

Ftalan bis(2-etyloheksylu)

Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego^{1,2}

Bis(2-ethylhexyl) phthalate

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

dr JOANNA STRAGIEROWICZ

<https://orcid.org/0000-0002-9196-0669>

dr MICHAŁ KLIMCZAK

<https://orcid.org/0000-0003-4779-9019>

dr hab. ELŻBIETA BRUCHAJZER, prof. UM

<https://orcid.org/0000-0002-4494-5722>

prof. dr hab. n. med. ANNA KILANOWICZ

<https://orcid.org/0000-0001-6261-0769>

Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Medical University of Lodz, Poland

NDS	0,8 mg/m ³
NDSch	nie ustalono
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono
Ft	substancja o działaniu szkodliwym na rozrodczość

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 28-29.10.2020 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 24.06.2021 r.

Streszczenie

Ftalan bis(2-etyloheksylu) (DEHP) był powszechnie stosowany w przeszłości, głównie jako plastyfikator. Narażenie zawodowe na DEHP występuje w czasie jego produkcji oraz stosowania, zaś narażenie środowiskowe jest związane z produktami zawierającymi ten związek oraz ze spożywaniem zanieczyszczonej żywności lub wody. Unia Europejska wprowadziła zakaz obrotu produktów zawierających DEHP w stężeniu $\geq 0,1\%$. Wchłanianie tego ftalanu może zachodzić drogą pokarmową i inhalacyjną, przechodzi on również przez barierę łożyskową oraz do mleka matki. Dane epidemiologiczne wskazują na związek między narażeniem na DEHP (zarówno zawodowym, jak i środowiskowym) a funkcjonowaniem męskiego układu rozrodczego. Nie wykazano bezpośredniej zależności między narażeniem na DEHP a bezpłodnością. W badaniach na zwierzętach za najczulszy skutek toksyczności przewlekłej tego związku uznano zaburzenia spermatogenezy u szczurów. Jako podstawę do zaproponowania wartości NDS dla ftalanu bis(2-etyloheksylu) przyjęto toksyczne działanie na męski układ rozrodczy obserwowane u szczura (NOAEL = 5,8 mg/kg mc./dzień). Proponuje się

¹ Wartość NDS ftalanu bis(2-etyloheksylu) została w dniu 24.06.2021 r. przyjęta na 99. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i następnie została przedłożona ministrowi właściwemu do spraw pracy (wniosek nr 115) w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy.

² Opracowano na podstawie wyników V etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju (projekt nr II.PB.03 pt.: „Opracowanie dokumentacji dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego dla 30 czynników chemicznych szkodliwych dla zdrowia, w tym rakotwórczych”). Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

przyjęcie wartości NDS dla ftalanu bis(2-etyloheksylu) na poziomie 0,8 mg/m³. Brak jest podstaw do ustalenia wartości NDSC_h oraz DSB. Proponuje się notację „Ft” – substancja działająca szkodliwie na rozrodczość. Z powodu niewielkiego wchłaniania DEHP drogą dermalną brak jest podstaw do przyjęcia notacji „skóra”. Zakres tematyczny artykułu obejmuje zagadnienia zdrowia oraz bezpieczeństwa i higieny środowiska pracy będące przedmiotem badań z zakresu nauk o zdrowiu i inżynierii środowiska.

Słowa kluczowe: ftalan bis(2-etyloheksylu), DEHP, toksyczność, narażenie zawodowe, NDS, nauki o zdrowiu, inżynieria środowiska.

Abstract

Bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) has been widely used in the past mainly as a plasticizer. Occupational exposure to DEHP occurs during its production and use, and environmental exposure is related to products containing DEHP and contaminated food/water. The European Union has banned products containing DEHP in concentrations $\geq 0.1\%$. Absorption of DEHP may occur via the oral and inhalation routes. DEHP crosses the placental barrier and passes into breast milk. Epidemiological data indicate an association between DEHP occupational and environmental exposures and male reproductive function. However, no direct relationship between DEHP exposure and infertility can be identified. In animal studies, impaired spermatogenesis in rats has been considered as the most sensitive effect of chronic toxicity of DEHP. The proposed MAC value for bis(2-ethylhexyl) phthalate (0.8 mg/m³) is based on toxic effects on the male reproductive system demonstrated in a chronic study on rats (NOAEL = 5.8 mg/kg bw/day). There is no basis for setting the STEL value (no local irritation) and BEI value. Due to the low dermal absorption of DEHP there is no basis for a “skin” notation, but “R” notation is required (toxic to reproduction). This article discusses the problems of occupational safety and health, which are covered by health sciences and environmental engineering.

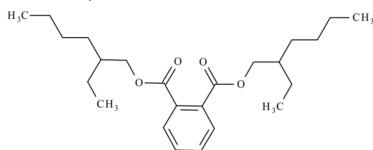
Keywords: bis(2-ethylhexyl) phthalate, DEHP, toxicity, occupational exposure, MAC, health sciences, environmental engineering.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka ftalanu bis(2-etyloheksylu) (DEHP), (ChemIDplus 2020; IARC 2012):

- wzór sumaryczny $C_{24}H_{38}O_4$
- wzór strukturalny



- nazwa wg IUPAC bis(2-ethylhexyl) phthalate
- nazwa chemiczna wg CAS
- nazwa zwyczajowa
- masa cząsteczkowa 390,56
- numer CAS 117-81-7
- numer RTECS TI0350000
- numer WE (EINECS) 204-211-0
- numer indeksowy 607-317-00-9
- synonimy: ftalan dwu-2-etyloheksylu;

ftalan di-2-etyloheksylu; ester dwuoktylowy kwasu 1,2-benzenodwukarboksyłowego; ester dwu-2-etyloheksylowy kwasu ortoftalowego; DEHP; BEHP.

Zgodnie z Rozporządzeniem Parlamentu i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 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 L 353 z dnia 31.12.2008 r. ze zm.) ftalan bis(2-etyloheksylu) ma zharmonizowaną klasyfikację wg tabeli 3. załącznika VI, którą zamieszczono w tabeli 1. i przedstawiono na rycinie 1.

Tabela 1. Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie ftalanu bis(2-etyloheksylu) zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008

Table 1. Harmonized classification and labelling of bis(2-ethylhexyl) phthalate (Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council as amended)

Klasyfikacja		Oznakowanie	
klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia
Repr. 1B	H360FD	GHS08 Dgr	H360FD

Objaśnienia:

Repr. 1B – działanie szkodliwe na rozrodczość, kategoria zagrożenia 1B.

H360FD – może działać szkodliwie na płodność. Może działać szkodliwie na dziecko w tonie matki.

Dgr – niebezpieczeństwo.



GHS08

Ryc. 1. Piktogram określony w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 ma czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem

Fig. 1. The pictogram set out in the Annex to Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP) have a black symbol on a white background with a red border, wide enough to be clearly visible

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne ftalanu bis(2-etyloheksylu) (ChemIDplus 2020; IARC 2012):

- wygląd bezbarwna lub bladożółta, prawie bezzapachowa oleista ciecz
- temperatura wrzenia 384 °C
- temperatura topnienia -55 °C
- gęstość 0,981 g/cm³ w 25 °C
- prężność par 1,89 · 10⁻⁷ hPa w 25 °C
- względna gęstość par 13,45 (powietrze = 1)
- log Pow 7,6
- rozpuszczalność:
 - w wodzie 0,27 mg/l (25 °C);
 - rozpuszczalność w innych substancjach: słabo rozpuszczalny w tetra-chloroku węgla, rozpuszczalny we krwi i płynach zawierających lipoproteiny, miesza się z olejem mineralnym i heksanem
- współczynnik przeliczeniowy w temp. 25 °C: 1 ppm ≈ 15,94 mg/m³; 0,063 ppm ≈ 1 mg/m³.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Komercyjna produkcja ftalanu bis(2-etyloheksylu) opiera się na reakcji 2-etyloheksanolu z bezwodnikiem ftalowym w obecności kwasu siarkowego lub kwasu para-toluenosulfonowego jako katalizatora (ATSDR 2002).

Produkcję przemysłową ftalanu bis(2-etyloheksylu) rozpoczęto w Japonii około 1933 r., a w USA w 1939 r. (IARC 2012). Oszacowano, że globalna produkcja ftalanu bis(2-etyloheksylu) w 1994 r. wynosiła 1 ÷ 4 mln ton, a w 2000 r. w samej Europie około 1 mln ton (Komisja Europejska 2008).

Ftalan bis(2-etyloheksylu) znajduje zastosowanie w wielu gałęziach przemysłu głównie jako plastyfikator zmiękcżający tworzywa sztuczne i polimery. Najczęściej wykorzystywany jest przy produkcji obuwia, zasłon prysznicowych, zabawek, sprzętu medycznego. Jednak z uwagi na jego niekorzystny wpływ na środowisko oraz zdrowie ludzkie poszukuje się obecnie bezpieczniejszych środków alternatywnych o podobnych właściwościach (Toxic Use Reduction Institute 2016). W wielu krajach produkcja i stosowanie ftalanu bis(2-etyloheksylu) zostały ograniczone; wynika to z obowiązujących przepisów prawnych regulujących to ograniczenie. Załącznik XVII do rozporządzenia REACH (1907/2006 WE), zmieniony przez

Rozporządzenie Komisji (UE) 2018/2005, określa ograniczenia dotyczące produkcji, wprowadzania do obrotu i stosowania niektórych niebezpiecznych substancji i wyrobów. Ftalan bis(2-etyloheksylu) wraz z 3 innymi ftalanami (ftalanem dibutylo: DBP; ftalanem benzylu butylu: BBP oraz ftalanem diizobutylo: DiBP) wymienionymi w poz. 51 tego załącznika nie może być stosowany jako substancja lub w mieszaninach oraz wprowadzanych do obrotu zabawkach lub artykułach pielęgnacyjnych dla dzieci w stężeniu (pojedynczo lub w dowolnej kombinacji wymienionych ftalanów) równym lub większym niż 0,1% w stosunku do masy materiału z dodatkiem plastyfikatorów. Po 7 lipca 2020 r. ftalan bis(2-etyloheksylu) nie może być wprowadzony do obrotu w stężeniu (pojedynczo lub w dowolnej kombinacji wymienionych wcześniej ftalanów) równym lub większym niż 0,1% w stosunku do masy materiału z dodatkiem plastyfikatorów w danym produkcie. Ograniczenie nie ma zastosowania do innych wyrobów, dla których są wydane odrębne regulacje prawne (Rozporządzenie UE 2018/2005). Dodatkowo DEHP został umieszczony na liście substancji zidentyfikowanych jako zaburzające gospodarkę hormonalną (Endocrine Disruptor List 2021).

Według danych Narodowego Instytutu Bezpieczeństwa i Higieny Pracy (NIOSH; National Occupational Exposure Survey) między 1981 a 1983 r. w USA potencjalnie narażonych na ftalan bis(2-etyloheksylu) było około 341 800 pracowników (NOES 1999). Mimo że DEHP wykazuje niską prężność par, zawodowe narażenie na ftalan bis(2-etyloheksylu) występuje bądź występowało najczęściej drogą inhalacyjną poprzez wdychanie aerozolu lub par podczas produkcji i przetwarzania tego związku głównie jako plastyfikatora w polimerach z PVC, w polimerach innych niż PVC oraz w produktach nie polimerowych zawierających ftalan bis(2-etyloheksylu) (IARC 2012; EU RAR 2008). Możliwe jest również narażenie na ftalan bis(2-etyloheksylu) drogą dermalną poprzez kontakt z ciekłym ftalanem bis(2-etyloheksylu), jego parą lub aerozolem (EU RAR 2008). Większość par emitowanych podczas przetwarzania ftalanu bis(2-etyloheksylu) ulega kondensacji w aerozol, co skutkuje końcowym narażeniem zarówno na pary, jak i aerozol (EU RAR 2008). Z badań przeprowadzonych w latach 80. i 90. XX wieku w USA, Szwecji, Finlandii i Holandii, dotyczących

pomiarów stężeń ftalanu bis(2-etyloheksylu) w powietrzu środowiska pracy, wynika, że najwyższe wartości odnotowano podczas jego produkcji (nawet 4,11 mg/m³), (Liss, Hartle 1983), natomiast w zakładach przetwarzających PVC średnie stężenie ftalanu bis(2-etyloheksylu) mieściło się w zakresie 0,02 ÷ 0,5 mg/m³ (IARC 2012).

Według danych GIS ani w 2018 r., ani w 2019 r. nie odnotowano osób zatrudnionych w Polsce na stanowiskach pracy, na których stężenie ftalanu bis(2-etyloheksylu) przekraczałoby 1 mg/m³ (wartość NDS) lub 5 mg/m³ (wartość NDSCh). Do oceny narażenia (a właściwie jakościowego potwierdzenia narażenia) pracowników na ftalan bis(2-etyloheksylu) wykorzystuje się jeszcze monitoring biologiczny – pomiar metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) w moczu: monoestru MEHP (ftalan mono(2-etyloheksylu)) oraz jego metabolitów drugorzędowych: MEHHP (ftalan mono-(2-etylo-5-hydroksyheksylu)), MEOHP (ftalan mono(2-etylo-5-oksoheksylu)) i MECPP (ftalan mono(2-etylo-5-karboksypentylu)) oraz 2-EHA (kwas 2-etyloheksanowy). Dane takie pochodzą z obserwacji poczynionych u robotników produkujących tworzywa sztuczne (Fog i in. 2015; Gaudin i in. 2011; Hines i in. 2009; Petrovičova i in. 2016; Pilka i in. 2015), pracujących przy ich recyklingu (Wang i in. 2018; Kolenda i in. 2014) oraz stosujących produkty zawierające ftalan bis(2-etyloheksylu) (Cavallari i in. 2015; Gaudin i in. 2008; Hines i in. 2009; Huang i in. 2018; Koch i in. 2012; Kolenda i in. 2017; 2019; Pan i in. 2006; Park i in. 2010; Pilka i in. 2015).

Uzyskane wyniki analiz wykonanych w materiale biologicznym (oznaczanie metabolitów ftalanów) są trudne do interpretacji. Pracownicy byli bowiem najczęściej narażeni nie tylko na ftalan bis(2-etyloheksylu), ale także na inne ftalany. Brakowało także informacji o poziomach stężeń ftalanu bis(2-etyloheksylu) (i innych ftalanów) w powietrzu środowiska pracy. Często grupy badane były mało liczne lub brakowało grup kontrolnych. Tylko nieliczne obserwacje wykazywały zwiększone wydalanie metabolitów ftalanów z moczem pracowników (tab. 2.).

Table 2. Ocena narażenia zawodowego na ftalan bis(2-etyloheksylu) (DEHP) z wykorzystaniem monitoringu biologicznego
Table 2. Assessment of occupational exposure to bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) using biological monitoring

Charakterystyka grupy badanej	Badane narażenie	Monitoring biologiczny	Dodatkowe parametry	Ograniczenia	Piśmiennictwo
Uczniowie fryzjerstwa, n = 74 (66♀, 8♂); kontrola: historyczna	DEP DBP DEHP	HPLC-MS/MS średnia±SD [ng/ml] MEP: 330±837 MBP: 130±98 MEHP: 7,5±9,3 MEHHP: 38±33 MEOHP: 20±18 Σ DEHP: 65±57 mocz przed zmianą roboczą na koniec tygodnia pracy	spirometria i pomiary antropometryczne ♂: ↓ FVC% dla MEOHP i Σ DEHP; ↓ VC% dla MEHHP; MEOHP i Σ DEHP ♂: ujemna korelacja pomiędzy MBP a HC, WC i WHtR oraz pomiędzy MEP a FVC%	brak pomiarów ftalanów w powietrzu środowiska pracy; mała grupa badana; brak korekcyj stężenia metabolitów ftalanów na stężenie kreatyniny	Kolenai in. 2019
Sprzedawcy, n = 36 (kosmetyków, n = 23; perfum, n = 4; odzież, n = 9); kontrola: brak	mediana, [µg/m ³] kosmetyki/perfumy / odzież DEP: 1,77 / 1,75 / 0,89 DEHP: 2,41 / 6,98 / 2,16 DBP: 0,70 / 0,72 / 0,84 BBP: 0,19 / 0,19 / 0,29 DMP: 0,09 / 0,11 / 0,09	HPLC-MS/MS mediana [µg/g kreatyniny]: przed zmianą roboczą/po zmianie roboczej kosmetyki / perfumy / odzież MEP: 96,6/91,4 // 63,8/93,2 // 85,8/29,9* MEHP: 30,9/53,3 // 47/47 // 32,5/35,5 MBP: 215/220,9 // 145/197 // 107/154 MBzP: 11,9/19,7 // 8,5/17,3 // 11,8/12,5 MMP: 22,5/34,4 // 14,9/26,6 // 22,7/33,4	70% sprzedawców kosmetyków i perfum przetestowały skumulowane ryzyko ekspozycji na ftalany w celu uzyskania skutku antyandrogenego. Sprzedawcy kosmetyków i perfum byli narażeni na zwiększone ryzyko wpływu na rozrodność lub wątrobę w przypadku narażenia na DBP i DEHP	brak nieparametrycznych testów porównawczych; małe grupy badane	Huang i in. 2018
Pracownicy zakładu recyklingu odpadów z tworzyw sztucznych (n = 165); kontrola: rolnicy (oddaleni o 50 km), n = 152	DMP DEP DBP BBzP DEHP DOP	HPLC-MS/MS średnia [µg/g kreatyniny]: pracownicy/kontrola MMP: 24,80/18,35 MEP: 52,3/33,23 MBP: 94,84/106,29 MBzP: 1,88/1,30* MEHP: 16,58/14,45 MEHHP: 76,09/44,63* MEOHP: 12,53/9,32 MOP: 0,29/0,13* dowolna próbka moczu	hormony: TSH, T3 i T4 w surowicy pracownicy/kontrola T3 [ng/ml]: 1,04/0,92 T3/T4: 1,44/1,09 dodatnia korelacja pomiędzy metabolitami ftalanów a T3 i T3/T4 u wszystkich badanych; nieliniowa zależność dawka-odpowiedź pomiędzy MMP a T3 i T3/T4 oraz pomiędzy MEP a T3/T4	wyбір rolników na grupę kontrolną (możliwe narażenie na inne czynniki wpływające na czynność tarczycy); niereprezentatywna próbka moczu; brak pomiarów freeT3 i freeT4	Wang i in. 2018

cd. tab. 2

Charakterystyka grupy badanej	Badane narażenie	Monitoring biologiczny	Dodatkowe parametry	Ograniczenia	Piśmiennictwo
Uczniowie fryzjerstwa (n = 68); kontrola: studenci i pracownicy uniwersytetu	DEP DBP DIBP DEHP	HPLC-MS/MS średnia±SD [ng/ml]: uczniowie/kontrola MEP: 201,11±333,49/bd. MBP: 103,27±93,39/83,52±60,37 MIBP: 61,37±79,3/43,67±53,01* MEHP: 10,23±29,37/5,63±5,56 MEHHP: 53,37±131,99/15,74±11,62 MEOHP: 19,1±49,13/10,79±7,97 Σ DEHP: 82,70±188,80/32,16±22,49 mocz przed zmianą roboczą na koniec tygodnia pracy	spirometria i pomiary antropometryczne uczniowie fryzjerstwa: negatywna korelacja pomiędzy MEHP, MEOHP, MEHHP i Σ DEHP a VC oraz pomiędzy MEHP a FVC kontrola (♀): negatywna korelacja pomiędzy MEHHP i Σ DEHP a FEV1/FVC	brak pomiarów ftalanów w powietrzu środowiska pracy; mała grupa badana; brak korekcyj stężenia metabolitów ftalanów na stężenie kreatyniny	Kolera i in. 2017
Pracownicy socjalni (n = 45), pracownicy pracujący przy produkcji tworzyw sztucznych (n = 35); kontrola: populacja generalna (n = 49)	DBP DIBP DEHP	HPLC-MS/MS średnia±SD [ng/ml]: pracownicy socjalni/pracownicy pracujący przy produkcji tworzyw sztucznych/kontrola MBP: 49,67±56,40/187,21±240,56*/87,79±116,71 MIBP: 24,10±52,76/87,17±139,63*/30,59±49,01 MEHP: 7,13±9,80/13,42±13,07*/3,99±3,58 MEHHP: 16,09±16,60/37,53±34,40*/17,08±13,57 MEOHP: 12,53±16,32/22,20±22,45*/8,81±7,82 Σ DEHP: 35,74±31,07/73,15±67,05*/29,89±23,54 mocz podczas zmiany roboczej	pomiary antropometryczne ♀: istotna ujemna korelacja pomiędzy MEHP a BMI, WC, WHR, WHtR i HC oraz dodatnia korelacja dla FFMI	brak pomiarów ftalanów w powietrzu środowiska pracy; mała grupa badana; niereprezentatywna próbka moczu; brak korekcyj stężenia metabolitów ftalanów na stężenie kreatyniny	Petrovičova i in. 2016
Opiekunki (n = 68); kontrola: populacja w ramach NHANES 2009-2010 (CDC 2009)	DEP DMP DEHP BBzP	HPLC-MS/MS średnia geometryczna (95% CI) [µg/g kreatyniny]: pierwsza próba/przed zmianą/po zmianie /wieczorem/kontrola MEP: 110/138/111/78,6/73* MMP: 2,95/1,78/3,06/3,23,1,09* MEHP: 7,16/6,30/6,46/7,90/1,65 MBzP: 8,87/8,57/9,09/8,65/5,94	ankiety dotyczące danych demograficznych, czynników związanych z miejscem pracy i używanych produktów statystycznie istotne wyższe stężenie MEP u opiekunek korzystających z tradycyjnych środków czyszczących oraz MEHP skorelowane ze zwiększeniem intensywności użytkowania produktów przyjaznych dla środowiska (brak wykorzystania: 4,8 µg/g; średnia intensywność: 7,0 µg/g i duża intensywność: 11,3 µg/g)	mała grupa badana nie odzwierciedlająca narażenia na dużą liczbę różnicowanych produktów (głównie środków czyszczących)	Cavallari i in. 2015

cd. tab. 2

Charakterystyka grupy badanej	Badane narażenie	Monitoring biologiczny	Dodatkowe parametry	Ograniczenia	Piśmiennictwo
Pracownicy 3 fabryk produkujących PVC (n = 82); kontrola: brak	DEHP	HPLC-MS/MS średnia geometryczna [µg/g kreatyniny]: mocznik na koniec tygodnia pracy przed zmianą roboczą/po zmianie roboczej MEHP: 15,40/23,86* MEOHP: 45,52/66,87* MEHHP: 55,27/84,56* Σ DEHP [µmol/g kreatyniny]: 0,41/0,61*	SHBG, inhibina B, T, E2, FSH, LH we krwi pobranej na koniec tygodnia pracy korelacja dodatnia pomiędzy stężeniami poszczególnych metabolitów DEHP i Σ DEHP a stężeniem E2 i stosunkiem E2/T (z uwzględnieniem potencjalnych czynników zakłócających)	brak grupy kontrolnej; mała grupa badana; brak pomiarów metabolitów innych ftalanów w moczu	Fong i in. 2015
Pracujący z materiałami z plastiku (n = 85) podzieleni na pracowników socjalnych (n = 48) i produkujących tworzywa sztuczne (n = 37); kontrola: studenci i pracownicy uniwersytetu (n = 70)	DEP DBP DINP DEHP	HPLC-MS/MS średnia±SD [ng/ml]: próbka moczu podczas pracy latem: kontrola/pracownicy socjalni/produkcja tworzyw sztucznych // zimą: kontrola/pracownicy socjalni/produkcja tworzyw sztucznych MEP: 299,42±594,1/236,52±371,94/663,31±1626,37 // 131,82±143,63/72±91,26/300,29±467,81 MBP: 156,04±164,93/182,73±112,14/225,37±218,07 // 97,27±61,47/68,7±43,89/100,55±46,53 MINP: 12,65±3,37/15,9±3,16 // 12,22±4,69/5,07±3,56/10,12±4,91 MEHP: 19,93±7,58/7,22±6,48/48,85±18,98* // 28,26±23,08/15,98±20,01/15,98±7,58 ↑ MEP i MBP latem u pracowników socjalnych oraz ↑ MINP i MEHP latem u pracowników produkcji tworzyw sztucznych ↑ MEHP bardziej zimą niż latem w grupie kontrolnej	nieprezentatywna próbka moczu; brak uwzględnienia zmiennych zakłócających w zależności od stosowania środków higieny osobistej i innych czynników wpływających na wielkość narażenia na ftalany	Pilka i in. 2015	
Pracownicy gospodarki odpadami (kierowcy ciężarówek, kierowcy zmiennicy, recykling odpadów), n = 30 (10♀, 20♂); kontrola: brak	DEP DBP DEHP DINP	HPLC-MS/MS średnia±SD [ng/ml] MEP: 68,32±43,74 MBP: 71,42±90,19 MEHP: 15,37±20,09 MINP: 1,47±4,47 próbka moczu pobrana podczas przerw w pracy	spirometria i pomiary antropometryczne dodatnia korelacja pomiędzy MEHP i MINP a PEF% oraz FEV1/FVC	mała grupa badana; duży odsetek wyników <LOD dla MINP; niereprezentatywna próbka moczu; brak pomiarów metabolitów drugorzędowych; potencjalny udział innych źródeł narażenia na ftalany	Kolenat i in. 2014

cd. tab. 2

Charakterystyka grupy badanej	Badane narażenie	Monitoring biologiczny	Dodatkowe parametry	Ograniczenia	Piśmiennictwo
Pracownicy 2 zakładów produkujących aromaty ($n = 70$); kontrola: pracownicy administracji tych zakładów ($n = 27$), pracownicy laboratoriów badawczych ($n = 31$)	DEHP	UPLC-MS/MS średnia \pm SD [$\mu\text{g/g}$ kreatyniny]: produkcja aromatów / administracja/laboranci MEHP: $9,63 \pm 6,68 / 12,47 \pm 14,10 / 9,26 \pm 5,77$ MEHPH: $14,98 \pm 13,79 / 16,59 \pm 24,98 / 17,14 \pm 14,15$ MEOHP: $10,18 \pm 7,56 / 12,21 \pm 20,97 / 9,71 \pm 8,07$ mocz na koniec zmiany roboczej		mała grupa badana; brak pomiarów metabolitów innych ftalanałów w moczu	Lui in. 2014
Pracownicy produkcji tworzyw sztucznych ($n = 37$); kontrola: studenci i pracownicy uniwersytetu ($n = 144$)	DEP DBP DEHP DINP	HPLC-MS/MS średnia \pm SD [ng/ml]: kontrola / produkcja tworzyw sztucznych MEP: $232,53 \pm 421,88 / 516,14 \pm 1,29$ MBP: $128,17 \pm 120,90 / 174,77 \pm 180,12$ MEHP: $30,96 \pm 33,39 / 35,53 \pm 22,36^*$ MINP: $12,08 \pm 5,17 / 13,56 \pm 4,84$ mocz podczas zmiany roboczej		niereprezentatywna próbka moczu; brak pomiarów metabolitów drugorzędowych; brak uwzględnienia innych czynników wpływających na wielkość narażenia na ftalany	Petrovičová i in. 2014
Pracownicy 3 fabryk produkujących PVC ($n = 89$); pracownicy produkcji – wysokie narażenie ($n = 66$), pracownicy administracyjni – niskie narażenie ($n = 23$)	DEHP, średnia geometryczna [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]: niskie narażenie: 5,27 wysokie narażenie: 32,7*	HPLC-MS/MS średnia geometryczna [$\mu\text{g/g}$ kreatyniny]: niskie narażenie, przed pracą / niskie narażenie, po pracy // wysokie narażenie, przed pracą / wysokie narażenie, po pracy MEHP: $10,4 / 16,5 / 18,2 / 25,1$ MEOHP: $25,6 / 42,8 / 56,7 / 77,4^*$ MEHPH: $32,5 / 57,1 / 68,1 / 97,1^*$ *w porównaniu z niskim narażeniem stężenia wszystkich metabolitów zmierzone po pracy były istotnie wyższe niż przed pracą we wszystkich badanych grupach mocz pobrany ostatniego dnia w danym tygodniu pracy	wysokie narażenie: narażenie inhalacyjne na ftalan bis(2-etyloheksylu) może stanowić do 46,7% dziennej dawki pobranej; korelacja pomiędzy stężeniem ftalanu bis(2-etyloheksylu) w powietrzu a poziomami metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) w moczu; istotnie wyższe oszacowane dzienne spożycie ftalanu bis(2-etyloheksylu) na podstawie stężeń metabolitów w moczu w grupie wysokiego narażenia ($15,5 \text{ g/kg/dzień}$) w porównaniu do niskiego narażenia ($9,2 \text{ g/kg/dzień}$)		Fong i in. 2014

cd. tab. 2

Charakterystyka grupy badanej	Badane narażenie	Monitoring biologiczny	Dodatkowe parametry	Ograniczenia	Piśmiennictwo
Pracownicy 2 zakładów produkujących PVC ($n = 47$): wysokie narażenie ($n = 36$), niskie narażenie ($n = 11$); kontrola: studenci	DEHP, mediana [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]: niskie narażenie: <23,7 wysokie narażenie: 123,7	HPLC-MS/MS średnia \pm SD [$\mu\text{g}/\text{g}$ kreatyniny]: kontrola/niskie narażenie /wysokie narażenie MEHP: 9,6 \pm 8,0 /14,9 \pm 7,2 /23,5 \pm 15,1* MEHHP: 21,6 \pm 13,8 /50,0 \pm 27,4 /91,4 \pm 57,1** MEOHP: 18,3 \pm 12,3 /35,2 \pm 19,7 /75,1 \pm 46,7** mocz po pracy *w porównaniu z \downarrow narażenia	objętość nasienia, jakość nasienia (stężenie, ruchliwość plemników, % plemników z prawidłową morfologią), apoptoza plemników, RFT; wysokie narażenie: \downarrow stężenie i ruchliwość plemników, \uparrow odsetek i intensywność wytwarzania RFT w plemnikach w porównaniu do grupy kontrolnej; ujemna korelacja pomiędzy zmniejszeniem ruchliwości plemników a stężeniem MEHP i MEOHP (z uwzględnieniem wieku, statusu palenia i spożycia kawy) dodatnia korelacja pomiędzy apoptozą plemników i wytwarzaniem RFT a stężeniem MEHHP i MEOHP	mała grupa badana; istotnie wyższy wiek i niekorzystny status palenia w grupie badanej w porównaniu do kontroli mogły wpływać na badania jakości nasienia; brak uwzględnienia innych czynników wpływających zarówno na jakość nasienia, jak i na wielkość narażenia na ftalany	Huang i in. 2014
Pracownicy fabryk produkujących samochody ($n = 5$); kontrola: pracownicy administracyjni ($n = 10$) oraz populacja generalna ($n = 45$)	DEHP DINP DIDP	LC-IC-MS/MS mediana [$\mu\text{g}/\text{g}$ kreatyniny]: mocz przed pracą: kontrola/ administracja/ produkcja // po pracy: administracja/ produkcja MEHP: 2,4/3,6/3,9 // 5,8/15,8/ MEHHP: 15,1/15,9/30,4 // 17,6/41,4/ MEOHP: 8,2/10,0/20,0 // 13,7/27,1; MECPP: 12,3/15,6/38,8 // 21,2/36,1 OH-MINP: 5,2/4,8/18,4 // 3,8/117; oxo-MINP: 1,6/2,0/8,0 // 1,9/44,4; cx-MINP: 5,2/5,4/15,5 // 4,5/57,9; OH-MIDP: 1,2/1,0/1,4 // 0,8/17,0; oxo-MIDP: 0,3/0,4/0,7 // 0,6/5,2; cx-MIDP: 0,8/0,7/2,5 // 0,7/5,3			Koch i in. 2012

cd. tab. 2

Charakterystyka grupy badanej	Badane narażenie	Monitoring biologiczny	Dodatkowe parametry	Ograniczenia	Piśmiennictwo
Pracownicy fabryk produkujących elastyczny PVC (n = 62); kontrola: pracownicy nienarażeni tych samych fabryk	DEHP	HPLC-MS/MS średnia [µg/g kreatyniny]: kontrola: przed pracą / po pracy // produkcja: przed pracą / po pracy MEHP: 7.3/6.8 // 14.6*/33.6*; MECP: 23.6/18.6 // 43.2*/83.7*; 2-EHA: 36.5/35.4 // 25.8*/79.7* moc przed zmianą i po zmianie roboczej pobierany przez 4 ÷ 5 kolejnych dni istotnie wyższe stężenia wszystkich metabolitów ftalanów u pracowników produkcji po zmianie roboczej w porównaniu do stężeni przed zmianą roboczą ↑ stężenia MEHP podczas mieszania, aplikacji plastizolu oraz produkcji tapet (wykorzystanie plastizolu) automatyzacja procesu produkcji ftalanu bis(2-etyloheksylu) zmniejsza narażenie na DEHP		niereprezentatywna próbka moczu	Gaudin i in. 2011
Pracownicy laboratoriów stomatologicznych (n = 25)	DEHP	HPLC-MS/MS średnia geometryczna [µg/g kreatyniny]: przed pracą / po pracy MEHP: 2.23/3.10* MEHHP: 3.54/4.37* MEOHP: 2.65/3.40*	T, E2, FSH, LH brak korelacji pomiędzy stężeniem metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) a stężeniami badanych hormonów płciowych		Park i in. 2010
Pracownicy 7 fabryk z różnych sektorów (n = 130): produkcja ftalanów, folii PVC, filtrów samoohodowych, gumowych uszczelk, węży, kaloszy, mieszanie PVC, manikurzystki (n = 26); kontrola: populacja generalna USA (NHANES 2001-2002)	DEP DBP DEHP DMP BzBP DIBP DOP	HPLC-MS/MS MMP, MEP, MBP, MCPP, MiBP, MBzP, MEHP, MEHHP, MEOHP, MECP, MCPP, MOP pomiar stężenia metabolitów ftalanów we wszystkich badanych grupach w próbach moczu pobranych podczas pracy i po pracy 8-, 6- i 3-krotne ↑ średnich geometrycznych stężenia metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) na koniec zmiany roboczej pracowników pracujących przy produkcji folii z PVC, mieszaniu PVC i produkcji kaloszy gumowych w porównaniu z populacją generalną 26-, 25-, 10- i 2-krotne ↑ stężenia metabolitów DBP wśród pracowników pracujących przy produkcji uszczelk gumowych, ftalanów (surowca) i węży gumowych oraz manikurzystek w porównaniu do populacji generalnej			Hines i in. 2009
Pracownicy fabryki stosującej plastizole PVC (n = 25); kontrola: pracownicy nienarażeni (n = 19)	DEHP	HPLC-MS/MS średnia [µg/g kreatyniny]: kontrola: przed pracą / po pracy // narażeni: przed pracą / po pracy MEHP: 11.0/11.9 // 12.7 / 51.1* MECP: 33.1/24.6 // 36.0 / 98.4* 2-EHA: 54.6/41.3 // 22.6 / 46.7* #: istotne statystycznie w porównaniu do pomiaru narażenia przed pracą		2-EHA jest również metabolitem 2-etyloheksanolu także powszechnie wykorzystywanego przy produkcji PVC brak pomiaru innych metabolitów drugorzędowych DEHP brak pomiaru ftalanu bis(2-etyloheksylu) w powietrzu	Gaudin i in. 2008

cd. tab. 2

Charakterystyka grupy badanej	Badane narażenie	Monitoring biologiczny	Dodatkowe parametry	Ograniczenia	Piśmiennictwo
Pracownicy produkujący wykładziny z PVC (n = 74); kontrola; pracownicy firmy budowlanej (n = 63)	DBP DEHP	HPLC-MS/MS średnia geometryczna [µg/g kreatyniny]: kontrola/ narażeni MBP: 129,6/644,3* MEHP: 5,7/565,7*	LH, FSH, E2, freeT narażeni: istotnie ↓ stężenie freeT niż w kontroli; ujemna korelacja pomiędzy stężeniem MBP i MEHP a stężeniem freeT	niereprezentatywna próbka moczu; brak pomiaru stężenia metabolitów innych ftalanów oraz innych markerów oceniających funkcjonowanie układu rozdrocznego, tj. hormonów gonadotropowych lub inhibiny B	Pani in. 2006

Objaśnienia: **bd.**: brak danych; **BMI** (*body mass index*); **BzBP**: ftalan benzylobutylu; **DBP**: ftalan di-*n*-butylu; **DEHP**: ftalan bis(2-etyloheksylu); **DEP**: ftalan dietylu; **DiBP**: ftalan diizodecyli; **DPHP**: ftalan dipropylheptylu; **2-EHA**: kwas 2-etyloheksanowy; **E2**: estradiol; **FEV1** (*forced expiratory volume in 1 s*): natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; **FFMI** (*free fat mass index*): indeks masy beztłuszczowej; **FMI** (*fat mass index*): wskaźnik relatywnej masy tkanki tłuszczowej; **FSH** (*follicle stimulating hormone*): hormon folikulootropowy; **FVC** (*forced vital capacity*): natężona pojemność życiowa; **FEV1/FVC**: stosunek procentowy natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej do pojemności życiowej; **HC** (*hip circumference*): obwód talii; **HPLC-MS/MS**: wysokosprawna chromatografia cieczowa z tandemową spektrometrią mas; **LC-LC-MS/MS**: dwu-wymiarowa chromatografia cieczowa z tandemową spektrometrią mas; **LH** (*luteinizing hormone*): hormon luteinizujący; **LOD** (*limit of detection*): granica wykrywalności; **MBzP**: ftalan monobenzylu; **MECPP**: ftalan mono(2-etylo-5-karboksypentylu); **MEHHP**: ftalan mono(2-etylo-5-hydroksyheksylu); **MEHP**: ftalan mono(2-etylo-5-oksokoheksylu); **MEOHP**: ftalan mono(2-etylo-5-oksokoheksylu); **MEP**: ftalan monoetylu; **MIBP**: ftalan monoizobutylu; **MBP**: ftalan mono-*n*-butylu; **MIMP**: ftalan izononylu; **MMP**: ftalan monometylu; **n**: liczebność grupy; **PEF** (*peak expiratory flow*): szczytowy przepływ wydechowy; **RFT**: reaktywne formy tlenu; **SHBG** (*sex hormone-binding globulin*): glikoproteina wiążąca hormony płciowe; **T**: testosteron; **T3**: trójiodotyronina; **T4**: tyroksyna; **TSH** (*thyroid stimulating hormone*): hormon tyreotropowy; **UPLC-MS/MS**: ultrasprawna chromatografia cieczowa z tandemową spektrometrią mas; **VC** (*vital capacity*): pojemność życiowa; **WC** (*waist circumference*): obwód bioder; **WHR** (*waist-to-hip ratio*): stosunek obwodu talii do obwodu bioder; **WHR** (*waist-to-height rate*): stosunek obwodu talii do wzrostu; *: istotne statystycznie w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,05$); ↑ zwiększenie danego parametru; ↓ zmniejszenie danego parametru; ♀: kobiety; ♂: mężczyźni.

Z uwagi na powszechne wykorzystanie ftalanu bis(2-etyloheksylu) jako plastyfikatora PVC populacja generalna narażona jest na ten ftalan podczas przebywania w zamkniętych pomieszczeniach, w samochodach, poprzez kontakt z żywnością (migracja ftalanu bis(2-etyloheksylu) z opakowań do przechowania), z tekstyliami (płaszcz przeciwdeszczowe, produkty z materiałów skóropodobnych, gumowe buty), z zabawkami oraz sprzętem medycznym (podczas hemodializy, transfuzji krwi czy cewnikowania) lub pośrednio ze środowiska (dzieci karmione piersią). W produktach wykonanych z elastycznego plastiku

ftalan bis(2-etyloheksylu) nie jest chemicznie związany z PVC i łatwo ulega uwolnieniu, np. po podgrzaniu, ponownym użyciu czy też podczas czyszczenia (ECHA 2008; EU RAR 2008; IARC 2012). Dlatego narażenie populacji generalnej odbywa się różnicowanymi drogami: drogą inhalacyjną (wdychanie aerozolu, par oraz cząstek unoszących się w powietrzu), dermalną (kontakt z tekstyliami zawierającymi ftalan bis(2-etyloheksylu)), dożylną (kontakt ze sprzętem medycznym do dializ czy workami do przechowywania krwi) oraz pokarmową (z żywnością, wodą i mlekiem matek karmiących).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat śmiertelnych zatruc ludzi ftalanem bis(2-etyloheksylu) (DEHP) zarówno drogą inhalacyjną, jak i pokarmową (ATSDR 2019). *Shaffer* i in. (1945) opisali jednorazowe spożycie 5 lub 10 g ftalanu bis(2-etyloheksylu) przez 2 mężczyzn, u których odnotowano jedynie łagodny ból brzucha i biegunkę.

Nie odnotowano żadnych dowodów na podrażnienie lub uczulenie skóry po podaniu nierozcieńczonego ftalanu bis(2-etyloheksylu) (dawka nieokreślona) 23 ochotnikom na skórę pleców w aplikacji ciągłej przez 7 dni, a następnie aplikacji prowokacyjnej 10 dni później (*Shaffer* i in. 1945).

Toksyczność przewlekła. Badania epidemiologiczne

Analizy przeprowadzone u pracowników 2 zakładów produkujących PVC wykazały, że po narażeniu na „duże stężenia” ftalanu bis(2-etyloheksylu) w powietrzu (określone jako $\geq 23,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$) możliwy był niekorzystny wpływ związku na parametry nasienia. Zaobserwowano zmniejszenie stężenia i ruchliwości plemników oraz zwiększenie intensywności powstawania reaktywnych form tlenu w plemnikach. W małej grupie badawczej ($n = 36$ – narażenie na stężenia $\geq 23,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ i $n = 11$ – grupa narażona na „małe stężenia”, czyli $< 23,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$) nie uwzględniono wieku mężczyzny i nałogu palenia (*Huang* i in. 2014).

Nielsen i in. (1985) opisali objawy kliniczne występujące u 54 pracowników szwedzkiego zakładu

przetwarzającego PVC narażonych na różne stężenia kwasu ftalowego o stężeniach $0,02 \div 2 \text{ mg}/\text{m}^3$. Większość z pracowników (31 osób) zajmowała się produkcją grubowarstwowych płyt podłogowych z PVC, gdzie ftalan bis(2-etyloheksylu) był głównym ze stosowanych plastyfikatorów, a jego stężenie w powietrzu środowiska pracy było największe i wynosiło $2 \text{ mg}/\text{m}^3$. Na stanowiskach pracy stosowano wyciągi. Wyniki badań wykazały u 20 pracowników (spośród całej grupy 54 osób) zaburzenia motoryczne i sensoryczne obwodowego układu nerwowego, jednak nie były one istotne statystycznie i nie wiązały się z wielkością narażenia. Nie wykazano również zależności pomiędzy obturacyjną chorobą płuc a narażeniem zawodowym (*Nielsen* i in. 1985).

