels in an expanded market basket survey of U.S. food and estimated PBDE dietary intake by age and sex. *Environ. Health Persp.* 114(10), 1515–1520.
- Schechter A.J., Shah N.C., Brummitt S., Harris T.R., Pöpke O. (2008) U.S. Current PBDE levels and congeners: human milk and blood; individual milk/blood partitioning; levels in vegetables; and fast food per serving. *Organohalogen Comp.* 70, 299–302.
- SCOEL/SUM/148C. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for diphenyl ether, octabromoderivative.
- Sjödin A., Jones R.S., Focant J.-F., Lapeza C., Wang R.Y., McGahee E.E., Zhang Y., Turner W.E., Slazyk B., Needham L.L., Patterson D.G. (2004) Restrospective time-trend study of polybrominated diphenyl ether and polybrominated and polychlorinated biphenyl levels in human serum from the United States. *Environ. Health Persp.* 112(6), 654–658.
- Sjödin A., Patterson D.G., Bergman A. (2003) A review on human exposure to brominated flame retardants – particularly polybrominated diphenyl ethers. *Environ. Int.* 29, 829–839.
- Sjödin A., Thuresson K., Hagmar L., Klasson-Wehler E., Bergman A. (1999) Occupational exposure to polybrominated diphenyl ethers at dismantling of electronics – Ambient air and human serum analysis. *Organohalogen Comp.* 43, 447–451.
- Smeds A., Saukko P. (2003) Brominated flame retardants and phenolic endocrine disrupters in Finnish human adipose tissue. *Chemosphere* 53, 1123–1130.
- Stapleton H.M., Allen J.G., Kelly S.M., Kostantinov A., Klosterhaus S., McClean M.D., Webster T.F. (2008) Alternate and new brominated flame raterdants detected in U.S. house dust. *Organohalogen Comp.* 70, 438–441.
- Stoker T.E., Laws S.C., Crofton K.M., Hedge J.M., Ferrell J.M., Cooper R.L. (2004) Assessment of DE-71, a commercial polybrominated diphenyl ether (PBDE) mixture, in the EDSP male and female pubertal protocols. *Toxicol. Sci.* 78(1), 144–155 [streszczenie].
- Takigami H., Suzuki G., Hirai Y., Ishikawa Y., Sunami M., Sakai S. (2008) Flame retardants in indoor air and dust of a hotel in Japan. *Organohalogen Comp.* 70, 186–189.
- Ter Schure A.F.H., Agrell C., Bokenstrand A., Sveder J., Larsson P. and Zegers B.N. (2004) Polybrominated diphenyl ethers at a solid waste incineration plant II: atmospheric deposition. *Atmos. Environ.* 38, 5149–5155.
- UNEP, United Nations Environment Programme (2007) Draft risk management evaluation: commercial pentabromodiphenyl ether.
- van der Ven L.T.M., van de Kuil T., Verhoef A., Leonards P.E.G., Slob W., canton R.F., Germer S., Hamers T., Visser T.J., Litens S., Hakansson H., fery Y., Schrenk D., van den Berg M., Piersma A.H., Vos J.G. (2008) A 28-day oral dose toxicity anhanced to detect endocrine effects of a purified technical pentabromodiphenyl ether (pentaBDE) mixture in Wistar rats. *Toxicology* 245, 109–122.
- Viberg H., Fredriksson A., Eriksson P. (2002) Neonatal exposure to the brominated flame retardant 2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether causes altered susceptibility in the cholinergic transmitter system in the adult mouse. *Toxicol. Sci.* 67, 104–107.
- von Meyerinck L., Hufnagel B., Schmoltd A., Benthe H. F. (1990) Induction of rat liver microsomal cytochrome P450 by the pentabromo diphenyl ether Bromkal 70 and half-lives of it's components in the adipose tissue. *Toxicology* 61, 259–274 [cyt. za: EU 2000; IPCS 1994].
- Vorkamp K., Frederiksen M., Thomsen M. (2008) Polybrominated diphenyl ethers in the indoor environment – preliminary results from an exposure study in Denmark. *Organohalogen Comp.* 70, 859–862.
- Vos J.G., Becher G., van der Berg M., de Boer J., Leonards P.E.G. (2003) Brominated flame retardants and endocrine disruption. *Pure Appl. Chem.* 75(11-12), 2039–2046.
- Watanabe I., Kawano M., Wang Y., Chen Y., Tatsukawa R. (1992) Polybrominated dibenzo-p-dioxins (PBDDs) and – dibenzofurans (PBDFs) in atmospheric air in Taiwan and Japan. *Organohalogen Comp.* 9, 309-312 [cyt. za: EU 2001].
- Watanabe M., Kajiwara N., Takigami H., Noma Y., Kida A. (2008) Formation and degradation behaviors of brominated organic compounds and PCDD/Fs during thermal treatment of waste printed circuit boards. *Organohalogen Comp.* 70, 78–81.
- Zeiger E., Anderson B., Haworth S., Lawlor T., Mortelmans K., Speck W. (1987) Salmonella mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 9(Suppl.9), 1–110 [cyt. za: EU 2001; CCRIS 2009].

Zhou T., Ross D.G., DeVito M.J., Crofton K.M. (2001) Effects of short-term *in vivo* exposure to polybrominated diphenyl ethers on thyroid hormones and hepatic enzyme activities in weanling rats. *Toxicol. Sci.* 61, 76–82.

Zhou T., Taylor M.M., DeVito M.J., Crofton K.M. (2002) Developmental exposure to brominated diphenyl ethers

results in thyroid hormone disruption. *Toxicol. Sci.* 66,105–116.

Zuurbier M., Leijds M., Schoeters G., Tusscher G.T., Koppe J.G. (2006) Children's exposure to polybrominated diphenyl ethers. *Acta Pediatr.* 95(suppl 453), 65–70.

²Wykaz skrótów stosowanych w dokumentacji

AhR	receptor węglowodorów aromatycznych	PCB	polichlorowane bifenyle
BDE-1002,2',4,4',6-PentaBDE		PentaBDE	eter pentabromodifenylowy
BDE-47	eter tetrabromodifenylowy	POPs	persistent organic pollutants, trwałe organiczne zanieczyszczenia środowiska
BDE-85	2,2',3,4,4'-PentaBDE	PROD	<i>O</i> -dealkilaza 7-pentoksyrezorufiny, monooksygenazy związanej z CYP 2B
BDE-99	2,2',4,4',5-PentaBDE	PXR	pregnane X receptor
Bromkal 70	komercyjny PentaBDE	s.c.	podanie podskórne
DE-71	komercyjny PentaBDE	Saytex 115	komercyjny PentaBDE
ER	receptor estrogenny	T ₃	trijodotyronina
EROD	<i>O</i> -dealkilaza 7-etoksyrezorufiny, monooksygenazy związanej z CYP 1A	T ₄	tyroksyna
<i>i.p.</i>	podanie dootrzewnowe	Tardex	komercyjny PentaBDE
<i>i.v.</i>	podanie dożylnie	TSH	tyreotropina
MeHg	metylortęć	UDPGT	UDP-glukuronylotransferaza
OktaBDE	eter oktabromodifenylowy		
<i>p.o.</i>	podanie dożołądkowe		
PBDEs	etery polibromodifenylowe; polibromowane difenyletery		