Badania epidemiologiczne – działanie rakotwórcze

Badania epidemiologiczne szacujące ryzyko występowania nowotworów po narażeniu zawodowym jedynie na ftalan bis(2-etyloheksylu) są nieliczne. Pierwsze i właściwie jedyne doniesienie o śmiertelności i występowaniu nowotworów po narażeniu zawodowym na ftalan bis(2-etyloheksylu) opisano w 1978 r. (*Thiess, Fleig* 1978). Badaniu poddano 221 pracowników zakładu produkującego ftalan bis(2-etyloheksylu) w Niemczech w latach 1940-1976. Wykazano 8 przypadków zgonów spośród wszystkich zbadanych w całym okresie, z czego 1 związany z rakiem trzustki (wobec 0,13 oczekiwanych) oraz 1 przypadek brodawczaka pęcherza moczowego (wobec 0,01 oczekiwanych) wśród pracowników narażonych co najmniej 20 lat na ftalan bis(2-etyloheksylu). Poziomy stężenie ftalanu

bis(2-etyloheksylu) w powietrzu środowiska pracy nie były znane. Wyniki tych badań są kwestionowane z powodu zatrudnienia większości pracowników objętych kohortą po znacznym zredukowaniu wielkości narażenia na ftalan bis(2-etyloheksylu) oraz z uwagi na niejasno opisane metody badawcze (IARC 2012).

Hagmar i in. (1990) prowadzili badanie umieralności w historycznej kohorcie 2 031 pracowników, którzy w latach 1945-1980 byli zatrudnieni przy produkcji posadzek i rur z PVC przez co najmniej 3 miesiące i byli narażeni na monomer chlorku winylu, azbest oraz plastyfikatory (głównie ftalan bis(2-etyloheksylu)). Wszystkich pracowników podzielono w zależności od stopnia narażenia na poszczególne związki na grupy o: dużym, średnim i małym narażeniu. Dla plastyfikatorów zaklasyfikowano odpowiednie stężenia sumy estrów kwasu ftalowego: $0,5 \div 3,0$; $0,1 \div 0,5$ oraz $<0,1$ mg/m³. Istotne wydaje się, że tylko 6% pracowników było narażonych jedynie na plastyfikatory. Wśród wszystkich pracowników odnotowano 156 przypadków śmiertelnych (względem oczekiwanych 134,6; SMR (*standard mortality ratio*) = 1,16; 95% CI). W badanej kohorcie stwierdzono 75 zachorowań na nowotwory (oczekiwano 58,6; SMR = 1,28; 95% CI), spośród których dominowały nowotwory przewodu pokarmowego i układu oddechowego. Znaczące zwiększenie liczby przypadków nowotworów układu oddechowego (3 przypadki; SMR = 10,7; 95% CI) obserwowano w subkohorcie 76 osób narażonych zarówno na azbest, jak i plastyfikatory, ale nie na monomer chlorku winylu. Analizując wielkość narażenia łącznego na plastyfikatory (*cumulative exposure to plasticizers*) w zależności od stopnia zachorowalności na raka układu oddechowego, wykazano po 5 przypadków dla poziomu dużego ($>0,5$ mg-lata) i średniego ($0,05 \div 0,5$ mg-lata) oraz 1 przypadek dla poziomu małego ($<0,05$ mg-lata). Nie odnotowano żadnych istotnych zależności dawka-odpowiedź. Do czynników ograniczających użyteczność przedstawionych wyników można zaliczyć brak informacji o paleniu tytoniu przez pracowników oraz narażeniu na inne czynniki.

W badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym w Szwecji przez Hardella i in. (1997) dokonano analizy narażenia zawodowego na polichlorek winylu jako czynnik ryzyka w powstawaniu nowotworów jąder. Do badania zaklasyfikowano

148 mężczyzn w wieku $30 \div 75$ lat ze zdiagnozowanym rakiem jąder oraz 315 zdrowych mężczyzn stanowiących grupę kontrolną. Narażenie zawodowe na PVC i inne tworzywa sztuczne określano na podstawie badań ankietowych. Po ich analizie wyodrębniono 44 przypadki, z których jedynie 9 dotyczyło narażenia na PVC. Czas od rozpoczęcia narażenia zawodowego na PVC do postawienia diagnozy wynosił $11 \div 35$ lat. Narażenie na PVC uznano za istotny czynnik ryzyka powstawania raka jąder, ponieważ spośród tych 9 pracowników o udokumentowanym narażeniu na PVC u 7 zdiagnozowano raka jąder (OR = 6,6%; 95% CI), przy czym w większości przypadków był to nasieniak (6 przypadków; OR = 5,6%; 95% CI), a tylko u 1 pacjenta embrionalny rak jądra. Należy jednak podkreślić, że zarówno stopień narażenia na ftalan bis(2-etyloheksylu), jego potencjalne wykorzystanie podczas produkcji PVC, jak i informacja o dodawaniu do PVC antyoksydantów o właściwościach estrogenowych (tj. bisfenol A i nonylofenol) nie były znane.

Podobne badanie kliniczno-kontrolne przeprowadzono w Danii przez Hansena (1999) na większej grupie badawczej mężczyzn (w wieku $16 \div 75$ lat) ze zdiagnozowanym rakiem jąder (3 745 przypadków) oraz zdrowych mężczyzn stanowiących grupę kontrolną (7 490 osób). Spośród wszystkich pacjentów do badania zaklasyfikowano jedynie 97 osób pracujących wcześniej w narażeniu na tworzywa sztuczne; u 26 z nich wystąpiły nowotwory jąder (OR = 0,7%; 95% CI). Największą liczbę przypadków zachorowań odnotowano w grupie najkrócej narażanej na tworzywa sztuczne (<1 rok; OR = 0,9%; 95% CI) w porównaniu do narażenia przez $1 \div 2$ lata (OR = 1,3%; 95% CI) oraz narażenia dłuższego niż 2 lata (OR = 0,4%; 95% CI). Wyniki tego badania nie wykazały zwiększonego ryzyka zachorowania na raka jąder po narażeniu na PVC.

Zależność między szpiczakiem mnogim a narażeniem na ftalany (i inne czynniki zawodowe) oceniano w populacyjnym badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym wśród duńskich mężczyzn (Heineman i in. 1992). Narażenie na ftalany wiązało się z nieistotnym podwyższeniem ilorazu szans szpiczaka mnogiego, z wyższym oszacowaniem ryzyka dla prawdopodobnego narażenia (OR = 2,0; 95% CI; 11 przypadków w porównaniu do 21 w kontroli) niż dla możliwego narażenia (OR

= 1,3; 95% CI; 34 przypadki w porównaniu do 94 w kontroli). Narażenie na chlorek winylu wiązało się również ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia szpiczaka mnogiego, a oszacowane ryzyko zwiększało się wraz z wydłużaniem czasu narażenia. Dodatkowo autorzy badania przeprowadzili analizę warstwową, aby oddzielić skutki narażenia na ftalany od narażenia na chlorek winylu. Zwiększone ryzyko obserwowano dla narażenia na ftalany, ale nigdy na chlorek winylu (OR przez 5 lub więcej lat, 2,0; 95% CI; 1 przypadek); narażenia na chlorek winylu, ale nigdy na ftalany (OR przez 5 lub więcej lat, 2,6; 95% CI; 2 przypadki) oraz dla narażenia na oba związki (OR = 5,2; 95% CI; 4 przypadki).

López-Carrillo i in. (2010) przeprowadzili badanie kliniczno-kontrolne w północnym Meksyku, aby oszacować związek między stężeniem 9 metabolitów ftalanów (w tym 4 metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu): MEHP, MEHHP, ME-OHP i MECPP) w moczu a rakiem piersi kobiet z populacji generalnej nienarażonej zawodowo na ten związek. W latach 2007-2008 zebrano dane socjodemograficzne i reprodukcyjne oraz próbki moczu przed rozpoczęciem leczenia od 233 kobiet z rakiem piersi i 221 kobiet z grupy kontrolnej dobranej pod względem wieku. Nie badano danych dotyczących osobistych nawyków związanych z narażeniem na ftalany. Metabolity ftalanów wykryto u co najmniej 82% kobiet. Wyniki badania nie wykazały związku ani pomiędzy sumą metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu), ani pomiędzy stężeniami konkretnych metabolitów związku a rakiem piersi. Wyjątek stanowił 1 z metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) MECPP, dla którego wykazano istotne statystycznie zwiększone ryzyko z trendem dawka-odpowiedź ($p = 0,047$). Do najważniejszych ograniczeń badania López-Carrillo i in. (2010) zaliczono brak spójności w efekcie działania 4 mierzonych metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) oraz brak zależności dawka-odpowiedź dla wszystkich metabolitów. Ponadto nie było jasne, który metabolit był najlepszym biomarkerem narażenia na ftalan bis(2-etyloheksylu).

Podsumowując, w większości badań opisujących narażenie zawodowe pracowników na ftalan bis(2-etyloheksylu) uwzględniono ich narażenie na tworzywa sztuczne podczas produkcji i/lub przetwarzania PVC. W przedstawionych powyżej badaniach epidemiologicznych i kliniczno-kontrolnych najczęściej nie uwzględniono

bezpośredniego narażenia na ftalan bis(2-etyloheksylu), jedynie w niektórych wskazano ten związek jako główny plastyfikator. Wyniki większości badań wykazały pojedyncze przypadki nowotworów o różnej lokalizacji (trzustka, pęcherz moczowy, płuca, piersi), jednak często nie były one istotne statystycznie lub badania te nie uwzględniały również innych czynników etiologicznych.

W podsumowaniu całej bazy danych dotyczących działania rakotwórczego ftalanu bis(2-etyloheksylu) na ludzi w ocenie IARC dowody takiego działania są ograniczone (*limited evidence*), (IARC 2012). Nie ma dowodów by sam ftalan bis(2-etyloheksylu) wykazywał działanie rakotwórcze w narażeniu zawodowym ludzi.

Badania epidemiologiczne – wpływ na płodność i rozrodczość – męski układ rozrodczy

Liczne badania przekrojowe mężczyzn dokumentują zależność pomiędzy obniżeniem stężenia całkowitego i/lub wolnego testosteronu a zwiększeniem stężenia tylko 1 z metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) – MEHP w moczu (Chang i in. 2015; Joensen i in. 2012; Jurewicz i in. 2013; Meeker i in. 2009a; Mendiola i in. 2012; Pan i in. 2006; Wang i in. 2016). Związek ten obserwowano w badaniach mężczyzn z populacji generalnej (Joensen i in. 2012), rekrutowanych wśród par nieplodnych (Jurewicz i in. 2013; Meeker i in. 2009a; Wang i in. 2016) oraz wśród pracowników produkcji PVC z wysokim poziomem narażenia (stężenie MEHP w moczu: $210 \div 1884 \mu\text{g/g}$ kreatyniny), (Pan i in. 2006). Nie wykazano natomiast korelacji pomiędzy stężeniem testosteronu a stężeniami pozostałych metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu). Należy zwrócić uwagę, że jeśli chodzi o badania, w których nie odnotowano związku pomiędzy narażeniem na ftalan bis(2-etyloheksylu) a poziomem testosteronu w surowicy (Axelsson i in. 2015; Fong i in. 2015; Jönsson i in. 2005; Meeker, Ferguson 2014; Mendiola i in. 2011; Pan i in. 2015), to w 2 z nich (Fong i in. 2015; Jönsson i in. 2005) nie uwzględniono czasu pobrania próbki krwi w analizie statystycznej.

W szeregu badań przekrojowych oceniano również korelacje pomiędzy poziomami metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) w moczu a parametrami jakości nasienia, tj. stężenie, liczba, ruchliwość i morfologia plemników. Wyniki większości badań oceniających morfologię plemników sugerowały

potencjalne niewielkie zależności pomiędzy wielkością narażenia na ftalan bis(2-etyloheksylu) a zwiększonym prawdopodobieństwem osiągnięcia wyniku poniżej wartości referencyjnej Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) dla prawidłowej morfologii (Han i in. 2014; Herr i in. 2009; Wirth i in. 2008) lub zmniejszenia liczby normalnych plemników (Axelsson i in. 2015; Bloom i in. 2015; Huang i in. 2014).

W większości badań oceniających liczbę i/lub stężenie plemników wykazano zmniejszenie tych parametrów wraz ze zwiększeniem stężenia metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) w moczu (Axelsson i in. 2015; Bloom i in. 2015; Han i in. 2014; Hauser i in. 2006; Herr i in. 2009; Huang i in. 2014; Jurewicz i in. 2013; Pan i in. 2015; Wirth i in. 2008). Również w 5 na 7 badań klasyfikujących odsetek ruchliwych plemników jako zmienną ciągłą wskazano na ujemne korelacje ze stężeniem metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) (Axelsson i in. 2015; Bloom i in. 2015; Huang i in. 2014; Jurewicz i in. 2013; Pan i in. 2015). Odmienne wyniki (zmniejszone prawdopodobieństwo wystąpienia plemników o niskiej ruchliwości) opisano dla większości badań przyjmujących skalę dychotomiczną oceny ruchliwości plemników (powyżej i poniżej wartości referencyjnych WHO).

W literaturze opisane jest 1 prospektywne badanie kohortowe 439 par wykazujące, że narażenie na ftalan bis(2-etyloheksylu) (mierzone ilością jego metabolitów w moczu) u mężczyzn nie było związane z wydłużeniem czasu do zajścia w ciążę przez ich partnerki. Ilorazy szans skorygowane o płodność nie różniły się od 1,0 ($p > 0,05$) dla następujących metabolitów w moczu: MECPP (OR = 0,89; 95% CI: zakres 0,77 ÷ 1,03), MEHHP (OR = 0,93; 95% CI: 0,82 ÷ 1,07), MEOHP (OR = 0,91; 95% CI: 0,79 ÷ 1,05) lub MEHP (OR = 0,98; 95% CI: 0,87 ÷ 1,10), (Buck Louis i in. 2014).

Badania epidemiologiczne – wpływ na płodność i rozrodczość – żeński układ rozrodczy

Większość z dostępnych badań epidemiologicznych (Barrett i in. 2014; Buck Louis i in. 2013; Grindler i in. 2015; Huang i in. 2014; Huang i in. 2010; Itoh i in. 2009; Kim i in. 2015; Pollack i in. 2015; Sun i in. 2016; Sun i in. 2015; Upson i in. 2013; Vélez i in. 2015; Weuve i in. 2010) opisuje zależności pomiędzy narażeniem na ftalan bis(2-etyloheksylu) ocenianym poziomem metabolitów związku w moczu a danym czynnikiem klasyfikującym

do badania, np. ciąża, endometrioza, mięśniaki, wczesna menopauza, itp. Ograniczenia te zmniejszają znacznie użyteczność tych badań do oceny potencjalnego związku przyczynowo-skutkowego.

Cztery badania przekrojowe oceniające, czy narażenie na ftalan bis(2-etyloheksylu) wpływa na stężenie hormonów płciowych u kobiet przedstawiają ograniczone i niespójne wyniki (Johns i in. 2015; Meeker, Ferguson 2014; Sathyanarayana i in. 2014; 2017). Badanie z udziałem 591 kobiet w ciąży wykazało zwiększenie stężenia estronu i estradiolu w surowicy przy zwiększonych poziomach MEHP i MEOHP w moczu; nie obserwowano jednak żadnego związku z sumą metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) (Sathyanarayana i in. 2017). Dwa dodatkowe badania przekrojowe kobiet w ciąży ($n \leq 180$) nie wykazały zależności pomiędzy stężeniem estradiolu w surowicy a metabolitami ftalanu bis(2-etyloheksylu) w moczu (Johns i in. 2015; Sathyanarayana i in. 2014). Ponadto Johns i in. (2015) nie obserwowali związku między narażeniem na ftalan bis(2-etyloheksylu) a poziomem globuliny wiążącej hormony płciowe w surowicy (SBHG) lub progesteronu. Zmniejszony poziom testosteronu (jedynie frakcji wolnej) u kobiet w ciąży był związany z większymi stężeniami MECPP w moczu, ale nie z innymi metabolitami ftalanu bis(2-etyloheksylu) (Sathyanarayana i in. 2017). Sathyanarayana i in. (2014) odnotowali zależność między zmniejszonym stężeniem całkowitego i wolnego testosteronu w surowicy a większymi stężeniami metabolitów w moczu u kobiet rodzących niemowlęta płci żeńskiej. Związku takiego nie odnotowano dla dzieci płci męskiej. W badaniu przekrojowym kobiet w wieku 20 ÷ 80 lat, które uczestniczyły w badaniu NHANES w latach 2011-2012, poziomy metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) w moczu były często związane z mniejszym stężeniem całkowitego testosteronu w surowicy, nie obserwowano jednak żadnego związku dla poszczególnych metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) w zależności od grupy wiekowej (Meeker, Ferguson 2014).

Cztery badania epidemiologiczne opisujące wpływ ftalanu bis(2-etyloheksylu) na wynik ciąży (poród przedwczesny klasyfikowany przed 37. tygodniem ciąży) oceniały zależność pomiędzy prawdopodobieństwem wystąpienia przedwczesnego porodu a stężeniami metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) w moczu z wykorzystaniem badań kontrolnych ($n = 130$ przypadki badane

i $n = 352$ kontrola), (Ferguson i in. 2014a; 2014b) oraz kliniczno-kontrolnych ($n = 30$ przypadki badane i $n = 30$ kontrola), (Meeker i in. 2009b). W 2 badaniach kohortowych (Adibi i in. 2009; Shoaff i in. 2016; odpowiednio $n = 238$ i $n = 368$) nie obserwowano związku pomiędzy narażeniem na ftalan bis(2-etyloheksylu) a częstością występowania przedwczesnego porodu. Podobne wnioski: brak zależności od poziomu metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) w moczu odnotowano w badaniach dotyczących oceny tygodnia ciąży jako zmiennej ciągłej. Spośród 6 badań w 2 (Adibi i in. 2009; Wolff i in. 2008) wykazano zależność pomiędzy późniejszym tygodniem ciąży a zwiększonym poziomem metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) w moczu, podczas gdy w innym badaniu obserwowano odwrotną korelację: wcześniejszy tydzień ciąży i zwiększenie poziomu metabolitów (Whyatt i in. 2009). Niespójności między badaniami mogą wynikać z różnych czasów pobierania próbek moczu, ważności oceny wyniku lub kryteriów zaklasyfikowania bądź pominięcia istotnych zmiennych towarzyszących. Co ważne, czas pobierania próbek moczu mógł mieć znaczący wpływ na wykrycie potencjalnych korelacji. Yaghjyan i in. (2016) dokonali przeglądu 15 badań, w których zaleca się pobieranie próbek w każdym trymestrze ciąży, ale także dodatkowo standaryzację zarówno etapu pobierania próbek do określonej pory dnia, jak i uwzględnienie ciężaru właściwego moczu (a nie stężenie kreatyniny) w celu zmniejszenia zmienności między- i wewnątrzosobniczej (Yaghjyan i in. 2016). Tylko w 1 badaniu (Ferguson i in. 2014b) odróżniono spontaniczne przedwczesne porody (poród samoistny lub pęknięcie błony płodowej) od porodów przedwczesnych o innych przyczynach, tj. opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego, stan przedrzucawkowy lub inne zaburzenia. Ferguson i in. (2014b) obserwowali związek pomiędzy częstością występowania spontanicznych porodów przedwczesnych a stężeniem sumy metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) w moczu. Związek ten wykazywał zależny od stopnia narażenia trend dla 3 z 4 metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) (MEHP, MEOHP i MECPP). Ferguson i in. (2012) wykazali również, że zwiększone ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego może być związane z działaniami prozapalnymi ftalanu bis(2-etyloheksylu), co oceniono na podstawie dodatnich korelacji pomiędzy wielkością narażenia

na ftalan a ogólnoustrojowymi markerami stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego. Dodatkowe badania w kohorcie urodzeniowej wykazały także związek pomiędzy poziomami metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) w moczu matek a poziomami markera stresu oksydacyjnego: 8-izoprostanu w moczu (Ferguson i in. 2015). Podobną zależność przy użyciu złożonych modeli regresji Ferguson i in. (2017) wykazali pomiędzy metabolitami ftalanu bis(2-etyloheksylu) w moczu a prawdopodobieństwem wystąpienia spontanicznego porodu przedwczesnego, który był zależny od poziomu 8-izoprostanu w moczu matki.

Podsumowując wpływ ftalanu bis(2-etyloheksylu) na płodność mężczyzn i kobiet, można wnioskować, że większość przedstawionych danych jest niespójna i nie umożliwia wyciągnięcia jednoznacznych wniosków. W większości badań oceniających parametry jakości nasienia, jak również liczbę plemników u mężczyzn wykazano zależność od narażenia na ftalan bis(2-etyloheksylu), jednak kolejne badania nie udowodniły podobnych korelacji pomiędzy narażeniem na ftalan bis(2-etyloheksylu) a wydłużeniem czasu zajścia w ciążę. W badaniach kobiet oceniających stężenia hormonów płciowych (estradiolu, estronu i progesteronu) również nie uzyskano jednoznacznych zależności związanych z wielkością narażenia na ftalan bis(2-etyloheksylu) (ocenianym najczęściej z wykorzystaniem monitoringu biologicznego). Podobne nieścisłości wykazano dla badań kobiet w ciąży; kierunek zmian w poziomach testosteronu i występowanie przedwczesnego porodu nie były spójne w tych badaniach i nie zawsze zależały od wielkości narażenia na ftalan bis(2-etyloheksylu).

Badania epidemiologiczne – działanie embriotoksyczne i teratogenne

Najczęściej stosowanymi miarami ocenianymi w badaniach epidemiologicznych były długość i masa urodzeniowa oraz obwód głowy. Tylko w 2 z 7 wybranych badań, w których oceniano te miary, obserwowano związek z metabolitami ftalanu bis(2-etyloheksylu) w moczu matki lub noworodka (Sathyanarayana i in. 2016a; Zhao i in. 2014).

Zhao i in. (2014) przeprowadzili w Chinach badanie kliniczno-kontrolne, w którym opisali zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia hipotrofii wewnątrzmacicznej (IUGR) w zależności od stężenia metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) w moczu matek (42 niemowląt z IUGR

i 84 kontrolnych). Związek między mniejszą masą urodzeniową a większym poziomem metabolitów drugorzędowych ftalanu bis(2-etyloheksylu): MEHHP i MEOHP w moczu odnotowano zwłaszcza wśród niemowląt płci męskiej. Z kolei *Sathyanarayana* i in. (2016b) obserwowali zwiększenie masy urodzeniowej niemowląt tylko płci żeńskiej wraz ze zwiększeniem poziomu metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) w moczu matki. Niemniej jednak w wielu innych badaniach nie obserwowano związku między narażeniem na ftalan bis(2-etyloheksylu) a miarami urodzenia (*Casas* i in. 2016; *Kim* i in. 2016; *Shoaff* i in. 2016; *Su* i in. 2014; *Wolff* i in. 2008).

Badania epidemiologiczne – wpływ na rozwój dzieci

Badania epidemiologiczne oceniające wpływ prenatalnego narażenia na ftalan bis(2-etyloheksylu) oraz parametry klasyfikujące otyłość u dzieci nie wykazały spójnych wyników. Nie udowodniono zależności między stężeniem metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) u matki a BMI, obwodem talii i odsetkiem masy tkanki tłuszczowej. Jedyną korelację obserwowano pomiędzy większym narażeniem na ftalan bis(2-etyloheksylu) a mniejszym BMI, obwodem talii i odsetkiem masy tkanki tłuszczowej (*Agay-Shay* i in. 2015; *Buckley* i in. 2016a; 2016b; *Maresca* i in. 2016; *Valvi* i in. 2015). W przeciwieństwie do autorów innych badań *Harley* i in. (2017) opisali zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia nadwagi lub otyłości u dzieci w wieku 12 lat, jeśli poziom metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) w moczu matki był zwiększony dwukrotnie. Autorzy pracy podkreślają, że analiza wrażliwości wykazała wpływ BMI matki na te wyniki. Dodatnią zależność odnotowano również między Z-score obwodu talii dzieci w wieku 5 lat (ale nie w wieku 7 ÷ 12 lat) a poziomami ftalanu bis(2-etyloheksylu) w moczu matki (*Harley* i in. 2017). Nie obserwowano takiego związku między wskaźnikiem BMI Z-score dzieci w wieku 5 ÷ 12 lat lub odsetkiem masy tkanki tłuszczowej dzieci w wieku 9 ÷ 12 lat a poziomami ftalanu bis(2-etyloheksylu) w moczu matki. *Kim* i in. (2016) również odnotowali zwiększone prawdopodobieństwo osiągnięcia większej masy urodzeniowej przy większych poziomach MEHHP i MEOHP w moczu noworodka. Ważnym ograniczeniem badania jest fakt, że masę urodzeniową i długość ciała w wieku 3 miesięcy uzyskano na podstawie

wywiadu telefonicznego z matkami a nie w badaniu klinicznym.

Podsumowując, ocena piśmiennictwa dotyczącego działania embriotoksycznego, teratogennego oraz wpływu na rozwój dzieci ftalanu bis(2-etyloheksylu) u ludzi dowodzi, że są wyniki badań wykazujące zależność pomiędzy metabolitami ftalanu bis(2-etyloheksylu) w moczu matek a długością i masą urodzeniową dzieci oraz otyłością u dzieci. Jednak pozostałe dane nie wskazują na istnienie takich zależności.

Badania epidemiologiczne – rozwój układu rozrodczego mężczyzn

W badaniach wpływu ftalanu bis(2-etyloheksylu) na rozwój męskiego układu rozrodczego u ludzi oceniano związek tej substancji z wnętrostwem, spodziectwem, wodniakiem jąder i dystansem anogenitalnym u niemowląt i dzieci. *Swan* (2008) w badaniu prospektywnym 106 niemowląt płci męskiej w Stanach Zjednoczonych opisała związek między zmniejszonym prawdopodobieństwem fizjologicznego zstąpienia jąder w wieku 1 roku a poziomem MEHP w moczu matki (pobranym w ok. 29. tygodniu ciąży). Natomiast *Chevrier* i in. (2012) w badaniu kliniczno-kontrolnym w 2 dużych kohortach urodzeniowych we Francji nie obserwowali wzrostu ryzyka spodziectwa ani wnętrostwa po urodzeniu, które wiązałyby się ze stężeniami metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) w moczu matki. *Sathyanarayana* i in. (2016a) również nie stwierdzili u niemowląt płci męskiej z dużej kohorty urodzeniowej (z 4 ośrodków medycznych) zwiększonego ryzyka spodziectwa i wnętrostwa związanego z poziomem metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) w moczu matki w pierwszym trymestrze. W innych badaniach odnotowano zwiększone stężenia ftalanu bis(2-etyloheksylu) w moczu matki, które wiązały się ze zwiększonym ryzykiem wodniaka lub wszystkich anomalii męskich narządów płciowych łącznie. Na podstawie systematycznego przeglądu dostępnych danych epidemiologicznych amerykańska Narodowa Akademia Nauki (National Academy of Sciences, NAS, 2017) stwierdziła, że dane do oceny potencjalnego związku między narażeniem płodu na ftalan bis(2-etyloheksylu) a spodziectwem u ludzi są niewystarczające.

W 11 kolejnych badaniach epidemiologicznych (w 7 różnych kohortach urodzeniowych) oceniano

związek między zmniejszonym dystansem anogenitalnym u niemowląt płci męskiej a prenatalnym narażeniem na ftalan bis(2-etyloheksylu) ocenianym badaniami moczu matek. Dystans anogenitalny mierzono u niemowląt w różnym wieku – od urodzenia do 2 lat. Związek pomiędzy zmniejszonymi poziomami metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) w moczu matki a dystansem anogenitalnym odnotowano w 4 kohortach urodzeniowych (Barrett i in. 2016; Martino-Andrade i in. 2016; Suzuki i in. 2012; Swan 2008; Swan i in. 2015; Wenzel i in. 2018). Ponadto w pozostałych 3 kohortach (Bornehag i in. 2015; Bustamante-Montes i in. 2013; Jensen i in. 2016) również sugerowano ujemny związek między dystansem anogenitalnym u niemowląt płci męskiej a narażeniem na ftalan bis(2-etyloheksylu) w okresie prenatalnym. Skutek ten był spójny w badaniach kohortowych w Stanach Zjednoczonych, Skandynawii, Meksyku i Japonii oraz w różnych grupach wiekowych – od urodzenia do 20. miesiąca życia.

W metaanalizie 5 badań epidemiologicznych (Bornehag i in. 2015; Bustamante-Montes i in. 2013; Jensen i in. 2016; Swan 2008; Swan i in. 2015) odnotowano około 4-procentowe zmniejszenie długości anogenitalnej w zależności od zwiększenia logarytmu stężenia metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) w moczu matek (NAS 2017). Na podstawie tej metaanalizy i systematycznego przeglądu dostępnych danych epidemiologicznych NAS (2017) stwierdziła, że istnieją ograniczone dowody na to, że narażenie płodu na ftalan bis(2-etyloheksylu) wiązało się ze zmniejszeniem długości anogenitalnej u ludzi.

W badaniach oceniających wpływ narażenia na ftalan bis(2-etyloheksylu) na wymiary prącia niemowląt (Bustamante-Montes i in. 2013; Jensen i in. 2016; Martino-Andrade i in. 2016; Swan 2008) otrzymano niespójne wyniki. Związek ($\beta = -0,782$; $p = 0,005$) między zmniejszoną szerokością prącia a logarytmem stężenia MEHP w ciąży (ale nie innymi metabolitami) obserwowano u jednorocznych chłopców ($n = 106$) w Stanach Zjednoczonych (Swan 2008). Podobnego związku nie obserwowano między szerokością prącia a stężeniami metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) u noworodków ($n = 73$) w Meksyku (Bustamante-Montes i in. 2013) ani u niemowląt ($n = 273$) w wieku 3 miesięcy (Jensen i in. 2016). Bustamante-Montes i in. (2013) sugerują związek między zmniejszoną długością prącia u nowo narodzonych

chłopców a poziomami MEHP u matki ($\beta = -0,2604$; $p = 0,05$). Z przeglądu literatury wynika, że nie ma większej liczby badań, które mogłyby potwierdzić tę zależność.

W 2 kolejnych badaniach (Ferguson i in. 2014c; Su i in. 2015) określano zależność między czasem dojrzewania u chłopców a narażeniem matki na ftalan bis(2-etyloheksylu). Tu również uzyskano niespójne wyniki. U 115 chłopców w wieku 8 ÷ 14 lat Ferguson i in. (2014c) obserwowali zmniejszenie ilorazu szans (OR = 0,12; 95% CI) obecności włosów łonowych wraz ze zwiększeniem zakresu międzykwartyłowego stężenia MEHHP w okresie prenatalnym. Nie odnotowano zależności pomiędzy rozwojem narządów płciowych a poziomami prenatalnego narażenia na ftalan bis(2-etyloheksylu). Również objętość jąder nie była związana z wielkością narażenia na ftalan bis(2-etyloheksylu) zarówno w badaniach Ferguson i in. (2014c), jak i w badaniu Su i in. (2015), (122 chłopców w wieku 8 i 11 lat).

W badaniu przekrojowym z wykorzystaniem danych NHANES (2011-2012) Meeker i Ferguson (2014) obserwowali zmniejszone stężenie testosteronu w surowicy związane ze zwiększonym stężeniem metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) w moczu w grupie 134 chłopców w wieku 6 ÷ 12 lat (zmiana procentowa -29,3; 95% CI -46,8; -6,10 dla Σ ftalanu bis(2-etyloheksylu)). W dostępnych wynikach badań nie znaleziono innych danych dotyczących zależności pomiędzy stężeniem testosteronu w surowicy u chłopców przed okresem dojrzewania a wielkością narażenia na ftalan bis(2-etyloheksylu).

Podsumowując, w niektórych badaniach udowodniono wpływ ftalanu bis(2-etyloheksylu) na rozwój męskiego układu rozrodczego, co oceniano częstością występowania wnetrostwa, spodziectwa i wodniaka jąder oraz dystansem anogenitalnym u niemowląt i dzieci. Jednak inne badania nie potwierdzały tych zależności albo wykazywały odwrotny trend. Badania epidemiologiczne sugerują potencjalny związek między narażeniem na ftalan bis(2-etyloheksylu) a obniżonym poziomem testosteronu w surowicy i zmniejszoną jakością nasienia u dorosłych mężczyzn. Dostępne badania dotyczące wpływu na płodność ludzi są jednak ograniczone i nie wskazują bezpośredniego związku między narażeniem na ftalan bis(2-etyloheksylu) a bezpłodnością.

Badania epidemiologiczne – rozwój reprodukcyjny kobiet

Długość anogenitalna u noworodków płci żeńskiej została oceniona w 2 kohortach ciążowych (Adibi i in. 2015; Barrett i in. 2016; Swan i in. 2015; Wenzel i in. 2018). W obu kohortach nie obserwowano wyraźnych związków między stężeniami metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) w moczu matki a odległością anoklitoralną lub anofourchetową niemowlęcia. Dwa badania oceniające czas dojrzewania oraz wykorzystujące pomiar metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) w moczu dały niejednoznaczne wyniki (Watkins i in. 2014; Wolff i in. 2014). W meksykańskiej kohorcie urodzeniowej ocena rozwoju pokwitania u 129 dziewcząt w wieku 8 ÷ 13 lat wykazała związek pomiędzy wczesnym dojrzewaniem a poziomem MEHP u matki w trzecim trymestrze ciąży (Watkins i in. 2014). Iloraz szans (OR) dla rozwoju włosów łonowych związanych ze wzrostem IQR ln-MEHP w moczu matki wynosił OR = 5,30 (95% CI: 1,13; 24,95 po dostosowaniu do wieku, BMI Z-score i ciężaru właściwego). Natomiast w badaniu, w którym oceniano poziom metabolitów w moczu u dzieci i podczas okresu dojrzewania w ciągu 7 lat obserwacji, zaobserwowano związek między opóźnieniem okresu dojrzewania a narażeniem na ftalan bis(2-etyloheksylu) (Wolff i in. 2014). W tej kohorcie stężenie metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) w moczu 1 239 dziewcząt z Nowego Jorku, Ohio i Kalifornii (w wieku 6 ÷ 8 lat) wiązało się z obniżonym wskaźnikiem zagrożenia (HR dla wieku przy pierwszym rozwoju włosów łonowych (HR = 0,79; 95% CI: 0,64; 0,98), zwłaszcza wśród dziewcząt o prawidłowej masie ciała (HR = 0,70; 95% CI: 0,53; 0,93). Nie obserwowano zależności między poziomem metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) a czasem wystąpienia pierwszej miesiączki (Watkins i in. 2014) ani rozwojem piersi (Watkins i in. 2014; Wolff i in. 2014). Przebadanie pojedynczej próbki moczu do oszacowania narażenia stanowi istotne ograniczenie w tych badaniach.

Podsumowując, wyniki badań wpływu ftalanu bis(2-etyloheksylu) na rozwój żeńskiego układu rozrodczego nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków, ponieważ choć w niektórych badaniach wykazano zależność pomiędzy poziomami metabolitów w moczu matek a dystansem anogenitalnym u potomstwa płci żeńskiej lub też opóźnieniem okresu dojrzewania, to są również dostępne prace niepotwierdzające podobnego wpływu.

Badania epidemiologiczne – rozwój neurologiczny

W wielu badaniach epidemiologicznych oceniano różne skutki świadczące o rozwoju układu nerwowego, tj. stan neurologiczny niemowlęcia; rozwój poznawczy, umysłowy i psychomotoryczny; zachowanie i rozwój emocjonalny; rozwój społeczny i różne formy autyzmu oraz zachowania związane z płcią. Wszystkie przedstawione dane pochodziły z badań kohortowych urodzeń, w których oceniano narażenie na podstawie próbek moczu matki.

W badaniu przeprowadzonym na oddziale intensywnej opieki neonatologicznej podczas oceny stanu neurologicznego niemowlęcia Yolton i in. (2011) obserwowali związek między zwiększoną częstością nieoptymalnych odruchów u niemowląt płci męskiej ($n = 158$ chłopców) a sumą metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) w próbkach moczu matki pobranych w 26 ± 4 tygodniu ciąży ($\beta = 0,216$; SE = 0,090; $p = 0,02$). Podobnego związku nie obserwowano między zachowaniem niemowląt płci żeńskiej ($n = 174$ dziewczynek) a metabolitami ftalanu bis(2-etyloheksylu) w próbkach moczu matki pobranych w 26. tygodniu ciąży, jak również pomiędzy metabolitami ftalanu bis(2-etyloheksylu) w moczu matek pobranych w 16. tygodniu ciąży a wynikami obu płci. Żadne inne oceniane skutki nie zmieniły się ani u chłopców, ani u dziewcząt.

Baza danych obejmująca badania epidemiologiczne dotyczące rozwoju poznawczego, umysłowego i psychomotorycznego zawiera opis 8 badań kohort urodzeniowych (110 ÷ 460 dzieci), w których zastosowano standardowe narzędzia do oceny rozwoju: u dzieci do 3. roku życia – Bayley Score for Infant Development (BSID), a u starszych dzieci – Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC). W większości badań testy przeprowadzano jednorazowo, chociaż Téllez-Rojo i in. (2013) oraz Huang i in. (2015) wykonali analizy wykorzystujące wyniki powtarzanych testów u tych samych dzieci. We wnioskach z 2 badań zasugerowano związek między ujemnymi wynikami w zakresie wskaźnika rozwoju umysłowego w wieku 6 miesięcy (Kim i in. 2011) i 2 ÷ 3 lat (Téllez-Rojo i in. 2013) a prenatalnym narażeniem na ftalan bis(2-etyloheksylu). Wyniki badań charakteryzowały się niekiedy odmiennym wnioskowaniem dotyczącym zależności między narażeniem prenatalnym na ftalan bis(2-etyloheksylu) a płcią. Kim Y. i in. (2011) podają związek narażenia z rozwojem

niemowląt płci męskiej, podczas gdy *Télez-Rojo* i in. (2013) obserwowali taką zależność tylko u niemowląt płci żeńskiej. W 2 badaniach (*Kim* i in. 2011; *Polańska* i in. 2014) wykazano związek między prenatalnym narażeniem na ftalan bis(2-etyloheksylu) a rozwojem psychomotorycznym małych dzieci (odpowiednio 6 miesięcy i 2 lata). W innych badaniach (*Doherty* i in. 2017; *Factor-Litvak* i in. 2014; *Gascon* i in. 2015; *Huang* i in. 2015; *Whyatt* i in. 2012) nie obserwowano związku pomiędzy rozwojem poznawczym, umysłowym lub psychomotorycznym a metabolitami ftalanu bis(2-etyloheksylu) w moczu matek. Jednak dostępne badania oceniające podobne skutki nie są w pełni porównywalne ze względu na różnice w metodach stosowanych do oceny rozwoju, różny wiek dzieci w momencie oceny, czas pobrania próbki moczu od matek, charakter i liczbę zmieniających towarzyszących uwzględnianych w analizach, a także różnice w badanych populacjach oraz metabolitach ftalanu bis(2-etyloheksylu) mierzonych w moczu.

Do oceny zachowań dzieci stosuje się Skalę Reagowania Społecznego (Social Responsiveness Scale, SRS) będącą zwalidowaną skalą zachowań autystycznych, w której wyższy wynik odzwierciedla upośledzenie społeczne związane ze spektrum autyzmu. W badaniu nowojorskim (*Miodovnik* i in. 2011) poziomy metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) w moczu matki mierzone między 25. a 40. tygodniem ciąży nie korelowały z wynikami SRS u dzieci w wieku 7 ÷ 9 lat ($n = 137$ dzieci). Wszystkie współczynniki regresji skorygowane o zmienne towarzyszące wykazywały słabe korelacje dodatnie (0,46 ÷ 0,83). W badaniu z Ohio (*Braun* i in. 2014) u dzieci w wieku 4 ÷ 5 lat współczynniki regresji między punktacją SRS a poziomami metabolitów w moczu matki korelowały

dotąd dla MEHP i MECPP, ale nie dla MEHHP. W żadnym z badań nie uwzględniono innych czynników ryzyka, tj. masy urodzeniowej, cukrzycy ciążowej, depresji, skali Apgar, kolejności urodzeń (*Jeddi* i in. 2016).

W 2 kolejnych badaniach kohortowych oceniano potencjalne związki między zabawą dzieci związaną z płcią a poziomami metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) w moczu matki. *Swan* i in. (2010) badali, czy prenatalne narażenie na ftalan bis(2-etyloheksylu) zmieniało naturę zachowań zabawowych dzieci. W grupie 145 dzieci (74 chłopców i 71 dziewcząt, średnia wieku 5 lat), które należały do wieloosrodkowej kohorty urodzeniowej w USA, prenatalne poziomy metabolitów w moczu matki były związane ze zmniejszoną aktywnością typową dla chłopców (zabawy). Natomiast w kohorcie urodzeniowej w USA nie obserwowano związku między poziomami metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) w moczu matki a wynikami opisującymi tożsamość płci i zabawami związanymi z płcią u 227 dzieci (101 chłopców i 126 dziewcząt w wieku 8 lat), (*Percy* i in. 2016). Z uwagi na stosowanie różnych wskaźników oceny oraz różny wiek badanych grup trudno porównać wyniki przedstawionych badań.

Podsumowując, badania epidemiologiczne oceniające wpływ ftalanu bis(2-etyloheksylu) na rozwój neurologiczny dzieci również dostarczają niespójnych i niekiedy wykluczających się wyników. W niektórych z nich wykazano ujemny wpływ ftalanu bis(2-etyloheksylu) na rozwój psychomotoryczny, poznawczy i umysłowy dzieci, podczas gdy inne dane opisują odmienne wyniki. Kolejne badania kohortowe wykazały wpływ ftalanu bis(2-etyloheksylu) na zmniejszoną aktywność zabawową typową dla chłopców.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i krótkoterminowa

Na podstawie wartości DL_{50} (przedstawionych w tab. 3.) można stwierdzić, że ftalan bis(2-etyloheksylu) (DEHP) nie jest klasyfikowany jako substancja toksyczna lub szkodliwa. Po dożyłkowym i dootrzewnowym podaniu związku szczurom i myszom wartości DL_{50} są rzędu 14 ÷

37 g/kg masy ciała. Ftalan bis(2-etyloheksylu) nie podlega także klasyfikacji jako związek toksyczny po naniesieniu na skórę (szczurów, myszy, królików i świnek morskich). Jedynie po dożylnym podaniu ftalanu bis(2-etyloheksylu) wartość DL_{50} wynosiła u szczurów 250 mg/kg mc., a u myszy – 1 060 mg/kg mc.

Tabela 3. Wartości median dawek letalnych ftalanu bis(2-etyloheksylu) dla zwierząt doświadczalnych (ATSDR 2019; ChemIDplus 2020; IARC 1982; 2012)**Table 3.** Median lethal dose values of bis(2-ethylhexyl) phthalate for experimental animals (ATSDR 2019; ChemIDplus 2020; IARC 1982; 2012)

Gatunek zwierząt	Droga podania			
	dożołądkowa DL ₅₀ , g/kg mc.	dootrzewnowa DL ₅₀	dermalna DL ₅₀ , g/kg mc.	dożylna DL ₅₀ , g/kg mc.
Szczur (Wistar)	30,6 ♂ (<i>Shaffer</i> i in. 1945) 26 (<i>Autian</i> 1973)	30,7 g/kg mc. ♂ (<i>Shaffer</i> i in. 1945) 50 ml/kg mc. (<i>Autian</i> 1973)	4	0,25 (ChemIDplus 2020)
Mysz	33,5 (<i>Krauskopf</i> 1973) 1,5 (ChemIDplus 2020)	14,19 g/kg mc. (<i>Calley</i> i in. 1966) 37,77 g/kg mc. ♂ (<i>Lawrence</i> i in. 1975)	4 (ChemIDplus 2020)	1,06 (ChemIDplus 2020)
Królik	33,9 ♂ (<i>Shaffer</i> i in. 1945)		24,75 ♂ (<i>Shaffer</i> i in. 1945)	
Świnka morska	26,3 (<i>Krauskopf</i> 1973)		10 (<i>Autian</i> 1973)	

Objaśnienia:

♂ – samiec.

♀ – samica.

Toksyczność ostra po podaniu dożołądkowym

Po jednorazowym podaniu szczurom (F344, samice) ftalanu bis(2-etyloheksylu) w dawce 150 mg/kg mc. obserwowano zwiększenie masy wątroby i przerost komórek wątrobowych. Po dawce 1 500 mg/kg mc. zmiany w wątrobie nasilały się (martwica hepatocytów lub zapalenie wątroby), (*Berman* i in. 1995). Ogólne objawy osłabienia zanotowano po dawce 5 000 mg/kg mc. (*Martinez-Arguelles* i in. 2013).

Toksyczność ostra po narażeniu inhalacyjnym

Po 60 min narażenia myszy (samice BALB/c, $n = 8$) na pary ftalanu bis(2-etyloheksylu) o stężeniu 303 mg/m³ (19 ppm) stwierdzono zmniejszenie objętości oddechowej i zwiększenie częstości oddechów (*Larsen* i in. 2007).

Toksyczność ostra po podaniu dożylnym

Ftalan bis(2-etyloheksylu) (jako roztwór w różnych środkach powierzchniowo czynnych Tween, DMSO i soli fizjologicznej) podawano dożylnie samcom szczurów Wistar w dawkach: 200, 250 lub 300 mg/kg mc., a wyniki porównywano z wynikami szczurów, które otrzymywały dożylnie samo medium. Odnotowano śmiertelność zależną od dawki, a padnięcia występowały zwykle w ciągu 90 min od wstrzyknięcia. Oznaki ostrej niewydolności oddechowej obserwowano u szczurów otrzymujących ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawce 250 ÷ 300 mg/kg mc. rozpuszczonego w medium zawierającym 10% Tween 80 lub 25% DMSO. Objawy te obejmowały pojawienie się wodnistej wydzieliny w jamie ustnej i nozdrzach, nieregularny i ciężki oddech (zwykle w ciągu 1 min), sinicę i letarg, po którym

często następowała śmierć. Nie odnotowano padnięć ani żadnych nieprawidłowości u zwierząt, którym wstrzykiwano jedynie równe objętości samego medium. Zwierzęta, które przeżyły, na ogół zaczęły wykazywać poprawę i następnego dnia nie odróżniały się od szczurów kontrolnych. Sekcja szczurów, które padły, ujawniła, że płuca były znacznie powiększone, ciemniejsze i często pokryte ciemnoczerwono-brązowymi obszarami wskazującymi na przekrwienie krwotoczne. Brak nieprawidłowości w płucach po dożylnym podaniu ftalanu bis(2-etyloheksylu) w postaci wodnej emulsji podanej samodzielnie lub nawet po 2 min od podania Tween 80 sugeruje, że specyficzna interakcja in vivo między ftalanem bis(2-etyloheksylu) a środkami powierzchniowo czynnymi Tween zależy od wcześniejszego wytworzenia się rozpuszczalnych w wodzie miceli związku (*Schulz* i in. 1975).

Toksyczność ostra po podaniu podskórnym

Calley i in. (1966) przeprowadzili badanie działania podskórnego emulsji różnych ftalanów o stężeniu 100 mg/ml, które zostały wstrzyknięte w objętości 0,2 ml śródskórnym na grzbietach królików. Odpowiedź zapalną w miejscu wstrzyknięcia mierzono przez podanie dożylnie 1 ml/kg mc. 1-procentowego błękitu trypanowego po 15 min przerwy. Najszybszą i najbardziej intensywną reakcję (wynacznienie błękitu trypanowego w miejscach wstrzyknięcia) autorzy obserwowali dla DEP, DMP oraz ftalanu bis(2-etyloheksylu), co wskazuje na wyraźną odpowiedź zapalną.

Toksyczność ostra po podaniu na skórę

Pojedyncze dawki ftalanu bis(2-etyloheksyłu) do 19 800 mg/kg mc. nakładano na skórę królika, stosując zmodyfikowaną procedurę testu mankiętów FDA. Podczas 14-dniowego okresu obserwacji nie stwierdzono podrażnienia skóry wywołanego przez ftalan bis(2-etyloheksyłu) (Shaffer i in. 1945).

Toksyczność ostra po podaniu dootrzewnowym

W badaniu działania pobudzającego i depresyjnego na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) po podaniu dootrzewnowym myszom emulsji różnych ftalanów (500 mg/kg mc.), a po 30 min również heksobarbitalu sodu (60 mg/kg mc.) wykazano dla ftalanu bis(2-etyloheksyłu) oraz ftalanu dikaprylu istotne skrócenie czasu snu indukowanego heksobarbitem w połączeniu z działaniem pobudzającym. Obserwowane skutki były związane także ze zdolnością tych ftalanów do obniżania ciśnienia krwi, szczególnie po zastosowaniu większych dawek (Calley i in. 1966).

Po powtarzanych dawkach ftalanu bis(2-etyloheksyłu) podawanych zwierzętom laboratoryjnym przez 7 ÷ 30 dni notowano m.in. niekorzystne działanie związku na wątrobę, nerki i płodność samców (tab. 4.).

Po dożołądkowym podawaniu szczurom ftalanu bis(2-etyloheksyłu) w dawkach 530 ÷ 4 000 mg/kg mc. przez 7 dni zanotowano uszkodzenie wątroby (zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, przerost hepatocytów), (Astill i in. 1986; Redy i in. 1976).

Wydłużenie czasu narażenia do 14 dni oraz zmniejszenie dawek do 150 ÷ 1 500 mg/kg mc. również powodowało zmiany w wątrobie – po dawce 1 500 mg/kg notowano nawet martwicę hepatocytów i zapalenie wątroby (Berman i in. 1995), (tab. 4.). Zwiększenie dawki do 2 000 mg/kg mc. (15 dni narażenia) spowodowało 50-procentową śmiertelność szczurów po 3 tygodniach (Parmar i in. 1987).

Hepatotoksyczność ftalanu bis(2-etyloheksyłu) notowano także po 21 dniach podawania związku szczurom w dawkach 75 ÷ 2 101 g/kg mc. (Astill i in. 1986; Barber i in. 1987; CMA 1984) oraz po 28 dniach narażenia na dawki 115 ÷ 2 496 mg/kg mc. (Exxon Chemical Americas 1990), (tab. 4.).

W doświadczeniach na szczurach i myszach obserwowano także niekorzystne działanie ftalanu bis(2-etyloheksyłu) na jądra i spermatogenezę (tab. 4.) Podawanie dożołądkowe samcom

szczurów ftalanu bis(2-etyloheksyłu) w małej dawce 10 mg/kg mc. (przez 7 ÷ 21 dni) spowodowało zwiększenie liczby komórek Leydiga (Guo i in. 2013; Li i in. 2012). Duże dawki (2 101 ÷ 5 000 mg/kg mc.) ftalanu bis(2-etyloheksyłu) podawane samcom szczurów przez 21 ÷ 28 dni powodowały jednak zmniejszenie masy jąder (a nawet atrofię jąder) i zmniejszenie płodności (Barber i in. 1987; CMA 1984; Dalgaard i in. 2000; Exxon Chemical Americas 1990).

Zaburzenia w układzie rozrodczym samców obserwowano także u myszy, którym ftalan bis(2-etyloheksyłu) podawano przez 14 ÷ 28 dni w dawkach 12,3 ÷ 2 888 mg/kg mc. (Kitaoka i in. 2013; Myers i in. 1992a), (tab. 3.). Już po najmniejszej dawce (12,3 mg/kg mc.) u myszy notowano wakuolizację komórek Sertoliego i złuszczenie komórek w kanalikach nasiennych (Kitaoka i in. 2013). Po dawce 2 576 mg/kg mc. obserwowano zmniejszenie masy jąder, a po dawce 2 888 mg/kg mc. – ich atrofię i zmniejszenie spermatogenezy (Myers i in. 1992a). W doświadczeniu, w którym myszy otrzymywały dożołądkowo przez 28 dni ftalan bis(2-etyloheksyłu) w dawce 1 209 mg/kg mc., zanotowano zmniejszenie poziomu hematokrytu i hemoglobiny, a po dawce 2 579 mg/kg mc. przerost wątroby. Zwiększenie dawek do 6 922 ÷ 7 899 mg/kg mc. powodowało także martwicę kanalików nerkowych, po dawce 7 899 mg/kg mc. stwierdzono również atrofię grasicy, drżenia, znaczne zmniejszenie masy ciała oraz 30-procentową śmiertelność (Myers i in. 1992a), (tab. 4.).

W doświadczeniach przeprowadzonych na królikach i świnkach morskich, którym ftalan bis(2-etyloheksyłu) podawano dożołądkowo w dawce 2 000 mg/kg mc., stwierdzono śmiertelność zależną od liczby podanych dawek (Parmar i in. 1988), (tab. 4.).

Po inhalacyjnym narażeniu szczurów na ftalan bis(2-etyloheksyłu) o stężeniu 1 004 mg/m³ (63 ppm) zanotowano przejściowe objawy ze strony układu oddechowego (Klimish i in. 1991; 1992), (tab. 4.).

Toksyczność podprzewlekła

Z przeglądu dostępnej literatury wynika, że większość dostępnych badań na temat wpływu ftalanu bis(2-etyloheksyłu) na zwierzęta laboratoryjne dotyczy głównie narażenia drogą pokarmową. Najczęściej badanymi skutkami końcowymi był

wpływ związku na rozwój układu rozrodczego, rozrodczość, masę ciała oraz funkcjonowanie wątroby. Dane skupiające się na ocenie funkcjonowania poszczególnych układów i/lub narządów są

charakterystyczne dla dorosłych zwierząt po okresie dojrzewania, co opisano dla oceny toksyczności podprzewlekłej ftalanu bis(2-etyloheksylu) w tabeli 5.

Tabela 4. Skutki działania ftalanu bis(2-etyloheksylu) na zwierzęta laboratoryjne po narażeniu na dawkę powtarzaną
Table 4. Results of bis(2-ethylhexyl) phthalate's effects on experimental animals following subacute exposure

Gatunek, płeć zwierząt	Warunki narażenia	Dawka, mg/kg mc./dzień/stężenie	Skutek	Piśmiennictwo
Szczury				
Szczury Fisher-344, ♀ (n = 4); ♂ (n = 4)	7 dni, narażenie z paszą	530	↓ lipidów w surowicy; ↑ bezwzględnej i względnej masy wątroby; ↑ aktywności enzymów wątrobowych	<i>Astill</i> i in. 1986
		1 100	przerost hepatocytów (♂)	
Szczury Long-Evans, ♂ (n = 6)	7 dni, droga dożołądkowa	10	↑ liczby komórek Leydiga	<i>Guo</i> i in. 2013
Szczury Fischer-344, ♂ (n = 4 ÷ 7)	7 dni, narażenie z paszą	500	↓ stężenia trójglicerydów w surowicy	<i>Redy</i> i in. 1976
		4 000	↓ stężenia cholesterolu w surowicy; ↑ względnej masy wątroby; ↑ markerów proliferacji peroksysomów w wątrobie	
Szczury Fisher-344, ♀ (n = 8)	14 dni, droga dożołądkowa	150	↑ masy wątroby i przerost komórek wątrobowych	<i>Berman</i> i in. 1995
		1 500	martwica hepatocytów lub zapalenie wątroby	
Szczury Long-Evans, ♂ (n = 6)	11 dni, droga dożołądkowa	10	↑ proliferacja komórek Leydiga	<i>Guo</i> i in. 2013
Szczury Long-Evans, ♂ (n = 8)	14 dni, droga dożołądkowa	10	↑ liczby komórek Leydiga	<i>Lii</i> in. 2012
Szczury Wistar, ♂ (n = 6)	15 dni, narażenie z paszą	2 000	50% śmiertelności po 3 tygodniach, a następnie 100% śmiertelności	<i>Parmari</i> i in. 1987
Szczury Long-Evans, ♂ (n = 8)	21 dni, droga dożołądkowa	10	↑ stężenia LH w surowicy; ↑ liczba i proliferacja prekursorów komórek Leydiga	<i>Lii</i> in. 2012
Szczury Fischer-344, ♀ (n = 5); ♂ (n = 5)	21 dni, narażenie z paszą	75	↓ lipidów w surowicy; ↑ masy wątroby; ↑ aktywności enzymów; przerost wątroby	<i>Astill</i> i in. 1986
		470	prolifracja peroksysomów	
		930	↑ bezwzględnej i względnej masy nerek	

cd. tab. 4

Gatunek, płeć zwierząt	Warunki narażenia	Dawka, mg/kg mc./dzień/stężenie	Skutek	Piśmiennictwo
Szczyry Fischer-344, ♀ (n = 5); ♂ (n = 5)	21 dni, narażenie z paszą (nie oceniano narządów rozdrocznych u samic)	105	↓ lipidów w surowicy; ↑ masy wątroby; proliferacja peroksyosomów	<i>Barber i in.</i> 1987; CMA 1984
		643	↓ bazofili cytoplazmatycznych	
		1 892	↑ eozynofili cytoplazmatycznych	
		2 101	↓ masy ciała (38 ÷ 44%); ↓ spożycia paszy; ↓ masy jąder; atrofia jąder	
Szczyry Wistar, ♂ (n = 8 ÷ 10)	28 dni, droga dożołądkowa	5 000	↓ płodności; ↓ masy jąder; ciężka atrofia kanalików nasiennych; rozproszona hyperplazja komórek Leydiga	<i>Delgaard i in.</i> 2000
		10 000	↓ masy ciała (9%); śmiertelność 2/8 (wychudzenie); ↓ masy ciała (32%)	
Szczyry Fischer-344, ♂ (n = 5 ÷ 10)	28 dni, narażenie z paszą	115 2 496	↑ eozynofilia cytoplazmatyczna hepatocytów; ↑ masy wątroby; ↑ proliferacja peroksyosomów ↓ masy jąder; obustronna atrofia jąder; ↓ masy ciała (35%); ↓ spożycia paszy (52%)	<i>Exxon Chemical Americas</i> 1990
Szczyry Wistar, ♂ (n = 6)	30 dni, droga dożołądkowa	10	zaburzenie metabolizmu glukozy	<i>Rajesh i in.</i> 2013
Szczyry Wistar, ♀ (n = 12); ♂ (n = 27)	28 dni, 5 dni/tydzień, 6 h/dzień, narażenie inhalacyjne przez nos	63 ppm (1 004 mg/m ³)	przejściowe ↑ masy płuc; proliferaacja komórek piankowych; zagęszczanie przegród pęcherzykowych	<i>Klimish i in.</i> 1991; 1992
Myszy				
Myszy C57BL/6, ♀ (n = 10)	14 dni, narażenie z paszą	12,3	wakuolizacja komórek Sertoliego	<i>Kitaoka i in.</i> 2013
		125	złuszczenie komórek rozdrocznych w kanalikach nasiennych	
Myszy A/J, ♂ (n = 10)	28 dni, narażenie z paszą	12,3	wakuolizacja komórek Sertoliego; złuszczenie komórek zarodkowych w kanalikach nasiennych	<i>Kitaoka i in.</i> 2013

cd. tab. 4

Gatunek, płeć zwierząt	Warunki narażenia	Dawka, mg/kg mc./dzień/stężenie	Skutek	Piśmiennictwo
Myszy B6C3E1, ♀ (n = 10); ♂ (n = 10)	28 dni, droga dożołądkowa	1 209	↓ hemoglobiny i hematokrytu (♂); lekka do umiarkowanej ogniskowa martwica koagulacyjna (♂)	Myers i in. 1992a
		2 579	↑ masa wątroby (♂); przerost wątroby (♂); ↓ masy jąder	
		2 888	atrofia jąder; ↓ spermatogenezy	
		6 922	↓ hemoglobiny i hematokrytu (♀); martwica kanalików nerkowych (♀); śmiertelność: 4/10 (♂); ↓ masy ciała (35%), (♂); ↓ spożycia paszy w 1 ÷ 2 tygodniu (18 ÷ 20%), (♂)	
		7 899	martwica kanalików nerkowych (♂); atrofia grasicy (♂); łukowate wygięcie grzbietu 4/10 (♂); śmiertelność: 3/10 (♀); ↓ masy ciała (39%), (♀); łukowate wygięcie grzbietu 10/10 (♀); drżenie 1/10 (♀)	
Myszy CD-1, ♀ (n = 8)	30 dni, droga dożołądkowa	200	procentowe ↑ dni w rui	Hannon i in. 2014
Króliki				
Królik, ♂ (n = 4 ÷ 5)	7 dni, droga dożołądkowa	2 000	śmiertelność 50%	Parmar i in. 1988
Królik, ♂ (n = ?)	15 dni, droga dożołądkowa	2 000	śmiertelność 100%	Parmar i in. 1988
Świnka morska				
Świnka morska, ♂ (n = 4 ÷ 5)	15 dni, droga dożołądkowa	2 000	śmiertelność 40%	Parmar i in. 1988

Objaśnienia:

n – liczba zwierząt w grupie.

♂ – samiec.

♀ – samica.

↑ – zwiększenie danego parametru.

↓ – zmniejszenie danego parametru.

Tabela 5. Toksyczność podprzewlekła ftalanu bis(2-etyloheksylu) u zwierząt laboratoryjnych**Table 5.** Subchronic toxicity of bis(2-ethylhexyl) phthalate in experimental animals

Gatunek, płeć zwierząt	Warunki narażenia	Dawka, mg/kg mc./dzień/stężenie	Skutek	Piśmiennictwo
Szczury				
Szczury Fischer-344; ♂ (n = 24)	60 dni, narażenie z paszą	69,2	↓ lipidów w surowicy	Agarwal i in. 1986
		284,1	↑ masy wątroby;	
		1156,4	↓ masy ciała (10 ÷ 15%) przy braku zmian w spożyciu paszy; atrofia jąder; ↓ masy narządów rozrodczych; ↓ liczby plemników; nieprawidłowe plemniki	
Szczury Long-Evans; ♂ (n = 4)	76 dni, 23.-98. dzień życia, droga dożołądkowa	300	opóźniona separacja napletka	Noriega i in. 2009
		900	↑ masy nerek	
Szczury Sprague-Dawley; ♀ (n = 10); ♂ (n = 10)	91 dni (13 tygodni), narażenie z paszą	37,6	wakuolizacja komórek Sertoliego	Poon i in. 1997
		375,2	↓ RBCs i hemoglobiny (♂); ↓ stężenia cholesterolu w surowicy; ↑ masy wątroby; ↑ masy nerek; łagodny przerost wątroby; proliferacja peroksyosomów; atrofia jąder; brak spermatogenezy	
Szczury Fisher-344; ♀ (n = 10); ♂ (n = 10)	91 dni (13 tygodni), narażenie z paszą	62,7	↑ masy wątroby (♂)	Myers i in. 1992b
		261,2	↑ azotu mocznika (♂)	
		850,1	↓ RBCs, hemoglobiny i hematokrytu (♂); ↑ płytek krwi (♂); ↑ masy nerek (♂); ↑ stężenia glukozy w surowicy (♂)	
		918,4	↓ masy ciała (7%) i przyrostu masy ciała (22%), (♀); ↑ azotu mocznika (♀); ↑ masy nerek (♀);	
		1724	↓ masy ciała (17%) i przyrostu masy ciała (38%), (♂); pigmentacja komórkowa (♂); ↓ masy jąder (♂); obustronna atrofia jąder (♂); ogniskowa mineralizacja jąder (♂)	
1857,6	aspermia w najądrzach (♂); ↓ masy ciała (20%) i przyrostu masy ciała (55%), (♀); ↓ spożycia paszy (8%) (♀); ↓ hemoglobiny, hematokrytu, segmentowanych neutrofilii; pigmentacja komórkowa (♀) ↓ masy macicy (♀)			
Szczury Wistar; ♂ (n = 5)	90 dni, narażenie z paszą	900	zanik i zwyrodnienie kanalików nasiennych	Shaffer i in. 1945
Szczury Fischer-344; ♀ (n = 10); ♂ (n = 10)	91 dni, narażenie z paszą	1300	atrofia jąder	NTP 1982
		2600	↓ masy ciała (20 ÷ 30%)	
Szczury Sprague-Dawley; ♀ (n = 15); ♂ (n = 15)	119 dni, narażenie z paszą	142	uszkodzenie jąder; ↑ masy wątroby	Gray i in. 1977
		737	↓ masy jąder; ↓ masy ciała (♂); ↓ hemoglobiny; ↑ względnej masy nerek, wakuolizacja bazofili w części dystalnej przysadki mózgowej („komórki kastracyjne”), (♂);	
		797	↓ masy ciała (♂)	
		1414	zaburzenia czynności nerek; rozległa utrata sierści na głowie i brzuchu (♂)	
Myszy				
Myszy Cr1: CD-1; ♀ (n = 20); ♂ (n = 20)	126 dni, narażenie z paszą	130	↓ płodności; ↓ liczby żywych płodów; ↓ masy urodzeniowej (♂)	Lamb i in. 1987; Morrissey i in. 1988; NTP 1984
		390	bezpłodność (♀/♂); ↓ stężenia testosteronu w surowicy (50%); uszkodzenie plemników i jąder	

cd. tab. 5

Gatunek, płeć zwierząt	Warunki narażenia	Dawka, mg/kg mc./dzień/stężenie	Skutek	Piśmiennictwo
Myszy B6C3F ₁ ; ♀ (n = 10); ♂ (n = 10)	91 dni, narażenie z paszą	1300 2500	↓ masy ciała (10 ÷ 12%), (♂) ↓ masy ciała (15%), (♂)	Lambi in. 1987; Morrissey i in. 1988; NTP 1984
Myszy BALB/c; ♂ (n = 9-10)	98 dni, 20 min/dzień, 5 dni/tydzień przez 2 tygodnie + 1 dzień/tydzień przez 12 tygodni, narażenie całego ciała na pary ftalanu bis(2-etyloheksylu)	0,81 ppm (12,91 mg/m ³)	wzmocniona odpowiedź immunologiczna	Larsen i in. 2007

Objaśnienia:

n – liczba zwierząt w grupie.

♂ – samiec.

♀ – samica.

↑ – zwiększenie danego parametru.

↓ – zmniejszenie danego parametru.

Po 60 dniach podawania szczurom ftalanu bis(2-etyloheksylu) w dawkach 69,2 ÷ 1 156,4 mg/kg mc. obserwowano m.in. zwiększenie masy wątroby (po dawce 284,1 mg/kg mc.) oraz zmniejszenie masy ciała, a po dawce 1 156,4 mg/kg mc. – atrofię jąder oraz zmniejszenie masy narządów rozrodczych i liczby plemników (z nieprawidłowymi plemnikami), (Agarwal i in. 1986), (tab. 5.).

W doświadczeniach trwających 13 tygodni wakuolizację komórek Sertoliego u samców szczurów notowano już po dawce 37,6 mg/kg mc. Zwiększenie 10-krotne tej dawki (375,2 mg/kg mc.) pociągało za sobą atrofię jąder i brak spermatogenezy oraz dodatkowo objawy uszkodzenia wątroby i zaburzenia hematologiczne (zmniejszenie poziomu erytrocytów i hemoglobiny), (Poon i in. 1997). Po 13-tygodniowym dożołądkowym podawaniu szczurom ftalanu bis(2-etyloheksylu) w dawkach 62,7 ÷ 1 857,6 mg/kg mc. pierwsze objawy (zwiększenie masy wątroby) obserwowano już po najmniejszej z zastosowanych dawek (62,7 mg/kg mc.). Po dawce 261,2 mg/kg mc. zanotowano objawy uszkodzenia nerek (zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi), po dawce 850,1 mg/kg mc. – zaburzenia hematologiczne i zwiększenie stężenia glukozy w surowicy. Po dawce 1 724 mg/kg mc. stwierdzono ponadto atrofię jąder. Po największej z zastosowanych dawek (1 857,6 mg/kg mc.) obserwowano zmniejszenie masy ciała i spożycia paszy, zmiany hematologiczne oraz zmniejszenie masy macicy (Myers i in. 1992b), (tab. 5.).

Po 90 ÷ 91 dniach dożołądkowego podawania szczurom ftalanu bis(2-etyloheksylu) w dawce 900 mg/kg mc. zanotowano zanik i zwyrodnienie kanalików nasiennych, po dawce 1 300 mg/kg mc. – atrofię jąder, a po dawce 2 600 mg/kg mc. – zmniejszenie masy ciała (NTP 1982; Shaffer i in. 1945), (tab. 5.).

Po 119 dniach narażenia szczurów na ftalan bis(2-etyloheksylu) podawanego w paszy pierwsze skutki notowano po najmniejszej z podawanych dawek (142 mg/kg mc.) – stwierdzono wówczas uszkodzenie jąder i zwiększenie masy wątroby. Po większych dawkach (737 ÷ 797 mg/kg mc.) zanotowano ponadto zmniejszenie poziomu hemoglobiny i masy ciała oraz zwiększenie względnej masy nerek. Wyraźne zaburzenie czynności nerek obserwowano po dawce 1 414 mg/kg mc. (Gray i in. 1977), (tab. 5.).

Toksyczność przewlekła

Najwięcej informacji o toksyczności przewlekłej ftalanu bis(2-etyloheksylu) pochodzi z doświadczeń na szczurach i myszach, którym związek podawano w paszy (tab. 6.). W eksperymencie, w którym szczurom podawano ftalan bis(2-etyloheksylu) przez 9 miesięcy, pierwsze skutki zanotowano po dawce 50 mg/kg mc. – stwierdzono wtedy zmiany morfologiczne w drogach żółciowych oraz rozrost hepatocytów i indukcję enzymów mikrosomalnych. Po większej dawce (1 000 mg/kg mc.) obserwowano

zmniejszenie masy ciała (Mitchell i in. 1985). Zmniejszenie masy ciała szczurów zanotowano także po dawkach 930 mg/kg mc. (podawanych przez 365 dni) lub 1 500 mg/kg mc. (podawanych przez 79 tygodni) (Marsman i in. 1988; Tamura i in. 1990). Najczulszym parametrem po dwuletnim narażeniu szczurów na ftalan bis(2-etyloheksylu) była zaburzona spermatogeneza w jądrach samców – skutek ten stwierdzono po dawce 29 mg/kg mc. Po większych dawkach obserwowano ponadto uszkodzenie wątroby, nerek (po dawce 147 mg/kg mc.) i trzustki (po dawce 789 mg/kg mc.), (David i in. 1999; 2000a), (tab. 6.). Ftalan bis(2-etyloheksylu) podawany szczurom w dawkach 394 mg/kg mc. i większych przez 2 lata powodował także wystąpienie nowotworów wątroby (Cattley i in. 1987; Kluwe i in. 1982a; 1982b; 1985; NTP 1982; Price i in. 1987; Rao i in. 1990), (tab. 6.).

Najmniejszą dawką stosowaną przy ocenie toksyczności przewlekłej ftalanu bis(2-etyloheksylu) u myszy było 9,5 mg/kg mc./dzień. Obserwowano wtedy zwiększenie skurczowego ciśnienia krwi, które wynikało z kłębuszkowego zapalenia nerek (Kamijo i in. 2007). Najwięcej danych o toksyczności przewlekłej związku pochodzi z doświadczeń dwuletnich, w których u myszy stosowano dawki rzędu 292,2

÷ 1 458 mg/kg mc./dzień (Dawid i in. 1999; 2006) oraz 672 ÷ 1 821 mg/kg mc./dzień (Kluwe i in. 1982a; 1982b; 1985; NTP 1982), (tab. 6.). Po dawce 292,2 mg/kg mc./dzień zanotowano zwiększenie masy wątroby, przewlekłą nefropatię, zmniejszenie masy jąder i guzy wątrobowokomórkowe. Po dawce 1 266 mg/kg mc./dzień spadła przeżywalność zwierząt (z powodu neoplazji wątrobowokomórkowej). Po największej ze stosowanych w doświadczeniu dawek (1 458 mg/kg mc./dzień) obserwowano zmniejszenie masy macicy (Dawid i in. 1999; 2000b).

Gruczolaki i raki wątrobowokomórkowe notowano po dwuletnim podawaniu myszom ftalanu bis(2-etyloheksylu) w dawce 672 mg/kg mc./dzień. Po większych dawkach stwierdzono zmniejszenie masy ciała (po dawce 799 mg/kg mc./dzień), przewlekłe zapalenie nerek i degenerację komórek nasiennych (po dawce 1 325 mg/kg mc./dzień) oraz ropne zapalenie miednicy (po dawce 1 821 mg/kg mc./dzień), (Kluwe i in. 1982a; 1982b; 1985; NTP 1982), (tab. 6.).

Tabela 6. Toksyczność przewlekła ftalanu bis(2-etyloheksylu) u zwierząt laboratoryjnych

Table 6. Chronic toxicity of bis(2-ethylhexyl) phthalate in experimental animals

Gatunek, płeć zwierząt	Warunki narażenia	Dawka, mg/kg mc./dzień	Skutek	Piśmiennictwo
Szczury				
Szczury Wistar; ♀ (n = 20); ♂ (n = 20)	9 miesięcy; narażenie z paszą	50 1 000	zmiany morfologiczne w drogach żółciowych; ↑ masy wątroby, przerost komórek wątrobowych, indukcja enzymów ↓ masy ciała	Mitchell i in. 1985
Szczury Fischer-344; ♂ (n = ?)	365 dni; narażenie z paszą	930	↓ masy ciała (17%) ↓ spożycia paszy	Marsman i in. 1988
Szczury Wistar; ♂ (n = 4),	79 tygodni; narażenie z paszą	1 500	↓ przyrostu masy ciała (21%)	Tamura i in. 1990
Szczury Fischer-344; ♂ (n = 7 ÷ 10)	78 tygodni; narażenie z paszą	1 579	rak wątroby	Hayashi i in. 1994
Szczury Sprague-Dawley; ♂ (n = 7 ÷ 18)	102 tygodnie; narażenie z paszą	14	↓ spermatogenezy ogólny zanik kanalików nasiennych	Ganning i in. 1991
		140	↓ masy ciała (8 ÷ 10%)	
		1 400	↓ masy ciała (20 ÷ 27%)	

cd. tab. 6

Gatunek, płeć zwierząt	Warunki narażenia	Dawka, mg/kg mc./dzień	Skutek	Piśmiennictwo
Szczury Fischer-344; ♀ (n = 50 ÷ 80), ♂ (n = 50 ÷ 80)	104 tygodnie; narażenie z paszą	29	obustronna aspermatogeneza jąder	<i>David</i> i in. 1999; 2000a
		147	↓ przeżywalności z powodu białaczki (12%); ↑ gębczastości wątroby (♂); ↑ masy wątroby (♂); ↑ masy nerek (♂); proliferacja peroksyosomów (♂); guzy wątrobowokomórkowe (♂)	
		789	↓ przyrostu masy ciała (15%), (♂); ↑ eozynofilii cytoplazmatycznej (♂); ↑ komórek Kupffera (♂); ↑ pigmentacji hepatocytów (♂); nasilenie pigmentacji cewek nerkowych (♂); chroniczna postępująca nefropatia (♂); wakuolizacja bazofili w części dystalnej przysadki mózgowej („komórki kastracyjne”), (♂); ↓ masy jąder; gruczolaki z komórek groniastych trzustki (♂);	
		939	↑ eozynofilii cytoplazmatycznej (♂) ↑ komórek Kupffera (♂); ↑ pigmentacji hepatocytów (♂); guzy wątrobowokomórkowe (♂)	
Szczury Fischer-344; ♀ (n = 50), ♂ (n = 50)	2 lata; narażenie z paszą	322	↓ masy ciała (11 ÷ 14%) (♂) ↓ spożycia paszy (14 ÷ 15%) (♂/♂) ↑ częstości występowania ognisk jasnokomórkowych w wątrobie (♂)	<i>Kluwe</i> i in. 1982a; 1982b; 1985; NTP 1982
		394	guzki nowotworowe wątroby lub rak wątrobowokomórkowy (♂)	
		674	przerost komórek przedniego płata przysadki mózgowej (♂); ciężkie zwyrodnienie kanalików nasiennych i zanik jąder (♂); guzki nowotworowe wątroby lub rak wątrobowokomórkowy (♂)	
		774	↓ masy ciała (20%), (♂)	
Szczury Fischer-344; ♂ (n = 720)	2 lata; narażenie z paszą	600	rak wątrobowokomórkowy	<i>Cattley</i> i in. 1987
Szczury Wistar	2 lata; narażenie z paszą	1 600	rak wątrobowokomórkowy	<i>Price</i> i in. 1987
		2 000	atrofia jąder	
Szczury Fischer-344; ♂ (n = 10 ÷ 14)	108 tygodni; narażenie z paszą	1 600	↓ masy ciała (27%); zaburzenia komórek groniastych trzustki; pigmenty lipofycyny w nabłonku cewek nerkowych; rak wątrobowokomórkowy; gruczolak wysp trzustkowych	<i>Rao</i> i in. 1990
Szczury Sprague-Dawley; ♂ (n = 60 ÷ 390)	całozyciowe, 6 dni/tydzień; narażenie z paszą	300	zanik kanalików nasiennych; nowotwory z komórek Leydiga	<i>Voss</i> i in. 2005
Myszy				
Myszy C57bl/6J/BALB/cByJ hybrid; ♀ (n = 15); ♂ (n = 15)	182 dni (26 tygodni); narażenie z paszą	1 100	↓ masy ciała (10%) ↑ występowania eozynofili w jamie nosowej ↑ względnej i bezwzględnej masy wątroby	<i>Toyosawa</i> i in. 2001

cd.tab. 6

Gatunek, płeć zwierząt	Warunki narażenia	Dawka, mg/kg mc./dzień	Skutek	Piśmiennictwo
Myszy Sv/129; ♂ (n = 15)	168 dni (24 tygodnie); narażenie z paszą	2 400	śmiertelność 100% pomiędzy 12. a 16. tygodniem	Ward i in. 1998
Myszy B6C3F1; ♀ (n = 60 ÷ 70), ♂ (n = 60 ÷ 70)	104 tygodnie; narażenie z paszą	292,2	↑ masy wątroby; proliferacja peroksysomów; przewlekła postępująca nefropatia; hipospermia; ↓ masy jąder; guzy wątrobowokomórkowe	David i in. 1999; 2000b
		1 266	↓ przeżywalności z powodu neoplazji wątrobowokomórkowej (45%); ↓ masy ciała (♂); pigmentacja hepatocytów; cytoplazmatyczna eozynofilia w wątrobie	
		1 458	↓ względnej i bezwzględnej masy macicy	
Myszy SV/129; ♂ (n = 20 ÷ 24)	22 miesiące; narażenie z paszą	9,5	↑ skurczowego ciśnienia krwi (efekt wtórny do skutków nerkowych); łagodne kłębuszkowe zapalenie nerek, proliferaacja komórek, białkomocz	Kamijo i in. 2007
Myszy B6C3F1; ♂ (n = 50); ♀ (n = 50)	2 lata; narażenie z paszą	672	gruczolaki i raki wątrobowokomórkowe	Kluwe i in. 1982a; 1982b; 1985; NTP 1982
		799	↓ masy ciała (21%) (♀)	
		1 325	↓ masy ciała (10%), (♂); przewlekłe zapalenie nerek (♂); degeneracja kanalików nasiennych	
		1 821	ropne zapalenie macicy/endometrium	
Świnka morska				
Świnka morska; ♂/♀ (n = 46 ÷ 47)	1 rok; narażenie z paszą	64	↑ masy wątroby (♀)	Carpenter i in. 1953
Fretka				
Fretka (albinos); ♂ (n = 7)	14 miesięcy; narażenie z paszą	1 200	↓ masy ciała (31%); wakuolizacja wątrobowokomórkowa, ↑ masy wątroby, przerost wątroby, indukcja enzymów wątrobowych; brak nabłonka zarodkowego w kanalikach nasiennych (3/7)	Lake i in. 1976

Objaśnienia:

n – liczba zwierząt w grupie.

♂ – samiec.

♀ – samica.

↑ – zwiększenie danego parametru.

↓ – zmniejszenie danego parametru.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Wyniki badań działania mutagennego i genotoksycznego ftalanu bis(2-etyloheksylu) (DEHP) oraz jego metabolitów w warunkach *in vitro* i *in vivo* przedstawiono w tabelach 7. ÷ 10. Dane zamieszczone w tabelach stanowią podsumowanie wyników badań szczegółowo przedstawionych w IARC (2012) oraz Toxicological Profile (ATSDR 2019).

Mutacje

Badania działania mutagennego zarówno ftalanu bis(2-etyloheksylu) (tab. 7. i 8.), jak i jego metabolitów (tab. 9. i 10.) w niezależnych testach

z wykorzystaniem różnych szczepów *Salmonella Typhimurium* wskazywały w większości przypadków wyniki ujemne (wyjątek stanowiły szczepy TA100 – z aktywacją metaboliczną i bez niej), a z użyciem szczepów *Escherichia coli* i *Bacillus subtilis* wynik dodatni (bez aktywacji metabolicznej) wykazano jedynie dla ftalanu mono(2-etyloheksylu) (MEHP), (tab. 9.). Konwersję genową badano z wykorzystaniem wielu różnych szczepów drożdży, jednak wyniki dodatnie uzyskano tylko dla szczepu *Saccharomyces cerevisiae* D7-144 – z aktywacją metaboliczną. Niejednoznaczne wyniki otrzymano również w badaniach komórek chłoniaka mysiego L5178 w kierunku mutacji

genowych, ponieważ w niektórych badaniach uzyskano wyniki dodatnie po stężeniu 7,5 µg/ml, podczas gdy w innych ujemne po zastosowaniu o wiele większych stężeń (tab. 7.). Test dominującej mutacji letalnej był dodatni w wielu odrębnych badaniach w warunkach in vivo przeprowadzonych u myszy (tab. 8.), które otrzymywały podskórnie ftalan bis(2-etyloheksylu) w pojedynczej dawce (12 780 mg/kg mc.) lub powtarzanej (3 iniekcje podskórne w dawce 1 000 mg/kg mc.). Boerrieger (2004) oceniał mutacje genowe zarówno u samców, jak i u samic transgenicznymi myszy lacZ, które były narażane 6-krotnie na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawce 2 333 mg/kg mc. w połączeniu z agonistą PPARα (W-14 643) lub klofibratem. Częstotliwość mutacji była istotnie zwiększona (o około 40%) jedynie w wątrobie. Wyniki ujemne uzyskano dla nerek i śledziony.

Transformacja komórkowa

Tsutsui i in. (1993) przeprowadzili badania morfologicznych transformacji komórek

embrionalnych chomika syryjskiego, w których wykazano, że narażenie na małe stężenie ftalanu bis(2-etyloheksylu) (1,2 µg/ml) było skuteczne po dłuższym narażeniu (48 h) bez zewnętrznego układu metabolizującego lub po krótszym narażeniu (3 h), ale z aktywacją metaboliczną. Natomiast narażenie badanych komórek na MEHP w całym zakresie stężeń (do 28 µg/ml) przez 48 h dało ujemne wyniki. Transformację komórkową dla MEHP odnotowano jedynie po zastosowaniu frakcji mikrosomalnej wątroby szczura po dwugodzinym narażeniu na 2 największe stężenia (56 lub 84 µg/ml). Nie wykazano ujemnego wpływu na żywotność komórek w badanym zakresie stężeń ftalanu bis(2-etyloheksylu). Transformację komórkową wykazano również w badaniach in vitro zarodków chomika syryjskiego, którym podawano ftalan bis(2-etyloheksylu) w pojedynczej dawce 7 500 mg/kg mc.

Tabela 7. Wyniki badań działania mutagennego i genotoksycznego ftalanu bis(2-etyloheksylu) w warunkach in vitro
Table 7. Results of in vitro studies on mutagenic and genotoxic activity of bis(2-ethylhexyl) phthalate

Rodzaj testu	Układ badawczy	Wynik testu	
		- S9	+ S9
Organizmy prokariotyczne			
Mutacje powrotne	<i>Salmonella</i> Typhimurium	nb	+
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA98; TA102; TA1535; TA1537; TA1538; TA7001; TA7002; TA7003; TA7004; TA7005; TA7006	-	-
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA100	- nb	- +
	<i>Escherichia coli</i> WP2 uvrA	-	-
Mutacje postępowe	<i>Salmonella</i> Typhimurium	-	-
Naprawa DNA (indukcja SOS)	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA1535/pSK 1002, ekspresja genu <i>umu C</i> z frakcją metaboliczną wątroby	-	+
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA1535/pSK 1002, ekspresja genu <i>umu C</i> z frakcją metaboliczną wątroby/trzustki/jelit szczurów Sprague-Dawley	nb	+
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA1535/pSK 1002, ekspresja genu <i>umu C</i> z frakcją metaboliczną nerek/płuc szczurów Sprague-Dawley	nb	-
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA1535/pSK 1002, ekspresja genu <i>umu C</i> z wieprzową lipazą trzustkową, kwasem cholowym i deoksycholowym	nb	+
Oporność na azaguaninę (<i>rec assay</i>)	<i>Bacillus subtilis</i>	-	+

cd.tab. 7

Rodzaj testu	Układ badawczy	Wynik testu	
		- S9	+ S9
Organizmy eukariotyczne (inne niż ssaki)			
Konwersja genowa	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	(+) -	(+) -
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D7-144	+ nb	nb +
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> XV185- ¹⁴ C	-	-
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D5; D6; D6-1; D7	-	-
Mutacje punktowe	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> XV185- ¹⁴ C	+ nb -	nb + -
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> RM52	+ -	- -
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D5; D6; D6-1; D7	-	-
Mutacje genowe	<i>Schizosaccharomyces cerevisiae pombe</i> (P1)	-	-
Mutacje powrotne	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	-	-
Mutacje postępowe	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	-	-
Aneuploidia	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D6; D61M	+	+
Rekombinacja mitotyczna (<i>mitotic segregation</i>)	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D7	-	+
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D6; D61M	-	-
	<i>Aspergillus Niger</i> (P1)	nb	-
Delecja DNA, rekombinacja wewnątrz chromosomów	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	-	-
Komórki ssaków			
Mutacje genowe	komórki chłoniaka mysiego L5178, <i>Tk</i> ^{-/-} locus	(+)	-
	komórki chłoniaka mysiego L5178, <i>Tk</i> ^{-/-} / <i>Tk</i> ^{+/-}	? - +	- - +
	komórki chłoniaka mysiego L5178, odporne na strofantynę	-	-
	komórki mysie BALB/c-3T3, odporne na strofantynę	nb	-
	Aberracje chromosomowe	komórki Don chomika chińskiego	-
	komórki płuc chomika chińskiego	- -	nb -
	komórki jajnika chomika chińskiego (CHO)	- -	nb -
	hepatocyty chomika chińskiego	-	nb
	hepatocyty szczura <i>RL4</i>	-	nb
	komórki embrionalne chomika syryjskiego	- nb -	nb + +
	ludzkie limfocyty	-	nb
	ludzkie hepatocyty	nb	-
	ludzkie leukocyty	nb	-
Aberracje mitotyczne	pierwotne hepatocyty chomika chińskiego	(+)	nb

cd.Tab. 7

Rodzaj testu	Układ badawczy	Wynik testu	
		- S9	+ S9
Tworzenie mikrojąder	komórki jajnika chomika chińskiego	-	-
	hepatocyty szczura	-	nb
	komórki embrionalne chomika syryjskiego	+	nb
	ludzkie komórki HepaRG	nb	-
	ludzkie komórki blastoidalneTK6	-	nb
Test kometowy intensywności fluorescencji ogona komety/moment kometowy	linia MA-10 mysiego guza Leydiga (<i>MA-10 mouse Leydig tumour cel line</i>)	+	nb
	ludzkie komórki LNCaP gruczalokoraka prostaty	+	nb
Test kometowy (moment kometowy)	ludzkie leukocyty	- +	nb -
	ludzkie limfocyty	+	-
	ludzkie komórki HeLa nabłonka szyjki macicy	+	nb
Test kometowy	ludzkie komórki HepaRG	nb	-
Wymiana chromatyd siostrzanych	komórki Don chomika chińskiego	-	nb
	komórki V79 płuc chomika chińskiego	+	nb
	komórki jajnika chomika chińskiego (CHO)	- (+) +	- nb
	hepatocyty szczura <i>RL4</i>	-	nb
	ludzkie limfocyty	-	-
	ludzkie limfocyty (hodowla ze szczurzymi hepatocytami)	-	(+)
Pęknięcia pojedynczych nici DNA	hepatocyty szczura	-	nb
	hepatocyty szczura lub chomika syryjskiego	-	nb
Pęknięcia nici DNA	komórki jajnika chomika chińskiego	-	-
	ludzkie leukocyty	- +	nb
	ludzkie limfocyty	+	-
Pęknięcia pojedynczych i podwójnych nici DNA	linia MA-10 mysiego guza Leydiga (<i>MA-10 mouse Leydig tumour cel line</i>)	+	nb
	ludzkie leukocyty	+	-
	ludzkie hepatocyty HepG2	+	nb
Nieplanowa synteza DNA	pierwotne hepatocyty szczura	-	nb
	pierwotne hepatocyty mysie B6C3F ₁	-	nb
	ludzkie hepatocyty loci <i>TK^{+/+}</i> i <i>HPRT</i>	-	-
Aneuploidia	hepatocyty chomika chińskiego	(+)	nb
	hepatocyty szczura <i>RL4</i>	-	nb
	komórki płuc ludzkiego płodu	-	nb
Poliploidia	hepatocyty szczura <i>RL4</i>	nb	-
Transformacje komórkowe	komórki myszy BALB/3T3	-	-
	komórki myszy C3H 10T ^{1/2}	(+) -	(+) nb
	komórki embrionalne chomika syryjskiego SA7	+	nb
		+	?

cd.tab. 7

Rodzaj testu	Układ badawczy	Wynik testu	
		- S9	+ S9
Transformacje komórkowe (<i>anchorage independent cell growth</i>)	komórki embrionalne szczura RLC/Fischer	+	nb
Transformacje komórkowe (<i>clonal assay</i>)	komórki embrionalne chomika syryjskiego	+ nb	nb +
Transformacje komórkowe (<i>clonal assay, traditional X-radiated feeder layer</i>)	komórki embrionalne chomika syryjskiego	+	nb
Transformacje komórkowe (<i>clonal assay, conditioned media</i>)	komórki embrionalne chomika syryjskiego	+	nb
Superindukcja dekarboksylazy ornityny	komórki embrionalne chomika syryjskiego	-	nb
Wiązania kowalencyjne w DNA	hepatocyty szczura F344	-	nb

Objaśnienia:

- wynik ujemny.

+ wynik dodatni.

(+) wynik słabo dodatni.

nb – nie badano.

? – wynik niejednoznaczny.

Tabela 8. Wyniki badań genotoksyczności ftalanu bis(2-etyloheksylu) w warunkach in vivo**Table 8.** Results of in vivo studies on genotoxic activity of bis(2-ethylhexyl) phthalate

Rodzaj badania	Badany gatunek	Droga narażenia		Wynik
Ssaki				
Mutacje genowe	wątroba transgenicznym myszy <i>lacI</i> C57BL/6	pokarmowa		-
	wątroba transgenicznym myszy <i>lacZ</i> , gen <i>lacZ</i>			+
	nerki transgenicznym myszy <i>lacZ</i> , gen <i>lacZ</i>			-
	śledziona transgenicznym myszy <i>lacZ</i> , gen <i>lacZ</i>			-
	transgeniczne samice szczura <i>Gpt</i> delta			-
Test dominującej mutacji letalnej	samce myszy ICR Swiss	dootrzewnowa		+
	samce myszy ICR Swiss	podskórna		+
	samce myszy	podskórna		+
	myszy	pokarmowa		-
Aberracje chromosomowe	hodowla w warunkach in vitro zarodków chomika syryjskiego po narażeniu in vivo	pokarmowa		+
	szpik kostny szczura F344			-
Pęknięcia nici DNA	wątroba szczura Wistar	pokarmowa		-
Pęknięcia pojedynczej nici DNA	wątroba szczura F344	pokarmowa		-
Pęknięcia pojedynczej nici DNA (końce hydroksy DNA w wątrobie)	samce szczura F344	pokarmowa		-

cd. tab. 8

Rodzaj badania	Badany gatunek	Droga narażenia		Wynik
Uszkodzenia oksydacyjne DNA	wątroba szczura F344	pokarmowa		+ -
Uszkodzenia oksydacyjne DNA (8-OHdG w wątrobie)	samce szczura Sprague-Dawley	pokarmowa		+
Nieplanowana synteza DNA	hepatocyty szczura F344	pokarmowa		-
	hepatocyty szczura Sprague-Dawley			
	hepatocyty myszy B6C3F ₁			
Mikrojądra	szpik kostny myszy	pokarmowa		-
	erytrocyty myszy B6C3F ₁	dootrzewnowa		-
	hepatocyty samców szczura Sprague-Dawley lub F344	pokarmowa		?
Aneuploidia	hepatocyty szczura F344	pokarmowa		-
Proporcje w dowolnej klasie ploidii (<i>proportion in any ploidy class</i>)	hepatocyty szczura F344	pokarmowa		?
Proliferaacja we wszystkich klasach ploidii (<i>proliferation in all ploidy classes</i>)	hepatocyty szczura F344	pokarmowa		+
Transformacja komórkowa	hodowla in vitro zarodków chomika syryjskiego po narażeniu in vivo	pokarmowa		+
Morfologia plemników	myszy B6C3F ₁	dootrzewnowa		-
	szczury Sprague-Dawley			
Mikrobiologiczna mutagenność	mocz szczurów Sprague-Dawley	podskórna		-
Wiązania kowalencyjne w DNA wątroby	szczury F344	pokarmowa		-
Rekombinacja mitotyczna	zarodki szczura	dootrzewnowa przez łożysko		+
Inne gatunki				
Pęknięcia podwójnych nici DNA	<i>Drosophila melanogaster</i>	pokarmowa		-
Naprawa DNA	<i>Drosophila melanogaster</i>	pokarmowa		-
Mutacje somatyczne i rekombinacje (<i>wing-spot test</i>)	<i>Drosophila melanogaster</i>	pokarmowa		-
Mutacje somatyczne	<i>Drosophila melanogaster</i>	pokarmowa		(+) -
Rekombinacje krzyżowe	<i>Drosophila melanogaster</i>	pokarmowa		-
Recesywne mutacje letalne związane z płcią	<i>Drosophila melanogaster</i>	pokarmowa		-

Objaśnienia:

- wynik ujemny.

+ wynik dodatni.

(+) wynik słabo dodatni.

? – wynik niejednoznaczny.

Tabela 9. Wyniki badań działania mutagennego i genotoksycznego metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) w warunkach in vitro
Table 9. Results of in vitro studies on mutagenic and genotoxic activity of bis(2-ethylhexyl) phthalate's metabolites

Rodzaj testu	Układ badawczy	Wynik testu	
		- S9	+ S9
Ftalan mono(2-etyloheksylu) (MEHP)			
Mutacje powrotne	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA97; TA98; TA102; TA1535; TA1537; TA1538	-	-
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA100	- +	- -
	<i>Escherichia coli</i> WP2 B/r	+	nb
Transkrypcja genu receptora estrogennego	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> Bj3505	-	nb
Nieplanowana synteza DNA	pierwotne hepatocyty myszy B6C3F ₁	-	nb
	pierwotne ludzkie hepatocyty	-	nb
Mutacje genowe	mysie komórki L5178Y chłoniaka, <i>Tk</i> ^{+/+} locus	-	-
Wymiana chromatyd siostrzanych	komórki V79 płuc chomika chińskiego	+	nb
Aberracje chromosomowe	komórki embrionalne chomika syryjskiego	- - nb	+ nb +
	komórki jajnika chomika chińskiego	+ +	+ nb
Transformacje komórkowe	komórki embrionalne chomika syryjskiego	(+) nb - +	nb + (+) nb
	mysie komórki C3H10T ^{1/2}	-	nb
	mysie komórki BALB 3T3	-	-
Pęknięcia pojedynczych i podwójnych nici DNA	komórki MA-10 mysiego guza Leydiga	+ -	nb nb
	ludzkie komórki gruczołakoraka prostaty	+	nb
	ludzkie komórki nabłonka małżowiny nosowej dolnej	+	nb
	ludzkie limfocyty obwodowe	+	nb
Pęknięcia nici DNA	ludzkie leukocyty	+	nb
	hepatocyty szczura Wistar	-	nb
Oksydacyjne uszkodzenia DNA	ludzkie komórki HepG2	+	nb
Amplifikacja DNA	transformowane komórki chomika SV40	-	nb
Ftalan mono(2-etylo-5-hydroksyheksylu)			
Mutacje powrotne	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA97; TA98; TA100; TA102	-	-
Ftalan mono(2-etylo-5-oksoheksylu)			
Mutacje powrotne	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA97; TA98; TA100; TA102	-	-
Ftalan mono(5-karboksy-2-etylopentylu)			
Mutacje powrotne	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA97; TA98; TA100; TA102	-	-
2-Etyloheksanol			
Mutacje powrotne	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA98; TA100; TA1535; TA1537; TA1538	-	-
Test naprawy DNA (<i>differential toxicity</i>)	<i>Bacillus subtilis</i> rec.	-	nb
Mutacje genowe	komórki mysiego chłoniaka L5178, <i>Tk</i> locus	-	-

cd.tab. 9

Rodzaj testu	Układ badawczy	Wynik testu	
		- S9	+ S9
Kwas ftalowy			
Test naprawy DNA (<i>differential toxicity</i>)	<i>Bacillus subtilis rec.</i>	-	nb

Objaśnienia:

- wynik ujemny.

+ wynik dodatni.

(+) wynik słabo dodatni.

nb – nie badano.

Tabela 10. Wyniki badań genotoksyczności metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) w warunkach in vivo**Table 10.** Results of in vivo studies on genotoxic activity of bis(2-ethylhexyl) phthalate's metabolites

Rodzaj badania	Badany gatunek	Droga narażenia	Wynik
Ftalan mono 2-etyloheksylu (MEHP)			
Aberracje chromosomowe	hodowla w warunkach in vitro zarodków chomika syryjskiego po narażeniu in vivo	pokarmowa	+
Transformacje komórkowe	hodowla w warunkach in vitro zarodków chomika syryjskiego po narażeniu in vivo	pokarmowa	+
8AG/8TG-oporność (<i>8AG/8TG-resistant mutation</i>)	hodowla w warunkach in vitro zarodków chomika syryjskiego po narażeniu in vivo	pokarmowa	+
Uszkodzenie DNA w wątrobie	szczur	pokarmowa	-
Aberracje chromosomowe w szpiku kostnym	szczur	pokarmowa	-
Pęknięcia pojedynczych i podwójnych nici DNA	ludzkie plemniki		+ -

Objaśnienia:

- wynik ujemny.

+ wynik dodatni.

Wpływ na chromosomy

Większość badań w warunkach in vitro oceniających wymianę chromatyd siostrzanych, tworzenie mikrojąder oraz aberracje chromosomowe z wykorzystaniem zarówno ludzkich, jak i zwierzęcych komórek dała wyniki ujemne (tab. 7.). Jedynie w pojedynczych badaniach odnotowano wyniki dodatnie. Tomita i in. (1982), badając komórki V79 płuc chomika chińskiego, wykazali istotne zwiększenie wymiany chromatyd siostrzanych zarówno po narażeniu na ftalan bis(2-etyloheksylu) (tab. 7.), jak i MEHP (tab. 9.). Istotne aberracje chromosomowe odnotowano również po narażeniu komórek embrionalnych chomika syryjskiego na ftalan bis(2-etyloheksylu) (0,4 µg/ml) i MEHP (0,84 µg/ml) w połączeniu z zewnętrznym systemem metabolizującym.

Oksydatywne uszkodzenia DNA

W badaniach w warunkach in vivo przeprowadzonych na szczurach Sprague-Dawley wykazano,

że dwutygodniowe narażenie na ftalan bis(2-etyloheksylu) prowadzi do zwiększenia stężenia 8-hydroksydeoksyguanozyny (8-OHdG) w wątrobowym DNA (dla dawki 1 000 mg/kg mc.) oraz aldehydu dimalonowego (MDA), (dla dawki 50 mg/kg mc.) w wątrobie (Seo i in. 2004), (tab. 8.). Oksydacyjne uszkodzenia DNA zostały również udowodnione w badaniu MEHP z wykorzystaniem komórek ludzkiego raka wątrobowokomórkowego HepG2.

Pęknięcia nici DNA

Badania MEHP (metabolitu ftalanu bis(2-etyloheksylu)) wykazały zwiększoną liczbę uszkodzeń DNA u ludzi. Podejrzewa się, że ftalan bis(2-etyloheksylu) przyczynia się do zwiększenia częstości występowania zespołu dysgenetycznych jąder. Dlatego Hauser i in. (2007) zbadali w neutralnym teście kometowym ludzkie plemniki pochodzące od mężczyzn z kliniki leczenia niepłodności. Wyniki badań wykazały, że uszkodzenia DNA

plemników były skorelowane ze stężeniami różnych ftalanów (MEP, MBP i MBzP) w moczu. Taką zależność odnotowano również dla MEHP, jednak dopiero po uwzględnieniu 2 metabolitów oksydacyjnych ftalanu bis(2-etyloheksyłu). Interesujący wydaje się również fakt, że wszystkie obserwowane zmiany dotyczyły stężeń ftalanów na poziomach występujących w populacji generalnej USA. Podobne wcześniejsze badanie plemników ludzkich prowadzone przez *Duty* i in. (2003) nie wykazało zależności pomiędzy pęknięciami nici DNA plemników a stężeniem MEHP w moczu. Jednak w badaniach tych zastosowano mniejszą grupę badaną oraz nie uwzględniono metabolitów oksydacyjnych ftalanu bis(2-etyloheksyłu). Natomiast badania w warunkach *in vivo* na szczurach Wistar i F344 po narażeniu na ftalan bis(2-etyloheksyłu) drogą pokarmową nie wykazały istotnych pęknięć nici DNA.

Pęknięcia nici DNA w teście kometowym były również podstawą wielu badań w warunkach *in vitro*, zarówno z wykorzystaniem komórek ludzkich, jak i zwierzęcych. *Anderson* i in. (1999) wykazali zależne od dawki zwiększenie mediany momentu kometowego zarówno w leukocytach (w dawkach ftalanu bis(2-etyloheksyłu) niewykazujących cytotoxyczości), jak i w limfocytach ludzkich. Zastosowanie zewnętrznego układu aktywacyjnego powodowało zniesienie dodatniego wyniku. Podobne wyniki odnotowano dla ludzkich hepatocytów HepG2 i komórek HeLa nabłonka szyjki macicy bez dodatkowej cytotoxyczości oraz dla ludzkich komórek LNCaP gruczolakoraka prostaty z jednoczesnym działaniem cytotoxycznym (dla zastosowania połowy maksymalnego stężenia hamującego IC_{50} 1170 $\mu\text{g/ml}$). Badania *in vitro* z wykorzystaniem komórek MA-10 mysiego guza Leydiga również potwierdziły istotne pęknięcia DNA.

Test kometowy zastosowano również w badaniach MEHP prowadzonych w warunkach *in vitro*. *Kleinsasser* i in. (2004a) badali ludzkie komórki nabłonka małżowiny nosowej dolnej pochodzące od 25 dawców. W badaniach tych wykazano pęknięcia pojedynczych i podwójnych nici DNA zarówno w modelu trójwymiarowym, jak i w bardziej wrażliwych na MEHP hodowlach nabłonka jednowarstwowego. Podobne wyniki obserwowano w badaniach ludzkich limfocytów obwodowych i ludzkich leukocytów.

Większość dodatnich wyników testu kometowego z wykorzystaniem ludzkich tkanek lub hodowli komórek ludzkich dotyczyła zarówno ftalanu bis(2-etyloheksyłu) (1 ÷ 10 $\mu\text{g/ml}$), jak i MEHP (około 30 $\mu\text{g/ml}$). Badane stężenia nie wykazywały jednocześnie cytotoxyczości ani nie indukowały apoptozy. Uzyskane wyniki świadczą o większej toksyczości związku pierwotnego (ftalanu bis(2-etyloheksyłu)) niż jego metabolitu (MEHP).

Podsumowując, wyniki badania działania genotoksyicznego i mutagennego ftalanu bis(2-etyloheksyłu) nie są jednoznaczne. Są prace dokumentujące takie działanie, głównie po aktywacji metabolicznej, jednak w pozostałych badaniach nie udokumentowano takiego skutku. Dodatkowo wyniki odnotowano w testach transformacji komórkowej i uszkodzeń DNA. Spośród metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksyłu) jedynie MEHP wydaje się genotoksyiczny i mutageny, co potwierdza większość wykonanych testów zarówno w warunkach *in vivo*, jak i *in vitro*.

Działanie rakotwórcze

Różne agencje amerykańskie i międzynarodowe oceniły potencjalną rakotwórczość ftalanu bis(2-etyloheksyłu), stwierdzając, że jest on „racjonalnie przewidywanym czynnikiem rakotwórczym dla ludzi” (“reasonably anticipated to be a human carcinogen”), (NTP 2016), „prawdopodobnym czynnikiem rakotwórczym dla ludzi” (Grupa B2), (IRIS 1988), „potwierdzonym czynnikiem rakotwórczym dla zwierząt oraz nieznanym dla ludzi” (Grupa A3), (ACGIH 2001; 2016) lub „przypuszczalnie rakotwórczym dla ludzi” (Grupa 2B), (IARC 2012). Zestawienie wyników badań rakotwórczego działania ftalanu bis(2-etyloheksyłu) przedstawia tabela 11.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Działanie rakotwórcze ftalanu bis(2-etyloheksyłu) na zwierzęta (szczury i myszy) badano po podaniu drogą: pokarmową (w paszy), inhalacyjną, dootrzewnową oraz dermalną.

Tabela 11. Działanie rakotwórcze ftalanu bis(2-etyloheksylu) po podaniu związku szczurom drogą pokarmową
Table 11. Cancerogenic activity of bis(2-ethylhexyl) phthalate administered per os to rats

Gatunek, płeć zwierząt	Droga narażenia	Stężenie w paszy (ppm), (dawka, mg/kg mc./dzień)	Umiejscowienie nowotworu/częstość występowania			Piśmiennictwo	
Szczur, F344, ♂ (sekcja: 103. tydz. życia)	pokarmowa (w paszy), 2 lata	0 ppm 6 000 ppm (322) 12 000 ppm (674)	rak wątrobowokomórkowy 1/50 1/49 5/49	guz nowotworowy (neoplastic nodule) 2/50 5/49 7/49	rak wątrobowokomórkowy i guz nowotworowy 3/50 6/49 12/49*	Kluwe i in. 1982b; 1985; NTP 1982	
Szczur, F344, ♀ (sekcja: 103. tydz. życia)	pokarmowa (w paszy), 2 lata	0 ppm 6 000 ppm (394) 12 000 ppm (774)	rak wątrobowokomórkowy 0/50 2/49 8/50**	guz nowotworowy 0/50 4/49 5/50*	rak wątrobowokomórkowy lub guz nowotworowy* 0/50 6/49* 13/50**	Kluwe i in. 1982b; 1985; NTP 1982	
Szczur, F344, ♂ (sekcja: 95. tydz. życia)	pokarmowa (w paszy), 20 miesięcy	0 2%	rak wątrobowokomórkowy 0/10 4/10	guz wątroby 0/10 2/10	rak wątroby i guz wątroby 0/10 6/10*	Rao i in. 1987	
Szczur, F344, ♂ (sekcja: 103. tydz. życia)	pokarmowa (w paszy), 2 lata	0 ppm 100 ppm (5,8) 500 ppm (28,9) 1 500 ppm (146,6) 6 000 ppm (789,0)	rak wątrobowokomórkowy 1/80 0/50 1/55 3/65 24/80	gruczolak wątroby 4/80 5/50 3/55 8/65 21/80	rak i gruczolak wątroby łącznie 5/80 5/50 4/55 11/65* 34/80*	gruczolak z komórek groniastych trzustki 0/60 0/17 0/14 0/18 5/59*	David i in. 1999; 2000b
Szczur, F344, ♀ (sekcja: 103. tydz. życia)	pokarmowa (w paszy), 2 lata	0 ppm 100 ppm (7,3) 500 ppm (36,1) 1 500 ppm (181,7) 6 000 ppm (938,5)	rak wątrobowokomórkowy 0/80 1/50 0/55 1/65 14/80	gruczolak wątroby 0/80 3/50 1/55 2/65 8/80	rak i gruczolak wątroby łącznie 0/80 4/50* 1/55 3/65 22/80*	gruczolak z komórek groniastych trzustki 0/60 0/7 0/10 0/14 2/60	David i in. 1999; 2000b
Szczur, Sprague-Dawley (SD-CD), ♂ (sekcja: 159. tydz. życia)	pokarmowa (w paszy), 2 lata	0 ppm 600 ppm (30) 1 897 ppm (95) 6 000 ppm (300)	rak wątrobowokomórkowy 2/167 3/84 0/53 3/31*	gruczolak wątroby 13/167 3/84 4/53 6/31	rak i gruczolak łącznie** 15/167 6/84 4/53 9/31*	łagodny guz z komórek Leydiga* 64/390 34/180 21/100 17/60*	Voss i in. 2005

Objaśnienia:

* istotny statystycznie w porównaniu do grupy kontrolnej $p < 0,05$.

** istotny statystycznie w porównaniu do grupy kontrolnej $p < 0,01$.

istotny statystycznie trend z dawką ($p < 0,05$).

** istotny statystycznie trend z dawką ($p < 0,01$).

♀ – samica.

♂ – samiec.

Droga pokarmowa

Szczury

Szczury Fischer-344 w wieku 4 ÷ 5 tygodni (po 50/pleć/grupę) karmiono do 103. tygodnia życia paszą zawierającą: 0 (kontrola), 6 000 lub 12 000 ppm ftalanu bis(2-etyloheksylu). Dzielne dawki ftalanu bis(2-etyloheksylu) obliczone przez NTP (1982) na podstawie średniego spożycia paszy przez zwierzęta wynosiły odpowiednio dla samców: 322 lub 674 mg/kg mc. oraz dla samic: 394 lub 774 mg/kg mc. W grupie narażanych na ftalan bis(2-etyloheksylu) samców odnotowano podczas trwania całego badania zależne od dawki zmniejszenie przyrostu masy ciała. W grupie samic taką zależność obserwowano jedynie dla największej dawki ftalanu bis(2-etyloheksylu). Częstość występowania gruczolaka wątroby lub raka wątrobowokomórkowego wśród samców narażanych na ftalan bis(2-etyloheksylu) z paszą nie różniła się istotnie od częstości w grupie kontrolnej, za wyjątkiem nowotworów liczonych łącznie po największej dawce (12 000 ppm). U samic odnotowano istotnie większą częstość występowania zarówno gruczolaka wątroby, jak i raka wątrobowokomórkowego (po stężeniu w paszy 12000 ppm). Dodatkowo wykazano zależne od dawki ftalanu bis(2-etyloheksylu) zwiększenie częstości występowania obu tych nowotworów liczonych razem (Kluwe i in. 1982b; 1985; NTP 1982), (tab. 11.).

Rao i in. (1987) opublikowali wyniki badania z wykorzystaniem szczurów F344 obu płci (po 10 zwierząt w grupie), którym podawano w paszy ftalan bis(2-etyloheksylu) o stężeniu 0 lub 2% przez okres od 6. do 95. tygodnia życia. U zwierząt narażanych na ftalan bis(2-etyloheksylu) autorzy wykazali istotne zwiększenie częstości występowania raka wątrobowokomórkowego i guzów wątroby liczonych łącznie w porównaniu z grupą kontrolną (tab. 11.). Grupa robocza IARC jako ograniczenie opisywanego badania wskazała mało liczne grupy badawcze oraz nieścisłości w zakresie opisu wyników.

W kolejnym badaniu przeprowadzonym przez David i in. (1999; 2000b) 6-tygodniowe samce i samice szczurów F344 (w grupach liczących 50 ÷ 80 osobników) narażano z paszą na ftalan bis(2-etyloheksylu) o stężeniach: 0 (kontrola), 100, 500, 2 500 lub 12 500 ppm. Dawki ftalanu bis(2-etyloheksylu) obliczono na podstawie średniego spożycia paszy przez zwierzęta. Dla samców wynosiły

one odpowiednio: 5,8; 28,9; 146,6 lub 789,0 mg/kg mc., a dla samic: 7,3; 36,1; 181,7 lub 938,5 mg/kg mc. Narażenie prowadzono do 104. tygodnia życia. Wyniki badań nie wykazały istotnej różnicy w przeżywalności szczurów z grup badanych i kontrolnych. Pomiar masy ciała i spożycia paszy wykazały istotnie mniejsze wartości ($p < 0,05$) zarówno wśród samic, jak i samców narażanych jedynie na największe stężenie ftalanu bis(2-etyloheksylu) w paszy (12 500 ppm). Ponadto odnotowano zależne od dawki zwiększenie częstotliwości występowania zarówno raka wątrobowokomórkowego, jak i gruczolaka wątroby wśród samic i samców. Jednocześnie częstość występowania tych nowotworów liczonych łącznie była istotnie większa u obu płci jedynie po narażeniu na największe stężenie ftalanu bis(2-etyloheksylu) w paszy (12 500 ppm). Dodatkowo autorzy pracy odnotowali w grupie samców (również po największej dawce ftalanu bis(2-etyloheksylu)) zwiększenie częstości występowania gruczolaka z komórek groniastych trzustki (tab. 11.).

Szczury Sprague-Dawley (730 samców) w wieku 100±10 dni podzielono na 4 grupy w zależności od wielkości narażenia na ftalan bis(2-etyloheksylu) z paszą: 0 (kontrola), 600, 1 897 lub 6 000 ppm. Dzielna ilość paszy narażanych zwierząt wynosiła 5 g/100 g mc. podawanej przez 6 dni/tydzień przez 159 tygodni. Siódmego dnia tygodnia szczury otrzymywały paszę wolną od ftalanu bis(2-etyloheksylu). Na podstawie średniego spożycia paszy autorzy oszacowali dziennie spożycie ftalanu bis(2-etyloheksylu) wynoszące odpowiednio: 0, 30, 95 lub 300 mg/kg mc. Wyniki badania nie wykazały istotnej różnicy w przeżywalności zwierząt z badanych grup i grupy kontrolnej. U zwierząt narażonych na największą dawkę ftalanu bis(2-etyloheksylu) (6 000 ppm) stwierdzono zarówno istotnie większą częstość występowania raka wątrobowokomórkowego liczonego bez gruczolaka wątroby i razem z nim, jak również istotnie większą częstość występowania łagodnego guza z komórek Leydiga. Wykazano także zależne od dawki zwiększenie częstości występowania raków i gruczolaków wątroby łącznie. Podobny trend oraz szybszy czas rozwoju nowotworu wykazano dla łagodnego guza jąder (Voss i in. 2005), (tab. 11.). Jako ograniczenie omawianego badania grupa robocza IARC wskazała duże rozbieżności w liczebności zwierząt w grupach.

Myszy

Grupy po 50 myszy B6C3F₁ obu płci w wieku 5 tygodni karmiono paszą zawierającą ftalan bis(2-etyloheksylu) o stężeniach: 0 (kontrola), 3 000 lub 6 000 ppm do 103. tygodnia życia. Obliczone przez NTP (1982) dzienne dawki ftalanu bis(2-etyloheksylu) uwzględniające średnie spożycie paszy wynosiły odpowiednio dla samców: 672 lub 1 325 mg/kg mc. oraz dla samic: 799 lub 1 821 mg/kg mc. Autorzy odnotowali zależne od dawki zmniejszenie średniego przyrostu masy ciała u samic od 25. tygodnia życia do końca trwania badania. Częstość występowania raka wątrobowokomórkowego u samców była istotnie większa jedynie dla dawki 6 000 ppm z jednocześnie istotnym trendem. Natomiast wśród samic wykazano istotnie większą częstość występowania raków wątrobowokomórkowych (z istotnym trendem) oraz liczonych łącznie z gruczolakami wątroby dla obu zastosowanych dawek w porównaniu z grupą kontrolną. W grupach myszy narażonych na ftalan bis(2-etyloheksylu) odnotowano również istotnie większą częstość występowania licznych guzów wątroby w porównaniu z grupą kontrolną (Kluwe i in. 1982b; 1985; NTP 1982), (tab. 12.).

Myszy B6C3F₁ obu płci w wieku 6 tygodni, podzielone na grupy liczące 60 ÷ 70 zwierząt, otrzymywały z paszą ftalan bis(2-etyloheksylu) o stężeniach: 0 (kontrola), 100, 500, 1 500 lub 6 000 ppm do 104. tygodnia życia. Uwzględniając średnie spożycie paszy ocenione przez David i in. (2000a), dzienne dawki ftalanu bis(2-etyloheksylu) dla samców wynosiły odpowiednio: 19,2; 98,5; 292,2 lub 1266,1 mg/kg mc., a dla samic: 23,8; 116,8; 354,2 lub 1 458,2 mg/kg mc. W 79. tygodniu badania 10 ÷ 15 zwierząt z każdej z grup uśmiercano i poddawano sekcji, a pozostałe zwierzęta w 105. tygodniu życia. Wyniki badania wykazały, że narażenie na największe stężenie ftalanu bis(2-etyloheksylu) w paszy (6 000 ppm) wiązało się z istotnie zmniejszoną przeżywalnością samców i samic, jak również z istotnie mniejszym całkowitym przyrostem masy ciała jedynie samców. Odnotowano również istotnie zwiększoną masę wątroby u samców po narażeniu z paszą na ftalan bis(2-etyloheksylu) o stężeniach: 500, 1 500 lub 6 000 ppm oraz o stężeniu 6 000 ppm u samic. Autorzy podają, że częstość występowania raka wątrobowokomórkowego i gruczolaka wątroby liczonych łącznie u szczurów otrzymujących stężenia: 500 (tylko samce), 1 500

lub 6 000 ppm (łącznie przypadki zbadane w 79. i 105. tygodniu badania) była istotnie większa w porównaniu z grupą kontrolną. Wykazano również, że ftalan bis(2-etyloheksylu) podawany szczurom obu płci w paszy indukował zależne od dawki zwiększenie liczby zarówno gruczolaków wątroby, jak i raków wątrobowokomórkowych (David i in. 1999; 2000a), (tab. 12).

Ito i in. (2007) opisali badanie z wykorzystaniem samców myszy transgenicznych Sv/129 wild-type oraz Sv/129 *Ppara*-null, którym podawano z paszą ftalan bis(2-etyloheksylu) o stężeniach: 0 (kontrola), 0,01 lub 0,05% od 3. tygodnia do 22. miesiąca życia. Wyniki badania wykazały istotnie większą częstość wszystkich nowotworów liczonych łącznie wśród myszy *Ppara*-null narażonych na ftalan bis(2-etyloheksylu) o stężeniu 0,05% w paszy (8/31) w porównaniu z grupą kontrolną (1/25), (tab. 12.). Grupa robocza IARC oceniająca to doświadczenie zwróciła uwagę na niestandardowe grupowanie razem raków dróg żółciowych i wątrobowokomórkowych, ponieważ analiza statystyczna częstości występowania samych raków wątrobowokomórkowych nie wykazała istotnego zwiększenia tej częstości wśród badanych myszy (Ito i in. 2007).

W kolejnym badaniu myszy transgeniczne rasH2 oraz non-TG obu płci podzielono na grupy po 15 zwierząt (w wieku 6 tygodni) i narażano na ftalan bis(2-etyloheksylu) w paszy o stężeniach dziennych (rasH2): 0 (kontrola), 1 500, 3 000 lub 6 000 ppm oraz (non-TG): 0 (kontrola) lub 6 000 ppm. Wyniki badań wykazały istotne zwiększenie częstości występowania jedynie gruczolaków wątroby wśród samców myszy rasH2 po narażeniu na największe stężenie ftalanu bis(2-etyloheksylu) w paszy (6 000 ppm). Pozostałe przypadki nowotworów (w tym płuc) nie były istotne statystycznie (Toyosawa i in. 2001; Usui i in. 2001), (tab. 12.).

Eastin i in. (2001) opublikowali wyniki narażenia na ftalan bis(2-etyloheksylu) w paszy transgenicznych myszy Tg.AC obu płci (po 15 zwierząt w każdej grupie). Stężenia ftalanu bis(2-etyloheksylu) w paszy wynosiły: 0 (kontrola), 1 500, 3 000 lub 6 000 ppm, co odpowiadało dawkom dziennym dla samców: 0, 252, 480 lub 1000 mg/kg mc. oraz dla samic: 0, 273, 545 lub 1143 mg/kg mc. Narażenie prowadzono do 28. tygodnia życia zwierząt. Pomimo odnotowania licznych przypadków nowotworów o różnej lokalizacji nie wykazano istotnych

różnic w częstości występowania nowotworów w grupach badanych i kontrolnych (tab. 12.).

Grupy po 15 samic i samców myszy transgenicznych $Xpa^{-/-}$ były narażane z paszą na ftalan bis(2-etyloheksylu) o stężeniach: 0 (kontrola), 1 500 (σ 204±9; ρ 200±16 mg/kg mc./dzień), 3 000 ppm (σ 408±20; ρ 401±23 mg/kg mc./dzień) lub 6 000 ppm (σ 862±43; ρ 827±113 mg/kg mc./dzień), a myszy dzikiego typu (WT C57BL/6) lub

$Xpa^{-/-}/p53^{+/+}$ na stężenia: 0 (kontrola) lub 6 000 ppm (WT: σ 879±42; ρ 872±45 mg/kg mc./dzień; $Xpa^{-/-}/p53^{+/+}$: 896±48; ρ 796±46 mg/kg mc./dzień). Zwierzęta obserwowano do 39. tygodnia życia. Nie odnotowano istotnego statystycznie zwiększenia częstości występowania żadnego z nowotworów wśród grup badanych myszy narażanych na ftalan bis(2-etyloheksylu) z paszą (Mortensen i in. 2002), (tab. 12.).

Tabela 12. Działanie rakotwórcze ftalanu bis(2-etyloheksylu) po podaniu związku myszom drogą pokarmową
Table 12. Cancerogenic activity of bis(2-ethylhexyl) phthalate administered per os to mice

Gatunek, płeć zwierząt	Droga narażenia	Stężenie (dawka, mg/kg mc./dzień)	Umiejscowienie nowotworu/częstość występowania			Piśmiennictwo
Myszy B6C3F1, σ (sekcja: 103. tydz. życia)	pokarmowa (w paszy), 2 lata	0 ppm 3 000 ppm (672) 6 000 ppm (1 325)	rak wątrobowokomórkowy# 9/50 14/48 19/50*	gruczolak wątroby 5/50 11/48 10/50	rak i gruczolak łącznie 14/50 25/48* 29/50**	<i>Kluwe</i> i in. 1982b; 1985; NTP 1982
Myszy B6C3F1, ρ (sekcja: 103. tydz. życia)	pokarmowa (w paszy), 2 lata	0 3 000 ppm (799) 6 000 ppm (1 821)	rak wątrobowokomórkowy## 0/50 7/50* 17/50*	gruczolak wątroby 1/50 5/50 1/50	rak i gruczolak łącznie 1/50 12/50* 18/50**	<i>Kluwe</i> i in. 1982b; 1985; NTP 1982
Myszy B6C3F1, σ (sekcja: 104. tydz. życia)	pokarmowa (w paszy), 2 lata	0 ppm 100 ppm (19,2) 500 ppm (98,5) 1 500 ppm (292,2) 6 000 ppm (1 266,1)	rak wątrobowokomórkowy## 4/70 5/60 9/65 14/65 22/70	gruczolak wątroby## 4/70 10/60 13/65 14/65 19/70	rak i gruczolak wątroby łącznie 8/70 14/60 21/65* 27/65* 37/70*	<i>David</i> i in. 1999; 2000a
Myszy B6C3F1, ρ (sekcja: 104. tydz. życia)	pokarmowa (w paszy), 2 lata	0 ppm 100 ppm (23,8) 500 ppm (116,8) 1 500 ppm (354,2) 6 000 ppm (1458,2)	rak wątrobowokomórkowy## 3/70 2/60 3/65 10/65 16/70	gruczolak wątroby## 0/70 2/60 4/65 9/65 34/70	rak i gruczolak wątroby łącznie 3/70 4/60 7/65 19/65* 44/70*	<i>David</i> i in. 1999; 2000a
Myszy Sv/129 wild-type, myszy Sv/129 <i>Ppar</i> α -null, σ (sekcja: 22. miesiąc życia)	pokarmowa (w paszy), 22 miesiące	wild-type 0 0,01% 0,05% <i>Ppar</i> α -null 0 0,01% 0,05%*	rak wątrobowokomórkowy 0/24 0/24 0/24 1/25 0/25 1/31	gruczolak wątroby 0/24 0/23 2/23 2/20 0/25 1/25 6/31	rak dróg żółciowych 0/24 0/23 0/20 0/25 0/25 1/31	<i>Ito</i> i in. 2007
Myszy rasH2 i non-Tg, σ (sekcja: 26. tydz. życia)	pokarmowa (w paszy)	rasH2 0 1 500 ppm 3 000 ppm 6 000 ppm non-TG 0 6 000 ppm	gruczolak wątroby 0/15 1/15 2/15 4/15* 0/15 0/15	pęcherzykowy/oskrzelikowy gruczolak płuc 0/15 3/15 0/15 1/15 0/15 1/15	<i>Toyosawa</i> i in. 2001; <i>Usui</i> i in. 2001	

cd.tab. 12

Gatunek, płeć zwierząt	Droga narażenia	Stężenie (dawka, mg/kg mc./dzień)	Umiejscowienie nowotworu/częstość występowania		Piśmiennictwo
Myszy rash2 i non-Tg, ♀ (sekcja: 26. tydz. życia)	pokarmowa (w paszy)	rash2 0 1 500 ppm 3 000 ppm 6 000 ppm non-TG 0 6 000 ppm	gruczolak wątroby 1/15 1/15 0/15 0/15 0/15 0/15	pęcherzykowy/oskrzelikowy gruczolak płuc 0/15 0/15 3/15 1/15 0/15 0/15	<i>Toyosawa</i> i in. 2001; <i>Usui</i> i in. 2001
Myszy Tg.AC, ♂ (sekcja: 28. tydz. życia)	pokarmowa (w paszy)	0 ppm 1 500 ppm (252) 3 000 ppm (480) 6 000 ppm (1 000)	nowotwory o różnej lokalizacji 6/11 5/7 5/11 7/13		<i>Eastin</i> i in. 2001
Myszy Tg.AC, ♀ (sekcja: 28. tydz. życia)	pokarmowa (w paszy)	0 ppm 1 500 ppm (273) 3 000 ppm (545) 6 000 ppm (1 143)	nowotwory o różnej lokalizacji 6/10 10/12 5/9 10/12		<i>Eastin</i> i in. 2001
Myszy <i>Xpa</i> ^{-/-} ; WT (wild-type) C57BL/6, <i>XPA</i> ^{-/-} / <i>p53</i> ^{+/-} , ♂ (sekcja 39. tydz. życia)	pokarmowa (w paszy)	<i>Xpa</i> ^{-/-} 0 ppm 1 500 ppm (204) 3 000 ppm (408) 6 000 ppm (862) WT 0 ppm 6 000 ppm (879) <i>XPA</i> ^{-/-} / <i>p53</i> ^{+/-} 0 ppm 6 000 ppm (896)	suma wszystkich odnotowanych guzów 2/15 0/15 1/15 2/15 0/15 2/14 2/15 3/15		<i>Mortensen</i> i in. 2002
Myszy <i>Xpa</i> ^{-/-} ; WT (wild-type) C57BL/6, <i>XPA</i> ^{-/-} / <i>p53</i> ^{+/-} , ♀ (sekcja 39. tydz. życia)	pokarmowa (w paszy)	<i>Xpa</i> ^{-/-} 0 ppm 1 500 ppm (200) 3 000 ppm (401) 6 000 ppm (827) WT 0 ppm 6 000 ppm (872) <i>XPA</i> ^{-/-} / <i>p53</i> ^{+/-} 0 ppm 6 000 ppm (796)	suma wszystkich odnotowanych guzów 4/15 2/15 0/15 0/15 1/15 0/15 4/15 3/15		<i>Mortensen</i> i in. 2002

Objaśnienia:

♀ – samica.

♂ – samiec.

Droga inhalacyjna**Chomiki**

W piśmiennictwie dostępne jest jedynie badanie *Schmezer* i in. (1988), którzy oceniali częstość występowania nowotworów u złotego chomika syryjskiego obu płci po narażeniu inhalacyjnym na ftalan bis(2-etyloheksylu) o stężeniu $15 \pm 5 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Badane zwierzęta były narażane w sposób ciągły od 12. tygodnia życia do momentu padnięcia lub do osiągnięcia narażenia na poziomie $7 \div 10 \text{ mg}/\text{kg mc.}$ Wyniki badania nie wykazały istotnych statystycznie różnic w częstości występowania nowotworów w grupie narażanej na ftalan bis(2-etyloheksylu) i w nienarażanej grupie kontrolnej (tab. 13.).

Droga dootrzewnowa**Chomiki**

Samce i samice złotego chomika syryjskiego (3 grupy, $n = 25$) w wieku 6 tygodni otrzymywały dootrzewnowo ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawce $3 \text{ g}/\text{kg mc.}$ z częstością raz na 1, 2 lub 4 tygodnie. Nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania nowotworów pomiędzy zwierzętami z grupy kontrolnej a zwierzętami otrzymującymi łącznie nawet $24 \div 54 \text{ g}$ ftalanu bis(2-etyloheksylu)/kg mc. (*Schmezer* i in. 1988), (tab. 13.).

Tabela 13. Działanie rakotwórcze ftalanu bis(2-etyloheksylu) na zwierzęta doświadczalne narażone drogą inhalacyjną, dootrzewnową i dermalną
Table 13. Cancerogenic activity of bis(2-ethylhexyl) phthalate following inhalatory, i.p. or dermal exposure of experimental animals

Gatunek, płeć zwierząt	Droga narażenia	Dawka (dawka, mg/kg mc./dzień)	Umiejscowienie nowotworu/częstość występowania			Piśmiennictwo
Chomiki – narażenie drogą inhalacyjną						
Złoty chomik syryjski, ♂	inhalacyjna (od 12. tyg. życia do padnięcia)	0 µg/m ³ 15±5 µg/m ³	nowotwory złośliwe 7/80 6/65	nowotwory łagodne 5/80 4/65	guzy wątroby - 1/65	Schmezer i in. 1988
Złoty chomik syryjski, ♀	inhalacyjna (od 12. tyg. życia do padnięcia)	0 µg/m ³ 15±5 µg/m ³	nowotwory złośliwe 3/80 1/65	nowotwory łagodne 12/80 3/65	guzy wątroby - 1/65	Schmezer i in. 1988
Chomiki – narażenie drogą dootrzewnową						
Złoty chomik syryjski, ♂/♀	dootrzewnowa 1/tydzień 1/2 tygodnie 1/4 tygodnie	0 3 g/kg mc. 3 g/kg mc. 3 g/kg mc.	brak istotnych zmian w częstości występowania nowotworów w grupach badanych i grupach kontrolnych			Schmezer i in. 1988
Myszy – narażenie drogą dermalną						
Myszy Tg.AC, ♂ (sekcja: 28. tydz. życia)	dermalna (ogolona skóra grzbietu), 5 razy w tygodniu	(0) (100) (200) (400)	nowotwory w miejscu aplikacji 0/8 0/10 0/13 0/9			Eastin i in. 2001
Myszy Tg.AC, ♀ (sekcja: 28. tydz. życia)	dermalna (ogolona skóra grzbietu), 5 razy w tygodniu	(0) (100) (200) (400)	nowotwory w miejscu aplikacji 0/10 0/12 0/10 1/10			Eastin i in. 2001

Objaśnienia:

♀ – samica.

♂ – samiec.

Droga dermalna

Samce i samice myszy transgeniczných Tg.AC (po 15 osobników w grupie) w wieku 8 ÷ 9 tygodni otrzymywały drogą dermalną (na ogoloną skórę grzbietu) ftalan bis(2-etyloheksylu) w dziennych dawkach (5 razy w tygodniu): 0 (kontrola); 100; 200 lub 400 mg/kg mc. aż do czasu ukończenia 28. tygodnia życia. Wyniki badań nie wykazały istotnego zwiększenia częstości nowotworów u myszy po narażeniu dermalnym na ftalan bis(2-etyloheksylu) w porównaniu do grupy kontrolnej (tab. 13.). Grupa robocza IARC jako ograniczenie opisywanego badania wskazała sposób raportowania uzyskanych wyników.

Wpływ na rozrodczość

Potencjalny wpływ narażenia na ftalan bis(2-etyloheksylu) na męski układ rozrodczy został oceniony u ludzi w kilku badaniach epidemiologicznych, licznych badaniach na gryzoniach i pojedynczych badaniach na naczelnych innych niż ludzie. Wpływ na żeński układ rozrodczy oceniono w mniejszym stopniu również u ludzi i zwierząt. Wiele badań dotyczących oceny rozrodczości koncentrowało

się na potencjalnym wpływie ftalanu bis(2-etyloheksylu) na rozwijający się układ rozrodczy po narażeniu w okresie prenatalnym, wczesnym poporodowym i/lub przed okresem dojrzewania.

Działanie embriotoksyczne i teratogenne

Badania na zwierzętach

W wielu badaniach u ludzi i na zwierzętach oceniano wpływ ftalanu bis(2-etyloheksylu) na rozwój prenatalny. Najczęściej badane parametry obejmowały masę i wzrost płodu oraz rozwój układu rozrodczego i neurologicznego. Oceniono również rozwój wątroby i nerek oraz funkcje metaboliczne (homeostazę glukozy). Ponadto amerykańska Narodowa Akademia Nauki przeprowadziła metaanalizy i systematyczny przegląd prac opisujących skutki narażenia podczas rozwoju na płodność samców i samic zwierząt doświadczalnych.

Badania omówione w tej sekcji obejmują narażenie w okresie prenatalnym (tab. 14., 15.) oraz wczesnym poporodowym (tab. 15.).

Tabela 14. Toksyczność ftalanu bis(2-etyloheksylu) po narażeniu samic szczurów w okresie ciąży**Table 14.** Toxicity of bis(2-ethylhexyl) phthalate following exposure of rat dams

Gatunek, płeć zwierząt	Warunki narażenia	Dawka, mg/kg mc./dzień	Skutek	Piśmiennictwo
Szczury Sprague-Dawley, ♀ (n = 8 ÷ 10)	10 dni, od 12. dnia ciąży do urodzenia, droga dożołądkowa	750	↓ masy ciała matek; ↑ grubości przegrody pęcherzykowej u płodów; ↑ udziału tkanki płucnej śródmiąższowej u płodów	Chen i in. 2010
		100	↓ masy ciała płodów	
Szczury Wistar, ♀ (n = 3 ÷ 6)	5 dni, 14. ÷ 18. dzień ciąży, droga dożołądkowa	300	↓ produkcji testosteronu przez jądra płodu	Hannas i in. 2011
		625	↓ przyrostu masy ciała matek	
Szczury Sprague-Dawley, ♀ (n = 6 ÷ 8)	5 dni, 14. ÷ 18. dzień ciąży, droga dożołądkowa	100	↓ produkcji testosteronu przez jądra płodu	Furr i in. 2014; Hannas i in. 2011
Szczury Wistar, ♀ (n = 9 ÷ 10)	9 dni, 6. ÷ 15. dzień ciąży, droga dożołądkowa	1 000	↑ względnej masy nerek matek; ↓ masy macicy matek; ↑ liczby resorpcji i postimplantacyjnych strat; krwotok z pochwy (2/9); ↓ liczby żywych płodów (34%); ↑ liczby płodów/miot z wadami rozwojowymi (70,1%), z odchyleniami (80,2%) i z opóźnieniem rozwoju (58,3%)	Hellwig i in. 1997
Szczury Sprague-Dawley, ♀ (n = 4)	11 dni, 8. ÷ 18. dzień ciąży, droga dożołądkowa	300	↓ produkcji testosteronu przez jądra płodu	Howdeshell i in. 2008
Szczury Sprague-Dawley, ♀ (n = 8)	7 dni, 13. ÷ 19. dzień ciąży, droga dożołądkowa	10	grupowanie komórek Leydiga w płodowych jądrach	Klinefelter i in. 2012
		100	↓ produkcji testosteronu przez jądra płodu	
Szczury Sprague-Dawley, ♀	8 dni, 12. ÷ 19. dzień ciąży, droga dożołądkowa	50	u młodych ♂ (n = 8 ÷ 12): ↓ produkcji testosteronu przez jądra płodu	Saillenfait i in. 2013
Szczury Sprague-Dawley, ♀ (n = 3)	8 dni, od 14. dnia ciąży do urodzenia (sekcja potomstwa w 60. dniu życia), droga dożołądkowa	100	↓ stężenia testosteronu i aldosteronu (♂)	Martinez-Arguelles i in. 2011
		300	↓ stężenia estradiolu w surowicy (♀); ↑ stężenia aldosteronu w surowicy (♀)	
		750	↓ masy nadnerczy (♂/♀)	
Szczury Sprague-Dawley, ♀ (n = ?)	8 dni, od 14. dnia ciąży do urodzenia, droga dożołądkowa	300	↓ stężenia aldosteronu w surowicy (200. dzień życia); ↓ ciśnienia skurczowego (200. dzień życia); ↓ nocnej aktywności lokomotorycznej (60. i 200. dzień życia)	Martinez-Arguelles i in. 2013
Szczury Sprague-Dawley, ♀ (n = 8 ÷ 10)	10 dni, od 12. dnia ciąży do urodzenia, droga dożołądkowa	750	↓ masy ciała matek; ↑ grubości przegrody pęcherzykowej u płodów; ↑ udziału tkanki płucnej śródmiąższowej u płodów	Chen i in. 2010
		100	↓ masy ciała płodów	
Szczury Sprague-Dawley, ♀ (n = 8)	11 dni, 11. ÷ 21. dzień ciąży, droga dożołądkowa	10	skutki w 13. ÷ 63. dniu życia: negatywny wpływ na nasienie	Vo i in. 2009a
		100	↓ długości anogenitalnej	
		500	zwiększona częstość нефизjologicznego pojawiania się sutków; spodziectwo i wnętrostwo	
		500	skutki w 21. dniu ciąży: ↓ masy ciała płodu (14%); ↓ poziomu testosteronu i LH w surowicy	

cd.tab. 14

Gatunek, płeć zwierząt	Warunki narażenia	Dawka, mg/kg mc./dzień	Skutek	Piśmiennictwo
Szczury Wistar, ♀ (n = 8)	15 dni, 7. ÷ 21. dzień ciąży, droga dożołądkowa	100	↑ liczby gonocytów i wielojądrowych komórek rozrodczych w jądrach płodów	Borch i in. 2006
		300	grupowanie komórek Leydiga; wakuolizacja komórek Sertoliego; ↓ stężenia i produkcji testosteronu w jądrach płodu	
Szczury Sprague-Dawley, ♀ (n = 12 ÷ 13)	16 dni; 6. ÷ 21. dzień ciąży, droga dożołądkowa	37,5	↑ długości anogenitalnej	Piepenbrink i in. 2005
Szczury Wistar, ♀ (n = 3)	21 dni, 1. ÷ 21. dzień życia, droga dożołądkowa	1	zaburzona homeostaza glukozy w 60. dniu życia	Mangala Priya i in. 2014
Szczury Long-Evans, ♀ (n = 2 ÷ 6)	19 dni, 2. ÷ 20. dzień ciąży, droga dożołądkowa	100	skutki w 1. dniu życia: zmieniona dystrybucja komórek Leydiga (♂); ↓ stężenia testosteronu w jądrach (♂); ↓ masy jąder (♂)	Lin i in. 2008
		750	↓ liczby i objętości komórek Leydiga (♂); ↓ długości anogenitalnej AGD (♂)	

Objaśnienia:

n – liczba zwierząt w grupie.

♂ – samiec.

♀ – samica.

↑ – zwiększenie danego parametru.

↓ – zmniejszenie danego parametru.

Tabela 15. Toksyczność ftalanu bis(2-etyloheksylu) po narażeniu szczurów w czasie ciąży i we wczesnym okresie po narodzeniu**Table 15.** Toxicity of bis(2-ethylhexyl) phthalate following exposure of rat dams and pups

Gatunek, płeć zwierząt	Warunki narażenia	Dawka, mg/kg mc./dzień	Skutek	Piśmiennictwo
Szczury Long-Evans, ♀ (n = 12)	42 dni, 1. dzień ciąży ÷ 21. dzień życia; w wodzie do picia	3	skutki w 21. ÷ 56. dniu życia: trwale uszkodzenie jąder; odwracalne uszkodzenie wątroby i nerek	Arcadi i in. 1998
		30	zaburzenia uczenia się (♂)	
Szczury Wistar, ♀ (n = 3)	42 dni, 1. dzień ciąży ÷ 21. dzień życia; w wodzie do picia	30	↓ stężenia FSH w surowicy; ↓ masy jąder u płodów w 30. dniu życia	Carbone i in. 2010
Szczury Wistar, ♀ (n = 3)	36 dni, 1. dzień ciąży ÷ 15. dzień życia; w wodzie do picia	30	↑ stężenia FSH i LH w surowicy ↓ masy jąder u płodów w 15. dniu życia	Carbone i in. 2012
Szczury Sprague-Dawley, ♀ (n = 8 ÷ 10)	31 dni, 12. dzień ciąży ÷ 21. dzień życia; droga dożołądkowa	10	↓ masy ciała (>10%) w 21. dniu życia	Chen i in. 2010
		100	↓ masy urodzeniowej (>10%); ↑ grubości przegród pęcherzykowych w płucach; ↑ proporcji śródmiąższowej tkanki płucnej	
Szczury Wistar, ♀ (n = 8 ÷ 16)	31 dni, 7. dzień ciąży ÷ 16. dzień życia; droga dożołądkowa	3	nieprawidłowy rozwój zewnętrznych narządów płciowych (♂)	Christiansen i in. 2010
		10	↓ masy mięśni LABC; ↓ długości anogenitalnej; ↑ częstości niefizjologicznego pojawiania się sutków; ↓ masy nadnerczy	
		300	↓ masy narządów rozrodczych; hyperplazja komórek Leydiga	

cd.tab. 15

Gatunek, płeć zwierząt	Warunki narażenia	Dawka, mg/kg mc./dzień	Skutek	Piśmiennictwo
Szczury Wistar, ♀ (n = 10 ÷ 12)	42 dni, 1. dzień ciąży ÷ 21. dzień życia; droga dożołądkowa	100	↓ stężenia testosteronu u dorosłego potomstwa	<i>Dalsenter</i> i in. 2006
		500	zaburzenia zachowań seksualnych; ↓ produkcji nasienia; ↓ masy narządów rozrodczych; ↑ strat postimplantacyjnych; ↓ wielkości miotu	
Szczury Wistar, ♀ (n = 11 ÷ 16)	37 dni, 6. dzień ciąży ÷ 21. dzień życia; droga dożołądkowa	15	opóźnione separacja napletka i otwarcie pochwy; ↓ produkcji nasienia	<i>Andrade</i> i in. 2006a; 2006b, 2006c; <i>Grande</i> i in. 2006; 2007
		135	uszkodzenie jąder	
		405	↑ częstości niefizjologicznego pojawiania się sutków; ↓ długości anogenitalnej (♂); ↑ III-rzędowych pęcherzyków artretycznych (♀)	
Szczury Sprague-Dawley, ♀ (n = 13 ÷ 14)	31 ÷ 78 dni, 8. dzień ciąży ÷ 64. dzień życia; droga dożołądkowa	11	niedorozwój narządów płciowych (♂); ↑ częstości niefizjologicznego pojawiania się sutków (♂)	<i>Gray</i> i in. 2009
		100	↓ długości anogenitalnej w 2. dniu życia; ↓ masy narządów płciowych; ↓ liczby plemników	
Szczury Long-Evans, ♀ (n = 11 ÷ 13)	31 dni, 12,5. dzień ciąży ÷ 21,5. dzień życia; droga dożołądkowa	10	nieprawidłowości w komórkach Leydiga ↓ stężenia testosteronu w surowicy	<i>Lin</i> i in. 2009
		750	↓ długości anogenitalnej	
Szczury Wistar, ♂ (n = 10 ÷ 12)	42 dni, 0. dzień ciąży ÷ 21. dzień życia; droga dożołądkowa	1,25	↓ masy ciała (>10%); ↓ tkanki tłuszczowej; uszkodzenie trzustki; zaburzona homeostaza glukozy	<i>Lin</i> i in. 2011
Szczury Sprague-Dawley, ♀ (n = 12 ÷ 13)	16 dni, 6. ÷ 21. dzień ciąży; droga dożołądkowa	37,5	↑ długości anogenitalnej	<i>Piepenbrink</i> i in. 2005
Szczury Wistar, ♀ (n = 10)	42 dni, początek ciąży ÷ 21. dzień życia; droga dożołądkowa	0,25	zaburzony rozwój nerek w 0. ÷ 33. tygodniu życia	<i>Wei</i> i in. 2012
		6,25	↓ masy ciała w wieku dorosłym (>10%), ↑ ciśnienia krwi ↑ masy nerek	

Objaśnienia:

n – liczba zwierząt w grupie.

♂ – samiec.

♀ – samica.

↑ – zwiększenie danego parametru.

↓ – zmniejszenie danego parametru.

Szczury

W badaniu inhalacyjnym samic szczurów Wistar narażanych na ftalan bis(2-etyloheksylu) o stężeniach 9,6 ÷ 335 mg/m³ (0,6 ÷ 21 ppm), 6 h/dzień w okresie organogenezy (6. ÷ 15. dzień ciąży) oceniano rozwój układu kostnego i narządów wewnętrznych płodu w 20. dniu ciąży (*Merkle* i in. 1988). Skutki klasyfikowano jako opóźnienia (opóźnienia w rozwoju), odchylenia (zmiany, które występowały regularnie) lub anomalie (zmiany, które wykraczały poza stopień opóźnienia i odchylenia). Nie obserwowano istotnych zmian

zarówno w rozwoju układu kostnego, jak i narządów wewnętrznych, jednakże odnotowano istotne statystycznie zwiększenie odsetka miotów z opóźnieniem rozwoju narządów wewnętrznych (poszerzenie miedniczek nerkowych) po narażeniu na największe stężenie ftalanu bis(2-etyloheksylu) (21 ppm). Dane dotyczące częstości występowania nie zostały opublikowane. W podobnym badaniu, w którym narażono ciężarne samice (sekcja po porodzie fizjologicznym), nie obserwowano zmian w przeżywalności, wzroście płodów ani rozwoju potomstwa (*Merkle* i in. 1988).

W badaniach oceniających prenatalne narażenia szczurów i myszy na ftalan bis(2-etyloheksylu) drogą pokarmową obserwowano zwiększoną śmiertelność płodów i młodych szczurów. Zgony płodów korelowały z zastosowanymi dawkami u matek: ≥ 340 mg/kg mc./dzień (szczury) i ≥ 95 mg/kg mc./dzień (myszy), (Hellwig i in. 1997; Nakamura i in. 1979; Price i in. 1988; Schilling i in. 1999; 2001; Tanaka 2002; Tomita i in. 1982; Yagi i in. 1980). W kilku innych badaniach odnotowano również wady rozwojowe i nieprawidłowości u płodów po narażeniu prenatalnym na podobne dawki. U szczurów rasy Wistar narażenie prenatalne w okresie organogenezy (6. ÷ 15. dzień ciąży) na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawce 1 000 mg/kg mc./dzień prowadziło do zwiększenia częstości występowania płodów z wadami rozwojowymi w obrębie ogona, mózgu, układu moczowego, kręgosłupa i/lub mostka (Hellwig i in. 1997). Opóźnienie rozwoju szkieletu obserwowano również po tej samej dawce. Nie odnotowano natomiast działania teratogennego po dawce 200 mg/kg mc./dzień.

W licznych badaniach odnotowano wpływ ftalanu bis(2-etyloheksylu) na masę ciała szczurów po narażeniu prenatalnym, jednak wyniki są niejednoznaczne i zależą od gatunku i szczepu szczurów oraz rodzaju badań. U szczurów Sprague-Dawley po narażeniu wyłącznie w okresie ciąży na dawki ≥ 10 mg/kg m c./dzień (Chen i in. 2010) lub $\geq 37,5$ mg/kg mc./dzień (Piepenbrink i in. 2005) odnotowano ponad 10-procentowe zmniejszenie masy osesków. Jednakże Vo i in. (2009a) nie obserwowali zmniejszenia masy ciała osesków po dawkach do 500 mg/kg mc./dzień. Wyniki wielu innych badań narażenia szczurów Sprague-Dawley po ciąży i w okresie karmienia były bardziej zgodne z wynikami Vo i in. (2009a), ponieważ nie odnotowano zmian w masie ciała u potomstwa po dawkach ftalanu bis(2-etyloheksylu) do 447 mg/kg mc./dzień (Andrade i in. 2006a; 2006c; Blystone i in. 2010; Grande i in. 2006; 2007; Gray i in. 2009; Kobayashi i in. 2006; NTP 2005). Również zmniejszenie masy ciała potomstwa u szczurów Long-Evans obserwowano tylko po większej dawce 750 mg/kg mc./dzień, ale nie po dawce 10 mg/kg mc./dzień (Lin i in. 2009). Także w większości badań na szczurach rasy Wistar nie odnotowano zmian masy ciała osesków po narażeniu matek w okresie ciąży i karmienia na dawki prenatalne do 500 mg/kg mc./dzień (Carbone i in.

2010; 2012; Dalsenter i in. 2006; Schilling i in. 1999; 2001). Jedynie autorzy pojedynczych badań, np. Christiansen i in. (2010), donoszą o zmniejszeniu masy ciała noworodków gryzonia po dawkach ftalanu bis(2-etyloheksylu) ≥ 300 mg/kg mc./dzień. Ponadto w 2 innych badaniach z bardzo małymi poziomami dawkowania ftalanu bis(2-etyloheksylu) ($\geq 0,25$ mg/kg mc./dzień w ciąży i podczas karmienia) odnotowano zmniejszenie masy potomstwa, procentu ich tkanki tłuszczowej i wielkości adipocytów (Lin i in. 2011; Wei i in. 2012).

U samic szczurów rasy Wistar obserwowano około 10-procentowe zmniejszenie masy ciała w fazie końcowej inhalacyjnego narażenia na ftalan bis(2-etyloheksylu) o stężeniu 30,29 mg/m³ (1,6 ppm), 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu przez pierwsze 9 tygodni po karmieniu (Ma i in. 2006). Nie odnotowano jednak wpływu na masę ciała młodych samców lub samic szczurów Wistar narażonych na stężenia do 1,6 ppm przez pierwsze 3 ÷ 8 tygodni po karmieniu (Kurahashi i in. 2005; Ma i in. 2006). U szczurów Long-Evans po zakończeniu karmienia obserwowano zmniejszenie masy ciała o 13% po narażeniu na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawce 750 mg/kg mc./dzień przez 28 dni, ale nie po dawce 500 mg/kg mc./dzień przez 14 lub 28 dni (Ge i in. 2007). Brak wpływu na masę ciała odnotowano również u młodych szczurów Sprague-Dawley narażonych na 500 mg/kg mc./dzień przez 15 dni po karmieniu (Vo i in. 2009b). Nieokreślone zmniejszenie masy ciała i zwiększoną śmiertelność opisano u osesków i szczurów po karmieniu narażonych na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawkach ≥ 1000 mg/kg mc./dzień drogą dożołądkową przez 5 dni (Dostal i in. 1987). Podobnie 14-dniowe badanie narażenia z paszą wykazało ponad 15-procentowe zmniejszenie masy ciała u niedojrzałych płciowo szczurów F344 po dawkach ≥ 5 700 (samce) oraz 6 200 mg/kg mc./dzień (samice) oraz myszy B6C3F1 po dawkach ≥ 4 900 (samce) i 11 000 mg/kg mc./dzień (samice), (NTP 1982).

Ocena rozwoju neurologicznego (narażenie w ciąży)

W badaniu toksyczności rozwojowej na podstawie prenatalnego narażenia inhalacyjnego (do 335 mg/m³ (21 ppm), 6 h/dzień, 6. ÷ 15. dzień ciąży) szczurów Wistar oceniano rozwój neurologiczny u potomstwa (Merkle i in. 1988). Nowo narodzone szczury nie wykazały żadnych oznak zmienionego rozwoju neurologicznego w teście

postawy w 6. dniu po urodzeniu, odruchu chwytania w 13. dniu po urodzeniu, reakcji źrenicy w 20. dniu po urodzeniu i w teście słuchu w 21. dniu po urodzeniu.

U szczurów rasy Sprague-Dawley również nie obserwowano związanych z narażeniem zmian masy mózgu w 1. lub 21. dniu po urodzeniu u potomstwa po narażeniu prenatalnym matek na dawki ftalanu bis(2-etyloheksylu) do 405 mg/kg mc./dzień w okresie od 6. dnia ciąży do 21. dnia po urodzeniu (Andrade i in. 2006c; Grande i in. 2006). Podobnie nie obserwowano takich zmian w masie mózgu pokolenia F1 lub F2 w badaniu dwupokoleniowym szczurów Sprague-Dawley narażanych dawkami do 1 088 mg/kg mc./dzień (Schilling i in. 2001).

Ocena rozwoju układu rozrodczego (narażenie w ciąży)

Zmiany histopatologiczne jąder obserwowano w 1. i 22. dniu po urodzeniu u męskiego potomstwa samic szczurów rasy Sprague-Dawley narażanych na dawki ftalanu bis(2-etyloheksylu) ≥ 135 mg/kg mc./dzień od 6. dnia ciąży do 21. dnia po urodzeniu. Dawki ≤ 45 mg/kg mc./dzień prowadziły do zmian obejmujących powiększone, dwu- i wielojądrowe gonocyty; zwyrodnienie gonocytów; ostry krwotok śródmiaższowy i rozluźnienie tkanki łącznej; zmniejszone różnicowanie komórek zarodkowych i przekrwienie (Andrade i in. 2006c). W wieku dorosłym nieprawidłowe wyniki badania histologicznego jąder były w dużej mierze ograniczone do rażących nieprawidłowości u potomstwa po narażeniu na dawkę 405 mg/kg mc./dzień („małe” jądra mosznowe – 3/20, niezstąpione jądra – 1/20) wraz z niewielkim ogniskowym rozrostem komórek Leydiga (u 1/20 samców) i znaczną redukcją komórek rozrodczych (u 2/20 samców), (Andrade i in. 2006a). Wykazano dodatkowo, że narażenie na ftalan bis(2-etyloheksylu) nie miało wpływu na większość badanych kanalików nasiennych i nie obserwowano większych wad rozwojowych po dawkach matczynych do 405 mg/kg mc./dzień (choć po tej dawce obserwowano u samców zwiększoną częstość niefizjologicznego pojawiania się sutków), (Andrade i in. 2006a; 2006c).

W badaniach dotyczących wyłącznie narażenia prenatalnego u szczurów rasy Sprague-Dawley po dawce 500 mg/kg mc./dzień (ale nie ≤ 100 mg/kg mc./dzień) obserwowano zwiększoną częstość

niefizjologicznego u samców pojawiania się sutków w 13. dniu po urodzeniu oraz zwiększoną częstość występowania spodziectwa i wnętrstwa w 63. dniu po urodzeniu (Vo i in. 2009a).

Narażenie prenatalne na ftalan bis(2-etyloheksylu) prowadziło również do zmian w histopatologii jąder płodu. U szczurów Sprague-Dawley i Long-Evans prenatalne narażenie matek na dawki ≥ 10 mg/kg mc./dzień (najmniejsza badana dawka) skutkowało gromadzeniem się komórek Leydiga w jądrach płodowych (Klinefelter i in. 2012; Lin i in. 2008; 2009). Po stosowanych u ciężarnych matek dawkach ≥ 100 mg/kg mc./dzień obserwowano również dysgeniczne struny nasienne. U szczurów Wistar zlepianie się komórek Leydiga odnotowano także u potomstwa (21. dzień ciąży) po narażeniu matki na dawki ≥ 100 mg/kg mc./dzień od 7. do 21. dnia ciąży, ale nie ≤ 30 mg/kg mc./dzień (Borch i in. 2006). Dodatkowe skutki obserwowane po dawkach matczynych ≥ 100 mg/kg mc./dzień obejmowały zwiększoną liczbę gonocytów, wielojądrzaste i scentralizowane gonocyty oraz wakuolizację komórek Sertoliego (Borch i in. 2006).

Po narażeniu na ftalan bis(2-etyloheksylu) zgłaszano u potomstwa płci męskiej zmniejszoną odległość anogenitalną, sugerującą demaskulinizację. Długość anogenitalna była znacząco zmniejszona po urodzeniu u potomstwa płci męskiej samic szczurów Long-Evans narażonych na ftalan bis(2-etyloheksylu) od 2. do 20. dnia ciąży w dawce 750 mg/kg mc./dzień, ale nie po dawkach do 100 mg/kg mc./dzień (Lin i in. 2008). Podobnie długość anogenitalna była znacznie zmniejszona w 21. dniu po urodzeniu u potomstwa męskiego samic szczurów Long-Evans narażonych na ftalan bis(2-etyloheksylu) od 12,5. dnia ciąży do 21,5. dnia po urodzeniu na dawkę 750 mg/kg mc./dzień, ale nie na dawki do 10 mg/kg mc./dzień (Lin i in. 2009). U szczurów Sprague-Dawley długość anogenitalna była znacząco zmniejszona w 2. dniu po urodzeniu, po narażeniu w ciąży i okresie karmienia na dawki ≥ 300 mg/kg mc./dzień, ale nie po dawkach do 135 mg/kg mc./dzień (Andrade i in. 2006c; Gray i in. 2009). Zmniejszenie tego parametru obserwowano również u potomstwa płci męskiej (w 63. dniu po urodzeniu) samic szczurów rasy Sprague-Dawley narażonych na ftalan bis(2-etyloheksylu) od 11. do 21. dnia ciąży w dawkach ≥ 100 mg/kg mc./dzień.

Metaanaliza 13 ciążowych badań narażenia szczurów drogą pokarmową wykazała

statystycznie istotne zmniejszenie ogólnego skutku (długość anogenitalna) po narażeniu na ftalan bis(2-etyloheksylu) (-3,96; 95% CI: -5,07; -2,85) (NAS 2017). Przeprowadzono również metaanalizę 3 badań narażenia drogą pokarmową myszy, ale nie obserwowano istotnej zmiany. Przeprowadzone analizy regresji liniowej wykazały statystycznie istotne zmniejszenie długości anogenitalnej o ok. 2% na każdą jednostkę dawki ftalanu bis(2-etyloheksylu) lub dawki przekształconej logarytmicznie zarówno u szczurów, jak i myszy. Zidentyfikowano wartości BMD (Benchmark Dose) odpowiednio: dla szczurów 5 270 mg/kg mc./dzień oraz myszy 110 mg/kg mc./dzień. Na podstawie tych metaanaliz i systematycznego przeglądu dostępnych danych dotyczących gryzoni, oceniających długości anogenitalne po narażeniu prenatalnym drogą pokarmową, NAS (2017) stwierdziła, że istnieją dowody na to, że u szczurów narażenie płodu na ftalan bis(2-etyloheksylu) wiąże się ze zmniejszeniem długości anogenitalnej.

Opisywane w wielu badaniach wyniki zmian w stężeniach męskich hormonów płciowych u nowo narodzonych gryzoni po narażeniu prenatalnym na ftalan bis(2-etyloheksylu) są niespójne. Jedno z badań na szczurach Long-Evans po zakończeniu karmienia wykazało niemonotoniczną odpowiedź związaną z narażeniem na ftalan bis(2-etyloheksylu) w okresie od 21. do 48. dnia po urodzeniu. Po dawce 10 mg/kg mc./dzień odnotowano zwiększenie stężenia testosteronu w surowicy, natomiast po dawce 750 mg/kg mc./dzień – zmniejszenie stężenia testosteronu w surowicy (Ge i in. 2007). Znaczenie tej niemonotonicznej odpowiedzi jest niejasne i wymaga dalszych badań innych hormonów płciowych, szczególnie tych wydzielanych przez przysadkę mózgową. Podobne wyniki odnotowali autorzy kolejnych badań, tj. zwiększenie stężenia LH w surowicy u szczurów Sprague-Dawley narażonych na ftalan bis(2-etyloheksylu) (900 mg/kg mc./dzień przez 22, 42 lub 76 dni po karmieniu) oraz zmniejszenie poziomu tego hormonu u szczurów podlegających analogicznemu narażeniu, ale przez 35 dni (Noriega i in. 2009). U podobnie narażonych szczurów Long-Evans nie obserwowano żadnych zmian w badanych hormonach płciowych (Noriega i in. 2009). Niemniej kolejne badania na szczurach Long-Evans wykazały, że narażenie na ftalan bis(2-etyloheksylu) drogą dożołądkową w dawce

≥ 10 mg/kg mc./dzień przez 28 ÷ 100 dni, począwszy od zakończenia karmienia, prowadziło do zwiększenia stężenia LH i testosteronu w surowicy oraz do zmniejszenia podstawowej i stymulowanej LH produkcji testosteronu z komórek Leydiga (Akingbemi i in. 2001; 2004). Zmniejszenie produkcji testosteronu w komórkach Leydiga odnotowano również po 14-dniowym narażeniu na dawki ≥ 10 lub 100 mg/kg mc./dzień, począwszy od 21. lub 35. dnia życia, ale nie obserwowano zmian w stężeniu hormonów w surowicy (Akingbemi i in. 2001). U szczurów rasy Sprague-Dawley stężenie testosteronu w surowicy uległo znacznemu zmniejszeniu po narażeniu na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawce ≥ 10 mg/kg mc./dzień przez 15 dni bezpośrednio po zakończeniu karmienia, ale nie obserwowano żadnych zmian w stężeniu LH w surowicy po dawkach do 500 mg/kg mc./dzień (Vo i in. 2009b), (tab. 14.).

Zmniejszone poziomy testosteronu mierzonego w jądrach płodów (*fetal testicular testosterone* – FTT) obserwowano u potomstwa matek szczurów Wistar poddanych narażeniu na 300 mg ftalanu bis(2-etyloheksylu)/kg mc./dzień od 7. do 21. dnia ciąży (Borch i in. 2006). Podobny skutek odnotowano u szczurów Long-Evans narażonych na działanie ftalanu bis(2-etyloheksylu) w okresie od 2. do 20. dnia ciąży w dawce 10 mg/kg mc./dzień, ale podwyższony FTT był notowany po dawce 750 mg/kg mc./dzień (Lin H. i in. 2008). Parametr ten nie zmienił się w kolejnych badaniach prowadzonych w 1. dniu życia u szczurów Sprague-Dawley narażonych wcześniej na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawkach do 405 mg/kg mc./dzień, w czasie od 6. dnia ciąży do 1. dnia po urodzeniu (Andrade i in. 2006c). U szczurów Sprague-Dawley odstawionych od matek wykazano, że produkcja testosteronu w jądrach została zmniejszona po narażeniu na dawki ftalanu bis(2-etyloheksylu) ≥ 300 mg/kg mc./dzień przez 22 ÷ 76 dni po karmieniu (Noriega i in. 2009). Produkcja ex vivo FTT została zmniejszona (<20%) po narażeniu matki na ftalan bis(2-etyloheksylu) przez 5 ÷ 15 dni w czasie ciąży w dawkach ≥ 50 mg/kg mc./dzień u szczurów Sprague-Dawley (najmniejsza badana dawka) i ≥ 300 mg/kg mc./dzień u szczurów Wistar (Borch i in. 2006; Furr i in. 2014; Hannas i in. 2011; Howdeshell i in. 2008; Klinefelter i in. 2012; Saillenfait i in. 2013). Kolejne badanie Do i in. (2012) wykazało również, że produkcja FTT została zmniejszona

o ponad 90% po dziennej dawce 900 mg/kg mc. Autorzy badania nie obserwowali jednak zmian w produkcji FTT u płodów matek myszy CD-1 badanych w 18. dniu ciąży, a narażonych uprzednio na dawki ftalanu bis(2-etyloheksylu) do 500 mg/kg mc./dzień w okresie od 9. do 18. dnia ciąży (Do i in. 2012), (tab. 14.).

W metaanalizie 7 badań prenatalnych, w których narażano szczury drogą pokarmową, stwierdzono istotny statystycznie ogólny wpływ narażenia na ftalan bis(2-etyloheksylu) na zmniejszenie FTT (-110,14; 95% CI: -136,73; -83,54), (NAS 2017).

Analizy regresji liniowej również wykazały statystycznie istotne zależności. Obliczono wartość BMD_5 na poziomie 15 mg/kg mc./dzień. Dodatkowo obliczono wartość BMD_{40} wynoszącą 160 mg/kg mc./dzień oraz BMR (Benchmark Response) wynoszącą 40%, ponieważ poziom ten został uznany za istotny biologicznie – na podstawie wcześniejszych badań wykazujących wady rozwojowe układu rozrodczego samców szczurów, gdy produkcja testosteronu u płodu zmniejszyła się o około 40%. Na podstawie tej metaanalizy i przeglądu dostępnych danych dotyczących gryzoni, oceniających poziom testosteronu płodowego po narażeniu prenatalnym drogą pokarmową, NAS (2017) stwierdziła, że istnieje wysoki poziom dowodów na to, że zmniejszenie poziomu testosteronu u płodów szczurów jest związane z ich narażeniem na ftalan bis(2-etyloheksylu). Zmieniony poziom hormonów płciowych może być spowodowany toksycznością ftalanu bis(2-etyloheksylu) dla komórek Leydiga. Produkcja hormonów płciowych (testosteronu, estradiolu) przez komórki Leydiga, mierzona *ex vivo*, została znacząco zmieniona w komórkach pobranych od młodych szczurów poddanych narażeniu na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawkach ≥ 10 mg/kg mc./dzień przez 14 ÷ 100 dni po zakończeniu karmienia przez matkę. Z wiekiem kierunek zmian (zmniejszenie lub zwiększenie) produkcji hormonów nie był klarowny, co sugeruje różne potencjalne skutki w zakresie reprodukcji w zależności od czasu narażenia (np. 21. lub 62. dzień życia), (Akingbemi i in. 2001; 2004).

Obserwowano również zmniejszenie aktywności enzymów steroidowych (w tym zmniejszenie dehydrogenazy 17β -hydroksysteroidowej (17β -HSD)) u szczurów narażonych przez 28 dni

na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawkach ≥ 10 mg/kg mc./dzień, zmniejszenie aktywności cytochromu P450sc i 3β -HSD – po dawkach ≥ 100 mg/kg mc./dzień oraz zmniejszenie aktywności cytochromu P45017 α – po dawce 200 mg/kg mc./dzień (Akingbemi i in. 2001). W innym badaniu młodych szczurów narażanych na ftalan bis(2-etyloheksylu) (pomiędzy 21. a 34. dniem życia) również wykazano zmniejszoną produkcję testosteronu przez komórki Leydiga hodowane *in vitro*, ale tylko w badaniach komórek pochodzących od zwierząt narażonych na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawce 500 mg /kg mc./dzień, a nie 10 mg/kg mc./dzień (Ge i in. 2007).

Zwiększona liczba resorpcji i strat postimplantacyjnych oraz zmniejszenie masy macic obserwowano u samic szczurów Wistar narażonych na związek w dawce 1000 mg/kg mc./dzień od 6. do 15. dnia ciąży, ale nie po dawkach ≤ 200 mg/kg mc./dzień (Hellwig i in. 1997), (tab. 14.). Krwotok z pochwy pojawił się u 2 z 9 samic narażonych na dawkę 1000 mg/kg mc./dzień. Zwiększone straty po implantacji i zmniejszenie liczebności miotów odnotowano również u samic szczurów Wistar narażonych na dawkę 500 mg/kg mc./dzień w czasie ciąży, ale nie po dawkach ≤ 100 mg/kg mc./dzień (Dalsenter i in. 2006). W 15 innych badaniach nie obserwowano zmian w długości trwania ciąży, liczebności miotów ani stosunkach płci po narażeniu prenatalnym na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawkach do 900 mg/kg mc./dzień.

Ocena rozwoju nerek (narażenie w ciąży i we wczesnym okresie poporodowym)

W badaniu toksyczności rozwojowej na szczurach rasy Wistar obserwowano upośledzenie rozwoju i funkcji nerek u dorosłego potomstwa po narażeniu matek na dawki 0,25 lub 6,25 mg/kg mc./dzień od początku ciąży do 21. tygodnia po urodzeniu (Wei i in. 2012). Klirens kreatyniny (mierzony w 21. tygodniu po urodzeniu) był znacznie zmniejszony u wszystkich narażanych osesków. Stężenie kreatyniny w surowicy oraz azotu mocznika były znacznie zwiększone u potomstwa płci żeńskiej narażonej na małą dawkę ftalanu bis(2-etyloheksylu), natomiast u samców narażonych zarówno na małą, jak i dużą dawkę zwiększenie odnotowano jedynie dla azotu mocznika w surowicy. Stężenie białka całkowitego w moczu było znacznie zwiększone u samic narażonych na obie dawki oraz samców narażonych jedynie na

duże dawki ftalanu bis(2-etyloheksylu). Odnotowano również zmniejszenie stężenia reniny i angiotensyny w surowicy tuż po urodzeniu, jednak badane parametry zwiększyły się w 3. tygodniu życia. Badanie liczby kłębuszków nerkowych w przeliczeniu na nerkę wykazało istotne zmniejszenie liczby kłębuszków (w porównaniu do grupy kontrolnej) w 3. i 33. tygodniu życia u wszystkich poddanych narażeniu osesków; całkowita objętość kłębuszków nerkowych była również zmniejszona w 33. tygodniu życia u całego badanego potomstwa. Średnia indywidualna objętość kłębuszków nerkowych była zwiększona u samic narażonych na duże dawki i wszystkich narażonych samców w 3. tygodniu życia, ale zmniejszyła się u wszystkich narażonych samców w 33. tygodniu po urodzeniu. Badanie histologiczne wykazało zmniejszenie wielkości kłębuszków, obrzęk kłębuszków i zmniejszenie wielkości torebki Bowmana w obu grupach narażenia począwszy od urodzenia do 33. tygodnia życia. Ponadto mikroskopia elektronowa wykazała rozszerzenie kanalików nerkowych, zanik kanalików, zwłóknienie śródmiąższowe i zrosty. Dodatkowo znaczące zwiększenie ciśnienia krwi u narażanego potomstwa uznano za skutek wtórny do upośledzenia czynności nerek. Istotne zmiany obserwowane w masie nerek badanego potomstwa obejmowały zmniejszenie bezwzględnej masy u samic (duża dawka ftalanu bis(2-etyloheksylu), 15. tydzień po urodzeniu) oraz zwiększenie: bezwzględnej masy u samców (duża dawka, 21. tydzień po urodzeniu), względnej masy u młodego potomstwa (duża dawka, od razu po urodzeniu i w 3. dniu życia), względnej masy u samic (mała dawka, 15. tydzień po urodzeniu) oraz względnej masy u samców (duża dawka, 15. i 21. tydzień życia), (Wei i in. 2012), (tab. 15.)

U potomstwa szczurów Long-Evans narażonych na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawkach ≥ 3 mg/kg mc./dzień podczas całej ciąży i karmienia obserwowano odwracalne zmniejszenie masy nerek (badanie w 56. dniu życia), odwracalne kłębuszkowe zapalenie nerek i rozszerzenie cewki nerkowej (badanie w 42. dniu życia) oraz utrzymujące się lekkie zwłóknienie nerek (nadal w 56. dniu życia), (Arcadi i in. 1998). W badaniu szczurów Sprague-Dawley, które poddano narażeniu prenatalnemu oraz podczas karmienia na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawce 300 mg/kg mc./dzień, wykazano u potomstwa w wieku dorosłym zmniejszenie masy

nerek. Skutku tego nie odnotowano po dawkach do 100 mg/kg mc./dzień (Gray i in. 2009). Część samców była dalej po okresie karmienia narażona na ftalan bis(2-etyloheksylu) – aż do 65. dnia po urodzeniu. Autorzy badania wykazali także u tych zwierząt zmniejszenie masy nerek (po narażeniu na dawkę 300 mg/kg mc./dzień). Zmniejszenia masy nerek nie odnotowano w wielu innych badaniach szczurów Sprague-Dawley po okresie karmienia i u dorosłych osobników, których matki podlegały narażeniu na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawkach do 405 mg/kg mc./dzień podczas ciąży i karmienia (Andrade i in. 2006a; Grande i in. 2007; Kobayashi i in. 2006).

Ocena rozwoju neurologicznego (narażenie w ciąży i we wczesnym okresie poporodowym)

W badaniach narażenia drogą pokarmową obserwowano zmiany neurobehawioralne u szczurów po narażeniu na ftalan bis(2-etyloheksylu) w okresie ciąży lub ciąży i karmienia. Upośledzone zachowanie w teście wyuczonego unikania obserwowano w 30. dniu po urodzeniu u potomstwa płci żeńskiej szczurów Long-Evans, których matki były narażane na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawce 30 mg/kg mc./dzień podczas ciąży i karmienia. Podobnych skutków nie odnotowano u potomstwa płci żeńskiej po narażeniu na mniejszą dawkę ftalanu bis(2-etyloheksylu) – 3 mg/kg mc./dzień ani u potomstwa płci męskiej po dawkach do 30 mg/kg mc./dzień (Arcadi i in. 1998). Jako ograniczenie badania autorzy podali brak wiedzy, czy obserwowane skutki neurobehawioralne były spowodowane zaburzeniami uczenia się i pamięci, osłabieniem mięśni, zaburzoną koordynacją ruchową (zwłaszcza kończyn tylnych), czy też zmianami motywacji (strach) i skupieniem uwagi. W badaniach przeprowadzonych przez Martinez-Arguelles i in. (2013) wykazano, że aktywność lokomotoryczna mierzona podczas cykli światła i ciemności była znacznie zmniejszona (nawet o 40%) u dorosłego potomstwa samic szczurów rasy Sprague-Dawley narażonych na dawkę 300 mg/kg mc./dzień od 14. dnia ciąży do urodzenia (tylko 1 badana dawka). Nie przeprowadzono jednak żadnych dodatkowych pomiarów neurobehawioralnych. W kolejnym badaniu nie obserwowano zmian w ruchliwości u potomstwa samic myszy CD-1 narażonych na dawki do 95 mg/kg mc./dzień od początku do 17. dnia ciąży (Price i in. 1988), (tab. 15.).

Carbone i in. (2013) opublikowali wyniki badania, w których opisali zmiany w zachowaniu szczurów Wistar przy wczesnym narażeniu poporodowym. W serii eksperymentów, w których oceniano zachowania lękowe przy użyciu podwyższonego labiryntu krzyżowego, wykazano, że samce szczurów narażane na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawce 30 mg/kg mc./dzień od 1. do 21. dnia po urodzeniu (poprzez karmienie) oraz w dniach 22. ÷ 45. lub 22. ÷ 60. po urodzeniu (przez picie wody) wykazywały nasilone zachowania podobne do lęku (Carbone i in. 2013). Nie obserwowano żadnych zmian behawioralnych u podobnie narażonych samic. Przy przerwaniu narażenia w 30. dniu po urodzeniu zmienionego zachowania w podwyższonym labiryncie krzyżowym nie obserwowano u żadnej z płci (Carbone i in. 2013), (tab. 15.).

Ocena rozwoju układu rozrodczego (narażenie w ciąży i we wczesnym okresie poporodowym)

U potomstwa szczurów Wistar obserwowano trwałe wady rozwojowe i uszkodzenia dróg rodnych po narażeniu w okresie ciąży i karmienia na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawkach 3 mg/kg mc./dzień lub większych. Autorzy badania odnotowali zwiększoną częstość występowania u samców łagodnej dysgenезji zewnętrznych narządów płciowych po narażeniu matki na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawkach ≥ 3 mg/kg mc./dzień od 7. dnia ciąży do 16. dnia po porodzie (najmniejsza badana dawka), (Christiansen i in. 2010). Ponadto po większych dawkach (≥ 10 mg/kg mc./dzień) obserwowano niefizjologiczne pojawienie się brodawek sutkowych, a po dawkach ≥ 300 mg/kg mc./dzień zmniejszoną średnicę kanalików nasiennych z mniejszą liczbą komórek rozrodczych oraz dodatkowo ogniskową hiperplazją komórek Leydiga (Christiansen i in. 2010). Uszkodzenie jąder odnotowano również po dawkach ≥ 3 mg/kg mc./dzień u potomstwa szczurów Long-Evans narażonych na ftalan bis(2-etyloheksylu) podczas ciąży i karmienia (Arcadi i in. 1998). U szczurów rasy Sprague-Dawley (analizując wszystkie wady rozwojowe) obserwowano znaczne zwiększenie liczby zdeformowanego potomstwa męskiego po narażeniu matki na związek w dawkach ≥ 11 mg/kg mc./dzień podczas ciąży i okresu karmienia (podgrupa potomstwa otrzymywała również bezpośrednio ftalan bis(2-etyloheksylu) w dniach 18. ÷ 64. po urodzeniu), (Gray i in. 2009). W analizie poszczególnych wad istotne zmiany obejmowały nieprawidłową histologię jąder (po dawkach 33 lub 300 mg/kg mc./dzień),

zniekształcone, skrzeplę gruczoły (*malformed coagulating gland*), (po dawkach ≥ 100 mg/kg mc./dzień) i trwałe sutki (*permanent nipples*) oraz duże wady jąder i najądrzy (po dawce 300 mg/kg mc./dzień). W przeglądzie dostępnych danych dotyczących narażenia gryzoni na ftalan bis(2-etyloheksylu) i oceniających spodziewane po narażeniu in utero samic drogą pokarmową NAS (2017) dowodzi, że istnieje umiarkowany poziom dowodów na to, że narażenie płodu na ftalan bis(2-etyloheksylu) jest związane ze spodziewaniem u szczurów.

Wielu autorów odnotowało również zmiany w histologii narządów rozrodczych samców u nowo narodzonych szczurów i szczurów po karmienia narażanych bezpośrednio na ftalan bis(2-etyloheksylu). U szczurów Sprague-Dawley narażanych na ftalan bis(2-etyloheksylu) przez 5 dni we wczesnym okresie po urodzeniu (6. ÷ 10. lub 14. ÷ 18. dzień po urodzeniu) lub po okresie karmienia (21 ÷ 25 lub 42 ÷ 46 dni po urodzeniu) w dawkach ≥ 1000 mg/kg mc./dzień (ale nie ≤ 100 mg/kg mc./dzień) obserwowano utratę spermatocytów i zmniejszoną liczbę komórek Sertoliego. Szczury uśmiercono 24 h po ostatniej dawce (Dostal i in. 1988). Li i in. (2000) opisali zmienioną morfologię komórek rozrodczych (gonocyty były powiększone i wielojądrowe) i zmniejszoną proliferację komórek Sertoliego u samców szczurów Sprague-Dawley 24 h po jednorazowym narażeniu na ftalan bis(2-etyloheksylu) w 3. dniu po urodzeniu w dawkach ≥ 100 mg/kg mc./dzień (ale nie 20 mg/kg mc./dzień). U szczurów Sprague-Dawley po zakończeniu karmienia narażenie na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawkach ≥ 10 mg/kg mc./dzień, trwające od 21. do 35. dnia po urodzeniu, skutkowało zwyrodnieniem komórek Leydiga i „zaburzeniami komórek rozrodczych” w jądrach młodych szczurów Sprague-Dawley (Vo i in. 2009b). Po dawkach ≥ 100 mg/kg mc./dzień obserwowano również poszerzenie światła kanalików i rozwarstwienie komórek płciowych. Noriega i in. (2009) również opisali hipospermie oraz zwyrodnienie jąder i najądrzy u szczurów rasy Sprague-Dawley po okresie karmienia, ale tylko przy poziomach dawkowania ≥ 300 mg/kg mc./dzień (a nie ≤ 100 mg/kg mc./dzień). Skutki te obserwowano u podobnie narażonych szczurów Long-Evans po dawce 900 mg/kg mc./dzień (Noriega i in. 2009). U potomstwa szczurów Wistar po zakończeniu karmienia obserwowano uszkodzenie komórek zarodkowych jąder po narażeniu na związek w dawce 250 mg/kg mc./dzień w dniach 25. ÷ 54.

po urodzeniu (ale nie po dawkach ≤ 100 mg/kg mc./dzień), (Parmar i in. 1995). W innych badaniach szczurów odsadzonych od matki nie obserwowano zmian w histologii jąder ani pęcherzyków nasiennych u szczurów Long-Evans narażonych na dawki do 200 mg/kg mc./dzień przez 14 ÷ 28 dni (Akingbemi i in. 2001).

W wielu badaniach odnotowano również zmniejszenie masy jąder po narażeniu na ftalan bis(2-etyloheksylu) w ciąży i/lub karmienia, chociaż wyniki dotyczące gatunków, szczepów i przeprowadzonych doświadczeń nie były spójne. U szczurów Long-Evans obserwowano znaczące zmniejszenie masy jąder u potomstwa po narażeniu prenatalnym na dawki ≥ 100 mg/kg mc./dzień (Lin i in. 2008) lub ≥ 3 mg/kg mc./dzień podczas ciąży i karmienia (Arcadi i in. 1998). Niektóre badania narażenia prenatalnego i podczas okresu karmienia na szczurach Sprague-Dawley nie wykazały żadnych zmian masy jąder u potomstwa po dawkach do 405 mg/kg mc./dzień (Andrade i in. 2006a; 2006c; Kobayashi i in. 2006), podczas gdy Gray i in. (2009) odnotowali znaczące zmniejszenie masy jąder po dawce 300 mg/kg mc./dzień (ale nie 33 mg/kg mc./dzień). Po narażeniu poporodowym szczurów Sprague-Dawley przez 5 dni, począwszy od 6., 14., 21. lub 42. dnia po urodzeniu, dawki ≥ 1000 mg/kg mc./dzień powodowały zmniejszenie masy jąder, ale dawki ≤ 100 mg/kg mc./dzień nie wywoływały już tego skutku (Dostal i in. 1988). Christiansen i in. (2010) przeprowadzili 2 oddzielne eksperymenty na szczurach Wistar: w jednym badaniu obserwowano zmniejszenie masy jąder po dawkach matczyńskich ≥ 10 mg/kg mc./dzień, podczas gdy w drugim nie odnotowano podobnych zmian po dawkach do 100 mg/kg mc./dzień. Zmniejszoną masę jąder obserwowano także u potomstwa szczurów rasy Wistar po dawce 30 mg/kg mc./dzień w 2 dodatkowych badaniach narażenia podczas ciąży i karmienia (Carbone i in. 2010; 2012), ale nie po dawkach do 500 mg/kg mc./dzień w innym badaniu (Dalsenter i in. 2006). Nie odnotowano żadnych zmian w masie jąder u pokoleń F1 i F2 po okresie karmienia (w badaniu dwupokoleniowym szczurów Wistar) po dawkach do 1088 mg/kg mc./dzień (Schilling i in. 2001). Tylko w 2 badaniach nad rozwojem myszy oceniano masę jąder u potomstwa. Pocar i in. (2012) obserwowali, że masa jąder była zmniejszona o 13% u potomstwa myszy CD-1 po narażeniu matki na związek w dawce 0,05 mg/kg mc./dzień podczas ciąży i karmienia, ale była porównywalna z grupą

kontrolną po dawce 5 mg/kg mc./dzień (największa oceniona dawka). Po narażeniu wyłącznie w okresie ciąży masa jąder była zmniejszona u potomstwa myszy CD-1 po dawkach prenatalnych ≥ 50 mg/kg mc./dzień (Do i in. 2012) (tab. 15.).

Zmniejszoną masę obserwowano również w innych męskich narządach rozrodczych po narażeniu matek w czasie ciąży i/lub karmienia. U potomstwa szczurów i myszy narażonych na ftalan bis(2-etyloheksylu) podczas ciąży i karmienia skutki takie odnotowano w zakresie pomiaru masy brzuszego płata prostaty i mięśni dźwigaczy odbytu oraz mięśni opuszkowo-jamistych (LABC) u szczurów rasy Wistar po dawkach ≥ 10 mg/kg mc./dzień (Christiansen i in. 2010); brzuszego płata prostaty i pęcherzyków nasiennych u szczurów Wistar po dawce 500 mg/kg mc./dzień (Dalsenter i in. 2006); żołądździ prącia, brzuszego płata prostaty, pęcherzyków nasiennych, mięśni LABC, gruczołów Cowpera i najądrzy po dawce 300 mg/kg mc./dzień (Gray i in. 2009) oraz pęcherzyków nasiennych po dawkach $\geq 0,05$ mg/kg mc./dzień (Pocar i in. 2012). W innych badaniach nie obserwowano żadnych zmian w innych męskich narządach rozrodczych u szczurów Sprague-Dawley narażonych w okresie ciąży i karmienia na dawki matczyne do 405 mg/kg mc./dzień (Andrade i in. 2006a; 2006c; Kobayashi i in. 2006) lub u pokoleń F1 lub F2 po zakończeniu karmienia w badaniu dwupokoleniowym szczurów Wistar po dawkach do 1088 mg/kg mc./dzień (Schilling i in. 2001).

W literaturze opisano również zmiany masy męskich narządów rozrodczych u młodych szczurów po narażeniu na ftalan bis(2-etyloheksylu) po zakończeniu karmienia. Najmniejszy obserwowany poziom, przy którym odnotowano zmniejszoną masę jąder, wynosił 10 mg/kg mc./dzień, gdy szczury Sprague-Dawley były narażane przez 15 dni po okresie karmienia (Vo i in. 2009b). Inne badania wykazały zmniejszenie masy narządów rozrodczych u młodych szczurów Sprague-Dawley, Long-Evans lub Wistar narażonych na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawkach ≥ 100 mg/kg mc./dzień przez 14 ÷ 76 dni po odstawieniu od matek (Noriega i in. 2009; Parmar i in. 1995). W innych badaniach na szczurach Long-Evans obserwowano zmniejszenie masy jąder po narażeniu na dawkę 500 mg/kg mc./dzień od 21. do 34. dnia po urodzeniu, ale nie po narażeniu na dawki ≤ 200 mg/kg mc./dzień przez 28 ÷ 100 dni, począwszy od 21. lub 35. dnia po urodzeniu (Akingbemi i in. 2001; 2004; Ge i in. 2007). Inne badanie przeprowadzone

na młodych szczurach Long-Evans wykazało niemonotoniczną odpowiedź pomiędzy narażeniem na ftalan bis(2-etyloheksylu) od 21. do 48. dnia po urodzeniu a zwiększoną masą pęcherzyków nasiennych po narażeniu na związek w dawce 10 mg/kg mc./dzień, ale ze zmniejszoną masą pęcherzyków nasiennych, prostaty i jąder po dawce 750 mg/kg mc./dzień (Ge i in. 2007).

Zmniejszenie stężenia testosteronu i LH w surowicy zaobserwowano u potomstwa szczurów Sprague-Dawley badanych w 21. dniu ciąży po narażeniu matki na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawce 500 mg/kg mc./dzień w czasie ciąży (Vo i in. 2009a) oraz u potomstwa szczurów Wistar badanych w 15. dniu życia po narażeniu prenatalnym i w okresie karmienia na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawce 30 mg/kg mc./dzień (Carbone i in. 2009a). Stężenie testosteronu w surowicy uległo też znacznemu zmniejszeniu (>50%) w 60. dniu życia u samców szczurów Sprague-Dawley narażanych prenatalnie w okresie od 14. dnia ciąży do narodzin na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawkach ≥ 100 mg/kg mc./dzień (Culty i in. 2008; Martinez-Arguelles i in. 2011). Nie obserwowano zmian w stężeniu estradiolu w surowicy związanych z narażeniem na związek w dawce 1250 mg/kg mc./dzień u potomstwa samców badanych w 60. dniu życia (Culty i in. 2008; Martinez-Arguelles i in. 2011). W kolejnym badaniu po narażeniu podczas ciąży i karmienia (dawki ≥ 10 lub 100 mg/kg mc./dzień) odnotowano znaczne zmniejszenie (>30%) stężenia testosteronu w surowicy zarówno u samców szczurów Long-Evans (w 21. dniu życia), jak i u dorosłych szczurów Wistar (Dalsenter i in. 2006; Lin i in. 2009). Nie obserwowano natomiast zmian w stężeniu testosteronu lub estradiolu w surowicy u potomstwa (dorosłych samców) po narażaniu ich matek na dawki ftalanu bis(2-etyloheksylu) do 300 mg/kg mc./dzień w czasie ciąży i karmienia ani u szczurów Sprague-Dawley (część potomstwa otrzymała również bezpośrednie narażenie na ftalan bis(2-etyloheksylu) pomiędzy 18. i 64. dniem życia), (Gray i in. 2009). Carbone i in. (2010) również wykazali u szczurów Wistar znaczne zmniejszenie (o 33%) stężenia FSH w surowicy u samców (w 30. dniu po urodzeniu) po uprzednim narażeniu prenatalnym oraz podczas karmienia na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawce 30 mg/kg mc./dzień. Podobnych zmian autorzy nie obserwowali po dawce 3 mg/kg mc./dzień (Carbone i in. 2010). Zmian związanych z narażeniem na

ftalan bis(2-etyloheksylu) nie odnotowano również w stężeniach LH w surowicy w całym zakresie zastosowanych dawek (Carbone i in. 2010).

U szczurów Sprague-Dawley obserwowano znaczne zwiększenie długości anogenitalnej u potomstwa samic, ocenianych 7. i 21. dnia życia, po narażeniu matki na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawkach $\geq 37,5$ mg/kg mc./dzień od 6. do 21. dnia ciąży (najmniejsza badana dawka), (Piepenbrink i in. 2005). Grande i in. (2006) nie odnotowali żadnych zmian w tym parametrze wśród samic badanych 22. dnia po urodzeniu, których matki były narażane w ciąży i podczas karmienia na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawkach do 405 mg/kg mc./dzień.

W kolejnych badaniach nieistotną statystycznie tendencję w odniesieniu do około dwudniowego opóźnienia w otwarciu pochwy obserwowano u samic szczurów Sprague-Dawley narażonych na dawki ftalanu bis(2-etyloheksylu) ≥ 135 mg/kg mc./dzień w okresie od 6. dnia ciąży do 21. dnia po porodzie przy jednoczesnym braku zmniejszenia masy ciała (Grande i in. 2006). Z kolei u dorosłego potomstwa samic narażanych w podobny sposób na ftalan bis(2-etyloheksylu) odnotowano w 21. dniu życia istotne statystycznie dwukrotne zwiększenie (ponad wartości kontrolne) liczby pęcherzyków artretycznych trzeciorzędowych jajników (*tertiary atretic ovarian follicles*) po dawce 405 mg/kg mc./dzień. Nie obserwowano natomiast zmian w liczbie pęcherzyków pierwotnych/prymitywnych, wtórnych i trzeciorzędowych (zdrowych), (Grande i in. 2007). Dodatkowo stwierdzono „tendencję do rozszerzonych przestrzeni śródmiąższowych” w jajnikach potomstwa samic po dawce 405 mg/kg mc./dzień (nie przedstawiono dalszych szczegółów ani danych dotyczących występowania). Nie obserwowano zmiany grubości nabłonka macicy lub pochwy związanej z narażeniem na ftalan bis(2-etyloheksylu). Po dawkach do 405 mg/kg mc./dzień nie obserwowano ponadto zmian związanych z narażeniem w zakresie regularności cyklu estralnego, poziomu hormonów płciowych w surowicy lub masy ciała narządów rozrodczych (Grande i in. 2007).

Ocena wpływu na homeostazę glukozy i insuliny (narażenie w ciąży i we wczesnym okresie poporodowym)
Zmienioną homeostazę glukozy obserwowano u szczurów Wistar po narażeniu w okresie ciąży oraz ciąży i karmienia na ftalan bis(2-etyloheksylu)

w dawkach ≥ 1 mg/kg mc./dzień (Lin i in. 2011; Mangala Priya i in. 2014; Rajesh, Balsubramanian 2014). Wrażliwość na insulinę przy niezmienionej tolerancji glukozy obserwowano również u myszy narażonych w czasie ciąży i karmienia na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawce 500 mg/kg mc./dzień (Hunt i in. 2017). Nie wyznaczono jednak wartości NOAEL dla zmienionej homeostazy glukozy po narażeniu na ftalan bis(2-etyloheksylu) w czasie ciąży i karmienia potomstwa.

U dorosłego potomstwa szczurów Wistar narażonych na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawkach ≥ 1 mg/kg mc./dzień (najmniejsza badana dawka) w czasie ciąży (9. ÷ 21. dzień ciąży) obserwowano zaburzenie w homeostazie glukozy, w tym zwiększenie stężenia glukozy we krwi na czczo (o 16 ÷ 49%), zmniejszenie stężenia insuliny w surowicy (o 21 ÷ 70%) oraz zmniejszenie stężenia białka wiążącego insulinę (o 13 ÷ 36%). Zwiększone stężenie glukozy w surowicy obserwowano zarówno w badaniach tolerancji glukozy, jak i insuliny (Rajesh, Balsubramanian 2014). Dodatkowo u dorosłego potomstwa odnotowano zmniejszenie poziomu glikogenu i wiązania insuliny, pobór glukozy oraz utlenianie glukozy w mięśniach szkieletowych. Kilka genów lub produktów ich ekspresji, zaangażowanych w sygnalizację z wykorzystaniem insuliny, uległo deregulacji u dorosłego potomstwa, nastąpiło m.in. zmniejszenie ekspresji genu transportera glukozy 4 (*GLU4*), zwiększenie fosforylacji *GLU4* (modyfikacja potranslacyjna zmniejszająca aktywność) oraz epigenetyczne wyciszenie *GLU4* (Rajesh, Balsubramanian 2014).

Zmienioną homeostazę glukozy wraz z dysfunkcją trzustki obserwowano również u odstawionych od matek i dorosłych potomków szczurów Wistar narażonych na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawkach 1,25 lub 6,25 mg/kg mc./dzień w czasie ciąży i karmienia (od początku ciąży do 21. dnia po urodzeniu), (Lin i in. 2011). Skutki obserwowane podczas odsadzania od matki obejmowały zmniejszenie poziomu glukozy i insuliny we krwi na czczo oraz zmniejszenie poziomu glukozy we krwi i wydzielania insuliny w badaniach tolerancji glukozy i insuliny przy obu poziomach narażenia. W 15. tygodniu życia stężenie glukozy we krwi było porównywalne we wszystkich grupach, a stężenie insuliny w surowicy było zwiększone tylko u potomstwa płci żeńskiej. Nie obserwowano istotnych różnic w stężeniu glukozy u samic podczas badania prowokacyjnego, jednak zwiększone stężenie insuliny utrzymywało się. U narażonych

samców odnotowano natomiast zwiększoną tolerancję glukozy. Co istotne, w 27. tygodniu życia u potomstwa płci żeńskiej wznowiły się zmiany związane z narażeniem, w tym większe stężenie glukozy we krwi na czczo i mniejsze stężenie insuliny w surowicy. W badaniach tolerancji glukozy obserwowano również istotnie większe stężenie glukozy i istotnie mniejsze stężenie insuliny. U potomstwa płci męskiej nie wykazano zmian w stężeniu glukozy we krwi, ale stężenie insuliny w surowicy było większe. Nie obserwowano zmian w stężeniu glukagonu na czczo w żadnym z badanych punktów czasowych.

W badaniach tolerancji insuliny skutki zmniejszenia stężenia glukozy były bardziej zaznaczone we wszystkich narażonych grupach w 3. tygodniu życia, ale wyniki były porównywalne z kontrolami badanymi w 15. i 27. tygodniu życia. W trzustce stwierdzono zmniejszenie masy komórek β i zawartości insuliny u narażonego potomstwa badanego (w 21. dniu życia), ale nie odnotowano istotnych zmian w masie trzustki i powierzchni komórek β . W 17. tygodniu życia u potomstwa płci żeńskiej masy trzustki były zwiększone, ale powierzchnia komórek β oraz zawartość insuliny w trzustce uległy zmniejszeniu. U narażonego na ftalan bis(2-etyloheksylu) potomstwa płci męskiej powierzchnia komórek β zwiększała się i obserwowano tendencję do zwiększania masy, natomiast zawartość insuliny w trzustce była porównywalna z kontrolami. W przypadku stymulacji glukozą wysepki trzustkowe pochodzące od narażonego potomstwa samców wykazywały mniejsze wydzielanie insuliny w porównaniu z grupą kontrolną. Obserwowano również zmiany w ekspresji mRNA genów istotnych dla funkcji komórek β trzustki, w tym regulację w dół *Pdx-1* i podwyższenie regulacji *Atf4*, *Atf6*, *Bip* i *Ucp2*. Oprócz tego w doświadczeniu nie obserwowano zmian w stężeniu insuliny i glukozy we krwi matki (po dawkach ftalan bis(2-etyloheksylu) do 6,25 mg/kg mc./dzień), (Lin i in. 2011), co wskazuje, że rozwijające się potomstwo może być bardziej podatne na toksyczność trzustkową niż dorosłe zwierzęta. Narażenie matki podczas karmienia na ftalan bis(2-etyloheksylu) (dawki ≥ 1 mg/kg mc./dzień) między 1. a 21. dniem po urodzeniu spowodowało również zmianę homeostazy glukozy u dorosłych samic szczura Wistar (potomstwo płci męskiej nie zostało ocenione), (Mangala Priya i in. 2014). Glukoza we krwi na czczo była istotnie większa o ok. 15 ÷ 20% (dane przedstawione graficznie) u potomstwa

plici żeńskiej w 59. tygodniu życia. Pobór i utlenianie glukozy były również istotnie mniejsze w tkance sercowej, a analiza ekspresji białek wykazała zmianę ekspresji w obrębie cząsteczek uczestniczących w sygnalizacji insuliny, co mogło odpowiadać za zmniejszenie poboru glukozy do tkanki sercowej.

Myszy

Badania toksyczności prenatalnej na myszach wykazały bardziej spójne wyniki (tab. 16.): masa ciała osesków uległa zmniejszeniu po dawkach ftalanu bis(2-etyloheksylu) ≥ 191 mg/kg mc./dzień, ale nie ≤ 100 mg/kg mc./dzień (Maranghi i in. 2010; Price i in. 1988; Shiota i in. 1980; Shiota, Nishimura 1982; Tyl i in. 1988). Również badanie pokolenia F1 wykazało brak wpływu na masę ciała u potomstwa po narażeniu ciężarnych samic na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawkach do 180,77 mg/kg mc./dzień (Tanaka 2002). W 2 innych badaniach obserwowano zmniejszenie masy ciała potomstwa myszy i ich tkanki tłuszczowej w jamie brzusznej po narażeniu w okresie ciąży i karmienia na dawki związku $\geq 0,05$ mg/kg mc./dzień (Pocar i in. 2012; Tanida i in. 2009). Natomiast w innym badaniu jednopokoleniowym odnotowano znaczne zwiększenie masy ciała potomstwa F1 i trzewnej tkanki tłuszczowej po dawkach ftalanu bis(2-etyloheksylu) $\geq 0,05$ mg/kg mc./dzień (Schmidt i in. 2012). W kolejnym badaniu nie obserwowano zmian masy ciała, trzewnej ani pachwinowej tkanki tłuszczowej u potomstwa w 22. tygodniu życia po narażeniu prenatalnym na związek w dawkach 0,05 lub 500 mg/kg mc./dzień przez cały okres ciąży i karmienia, a następnie spożywania diety wysokotłuszczowej przez 19 tygodni w porównaniu z nienarażanymi zwierzętami z grupy kontrolnej również z dietą wysokotłuszczową (Hunt i in. 2017). Zastosowanie diety wysokotłuszczowej jest ograniczeniem tego badania.

W badaniach myszy CD-1 narażonych przez cały okres ciąży na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawkach ≥ 91 mg/kg mc./dzień stwierdzono znaczne zwiększenie częstości występowania wad w zakresie rozwoju narządów wewnętrznych i szkieletu (Tyl i in. 1988). Opisane nieprawidłowości obejmowały wytrzeszcz gałki ocznej, wrodzony częściowy brak kości czaszki, nieprawidłowości w budowie naczyń krwionośnych, zrosnięte lub rozgałęzione żebra, źle ustawione i zrosnięte kręgi piersiowe oraz zniekształcenia ogona. Nie odnotowano natomiast żadnych nieprawidłowości

po dawce ftalanu bis(2-etyloheksylu) 44 mg/kg mc./dzień. Wyniki kolejnego badania myszy ICR wykazały 25,8% zniekształconych płodów po narażeniu prenatalnym (1. ÷ 18. dzień ciąży) na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawce 341 mg/kg mc./dzień. Obserwowane wady rozwojowe obejmowały deformację stóp, częściowy brak kości czaszki, otwarte powieki, anomalie w budowie ogona, rozszczepienie rdzenia, wrodzony defekt ściany brzusznej i uogólniony obrzęk (Shiota, Nishimura 1982). Nie odnotowano wad rozwojowych płodów zwierząt z grup kontrolnych lub otrzymujących małe dawki (85 mg/kg mc./dzień). Jedynie po dawce 170 mg/kg mc./dzień u 5% płodów wykazywało wady rozwojowe (Shiota, Nishimura 1982). U potomstwa myszy CD-1, których matki były narażane w ciąży (11. ÷ 19. dzień ciąży) na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawkach do 100 mg/kg mc./dzień (Maranghi i in. 2010) lub od początku do 17. dnia ciąży w dawce 95 mg/kg mc./dzień (Price i in. 1988), nie obserwowano żadnych poważnych wad rozwojowych (tab. 16.).

Narażenie prenatalne myszy na ftalan bis(2-etyloheksylu) skutkowało zmniejszeniem liczby żywych płodów na miot po dawkach ≥ 95 mg/kg mc./dzień, zwiększoną liczbę resorpcji i późnych padnięć płodów po dawkach ≥ 41 mg/kg mc./dzień oraz całkowitą utratą miotu po dawkach ≥ 500 mg/kg mc./dzień (Pocar i in. 2012; Price i in. 1988; Schmidt i in. 2012; Shiota i in. 1980; Shiota, Nishimura 1982; Tyl i in. 1988). Nie obserwowano zmian w długości trwania ciąży po dawkach ≤ 91 mg/kg mc./dzień. W 15 innych badaniach również nie obserwowano zmian w długości trwania ciąży, liczebności miotów ani stosunkach płci po narażeniu prenatalnym na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawkach do 500 mg/kg mc./dzień.

Zhang i in. (2015) wykazali znaczące (o 25%) zmniejszenie stężenia estradiolu w surowicy w 12,5. dniu ciąży u samic narażonych na ftalan bis(2-etyloheksylu) pomiędzy 0,5. a 19,5. dniem ciąży w dawce 0,04 mg/kg mc./dzień drogą dożyłkową (Zhang i in. 2015). Otrzymane wyniki są jednak niejasne, ponieważ autorzy nie badali innych dawek i nie oceniano żadnych innych parametrów dotyczących reprodukcji.

Ocena rozwoju neurologicznego (narażenie w ciąży)

W kolejnym badaniu oceniano masy mózgow i liczbę neuronów dopaminergicznych w 2., 4. i 6. tygodniu po urodzeniu u myszy ICR narażonych na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawce

1 mg/kg mc./dzień od 8. do 17. dnia ciąży (narażenie prenatalne) oraz przez 3 ÷ 7 dni po urodzeniu (narażenie bezpośrednie), (*Tanida* i in. 2009). Istotne zmiany obejmowały zmniejszenie bezwzględnej i względnej masy mózgu (odpowiednio o 4 i 8%) w 6. tygodniu życia oraz zmniejszenie względnej masy mózgu (o 15%) w 2. tygodniu

życia. Liczby neuronów hydroksylazy tyrozynowej i Fos immunoreaktywnych uległy znacznemu zmniejszeniu w 4. i 6. tygodniu życia, co wskazuje na zmniejszenie liczby neuronów dopaminergicznych (hydroksylaza tyrozynowa jest markerem aktywności dopaminy; Fos jest markerem aktywacji neuronów).

Tabela 16. Toksyczność ftalanu bis(2-etyloheksylu) po narażeniu ciężarnych samic myszy
Table 16. Toxicity of bis(2-ethylhexyl) phthalate following exposure of mouse dams

Gatunek, płeć zwierząt	Warunki narażenia	Dawka, mg/kg mc./dzień	Skutek	Piśmiennictwo
Myszy (ddY-Slc), ♀ (n = 3 ÷ 8)	6., 7., 8., 9. lub 10. dzień ciąży; droga pokarmowa	100	śmiertelność płodów (11,2%)	<i>Nakamura</i> i in. 1979; <i>Tomita</i> i in. 1982; <i>Yagii</i> in. 1980
Myszy CD-1, ♀ (n = 9 ÷ 20)	10 dni; 9. ÷ 18. dzień ciąży	50	↓ masy jąder u płodów	<i>Do</i> i in. 2012
Myszy C57BL/6, ♀ (n = 10)	6 dni; 12. ÷ 17. dzień ciąży; droga dożołądkowa	100	skutki w 19. dniu ciąży: ↑ częstości występowania spodziectwa; ↓ długości anogenitalnej	<i>Liu</i> i in. 2008
Myszy CD-1, ♀ (n = 10)	9 dni; 11. ÷ 19. dzień ciąży; droga dożołądkowa	200	↓ długości przedniej cewki moczowej	
Myszy CD-1, ♀ (n = 10)	9 dni; 11. ÷ 19. dzień ciąży; droga dożołądkowa	25	skutki w 21. dniu życia: przejściowe zmiany chorobowe wątroby u potomstwa (jądra pyknotyczne; wakuole w hepatocytach)	<i>Maranghi</i> i in. 2010
Myszy (ddY-Slc), ♀ (n = 3 ÷ 8)	jednorazowa dawka w 6., 7., 8., 9. lub 10. dniu ciąży; droga dożołądkowa	100	śmiertelność płodów (11,2%)	<i>Nakamura</i> i in. 1979; <i>Tomita</i> i in. 1982; <i>Yagii</i> in. 1980
Myszy CD-1, ♀ (n = 28 ÷ 29)	18 dni; od początku do 17. dnia ciąży; narażenie z paszą	95	↓ liczby żywych płodów na miot (19%) ↓ żywotności (11%) w ciągu 1. ÷ 4. dnia życia	<i>Price</i> i in. 1988
Myszy ICR, ♀ (n = 7 ÷ 12)	18 dni; 1. ÷ 18. dzień ciąży; narażenie z paszą	341	↓ masy ciała matek (26%) w 18. dniu ciąży; ↓ masy płodów (14 ÷ 21%) w 18. dniu ciąży; ↑ liczby resorpcji (62,8%); ↑ śmiertelności płodów; ↑ liczby płodów z wadami rozwojowymi	<i>Shiota</i> i in. 1980; <i>Shiota</i> , <i>Nishimura</i> 1982
Myszy CD-1, ♀ (n = 24 ÷ 25)	17 dni; od początku do 17. dnia ciąży; narażenie z paszą	683	całkowity brak miotu	
Myszy CD-1, ♀ (n = 24 ÷ 25)	17 dni; od początku do 17. dnia ciąży; narażenie z paszą	91	letarg u matek ↑ częstości występowania nieprawidłowości rozwoju układu szkieletowego i tkanek miękkich	<i>Tyli</i> i in. 1988
Myszy CD-1, ♀ (n = 5)	20 dni; 0,5. ÷ 18. dzień ciąży; brak danych	191	↓ przyrostu ciała matek (30%) ↑ liczby późnych resorpcji i śmiertelności płodów ↓ liczby potomstwa na miot ↓ masy urodzeniowej	
Myszy CD-1, ♀ (n = 5)	20 dni; 0,5. ÷ 18. dzień ciąży; brak danych	0,04	opóźniona meiotyczna progresja komórek płciowych u płodów w 17,5. dniu ciąży (F1); przyspieszona folikulogeneza u potomstwa F1 i F2 w 21. dniu życia	<i>Zhang</i> i in. 2015

Objaśnienia:

n – liczba zwierząt w grupie.

♂ – samiec.

♀ – samica.

↑ – zwiększenie danego parametru.

↓ – zmniejszenie danego parametru.

Ocena rozwoju układu rozrodczego (narażenie w ciąży)

U potomstwa myszy CD-1 po narażeniu matki na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawkach: 0,0005; 0,005 lub 0,5 mg/kg mc./dzień w okresie od 9. do 18. dnia ciąży stężenie testosteronu w surowicy u płodów było istotnie zwiększone w porównaniu z grupą kontrolną. Natomiast stężenie testosteronu w surowicy płodów męskich po narażeniu na dawki 50 lub 500 mg/kg mc./dzień było porównywalne z kontrolą (Do i in. 2012). Biologiczne znaczenie tych wyników zależności między dawką ftalanu bis(2-etyloheksylu) a odpowiedzią (stężenie testosteronu u płodów) jest również niejasne bez dalszych badań hormonów osi przysadka mózgowa-jądra (tab. 16.).

U myszy odnotowano także zwiększoną częstość występowania spodziectwa oraz zmniejszenie długości anogenitalnej u płodów myszy C57BL/6 po narażeniu matki w 19. dniu ciąży na dawki ftalanu bis(2-etyloheksylu) ≥ 100 mg/kg mc./dzień (najmniejsza badana dawka) trwającym od 12. do 17. dnia ciąży (Liu i in. 2008). Zmniejszenie długości przedniej części cewki moczowej u płodów płci męskiej obserwowano po dawkach ftalanu bis(2-etyloheksylu) ≥ 200 mg/kg mc./dzień.

Zmian w długości anogenitalnej związanej z narażeniem u płodów myszy CD-1 w 18. dniu ciąży nie odnotowano po narażeniu matki na dawki do 500 mg/kg mc./dzień od 9. do 18. dnia ciąży (Do i in. 2012). U myszy CD-1 po narażeniu prenatalnym na małe dawki ftalanu bis(2-etyloheksylu) (≤ 5 mg/kg mc./dzień) w czasie ciąży i karmienia nie obserwowano żadnych zmian w zakresie długości anogenitalnej w 42. dniu po urodzeniu (Pocar i in. 2012).

Ocena rozwoju układu rozrodczego (narażenie w czasie przed kojarzeniem do wczesnego okresu po urodzeniu)

U myszy CD-1 masa jajników była istotnie zwiększona (o 35 ÷ 45%) u potomstwa w 42. dniu życia po narażeniu matki na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawkach $\geq 0,05$ mg/kg mc./dzień w czasie ciąży i karmienia (Pocar i in. 2012), (tab. 17.). Natomiast liczba plemników i ich żywotność były zmniejszone odpowiednio o 50 i 20%. Nasienie uzyskane od narażonego potomstwa było zdolne do zapłodnienia w warunkach in vitro nienarażanych na ftalan bis(2-etyloheksylu) oocytów (bez zmiany wskaźnika rozszczepienia), natomiast wskaźnik blastocysty był istotnie mniejszy w dawkach matczyńskich $\geq 0,05$ mg/kg mc./dzień (Pocar i in. 2012).

Tabela 17. Toksyczność ftalanu bis(2-etyloheksylu) po narażeniu samic myszy przed kojarzeniem, w okresie ciąży i/lub po urodzeniu potomstwa
Table 17. Toxicity of bis(2-ethylhexyl) phthalate following exposure of female mice before mating, during pregnancy and/or after delivery

Gatunek, płeć zwierząt	Warunki narażenia	Dawka, mg/kg mc./dzień	Skutek	Piśmiennictwo
Myszy CD-1; ♀ (n = 7-10)	42 dni; od początku ciąży; narażenie z paszą	0,05 500	↓ masy ciała (20%); ↓ tkanki tłuszczowej; ↓ liczby plemników i ich ruchliwości; ↓ masy pęcherzyków nasiennych; ↑ masy jajników całkowity brak miotu (9/10)	Pocari i in. 2012
Myszy CD-1; ♀ (n = 10); ♂ (n = 10)	119 dni (17 tygodni); 4 tygodnie przed kojarzeniem; narażenie z paszą	20,62 180,77	opóźniony odruch prostowania w 4. i 7. dniu życia (♀) ↓ przeżywalności podczas karmienia (♀); opóźniony odruch prostowania w 4. i 7. dniu życia (♂)	Tanaka 2002
Myszy ICR; ♀ (n = 5-6)	15 dni; od 8. dnia ciąży do 3. ÷ 7. dnia życia; droga dożołądkowa	1	↓ masy potomstwa w 2. tygodniu życia (>10%); ↓ masy potomstwa w 4. ÷ 6. tygodniu życia (4 ÷ 6%); ↑ względnej masy mózgu w 2. i 4. tygodniu życia; ↓ liczby i aktywności neuronów dopaminergicznych	Tanida i in. 2009

Objaśnienia:

n – liczba zwierząt w grupie.

♂ – samiec.

♀ – samica.

↑ – zwiększenie danego parametru.

↓ – zmniejszenie danego parametru.

Oocyty pochodzące od potomstwa samic narażonych matek były wykorzystane do zapłodnienia w warunkach *in vitro* z użyciem plemników pochodzących od nienarażanych samców. Istotne zmniejszenie rozszczepienia i wskaźnika blastocyst (*significantly decreased cleavage and blastocyst rates*) obserwowano po narażeniu matek na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawce 0,05 mg/kg mc./dzień. Podobnego skutku nie odnotowano po dawce 5 mg/kg mc./dzień (Pocar i in. 2012). Znaczenie tej niemonotonicznej odpowiedzi jest niejasne. Nie obserwowano zmian w płodności samic pokolenia F1 po narażeniu na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawkach do 500 mg/kg mc./dzień w badaniu jednopokoleniowym u myszy C3H/N (Schmidt i in. 2012).

Ocena wpływu na homeostazę glukozy i insuliny (narażenie w ciąży i we wczesnym okresie poporodowym)

Wrażliwość na insulinę obserwowano również u potomstwa dzikich myszy badanego w 16. tygodniu życia po narażeniu matki na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawce 500 mg/kg mc./dzień w czasie ciąży i karmienia, po której przez 13 tygodni stosowano dietę wysokotłuszczową (Hunt i in. 2017). Po wstrzyknięciu insuliny wszystkie myszy typu dzikiego narażone na ftalan bis(2-etyloheksylu) stały się ospałe, a 5/6 przeżyło wstrząs hipoglikemiczny. Wszystkie zwierzęta z dietą wysokotłuszczową miały tolerancję insuliny. Wrażliwość na insulinę była zależna od proliferującego antygenu jądrowego komórek (*proliferating cell nuclear antigen*, PCNA), ponieważ zarówno kontrola, jak i narażane myszy transgeniczne bez funkcjonalnego PCNA wykazywały tolerancję insuliny. W grupie kontrolnej i u myszy o obu genotypach nie obserwowano zmian w tolerancji glukozy w 15. tygodniu życia. Jednak ze względu na stosowanie diety wysokotłuszczowej i tylko 1 grupę zwierząt narażonych na duże dawki badanie to ma wiele ograniczeń.

Podsumowanie działania embriotoksycznego i teratogennego

Dane dotyczące narażenia zwierząt na ftalan bis(2-etyloheksylu) wskazują, że rozwijający się męski układ rozrodczy jest wrażliwym celem toksyczności tego ftalanu. W systematycznym przeglądzie amerykańska Narodowa Akademia Nauki (NAS

2017) stwierdziła, że ftalan bis(2-etyloheksylu) stanowi zagrożenie reprodukcyjne dla ludzi na podstawie dowodów z badań na zwierzętach i ludziach i ma wpływ na długość anogenitalną, poziom testosteronu u płodów oraz spodziewane płodu. Badania na zwierzętach dostarczają dowodów, że narażenie na ftalan bis(2-etyloheksylu) przed osiągnięciem dojrzałości płciowej może również niekorzystnie wpływać na rozwój układu rozrodczego samic, a także układu nerwowego, wątroby i nerek. Odnotowano również zmienioną homeostazę glukozy po narażeniu w okresie rozwoju. Działanie toksyczne na płód, w tym działanie teratogenne, obserwowano po narażeniu w ciąży na ftalan bis(2-etyloheksylu) w większych poziomach narażenia.

Badania wielopokoleniowe na zwierzętach

Szczury

W badaniu dwupokoleniowym oceniano zdolności rozrodcze samców szczurów Wistar po narażeniu na ftalan bis(2-etyloheksylu) drogą dożołądkową. Wykazano w nim zmniejszenie płodności pokolenia F1 po narażeniu na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawkach $\geq 1\ 040$ mg/kg mc./dzień, ale nie mniejszych niż 380 mg/kg mc./dzień (Schilling i in. 1999; 2001). Zmniejszenie płodności u dorosłych osobników z pokolenia F1 było spowodowane (przynajmniej częściowo) szkodliwym działaniem związku na jądra, w których wykazano ogniskowy zanik kanalików nasiennych (113 mg ftalanu bis(2-etyloheksylu)/kg mc./dzień), a po większych dawkach ($\geq 1\ 040$ mg/kg mc./dzień) aspermię oraz poważne zaburzenia funkcjonowania układu rozrodczego i zmniejszoną masę narządów rozrodczych (Schilling i in. 1999; 2001). Zanik jąder obserwowano również u samców z pokolenia F0 (1088 mg/kg mc./dzień), (Schilling i in. 2001), (tab. 18.).

Tabela 18. Badania dwu- i trzypokoleniowe po narażeniu zwierząt doświadczalnych na ftalan bis(2-etyloheksylu)**Table 18.** Two- and three-generation reproduction toxicity studies with bis(2-ethylhexyl) phthalate

Gatunek, płeć zwierząt	Warunki narażenia	Dawka, mg/kg mc./dzień	Skutek	Piśmiennictwo
Szczury Sprague-Dawley; ♀ (n = 17); ♂ (n = 17)	168 dni (24 tygodnie), badanie trzypokoleniowe, narażenie na 6 tygodni przed kojarzeniem do 3. tygodnia po zakończeniu karmienia 3. miotu; narażenie z paszą	17	niedorozwój narządów płciowych u pokolenia F1 i F2 (♂)	Blystone i in. 2010; NTP 2005
		57	↑ masy wątroby; przerost wątroby F0, F1, F2	
		447	↓ liczby ciąży F1/F2; ↓ długości anogenitalnej F1 i F2 (♂); opóźnione dojrzewanie F1 i F2; ↑ masy nerek; mineralizacja rdzenia nerek; ↓ masy ciała F1/F2 (10 ± 19%); ↓ masy urodzeniowej pokolenia F2	
		659	bezpłodność pokolenia F1 (♂); ↓ masy urodzeniowej pokolenia F1; ↑ względnej masy nadnerczy F0 (♂); wakuolizacja kory nadnerczy F0 (♂); ↓ masy ciała F0/F1 (12 ± 24%)	
Szczury Wistar; ♀ (n = 10); ♂ (n = 10)	około 19 tygodni (badanie dwupokoleniowe); narażenie z paszą	130	↑ masy wątroby u dorosłych samic	Schilling i in. 1999
		380	↑ masy wątroby u dorosłych samców; ↓ liczby spermatoocytów w F1 (♂)	
		1040	śmiertelność: F1 3/9 (♂), 2/9 (♀); ↓ masy ciała pokolenia F0 i F1; ↓ spożycia paszy pokolenia F0 i F1; ↓ liczebności miotu w jednym lub obu pokoleniach; straty postimplantacyjne; ↓ masy narządów płciowych; uszkodzenie jąder; ↓ przeżywalności po urodzeniu F1; ↓ masy urodzeniowej; ↑ częstości niefizjologicznego pojawiania się sutków; ↓ długości anogenitalnej (♂); opóźnienie dojrzewania płciowego	
Szczury Wistar; ♀ (n = 25); ♂ (n = 25)	około 19 tygodni (badanie dwupokoleniowe); na 10 tygodni przed kojarzeniem do 21. dnia życia; narażenie z paszą	113	↑ względnej masy nerek (F0 i F1); ogniskowa atrofia kanalików nasiennych (F1); ↑ masy wątroby potomstwa	Schilling i in. 2001
		340	eozynofilia w wątrobie (F1); ↑ masy wątroby (F1); ↓ przeżywalności potomstwa; ↓ przyrostu masy ciała potomstwa; ↓ długości anogenitalna; ↑ częstości niefizjologicznego pojawiania się sutków	
		1088	śmiertelność: F1 6/25 (dorosłe ♀); ↓ masy ciała pokolenia F0 (♀) i F1 (♂/♀); ↓ spożycia paszy w pokoleniu F0 i F1; ogniskowa proliferacja dróg żółciowych; rozszerzenie kanalików nerkowych i zwapnienie miedniczek nerkowych (F1); ogniskowa atrofia kanalików nasiennych (F0); aspermia (F1); ↓ płodności (F1); ↑ strat postimplantacyjnych (F0); ↓ wzrostu pęcherzyków jajnikowych i ciałek żółtych (F0 i F1); opóźnienie dojrzewania płciowego (F1)	

Objaśnienia:

n – liczba zwierząt w grupie.

♂ – samiec.

♀ – samica.

↑ – zwiększenie danego parametru.

↓ – zmniejszenie danego parametru.

Wyraźne dowody na zmniejszenie płodności samców w pokoleniach F1 i F2 obserwowano w kolejnym badaniu trzypokoleniowym na szczurach Sprague-Dawley po zastosowanych dziennych dawkach ftalanu bis(2-etyloheksylu) ≥ 447 mg/kg mc. Całkowitą bezpłodność odnotowano u samców pokolenia F1 po narażeniu na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawce 659 mg/kg mc./dzień (*Blystone* i in. 2010; NTP 2005). U dorosłego potomstwa pokolenia F1 i F2 (≥ 17 mg/kg mc./dzień) obserwowano dodatkowe skutki, które obejmowały wady rozwojowe układu rozrodczego oraz zmniejszenie masy narządów płciowych, atrofię kanalików nasiennych, aspermię najądrzy i zmniejszenie liczby plemników w 1 lub kilku pokoleniach.

W badaniach pierwszego pokolenia, w których poddawane narażeniu samce szczurów po 21 dniach od jego zakończenia kojarzono z nienarażonymi samicami, obserwowano zmniejszoną płodność samców jedynie po dawkach $\geq 5\ 000$ mg/kg mc./dzień. Po narażeniu na dawkę 10 000 mg/kg mc./dzień zaobserwowano ciężką atrofię kanalików nasiennych, rozlany rozrost komórek Leydiga i zmniejszoną masę jąder z jednoczesnym zmniejszeniem masy pęcherzyków nasiennych i najądrzy występujących (*Dalgaard* i in. 2000).

W badaniu dwupokoleniowym narażenia przewlekłego szczurów Sherman nie obserwowano żadnych zmian w płodności ani histologii narządu rozrodczego. Należy jednak zwrócić uwagę, że największa oceniana dawka wynosiła 200 mg/kg mc./dzień (*Carpenter* i in. 1953).

W badaniach dwupokoleniowych szczurów Wistar odnotowano zmniejszoną płodność w pokoleniu F1 i zwiększoną stratę postimplantacyjną u samic pokolenia F0 po narażeniu na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawkach ≥ 1040 mg/kg mc./dzień, ale nie ≤ 380 mg/kg mc./dzień (*Schilling* i in. 1999; 2001) (tab. 18.). Dowody na zmniejszony wzrost pęcherzyków w jajnikach i ciałek żółtych u samic pokolenia F0 i F1 narażonych na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawce 1088 mg/kg mc./dzień sugerują, że zmiany w układzie rozrodczym badanych samic mogą przyczyniać się do zmniejszenia płodności pokolenia F1. W badaniu tym opisano również uszkodzenie układu rozrodczego samców (omówione powyżej). Natomiast w kolejnym badaniu narażenia przewlekłego 2 pokoleń szczurów Sherman nie obserwowano żadnych zmian w płodności ani w histologii narządu rozrodczego; jednakże największa oceniana dawka wynosiła 200 mg/kg mc./dzień (*Carpenter* i in. 1953).

W trzypokoleniowym ciągłym badaniu hodowlanym z kryciem krzyżowym zmniejszoną płodność w pokoleniu F1 i F2 przypisywano zaburzeniom u samców, bez wyraźnych dowodów na zmniejszoną płodność samic po dawce ftalanu bis(2-etyloheksylu) wynoszącej 659 mg/kg mc./dzień. Ponadto nie obserwowano żadnych zmian w masie ani w histologii narządów rodnych samic (*Blystone* i in. 2010; NTP 2005), (tab. 18.).

Ocena rozwoju nerek

W badaniu dwupokoleniowym szczurów rasy Wistar bezwzględna masa nerek była zmniejszona u potomstwa F2 po skończonej karmienia, narażonego na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawce 1 088 mg/kg mc./dzień, ale względne masy nerek zwiększyły się po zastosowaniu mniejszych dawek (113 lub 340 mg/kg mc./dzień). Nie obserwowano natomiast zmian w masie nerek potomstwa po karmienia z pokolenia F1 (*Schilling* i in. 2001), (tab. 18.). Podobne skutki (brak zmian w masie nerek) związane z narażeniem matek na ftalan bis(2-etyloheksylu) (900 mg/kg mc./dzień, od 7. dnia ciąży do 16. dnia po urodzeniu) odnotowała *Christiansen* i in. (2010) u potomstwa szczurów Wistar w 16. dniu po urodzeniu. Zwiększoną względną masę nerek obserwowano u noworodków szczura i szczurów po okresie karmienia narażonych na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawkach $\geq 1\ 000$ mg/kg mc./dzień drogą dożołądkową przez 5 dni (*Dostal* i in. 1987). W badaniach tych nie oceniano parametrów czynności nerek ani histologii nerek.

Ocena rozwoju neurologicznego

W badaniu dwupokoleniowym szczurów rasy Wistar, w którym przeprowadzono narażenie na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawkach do około 1 088 mg/kg mc./dzień, oceniano potomstwo F2 pod kątem skutków neurologicznych w badaniach funkcjonalno-obszaryjnych (*functional observational battery*, FOB) w 28. dniu po urodzeniu i testów labiryntu wodnego (uczenia się i zapamiętywania) w 28. i 35. dniu po urodzeniu (*Schilling* i in. 2001). Jedynymi zmianami obserwowanymi w FOB były zmniejszona siła uchwytu i rozstaw stóp u zwierząt narażonych na duże dawki związku; skutki te przypisywano zmniejszonej masie ciała obserwowanej po tej dawce. W labiryncie wodnym nie odnotowano żadnych zmian związanych z narażeniem na ftalan bis(2-etyloheksylu).

Ocena rozwoju układu rozrodczego

W badaniach dwupokoleniowych na szczurach Wistar zwiększoną częstość niefizjologicznego pojawiania się suttków obserwowano u potomstwa z pokolenia F1 i F2 po dawkach ftalanu bis(2-etyloheksylu) $\geq 1\ 040$ mg/kg mc./dzień (ale nie ≤ 380 mg/kg mc./dzień), (Schilling i in. 1999; 2001).

W badaniach dwupokoleniowych szczurów Wistar zarówno długość anogenitalna, jak i wskaźnik anogenitalny (AGI; skorygowany o masę ciała) były u samców pokolenia F1 i F2 po narażeniu na dawki ftalanu bis(2-etyloheksylu) ≥ 340 mg/kg mc./dzień w jednym badaniu (Schilling i in. 2001) znacząco zmniejszone (w 1. lub 2. dniu po urodzeniu), natomiast w drugim badaniu – dopiero po dawce 1 040 mg/kg mc./dzień (Schilling i in. 1999). W badaniu na 3 pokoleniach szczurów Wistar długość anogenitalna (ale nie AGI) była zmniejszona u młodych samców pokolenia F1, F2 i F3 w 1. dniu po urodzeniu po narażeniu na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawce 447 mg/kg mc./dzień, ale nie ≤ 57 mg/kg mc./dzień (Blystone i in. 2010; NTP 2005). W kolejnym badaniu na szczurach Wistar narażanych w okresie ciąży lub karmienia wykazano również zmniejszenie długości anogenitalnej u młodych samców (w 1. dniu po urodzeniu) po dawkach prenatalnych ≥ 10 mg/kg mc./dzień (Christiansen i in. 2010).

W badaniach wielopokoleniowych na szczurach obserwowano opóźnioną separację napletka (PPS) u potomstwa, którego matki narażano na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawkach ≥ 447 mg/kg mc./dzień (ale nie ≤ 380 mg/kg mc./dzień), (Blystone i in. 2010; NTP 2005; Schilling i in. 1999; 2001). Dowiedziono, że opóźnione dojrzewanie mogło być spowodowane narażeniem rozwojowym, narażeniem okołopokwitaniowym lub połączeniem tych 2 czynników, ale mogło być również skutkiem wtórnym do zmniejszenia masy ciała obserwowanego po tych samych dawkach. PPS był również znacznie opóźniony u potomstwa samców szczurów Sprague-Dawley narażonych na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawkach ≥ 15 mg/kg mc./dzień w okresie od 6. do 21. dnia po urodzeniu przy jednoczesnym braku zmniejszenia masy ciała (Andrade i in. 2006c). Opóźnione PPS odnotowano również u szczurów Sprague-Dawley i Long-Evans narażonych na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawkach ≥ 300 mg/kg mc./dzień przez 22 ÷ 76 dni bezpośrednio po zakończeniu karmienia

(ale nie ≤ 100 mg/kg mc./dzień), (Noriega i in. 2009). Inne badanie przeprowadzone na młodych szczurach Long-Evans wykazało niemonotoniczną odpowiedź na narażenie na ftalan bis(2-etyloheksylu) pomiędzy 21. a 48. dniem życia; udokumentowano obniżony wiek PPS po dawce 10 mg/kg mc./dzień oraz podwyższony wiek PPS po dawce 750 mg/kg mc./dzień (Ge i in. 2007). Znaczenie tych badań nie jest w pełni poznane. W innych badaniach nie obserwowano żadnych zmian związanych z wiekiem PPS u potomstwa płci męskiej po narażeniu matek na dawki do 500 mg/kg mc./dzień w czasie ciąży i karmienia (Dalsenter i in. 2006; Gray i in. 2009). Część potomstwa była również bezpośrednio narażana na ftalan bis(2-etyloheksylu) w okresie od 18. do 64. dnia życia. PPS również nie był opóźniony u tych szczurów (Gray i in. 2009).

W dwupokoleniowym badaniu na szczurach Wistar obserwowano utratę spermatocytów u 2/10 szczurów po karmienia pokolenia F1 po narażeniu na ftalan bis(2-etyloheksylu) na poziomie 360 mg/kg mc./dzień i u 7/9 szczurów tego samego pokolenia po dawce 1 040 mg/kg mc./dzień. Nie obserwowano natomiast zmian w spermatocytach po dawce 130 mg/kg mc./dzień (Schilling i in. 1999). Zmiany w parametrach jakości nasienia odnotowano również u dorosłego potomstwa szczurów po narażeniu prenatalnym na dawki ftalanu bis(2-etyloheksylu) ≥ 10 mg/kg mc./dzień (Vo i in. 2009a) oraz prenatalnym i podczas karmienia na dawki ≥ 3 mg/kg mc./dzień (Andrade i in. 2006a; Arcadi i in. 1998). Skutki te obejmowały zmniejszenie liczby plemników, ich żywotności i ruchliwości, zmniejszenie dziennej produkcji plemników oraz zmianę ich morfologii (plemniki wydłużone lub okrągłe). Wykazano również zmniejszoną liczbę plemników u dorosłego potomstwa szczurów po narażeniu podczas ciąży, karmienia i w okresie pourodzeniowym na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawce 300 mg/kg mc./dzień, ale nie w dawkach ≤ 100 mg/kg mc./dzień (Gray i in. 2009).

W dwupokoleniowym badaniu na szczurach Wistar nie obserwowano żadnych związanych z narażeniem zmian długości anogenitalnej u samic F1 lub F2 (dawki ftalanu bis(2-etyloheksylu) do około 1 088 mg/kg mc./dzień), (Schilling i in. 1999; 2001). U myszy CD-1 AGD nie uległa zmiana w wyniku narażenia w ciąży i okresie karmienia na dawki ftalanu bis(2-etyloheksylu) do 5 mg/kg mc./dzień (Pocar i in. 2012).

W badaniach wielopokoleniowych na szczurach obserwowano opóźnione otwarcie pochwy u potomstwa samic narażonych na dawki ftalanu bis(2-etyloheksyłu) ≥ 447 mg/kg mc./dzień, ale nie ≤ 380 mg/kg mc./dzień (Blystone i in. 2010; NTP 2005; Schilling i in. 1999; 2001). Opóźnienie w dojrzewaniu mogło wynikać z narażenia podczas rozwoju, podczas dojrzewania płciowego lub połączenia tych 2 czynników. Ponadto mogło być również skutkiem wtórnym w stosunku do zmniejszenia masy ciała obserwowanego po stosowaniu tych samych dawek.

Myszy

W kolejnym badaniu jednopokoleniowym na myszach CD-1 (matki narażane 4 tygodnie przed kojarzeniem) w 4. i 7. dniu po urodzeniu potomstwa F1 obserwowano opóźniony odruch prostowania powierzchni u samic po dawkach ftalanu bis(2-etyloheksyłu) $\geq 20,62$ mg/kg mc./dzień (najmniejsza badana dawka) oraz w 7. dniu życia u potomstwa F1 płci męskiej po dawce $\geq 60,42$ mg/kg mc./dzień (Tanaka 2002). Nie obserwowano natomiast zmian związanych z narażeniem na ftalan bis(2-etyloheksyłu) w ujemnej geotaksji w 4. i 7. dniu po urodzeniu, unikaniu klifów w 7. dniu po urodzeniu, zachowaniu podczas pływania w 4. i 14. dniu po urodzeniu, orientacji węchowej w 14. dniu po urodzeniu, zachowaniu eksploracyjnym w 21. i 56. dniu po urodzeniu lub uczeniu się i pamięci w wielokrotnym wodnym labiryncie T w 49. dniu po urodzeniu po dawkach ftalanu bis(2-etyloheksyłu) do 180,77 mg/kg mc./dzień (Tanaka 2002).

Wpływ na rozrodczość

Badania na zwierzętach – układ rozrodczy samców

Naczelnie

Wyniki badań przeprowadzonych na naczelnych innych niż ludzie ogólnie wskazują brak podatności na toksyczność reprodukcyjną wywołaną przez ftalan bis(2-etyloheksyłu). Dawka ftalanu bis(2-etyloheksyłu) 2 000 mg/kg mc./dzień podawana 12 ÷ 18-miesięcznym małpom marmozetom przez 14 dni nie miała wpływu na masę i histologię jąder (ICI Americas Inc. 1982; Rhodes i in. 1986). Również 13-tygodniowe badanie podawania marmozetom (w nieokreślonym wieku) dożołądkowego ftalanu bis(2-etyloheksyłu) w dawkach do 2 500 mg/kg mc./dzień

nie wykazało istotnych zmian w wyglądzie oraz obrazie mikroskopowym jąder ani w zawartości cynku w jądrach (Kurata i in. 1998).

U naczelnych innych niż ludzie nie wystąpiły zmiany masy jąder/najądrzy ani histologii jąder u niedojrzałych płciowo dwuletnich makaków krabożernych, którym podawano ftalan bis(2-etyloheksyłu) w dawce 500 mg/kg mc./dzień drogą dożołądkową przez 14 kolejnych dni (Pugh i in. 2000). Podobnie narażenie na dawki ftalanu bis(2-etyloheksyłu) do 2 500 mg/kg mc./dzień przez 65 tygodni (od 3. miesiąca życia do osiągnięcia dojrzałości płciowej w 18. miesiącu życia) nie spowodowało zmian masy narządów rozrodczych samców lub parametrów histologicznych i parametrów jakości nasienia u marmozet (Tomonari i in. 2006).

Szczury

W jedynym dostępnym badaniu na samcach szczura Wistar narażanych drogą inhalacyjną na ftalan bis(2-etyloheksyłu) o stężeniu 1 036 mg/m³ (do 65 ppm), 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu, przez 4 tygodnie, krycie z nienarażanymi samicami przeprowadzono w 2. i 6. tygodniu po zakończeniu narażenia na związek. Autorzy pracy nie obserwowali żadnych zmian w płodności ani zdolności kojarzenia w wieku dorosłym, jak również nie odnotowali istotnego wpływu ftalanu bis(2-etyloheksyłu) na strukturę jąder (Klimisch i in. 1991; 1992).

Narażenie na ftalan bis(2-etyloheksyłu) w dawkach dziennych do 1 156 mg/kg mc. przez 21 ÷ 60 dni przed kryciem nie miało wpływu na płodność samców (Agarwal i in. 1986; Dalgaard i in. 2000), mimo że wśród szczurów narażanych na największą dawkę ftalanu bis(2-etyloheksyłu) wykazano zanik jąder, zmniejszoną gęstość i ruchliwość plemników, zwiększoną liczbę nieprawidłowych plemników oraz zmniejszoną masę jąder, najądrzy i prostaty (Agarwal i in. 1986).

Dostal i in. (1988) przeprowadzili badanie wskazujące, że jądra są pierwotną tkanką docelową działania toksycznego ftalanu bis(2-etyloheksyłu) u dorosłych szczurów. W badaniu toksyczności ostrej (nie oceniano zdolności rozrodczych) udowodniono zmiany w kanalikach nasiennych (od umiarkowanych do ciężkich) i zmniejszoną masę jąder po dawkach ftalanu bis(2-etyloheksyłu) ≥ 1 000 mg/kg mc./dzień (Dostal i in. 1988). Natomiast w badaniach podprzewlekłych podobne

zmiany (o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego) związane były z narażeniem na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawkach dziennych 37,6 mg/kg mc. (Poon i in. 1997) lub 142 mg/kg mc. (Gray i in. 1977; najmniejsza badana dawka). Dodatkowe skutki, w tym zanik i zwyrodnienie jąder, zwyrodnienie komórek Leydiga, zmniejszenie spermatogenezy lub hipospermia oraz zmniejszenie masy jąder, obserwowano po dawkach ftalanu bis(2-etyloheksylu) ≥ 300 mg/kg mc./dzień (CMA 1984; Exxon Chemical Americas 1990; Myers 1992b; NTP 1982; Shaffer i in. 1945). W dostępnych wynikach badań o pośrednim czasie trwania nie wykazano żadnych zmian histopatologicznych w jądrach szczurów po narażeniu na dawki ftalanu bis(2-etyloheksylu) do 200 mg/kg mc./dzień przez 28 dni (Akingbemi i in. 2001) lub 930 mg/kg mc./dzień przez 21 dni (Astill i in. 1986). W badaniach toksyczności przewlekłej najmniejsze dawki związane z ujemnym wpływem na jądra (zmniejszenie spermatogenezy i zwyrodnienie kanalików nasiennych) wynosiły 14 lub 29 mg/kg mc./dzień (David i in. 2000a). Ciężką

degenerację, atrofię i zmniejszenie masy jąder autorzy różnych badań toksyczności przewlekłej ftalanu bis(2-etyloheksylu) opisywali po dawkach ≥ 300 mg/kg mc./dzień (David i in. 2000a; Kluwe i in. 1982a; Price i in. 1987; Voss i in. 2005).

Li i in. (2012) przeprowadzili badania na dorosłych szczurach Long-Evans, które poddano narażeniu na ftalan bis(2-etyloheksylu). Autorzy badania nie obserwowali żadnych zmian w stężeniu testosteronu i LH w surowicy po narażeniu na dawki do 750 mg/kg mc./dzień przez 14 dni, podczas gdy narażenie na dawki ≥ 10 mg/kg mc./dzień przez 21 ÷ 35 dni skutkowało zmniejszeniem stężenia testosteronu w surowicy i zwiększeniem stężenia LH w surowicy (Li i in. 2012). Podobne badania dorosłych szczurów Long-Evans narażanych na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawkach do 200 mg/kg mc./dzień przez 28 dni nie wykazały żadnych zmian w stężeniach testosteronu ani LH w surowicy (Akingbemi i in. 2001), (tab. 19.).

Tabela 19. Toksyczność ftalanu bis(2-etyloheksylu) – wpływ na rozrodczość samców szczurów

Table 19. Toxicity of bis(2-ethylhexyl) phthalate – effects on reproduction of male rats

Gatunek, płeć zwierząt	Warunki narażenia	Dawka, mg/kg mc./dzień/ Stężenie w powietrzu	Skutek	Piśmiennictwo
Szczury Sprague-Dawley, ♂ (n = 7 ÷ 10)	5 dni, 6. ÷ 10. dzień życia; droga dożołądkowa	1 000	↓ względnej i bezwzględnej masy jąder; ↓ liczby komórek Sertoliego	Dostal i in. 1988
Szczury Sprague-Dawley, ♂ (n = 7 ÷ 10)	5 dni, 14. ÷ 18. lub 21. ÷ 25. dzień życia; droga dożołądkowa	1 000	↓ bezwzględnej masy jąder; ↓ liczby spermatocytów	Dostal i in. 1988
Szczury Sprague-Dawley, ♂ (n = 7 ÷ 10)	5 dni, 42. ÷ 46. dzień życia; droga dożołądkowa	1 000	↓ bezwzględnej i względnej masy jąder; ↓ liczby spermatyd i spermatocytów	Dostal i in. 1988
Szczury Sprague-Dawley, ♂ (n = 7 ÷ 10)	5 dni, 86. ÷ 90. dzień życia; droga dożołądkowa	1 000	↓ stężenia cynku w jądrach; ↓ liczby spermatyd i spermatocytów	Dostal i in. 1988
Szczury Long-Evans, ♂ (n = 10)	14 dni, 21. ÷ 34. dzień życia; droga pokarmowa	100	↓ produkcji testosteronu w komórkach Leydiga	Akingbemi i in. 2001

cd. tab. 19

Gatunek, płeć zwierząt	Warunki narażenia	Dawka, mg/kg mc./dzień/ Stężenie w powietrzu	Skutek	Piśmiennictwo
Szczury Long-Evans, ♂ (n = 10)	14 dni, 35. ÷ 48. dzień życia; droga pokarmowa	10	↓ produkcji testosteronu w komórkach Leydiga; ↓ enzymów biosyntezy androgenów	<i>Akingbemi</i> i in. 2001
Szczury Long-Evans, ♂ (n = 19 ÷ 38)	14 dni, 21. ÷ 34. dzień życia; droga dożołądkowa	500	↓ masy jąder; ↓ stężenia testosteronu w surowicy; ↓ produkcji testosteronu w komórkach Leydiga	<i>Ge</i> i in. 2007
Szczury Sprague-Dawley, ♂ (n = 4)	15 dni, 21. ÷ 35. dzień życia; droga dożołądkowa	10	↓ stężenia testosteronu w surowicy; ↓ masy narządów płciowych	<i>Vo</i> i in. 2009b
		100	degeneracja komórek Leydiga; nieprawidłowe komórki rozrodcze; rozszerzenie światła kanalików nasiennych i rozwarstwienie komórek rozrodczych	
Szczury Sprague-Dawley, ♂ (n = 7 ÷ 8)	22 dni, 23. ÷ 44. dzień życia; droga dożołądkowa	100	↓ masy gruczołów Cowpera; ↓ masy nadnerczy	<i>Noriega</i> i in. 2009
		300	opóźniona separacja napletka; ↑ stężenie LH w surowicy; ↓ produkcji testosteronu w jądrach; ↓ masy narządów płciowych (♂)	
Szczury Long-Evans, ♂ (n = 10)	28 dni, 21. ÷ 48. dzień życia; droga dożołądkowa	10	↑ stężenia testosteronu, estradiolu i LH w surowicy; ↑ produkcji testosteronu i estradiolu w komórkach Leydiga	<i>Akingbemi</i> i in. 2001; 2004
Szczury Sprague-Dawley, ♂ (n = 6)	35 dni, 23. ÷ 57. dzień życia; droga dożołądkowa	100	↓ masy prostaty	<i>Noriega</i> i in. 2009
		300	↓ masy narządów płciowych (♂)	
		900	hipospermia/aspermia; opóźniona separacja napletka; ↓ stężenia LH w surowicy; degeneracja jąder/najądrzy	
Szczury Long-Evans, ♂ (n = 6)	35 dni, 23. ÷ 57. dzień życia; droga dożołądkowa	100	↓ masy gruczołów Cowpera	<i>Noriega</i> i in. 2009
		300	↓ masy narządów płciowych (♂); opóźniona separacja napletka	
		900	hipospermia/aspermia; zwyrodnienie jąder/najądrzy; ↓ masy nadnerczy	
Szczury Wistar, ♂ (n = 6)	30 dni, 25. ÷ 54. dzień życia; droga dożołądkowa	50	↓ masy jąder	<i>Parmar</i> i in. 1987
		100	↓ względnej masy jąder	
		250	uszkodzenie komórek rozrodczych	
Szczury Sprague-Dawley, ♂ (n = 8)	42 dni, 23. ÷ 64. dzień życia; droga dożołądkowa	100	↓ masy gruczołów Cowpera	<i>Noriega</i> i in. 2009
		300	↑ stężenia LH w surowicy; ↓ produkcji testosteronu w jądrach; opóźniona separacja napletka; ↓ masy narządów płciowych (♂)	

cd. tab. 19

Gatunek, płeć zwierząt	Warunki narażenia	Dawka, mg/kg mc./dzień/ Stężenie w powietrzu	Skutek	Piśmiennictwo
Szczury Long-Evans, ♂ (n = 10)	70 dni, 21. ÷ 90. dzień życia; droga dożołądkowa	10	↑ stężenia testosteronu i LH w surowicy; ↓ produkcji testosteronu i estradiolu w komórkach Leydiga; proliferacja komórek Leydiga	<i>Akingbemi</i> i in. 2004
Szczury Sprague-Dawley, ♂ (n = 4)	76 dni; 23. ÷ 98. dzień życia; droga dożołądkowa	900	opóźniona separacja napletka; zwyrodnienie jąder; ↓ liczby plemników (70%); ↓ masy jąder i najądrzy; ↑ stężenia LH w surowicy	<i>Noriega</i> i in. 2009
Szczury Long-Evans, ♂ (n = 10)	100 dni, 21. ÷ 120. dzień życia; droga dożołądkowa	10 100	proliferaacja komórek Leydiga; ↑ testosteronu w surowicy ↓ produkcji testosteronu w komórkach Leydiga	<i>Akingbemi</i> i in. 2004
Szczury Wistar, ♂ (n = 6)	28 dni, 28. ÷ 56. dzień życia, 6 h/dzień, 5 dni/tydzień; narażenie na parę ftalanu bis(2-etyloheksylu)	4,78 mg/m ³ (0,3 ppm)	↑ stężenia testosteronu w surowicy	<i>Kurahashi</i> i in. 2005
Szczury Wistar, ♂ (n = 6)	56 dni, 28. ÷ 84. dzień życia, 6 h/dzień, 5 dni/tydzień; narażenie na parę ftalanu bis(2-etyloheksylu)	4,78 mg/m ³ (0,3 ppm)	↑ stężenia testosteronu w surowicy; ↑ względnej masy pęcherzyków nasiennych	<i>Kurahashi</i> i in. 2005

Objaśnienia:

n – liczba zwierząt w grupie.

♂ – samiec.

♀ – samica.

↑ – zwiększenie danego parametru.

↓ – zmniejszenie danego parametru.

Aby ocenić potencjał antyandrogeny ftalanu bis(2-etyloheksylu), *Lee* i *Koo* (2007) oraz *Stroheker* i in. (2005) przeprowadzili test Hershbergera odpowiednio na szczurach Sprague-Dawley i Wistar. W celu osiągnięcia równoważnego poziomu testosteronu wśród grup badanych i kontrolnych szczury z grupy badanej poddano kastracji, a następnie podawano im testosteron. Po 10-dniowym narażeniu na ftalan bis(2-etyloheksylu) *Lee* i *Koo* (2007) obserwowali znaczne zmniejszenie masy płata brzuszego gruczołu krokowego po dawkach ftalanu bis(2-etyloheksylu) ≥ 20 mg/kg mc./dzień (najmniejsza badana dawka), zmniejszenie masy pęcherzyków nasiennych i zwiększenie poziomu LH w surowicy dla dawek związku ≥ 100 mg/kg mc./dzień oraz zmniejszone masy mięśni dźwigacza odbytu/mięśni opuszkowo-jamistych (LABC) po dawce 500 mg/kg

mc./dzień. Podobnie *Stroheker* i in. (2005) obserwowali znaczne zmniejszenie masy mięśni LABC (≥ 100 mg ftalanu bis(2-etyloheksylu)/kg mc./dzień), zmniejszenie masy prostaty (≥ 200 mg/kg mc./dzień) i zmniejszenie masy pęcherzyków nasiennych (≥ 400 mg/kg mc./dzień). Autorzy nie odnotowali żadnych nieprawidłowości związanych z narażeniem na dawki ftalanu bis(2-etyloheksylu) ≤ 20 mg/kg mc./dzień. Ponadto w żadnym z badań nie obserwowano związanych z narażeniem na ftalan bis(2-etyloheksylu) zmian poziomu testosteronu w surowicy. Nie oceniano jednak histologii narządu rozrodczego. W kolejnym badaniu przeprowadzonym na szczurach Long-Evans wykazano, że narażenie na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawkach ≥ 10 mg/kg mc./dzień przez 7 ÷ 11 dni spowodowało zwiększenie liczby komórek Leydiga w jądrach (*Guo* i in. 2013). W przypadku eliminacji

dojrzałych komórek Leydiga przy użyciu sulfonianu etanodimetanu (EDS) obserwowano znaczące zwiększenie liczby i proliferacji prekursorów komórek Leydiga po narażeniu na dawki ftalanu bis(2-etyloheksyłu) ≥ 10 mg/kg mc./dzień przez 11 ÷ 35 dni (Guo i in. 2013; Li i in. 2012). Oceniana in vivo produkcja testosteronu w komórkach Leydiga pobranych od dorosłych szczurów Long-Evans narażonych na dawki ftalanu bis(2-etyloheksyłu) do 200 mg/kg mc./dzień przez 28 dni nie była istotnie zmieniona (Akingbemi i in. 2001).

W innych badaniach po narażeniu drogą pokarmową nie obserwowano zmian w masie jajników ani w histologii narządu rodnego po dawkach ftalanu bis(2-etyloheksyłu) do 3 000 mg/kg mc./dzień (Gray i in. 1977; Myers 1992b; NTP 1982; Toyosawa i in. 2001). Odnotowano jednak zmniejszenie masy macicy po narażeniu na dawkę 1 858 mg/kg mc./dzień (Myers 1992b). W badaniach toksyczności przewlekłej nie obserwowano zmian w histologii narządów płciowych u samic po dawkach ftalanu bis(2-etyloheksyłu) do 939 mg/kg mc./dzień (David i in. 2000a; Kluwe i in. 1982a; NTP 1982). W badaniu oceniającym aktywność estrogenową ftalanu bis(2-etyloheksyłu) i innych estrów kwasu ftalowego wykazano, że ftalan bis(2-etyloheksyłu) nie wpływał na stopień rogowacenia komórek nabłonka pochwy u dojrzałych szczurów z wyciętymi jajnikami po narażeniu na związek w dawkach do 2 000 mg/kg mc./dzień przez 4 dni (Zacharewski i in. 1998).

Tylko w jednym badaniu oceniano rozwój układu rozrodczego samców po narażeniu inhalacyjnym na ftalan bis(2-etyloheksyłu). Kurahashi i in. (2005) opisali dwukrotne do czterokrotnego zwiększenie poziomu testosteronu w osoczu u samców szczurów Wistar okresowo narażanych na ftalan bis(2-etyloheksyłu) o stężeniach 4,782 ÷ 25,5 mg/m³ (0,3 ÷ 1,6 ppm) przez 4 lub 8 tygodni bezpośrednio po okresie karmienia. Nie obserwowano zmian (związanych z narażeniem) w stężeniu LH i FSH w surowicy. Po narażeniu zwierząt przez 8 tygodni obserwowano jedynie zwiększenie względnej masy pęcherzyków nasiennych, nie odnotowano jednak żadnych zmian histopatologicznych w jądrach. Nie oceniano czasu dojrzewania płciowego ani sprawności seksualnej.

Myszy

Zdolność rozrodczą myszy oceniano po doustnym narażeniu na ftalan bis(2-etyloheksyłu).

Wykazano zmniejszoną płodność i zmniejszoną liczbę miotów na parę i urodzonych na miot oraz żywych urodzonych po narażeniu na ftalan bis(2-etyloheksyłu) w dawce 130 mg/kg mc./dzień. Natomiast narażenie na dawkę 390 mg/kg mc./dzień skutkowało zmniejszoną płodnością zarówno samców, jak i samic oraz całkowitym brakiem miotu. Dodatkowo odnotowano zmniejszenie masy jąder, najądrzy i gruczołu krokowego oraz zmniejszenie liczby i ruchliwości plemników, a także zwiększenie odsetka nieprawidłowych plemników (Lamb i in. 1987; Morrissey i in. 1988; NTP 1984).

Kitaoka i in. (2013) nie badali zdolności rozrodczych, jednak wyniki ich badań wskazują, że jądra były pierwotną tkanką docelową toksyczności ftalanu bis(2-etyloheksyłu) u dorosłych myszy. Myszy A/J były narażane na ftalan bis(2-etyloheksyłu) drogą pokarmową. Wyniki badań wykazały wakuolizację komórek Sertoliego po narażeniu na ftalan bis(2-etyloheksyłu) w dawkach $\geq 12,3$ mg/kg mc./dzień przez 2 ÷ 8 tygodni (Kitaoka i in. 2013). Naciek limfocytów w jądrach i hipospermię w kanalikach nasiennych obserwowano po narażeniu odpowiednio na dawki $\geq 12,3$ lub 125 mg/kg mc./dzień przez 8 tygodni (Kitaoka i in. 2013). Badania na myszach B6C3F1 wykazały zanik jąder, zmniejszenie lub brak spermatogenezy i zmniejszenie masy jąder lub najądrzy po narażeniu na ftalan bis(2-etyloheksyłu) w dawkach ≥ 2 579 mg/kg mc./dzień, ale skutku takiego nie obserwowano po dawkach ≤ 2 500 mg/kg mc./dzień (Myers 1992a; NTP 1982). Zmniejszenie masy jąder i ogniskową atrofie jąder odnotowano również w badaniach myszy transgenicznych C57Bl/6J/BALBcByJ narażanych na ftalan bis(2-etyloheksyłu) w dawce 1 100 mg/kg mc./dzień (tylko 1 badana dawka) przez 26 tygodni (Toyosawa i in. 2001). W kolejnych badaniach długotrwałego narażenia myszy B6C3F1 wykazano obustronną hipospermię, niedojrzałe lub nieprawidłowe plemniki w najądrzach oraz zmniejszoną masę jąder po dawkach ftalanu bis(2-etyloheksyłu) ≥ 292 mg/kg mc./dzień oraz zwyrodnienie kanalików nasiennych po dawce 1 325 mg/kg mc./dzień (David i in. 2000b; Kluwe i in. 1982a; NTP 1982).

W badaniu krzyżowym myszy CD-1 zmniejszoną płodność przypisywano zarówno samcom, jak i samicom po dawkach ftalanu bis(2-etyloheksyłu) ≥ 130 mg/kg mc./dzień. Podobne skutki obserwowano także po dawkach dziennych ftalanu bis(2-etyloheksyłu) wynoszących 390 mg/kg mc.,

podawanych samicom kojarzonym z nienarażonymi samcami i odwrotnie (Lamb i in. 1987; Morrissey i in. 1988; NTP 1984). W głównym badaniu kojarzenia autorzy odnotowali oprócz zmniejszonej płodności także zmniejszoną liczbę miotów na parę, płodów na miot oraz żywych płodów po dawce ftalanu bis(2-etyloheksylu) 130 mg/kg mc./dzień oraz całkowity brak miotów po dawce 390 mg/kg mc./dzień.

Inne zwierzęta

U fretek brak nabłonka zarodkowego w kanałkach nasiennych obserwowano u 3/7 zwierząt po narażeniu na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawce 1 200 mg/kg mc./dzień (tylko 1 badana dawka) przez 14 miesięcy (Lake i in. 1976). Względne masy jąder również były zwiększone, ale skutek ten wydawał się wtórny, związany z utratą masy ciała zwierząt narażanych.

Badania na zwierzętach – układ rozrodczy samic

Zwierzęta naczelne

Z przeglądu literatury wynika, że niewiele jest badań oceniających rozrodczość naczelnych innych niż ludzie po narażeniu na ftalan bis(2-etyloheksylu). W 13-tygodniowych badaniach na małpach marmozetach w nieokreślonym wieku, którym podawano dożołądkowo ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawkach dziennych do 2500 mg/kg mc., nie wykazano istotnych zmian w ogólnym lub mikroskopowym obrazie macicy, pochwy lub jajników (Kurata i in. 1998).

U ssaków naczelnych narażenie na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawkach ≥ 500 mg/kg mc./dzień przez 65 tygodni (od zakończenia karmienia w wieku 3 miesięcy do osiągnięcia dojrzałości płciowej w wieku 18 miesięcy) dało dowody na przyspieszone dojrzewanie u samic marmozet, w tym większe stężenie estradiolu w surowicy, zwiększone masy jajników i powiększone ciała żółte (Tomonari i in. 2006).

Szczury

Tylko w jednym badaniu oceniono rozwój reprodukcyjny samic szczurów po narażeniu drogą wziewną. Ma i in. (2006) opisali przyspieszone otwarcie pochwy i pierwszej rui u samic szczurów Wistar odsadzonych od matki, które były okresowo narażone na ftalan bis(2-etyloheksylu) o stężeniach $4,78 \div 25,5$ mg/m³ ($0,3 \div 1,6$ ppm) przez

3 lub 9 tygodni bezpośrednio po karmienia. Obserwowano także zwiększone stężenie estradiolu i LH w surowicy po narażeniu na ftalan bis(2-etyloheksylu) o stężeniu 25,5 mg/m³ (1,6 ppm) przez 3 tygodnie. Natomiast po narażeniu przez 9 tygodni obserwowano nieregularne cykle estralne. Ponadto nie odnotowano żadnych innych związanych z narażeniem na ftalan bis(2-etyloheksylu) zmian w masie organów rozrodczych. Wydajność seksualna nie została oceniona.

W dwupokoleniowym badaniu na szczurach Wistar również nie odnotowano zmian w masie ciała żeńskich narządów rozrodczych u samic pokolenia F1 lub F2 (po odstawieniu od matki po dawkach ftalanu bis(2-etyloheksylu) do około 1 088 mg/kg mc./dzień), (Schilling i in. 2001). W innym badaniu stężenie estradiolu w surowicy uległo znacznemu zmniejszeniu (>50%) u samic szczurów Sprague-Dawley narażonych na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawkach ≥ 300 mg/kg mc./dzień od 14. dnia ciąży do urodzenia (Martinez-Arguelles i in. 2011).

W badaniu oceniającym aktywność estrogenową ftalanu bis(2-etyloheksylu) i innych estrów kwasu ftalowego wykazano, że ftalan bis(2-etyloheksylu) nie powodował powtarzalnego, istotnego zwiększenia masy macicy niedojrzałych szczurów poddanych owariektomii po narażeniu na związek w dawkach do 2 000 mg/kg mc./dzień przez 4 dni (Zacharewski i in. 1998).

Myszy

W badaniu krzyżowym myszy CD-1 odnotowano zmniejszoną płodność samic po dawkach ftalanu bis(2-etyloheksylu) ≥ 130 mg/kg mc./dzień. Łączna masa jajników, jajowodów i macic narażonych samic z próby krzyżowej była znacznie zmniejszona w porównaniu z wynikami grupy kontrolnej. W kolejnym badaniu o krótszym czasie trwania całkowity brak ciałek żółtych obserwowano u samic myszy B6C3F1 narażonych z paszą na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawce 7 899 mg/kg mc./dzień (Myers 1992a).

Zmienione cykle estralne (zwiększony odsetek dni w rui) opisano również u myszy CD-1 narażonych na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawce 200 mg/kg mc./dzień przez 30 dni, ale nie po dawkach ≤ 20 mg/kg mc./dzień (Hannon i in. 2014). Nie wykazano natomiast zależnych od dawki zmian w liczbie pęcherzyków w jajnikach ani w masie macicy. Analiza ekspresji genów wykazała

znaczące zmiany w genach, które regulują wczesną folikulogenezę, po dawkach ≥ 20 mg/kg mc./dzień (Hannon i in. 2014).

W innych badaniach oceny narażenia na ftalan bis(2-etyloheksylu) drogą pokarmową nie obserwowano zmian w masie jajników ani w histologii narządu rodowego myszy po dawkach do 2 500 mg/kg mc./dzień (Gray i in. 1977; Myers 1992b; NTP 1982; Toyosawa i in. 2001). W dwuletnich badaniach toksyczności przewlekłej odnotowano ropne zapalenie macicy/endometrium po narażeniu na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawce 1 821 mg/kg mc./dzień, bez niekorzystnych skutków w obrazie histopatologicznym po dawkach do 1 458 mg/kg mc./dzień (David i in. 2000b; Kluwe i in. 1982b; NTP 1982). Jedynie zmniejszoną masę macicy wykazano u samic myszy B6C3F1 narażonych na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawce 1 458 mg/kg mc./dzień (David i in. 2000b).

Podsumowując, liczne badania na gryzoniach wykazały, że u dojrzałych samców jądra są szczególnie wrażliwe na toksyczne działanie ftalanu bis(2-etyloheksylu), a narażenie na ten ftalan prowadzi do zmniejszenia płodności samców zarówno u szczurów, jak i u myszy. Ograniczone dane wskazują również, że naczelnice (inne niż ludzie) nie są podatne lub są mniej podatne na toksyczny wpływ ftalanu bis(2-etyloheksylu) na płodność samców. Zmiany w układzie rozrodczym samic, w tym zmniejszenie płodności, opisano u zwierząt po podaniu większych dawek niż te związane z ujemnym wpływem ftalanu bis(2-etyloheksylu) na rozrodczość samców.

Dostępne dane dotyczące ludzi i zwierząt wskazują, że układ rozrodczy dorosłych samców jest bardziej wrażliwy na działanie toksyczne ftalanu bis(2-etyloheksylu) niż układ rozrodczy samic.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie ftalanu bis(2-etyloheksylu) (DEHP) może zachodzić wszystkimi drogami: pokarmową, inhalacyjną oraz przez skórę, przy czym uznaje się, że wchłanianie przez skórę jest nieznaczne (Silva i in. 2006). W ECHA oszacowano, że biodostępność

dla ftalanu bis(2-etyloheksylu) (zarówno czystego związku, jak i z produktów, które zawierają tę substancję) po narażeniu dermalnym wynosi u ludzi 5% (ECHA 2008).

WCHŁANIANIE

Narażenie ludzi

Droga inhalacyjna

Andersen i in. (2018) oraz Krajs i in. (2018) opisaćli wyniki eksperymentu narażania 16 ochotników w wieku 19 ÷ 47 lat (9 kobiet i 7 mężczyzn) na ftalan bis(2-etyloheksylu) (DEHP) znakowany deuterem w pierścieniu aromatycznym (D_4 -ftalan bis(2-etyloheksylu)) w postaci aerozolu (stężenie cząstek ftalanu bis(2-etyloheksylu) mieściło się w zakresie 104 ÷ 151 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, narażenie trwało 3 h). Narażenie przeprowadzono w komorze inhalacyjnej z uwzględnieniem drogi inhalacyjno-dermalnej lub dermalnej (oddychanie

czystym powietrzem spoza komory). W przypadku narażenia drogą dermalną stężenia metabolitów D_4 -ftalanu bis(2-etyloheksylu) w moczu były poniżej granicy wykrywalności metody (0,1 ÷ 0,9 ng/ml), co autorzy badania zinterpretowali jako wchłanianie marginalne i przyjęli, że narażenie inhalacyjno-dermalne można traktować jako narażenie drogą inhalacyjną. Za dawkę zdeponowaną uznano 26% całkowitej zainhalowanej masy D_4 -ftalanu bis(2-etyloheksylu), a średnią dawkę pobraną wyliczono na poziomie $0,0014 \pm 0,00088$ ($\mu\text{g}/\text{kg mc.}$)/($\mu\text{g}/\text{m}^3$)/h (Andersen i in. 2018; Krajs i in. 2018).

Droga dermalna

Na 6 ochotnikach przeprowadzono badania z użyciem znakowanego izotopem [¹⁴C]-ftalanu bis(2-etyloheksylu) rozpuszczonego w etanolu, który naniesiono (rozpylono) na skórę przedramienia (dawka 18,5 µg/cm²) na 24 h. Wchłaniane [¹⁴C]-ftalanu bis(2-etyloheksylu) zostało oszacowane na poziomie 1,8±0,5% podanej dawki na podstawie ilości wydalonej z moczem (1,07±0,33% znacznika wydalono się z moczem w ciągu 7 kolejnych dni), (Wester i in. 1998).

Droga pokarmowa

Przyjmuje się, że ftalan bis(2-etyloheksylu) jest bardzo szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego (najprawdopodobniej w postaci MEHP). Stopień wchłaniania u ludzi wynosi około 50% dla dawek do 200 mg/kg mc. (ECHA 2008). W ECHA oszacowano, że biodostępność ftalanu bis(2-etyloheksylu) po narażeniu drogą pokarmową wynosi u ludzi 50%, natomiast w przypadku dzieci można założyć biodostępność na poziomie 100% (ECHA 2008).

Z wyników badań przeprowadzonych na 4 ochotnikach (mężczyźni w wieku: 28, 39, 49, 61 lat), którym znakowany D₄-ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawkach 618 ÷ 665 µg/kg mc. w postaci emulsji (60 mg/ml) podano od 5 min do 2 h po posiłku wynika, że MEHP był wykrywany we krwi już 15 min. po narażeniu. Natomiast ftalan bis(2-etyloheksylu) pojawiał się we krwi z opóźnieniem do 1 h. Po 24 h stężenie ftalanu bis(2-etyloheksylu) było poniżej lub bliskie granicy wykrywalności metody (Kessler i in. 2012).

W innym badaniu 61-letniemu mężczyźnie (75 kg, 175 cm) podawano D₄-ftalan bis(2-etyloheksylu) w dawkach: 0,35; 2,15 lub 48,5 mg (4,7; 28,7 lub 650 µg/kg mc.) w maśle na chlebie. Na podstawie próbek moczu zbieranych do 44 h po narażeniu stwierdzono, że przynajmniej 70% podanej dawki zostało wchłonięte i wydalone z moczem jako metabolity, niezależnie od podanej dawki (Koch i in. 2005).

Narażenie zwierząt**Droga inhalacyjna**

Z wyników badań przeprowadzonych na samcach szczura Sprague-Dawley po narażeniu drogą inhalacyjną na [¹⁴C]-ftalan bis(2-etyloheksylu) wynika,

że po 72 h od narażenia około 92% znacznika wydalono się z moczem (52%) oraz z kałem (40%), (ATSDR 2019). W tkankach (płuca, wątroba, nerki i skóra) stwierdzono jedynie około 6% znacznika (ECHA 2008).

Droga dermalna

Po aplikacji [¹⁴C]-ftalanu bis(2-etyloheksylu) (5 ÷ 8 mg/cm² w etanolu) szczirom na wygolony grzbiet około 6% podanej dawki zostało wydalone z moczem i kałem w ciągu 7 dni (Elsisi i in. 1989). W przypadku bezwłosych samic świń morskich około 21% podanej dawki [¹⁴C]-ftalanu bis(2-etyloheksylu) w acetonie (13,25 µg/cm² zaaplikowanej na grzbiecie na 24 h) zostało wydalone z moczem i kałem (Ng i in. 1992). Podobnie Chu i in. (1996), wykorzystując ten sam gatunek zwierząt, oszacowali wchłanianie ftalanu bis(2-etyloheksylu) na około 19%.

Ocenę wchłaniania ftalanu bis(2-etyloheksylu) przez skórę wykonano również na modelach in vitro. Hopf i in. (2014) przeprowadzili badania na chirurgicznie usuniętej skórze pacjentów podanych abdominoplastyce z użyciem D₄-ftalanu bis(2-etyloheksylu) w postaci emulsji w wodzie (166 µg/ml medium kultur komórkowych). Związek macierzysty przenikał przez skórę jako D₄-MEHP (brak innych metabolitów w moczu) w ciągu 8 h (100% dawki). Natomiast przepuszczalność skóry dla czystego ftalanu bis(2-etyloheksylu) (o gęstości 980 µg/ml, podano 1 ml) była minimalna (stałe przenikalności *K_p* wynosiły 0,13 · 10⁻⁵ cm/h dla czystego związku, w porównaniu do 15,1 · 10⁻⁵ cm/h dla emulsji). Dawka wchłonięta oszacowana dla emulsji wyniosła 2,85 · 10⁻² mg/kg/dzień, a dla czystego związku 1,49 · 10⁻⁴ mg/kg/dzień (Hopf i in. 2014). W badaniach w warunkach in vitro porównujących przepuszczalność skóry ludzkiej oraz szczurzej wykazano około czterokrotnie większe wchłanianie przez skórę szcziurzą (*K_p* 0,57 · 10⁻⁵ vs. 2,28 · 10⁻⁵ cm/h oraz 0,011 · 10⁻⁵ vs. 0,043 · 10⁻⁵ cm/h), (Barber i in. 1992; Scott i in. 1987).

Droga pokarmowa

Wyniki badań przeprowadzonych na różnych gatunkach zwierząt (szczury, myszy, chomiki, małpy) wskazują, że minimum 30% pojedynczej dawki ftalanu bis(2-etyloheksylu) znakowanego węglem ¹⁴C było wchłaniane z przewodu pokarmowego (ATSDR 2019).

ROZMIESZCZANIE

Z wyników badań dotyczących rozmieszczenia narządowego wynika, że radioaktywność pochodząca z węgla ^{14}C była rozmieszczona równomiernie w całym organizmie. Brak jest dowodów na kumulację ftalanu bis(2-etyloheksylu) (DEHP) u szczurów (Daniel, Bratt 1974; Pollack i in. 1985a). W badaniu porównującym dystrybucję ftalanu bis(2-etyloheksylu) u szczurów i małp (marmozet zwyczajnych – uistiti białowuchych) po podaniu *per os*, uzyskano podobne wyniki (ECHA 2008; Rhodes i in. 1986).

Ftalan bis(2-etyloheksylu) i MEHP były wydzielane do mleka karmiących szczurów (Dostal

i in. 1987). Parmar i in. (1985) potwierdzili obecność ftalanu bis(2-etyloheksylu) w wątrobach młodych szczurów narażanych w okresie karmienia. Dostępne dane wskazują ponadto, że ftalan bis(2-etyloheksylu) może przekraczać barierę łożyskową. Ftalan bis(2-etyloheksylu) był wykrywany w tkankach płodów zarówno samic szczura, jak i myszy narażanych w trakcie ciąży (Calafat i in. 2006; Clewell i in. 2010; Lindgren i in. 1982; Singh i in. 1975; Srivastava i in. 1989; Stroheker i in. 2006).

METABOLIZM

Dane dotyczące biotransformacji ftalanu bis(2-etyloheksylu) (DEHP) pochodzą z badań zarówno z udziałem ludzi, jak i z badań na różnych gatunkach zwierząt. Metabolizm ftalanu bis(2-etyloheksylu) prowadzi do powstania różnorodnych metabolitów (ASTDR 2019; ECHA 2008). Pierwszym etapem przemian tego związku jest hydroliza do MEHP (ftalanu mono(2-etyloheksylu)) i 2-EH (2-etyloheksan-1-olu). Reakcja jest katalizowana przez karboksyesterazy, w tym lipazy (przede wszystkim trzustkowe). Aktywność hydrolityczna enzymów została wykryta w wielu tkankach, w tym w trzustce, błonie śluzowej jelit, wątrobie, nerkach, płucach, skórze, jądrach i osoczu. Lipazy trzustkowe, tak jak esterazy błony śluzowej jelit, odpowiadają za znaczną hydrolizę przyjętego drogą pokarmową ftalanu bis(2-etyloheksylu) w jelitach. Również mikroflora w jelitach może przekształcać ftalan bis(2-etyloheksylu) w MEHP (ATSDR 2019; ECHA 2008).

Wyniki badań dostarczyły dowodów na różnice gatunkowe w aktywności hydrolitycznej ftalanu bis(2-etyloheksylu). Ito i in. (2005) porównali aktywności lipazy w różnych tkankach (wątroba, nerki, płuca, jelito cienkie) myszy CD-1, szczurów Sprague-Dawley i małp marmozet. Największą aktywność enzymu we wszystkich tkankach stwierdzono u myszy, następnie u szczurów, a najmniejsze wartości u małp. W przypadku myszy największą aktywność uzyskano w tkankach jelit,

natomiast u szczurów i marmozet w wątrobie. W innych badaniach Ito i in. (2014) stwierdzili, że aktywność wątrobowej lipazy u myszy była około pięciokrotnie większa niż u ludzi (badania *in vitro* na tkankach wątroby od dawców narządów uzyskanych post mortem). Nawet najmniejsze wartości uzyskane u myszy ($n = 8$) były większe od największej uzyskanej w wątrobach ludzkich (głównie rasy kaukaskiej, $n = 38$, w tym 30 mężczyzn, wiek $16 \div 80$ lat). Różnice międzysobnicze w aktywności lipazy u ludzi były blisko dziesięciokrotne (zakres aktywności u ludzi $0,36 \div 3,51$ nmol/mg/min), (Ito i in. 2014).

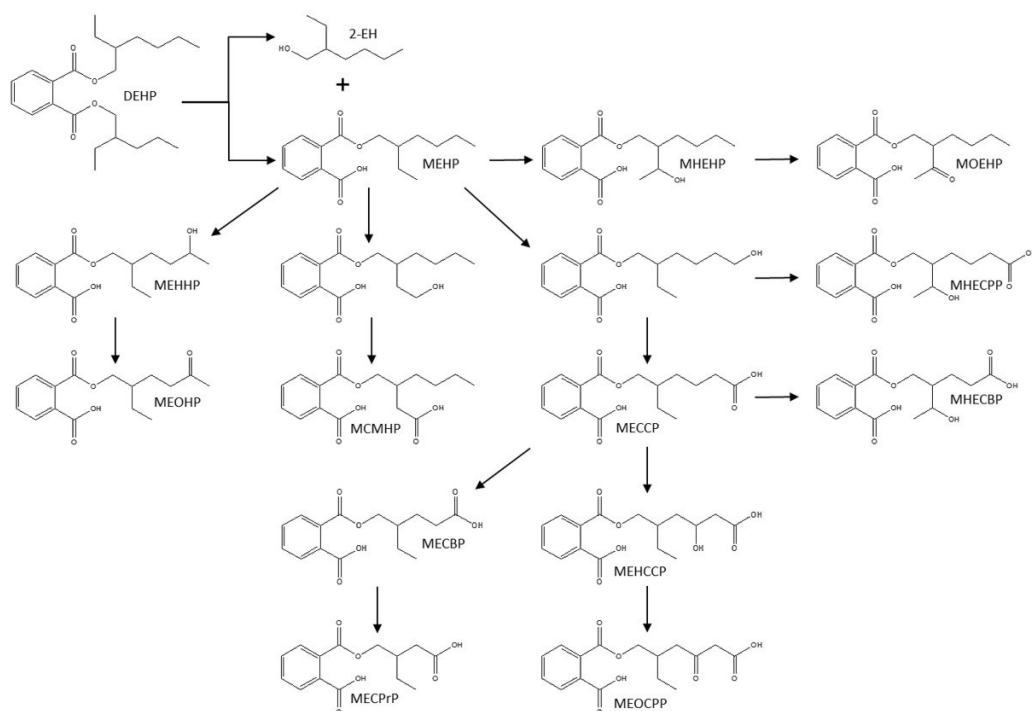
Hydroliza drugiego wiązania estrowego ftalanu bis(2-etyloheksylu), czyli przekształcenie MEHP do kwasu ftalowego, ma znaczenie drugorzędne. Główne przemiany metaboliczne MEHP to w-oksydacja i w-1-oksydacja łańcucha alifatycznego, której produktami są pochodne hydroksylowe. Te zaś ulegają następnie α - lub β -oksydacji, czego produktami są pochodne kwasowe i ketonowe (ATSDR 2019). Oprócz pierwszej hydrolizy (ftalan bis(2-etyloheksylu) do MEHP) wszystkie etapy metabolizmu są niezależne od drogi narażenia na ftalan bis(2-etyloheksylu) (ECHA 2008).

W badaniach w warunkach *in vitro* wykazano, że izoformy odpowiedzialne za powstawanie metabolitów MEHP to CYP2C9*1, 2C9*2, 2C19, 2D6*1, 3A4, 3A5 oraz 3A7 (Choi i in. 2012). Drugorzędom α - lub β -oksydacom przypisuje się

również działanie dehydrogenazy alkoholowej lub aldehydowej. Utlenione metabolity MEHP mogą być sprzężane z kwasem glukuronowym. Brak jest danych o metabolitach powstających w wyniku przemian z udziałem pierścienia aromatycznego. 2-EH podlega natomiast utlenianiu do pochodnych ketonowych i kwasowych kwasu 2-etyloheksanowego jako produktów β -oksydacji (ATSDR 2019).

Uproszczony schemat metabolizmu ftalanu bis(2-etyloheksylu) u człowieka przedstawiono na rycinie 2. Głównymi metabolitami u ludzi są MEHP, MEHHP (ftalan mono-2-etylo-5-hydroksyheksylu), MEOHP (ftalan mono-2-etylo-5-oksoheksylu) i MECPP (ftalan mono-2-etylo-5-karboksylopentyli) oraz ich formy

sprężone z kwasem glukuronowym (ATSDR 2019; Ito i in. 2014; Koch i in. 2005; Kurata i in. 2012). U świnek morskich wydalanych jest niewiele produktów oksydacji MEHP, co sugeruje niskie tempo metabolizmu MEHP. Natomiast szczury wydają produkty utleniania MEHP i tylko śladowe ilości samego MEHP, co wskazuje na jego znaczny metabolizm. Ponadto u ludzi i małp metabolity są wydalane głównie jako glukuronidy, których nie obserwowano u szczurów (ATSDR 2019; Kurata i in. 2012). Po doustnym narażeniu ludzi na ftalan bis(2-etyloheksylu) 65 ÷ 99% metabolitów jest wydalanych w postaci sprzężonej z kwasem glukuronowym (Dirven i in. 1993; Schmid, Schlatter 1985).



Ryc. 2. Główne szlaki przemian metabolicznych ftalanu bis(2-etyloheksylu) (DEHP) u ludzi (na podstawie: ATSDR 2019; IARC 2012)
Fig. 2. Main metabolic pathways of bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in humans (based on: ATSDR 2019; IARC 2012)

Wydalenie

Zwierzęta doświadczalne

Ftalan bis(2-etyloheksylu) (DEHP) podlega głównie przemianom do MEHP i innych metabolitów, które są wydalane z moczem i kałem (Daniel, Bratt 1974; Koch i in. 2004; 2005; Kurata i in. 2012). Badania z udziałem różnych zwierząt laboratoryjnych wykazały, że około 30 ÷ 50% pojedynczej dawki *per os* [^{14}C]-ftalanu bis(2-etyloheksylu) było wydalane z moczem (Astill 1989; Astill i in. 1986;

Daniel, Bratt 1974; Rhodes i in. 1986; Sjöberg i in. 1985; Williams, Blanchfield 1974). Wydalenie ftalanu bis(2-etyloheksylu) w znacznym stopniu zależy od jego metabolizmu i około 80% znacznika izotopowego po podaniu drogą *per os* lub *i.v.* zostało wydalane w ciągu 5 ÷ 7 dni (ECHA 2008).

W wielu badaniach dotyczących losów ftalanu bis(2-etyloheksylu) w organizmie nie uzyskano całkowitych odzysków, co wskazuje na występowanie wydzielania z żółcią lub retencji ftalanu bis(2-etyloheksylu). Jednakże ze względu na to,

iż wyniki badań na zwierzętach nie wskazują na istotną kumulację związku w narządach i tkankach, wydzielenie z żółcią może być istotną drogą wydalania (ECHA 2008). Wydalanie z kałem jest skutkiem wydzielenia metabolitów ftalanu bis(2-etyloheksylu) do żółci. Metabolity te mogą również ulegać reabsorpcji z przewodu pokarmowego, co zostało potwierdzone w badaniach na zwierzętach (ATSDR 2019; ECHA 2008; Keys i in. 1999). Brak jest natomiast danych dotyczących stopnia wydalania ftalanu bis(2-etyloheksylu) z żółcią u ludzi. Brak jest również danych na temat krążenia wątrobowo-jelitowego ftalanu bis(2-etyloheksylu) u gatunku innego niż szczur, choć i te dane są bardzo znikome (ECHA 2008).

Ludzie

W badaniu Andersen i in. (2018) oraz Krajs i in. (2018) metabolity D₄-ftalanu bis(2-etyloheksylu) (narażenie ochotników drogą inhalacyjną) były szybko wydalane z moczem do 24 h od zakończenia narażenia. Półokres wydalania dla metabolitów $t_{1/2}$ wynosił średnio 4,8 h, a maksymalne stężenie w moczu wynosiło 27,4 nmol/mmol kreatyniny. Najszybciej wydalany był D₄-MEHP (maksymalne stężenie 8,2 nmol/mmol kreatyniny przy 4,1 h). Maksymalne stężenia w moczu i czasy ich uzyskania dla pozostałych metabolitów były następujące:

D₄-MECPP: 3,1 nmol/mmol kreatyniny przy 4,9 h;
 D₄-MEHHP: 7,3 nmol/mmol kreatyniny przy 5 h;
 D₄-MEOHP: 6,3 nmol/mmol kreatyniny przy 5,2 h;
 D₄-MCMHP (ftalan mono-(2-karboksymetylo)-heksylu): 0,8 nmol/mmol kreatyniny przy 6,4 h (Andersen i in. 2018; Krajs i in. 2018).

W badaniu Kesslera i in. (2012) wydalanie ftalanu bis(2-etyloheksylu) u ludzi było jednofazowe, a $t_{1/2}$ wynosił 4,3±0,3 h. Wydalanie MEHP było dwufazowe z $t_{1/2} = 1,9±1,1$ h dla pierwszej fazy, niezależnej od wydalania ftalanu bis(2-etyloheksylu), a $t_{1/2} = 4,4±2,3$ h dla drugiej fazy, zależnej od wydalania ftalanu bis(2-etyloheksylu). Metabolity wydalane z moczem stanowiły 31±5% dawki związku macierzystego, przy czym MEOHP i MEHHP były głównymi metabolitami wykrywanymi w moczu. We krwi około 36% MEHP występowało w postaci glukuronidu (Kessler i in. 2012). Koch i in. (2005) uzyskali następujący udział poszczególnych metabolitów w moczu ludzi: 23,3% MEHHP; 18,5% MECPP; 15% MEOHP; 5,9% MEHP; 4,2% MCMHP (Koch i in. 2005).

MEHP był wykrywany również w ludzkim pocie, co sugeruje, iż droga ta może mieć udział w wydalaniu ftalanu bis(2-etyloheksylu) (Genuis i in. 2012).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Badania w warunkach in vivo i in vitro wskazują, że ftalan bis(2-etyloheksylu) (DEHP) i jego metabolity wywołują skutki toksyczne zarówno poprzez mechanizmy receptorowe, jak i te niezależne od receptorów (MAK 2009).

Zarówno ftalan bis(2-etyloheksylu), jak i niektóre jego metabolity mogą aktywować receptory indukowane proliferatorami peroksydomów – PPAR α , γ i δ/β (Corton i in. 2000; Issemann, Green 1990; MAK 2009). Po związaniu się ligandu z PPAR kompleks ten tworzy heterodimer z receptorem retinoidu X (RXR), który jest czynnikiem transkrypcyjnym (Kliwer i in. 1992; MAK 2009). PPAR α odgrywa główną rolę w powstawaniu nowotworów wątroby u szczura i myszy. Skutki związane z aktywacją tego receptora to m.in. zaburzenie kontroli wzrostu hepatocytów

poprzez zwiększoną proliferację komórek, zwiększona degradacja kwasów tłuszczowych w wyniku zwiększonej ekspresji peroksydomalnych, mitochondrialnych i mikrosomalnych enzymów, inhibicja apoptozy, aktywacja lub supresja genów (MAK 2009). Dane literaturowe wskazują, że ftalan bis(2-etyloheksylu) poprzez agonizm do PPAR α powoduje m.in. zmiany w tarczycy u szczurów (np. zmniejszenie wielkości pęcherzyka), (Howarth i in. 2001), zaburza równowagę hormonalną w trakcie różnicowania płciowego samców szczura, indukuje rozrost komórek Leydiga i zmniejsza poziom testosteronu (Parks i in. 2000), hamuje syntezę estradiolu i owulację (Davis i in. 1994). Jednakże proliferacja peroksydomów w wątrobie aktywowana przez PPAR α u szczurów nie jest właściwa w odniesieniu do ludzi (IARC 2012; MAK

2015). PPAR α u ludzi występuje w o wiele mniejszych stężeniach niż u myszy i szczurów (około 1 ÷ 10% stężeń u tych gatunków), a odpowiedź tego receptora po aktywacji jest słabsza (Klaunig i in. 2003; MAK 2015).

PPAR γ reguluje różnicowanie i funkcje komórek tłuszczowych oraz moduluje wzrost komórek nabłonkowych różnych narządów (Lowell 1999; Rosen i in. 1999; Rosen, Spiegelman 2001). Może również odgrywać rolę w kancerogenezie – agoniści tego receptora mogą zwiększać m.in. ekspresję genów należących do rodziny antygenów rako-płodowych (*carcinoembryonic antigen*, CEA), (Gupta i in. 2001). Aktywacja tego receptora przez ftalan bis(2-etyloheksylu) może zatem powodować wyżej wymienione skutki.

Z procesem nowotworzenia są związane również mechanizmy niezależne od receptorów, m.in. aktywacja komórek Kupffera poprzez mobilizację komórek NF- κ B i uwalnianie mitogenów (np. TNF α i IL-1 β), co z kolei aktywuje mitozę w hepatocytach i jednocześnie hamuje apoptozę (Hasmall i in. 2001), transformację morfologiczną, zaburzenia wewnątrzkomórkowej komunikacji (Cruciani i in. 1997) i aberracje chromosomowe (MAK 2009).

Ftalan bis(2-etyloheksylu) wykazuje działanie zaburzające funkcjonowanie układu hormonalnego. Może powodować działanie antyandrogenowe, działanie estrogenowe i zaburzać funkcjonowanie tarczycy. Najbardziej wyraźne skutki działania ftalanu bis(2-etyloheksylu) dotyczą jednak męskiego układu rozrodczego, zatem większość badań przeprowadzonych na samcach szczura miała na celu wyjaśnienie tego mechanizmu działania (ECHA 2015). Wyniki badań w warunkach *in vivo* pokazują szkodliwy skutek działania ftalanu bis(2-etyloheksylu) na steroidogenezę (w tym syntezę testosteronu) poprzez zmianę aktywności enzymów biorących udział w tych przemianach, jak i wpływ na ekspresję genów. Wyniki kilku badań dotyczących produkcji testosteronu i steroidogenezy u męskich płodów szczura wskazują, że zarówno ftalan bis(2-etyloheksylu), jak i MEHP to czynniki zaburzające funkcjonowanie układu hormonalnego (Borch i in. 2004; 2006; Hannas i in. 2011; Howdeshell i in. 2008; Parks i in. 2000; Wilson i in. 2004). W badaniach w warunkach *in vitro* wykazano zmniejszenie przez MEHP wydzielania testosteronu z komórek Leydiga (Jones i in. 1993). W kilku badaniach udowodniono również

zmniejszoną ekspresję genów szlaku biosyntezy steroidów (Hannas i in. 2011; Howdeshell i in. 2008; Parks i in. 2000; Wilson i in. 2004). Powyższe dane dostarczają dowodów na antyandrogenowe działanie ftalanu bis(2-etyloheksylu), a dokładniej jego metabolitów (m.in. MEHP), które było związane ze zmniejszeniem produkcji testosteronu u płodów. Skutkiem tego działania było zmniejszenie aktywności receptora androgenowego w narządach docelowych oraz zakłócenie rozwoju zależnego od androgenów. To z kolei wpływało na odległości anogenitalne płodów, jakość nasienia, niefizjologiczne pojawienie się sutków oraz wady rozwoju w układzie rozrodczym (ECHA 2015).

W badaniach w warunkach *in vitro* dotyczących interakcji ftalanu bis(2-etyloheksylu) z receptorami androgenowymi uzyskano sprzeczne wyniki. W niektórych badaniach ftalan bis(2-etyloheksylu) wykazywał działanie antagonistyczne w stosunku do tych receptorów (Takeuchi i in. 2005), w innych brak było takiej interakcji (Kim i in. 2010; Krüger i in. 2008; Parks i in. 2000). Wydaje się, że MEHP i jego metabolity w ogóle nie wchodzi w interakcje z tymi receptorami (David 2006). Jednakże prawdopodobne interakcje ftalanu bis(2-etyloheksylu) lub jego metabolitów z receptorami nie są uważane za odpowiedzialne za skutki dotyczące męskiego układu płciowego (ECHA 2015).

Ftalan bis(2-etyloheksylu), ale nie MEHP i jego metabolity, może również wchodzić w interakcje z receptorami estrogenowymi (David 2006; ECHA 2015). MEHP w badaniach w warunkach *in vitro* zaburzał steroidogenezę w kulturach pęcherzyków jajnikowych (Lenie, Smitz 2009; Lovekamp, Davis 2001). Ponadto ftalan bis(2-etyloheksylu) zaburzał wiązanie się tyroksyny z receptorami tarczycy w warunkach *in vitro* (Jugan i in. 2010).

Związkiem odpowiedzialnym za ostre skutki toksyczne w drogach oddechowych (działanie drażniące) wydaje się metabolit ftalanu bis(2-etyloheksylu) – MEHP (MAK 2015). W celu poznania mechanizmu powstania tych skutków przeprowadzono badanie na pierwotnych makrofagach pęcherzyków płucnych (*primary alveolar macrophages*), które inkubowano z MEHP. MEHP interferuje z prozapalnymi szlakami sygnalizującymi w makrofagach pęcherzykowych, które są ważne dla inicjacji i rozwoju procesów zapalnych w płucach. Obserwowano zależną od dawki indukcję TNF α , zwiększoną produkcję RFT, indukcję

fosforylacji MAPK p38 i uwalnianie leukotrienów. Ponadto MEHP indukował apoptozę (Rakkestad i in. 2010). Także w badaniach na liniach komórkowych makrofagów myszy RAW264.7 wykazano, iż MEHP pobudzał uwalnianie TNF α , fosforylację

p38 i Akt, jak również zmiany w morfologii komórek przypominające bardziej zróżnicowane przeciwzapalne makrofagu. Zmianom tym towarzyszyła zwiększona ekspresja markera różnicowania makrofagów CD163 (Bolling i in. 2012).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie i toksykologicznych bazach komputerowych brak jest badań na ludziach oceniających interakcje między ftalanem bis(2-etyloheksylu) (DEHP) a innymi substancjami. Większość dostępnych informacji dotyczy niekorzystnego wpływu ftalanu bis(2-etyloheksylu) oraz innych estrów kwasu ftalowego na dojrzały lub rozwijający się męski układ rozrodczy. Ze względu na podobieństwo w budowie i właściwościach różnych ftalanów zaleca się łączną ocenę ryzyka w celu określenia zagrożeń stwarzanych przez ftalany (NAS 2008). Wyniki opisanych badań wskazują, że w przypadku łącznego działania estrów ftalowych na reprodukcję samców można się spodziewać działania addytywnego (Hannas i in. 2011; Howdeshell i in. 2008). Howdeshell i in. (2008) oszacowali wpływ ftalanu benzobutyli (BBP), ftalanu di(n)butyli (DBP), ftalanu bis(2-etyloheksylu), ftalanu diizobutyli (DIBP) oraz ftalanu dipentyli (DPP) na produkcję testosteronu w jądrach płodów szczurów Sprague-Dawley (ex vivo) po narażeniu prenatalnym (8. ÷ 18. dzień ciąży) na poszczególne ftalany po zastosowaniu różnych dawek. Wyniki wykorzystano do zbudowania modelu, dzięki któremu można było oszacować ilość testosteronu po narażeniu matki na różne dawki mieszanin 5 ftalanów (proporcje w mieszaninie: 3: 3: 3: 3: 1 dla BBP: DBP: DEHP: DIBP: DPP).

Także wyniki innych badań potwierdzają addytywne działanie ftalanu bis(2-etyloheksylu) i DBP na rozwój rozrodczy u samców szczurów (występowanie wad rozwojowych, zależne od androgenów masy narządów, ekspresja genów), (Howdeshell i in. 2007; Martino-Andrade i in. 2009). Potwierdza to hipotezę, że ftalany mają wspólny mechanizm działania toksycznego.

Fiandanese i in. (2016) wykazali synergistyczny (lub większy niż addytywny) skutek działania ftalanu bis(2-etyloheksylu) oraz mieszaniny

polichlorowanych bifenyli (PCB) na rozwój jąder oraz histopatologiczne zmiany w narządach samców z potomstwa samic myszy narażonych na działanie mieszaniny podczas ciąży i karmienia.

Z kolei Zhang i in. (2013) opisali potencjalne wzmocnienie wpływu ftalanu bis(2-etyloheksylu) na rozrodczość samców po jednoczesnym narażeniu na genisteinę. Chociaż u potomstwa szczurów Sprague-Dawley nie obserwowano zmian związanych z narażeniem prenatalnym na ftalan bis(2-etyloheksylu) (od 3. dnia ciąży do 21. dnia życia) w dawce 250 mg/kg mc./dzień lub 50 mg genisteiny/kg mc./dzień, lub 400 mg genisteiny/kg mc./dzień w zakresie długości anogenitalnej, histologii jąder, poziomu testosteronu lub ekspresji genów jąder, to autorzy wykazali zależność dawka-skutek dla tych efektów po narażeniu na ftalan bis(2-etyloheksylu) i genisteinę (50 lub 400 mg/kg mc./dzień). Dodatkowo wykazano działanie kumulatywne dla genisteiny i ftalanu bis(2-etyloheksylu).

Narotsky i in. (1995) oceniali interakcje pomiędzy ftalanem bis(2-etyloheksylu), trichloroetylenem i heptachlorem w zakresie wywoływania toksyczności rozwojowej. Badane związki podawano drogą dożołądkową ciężarnym szczurom od 6. do 15. dnia ciąży, pojedynczo i w mieszaninach, stosując kilka poziomów dawek każdego z nich: 0; 24,7; 78; 247 lub 780 mg/kg mc./dzień dla ftalanu bis(2-etyloheksylu), 0; 10,1; 32; 101 lub 320 mg/kg mc./dzień dla trichloroetyleny oraz 0; 0,25; 0,8; 2,5 lub 8 mg/kg mc./dzień dla heptachloru. Skutki końcowe, które analizowano pod kątem możliwych interakcji, obejmowały: śmiertelność matek, przyrost masy ciała samic w okresie 6. ÷ 8. i 6. ÷ 20. dzień ciąży, resorpcję miotu, straty prenatalne i postnatalne, urodzeniową masę ciała oraz liczbę płodów na miot z wadami wzroku. Analiza statystyczna 3 skutków końcowych obserwowanych u matek i 6 skutków rozwojowych wykazała kilka istotnych interakcji, w tym: działanie synergistyczne ftalanu

bis(2-etyloheksylu) i heptachloru w przypadku śmiertelności matek pomiędzy 6. a 8. dniem ciąży oraz działanie antagonistyczne w przypadku przyrostu masy ciała ciężarnych samic pomiędzy 6. a 8. dniem ciąży, resorpcji miotów oraz masy ciała potomstwa ocenianego 1. i 6. dnia życia. Ftalan bis(2-etyloheksylu) i trichloroetylen wykazywały synergizm dla zmiany przyrostu masy ciała matek ocenianych pomiędzy 6. a 8. dniem ciąży, utraty masy ciała w okresie prenatalnym oraz masy ciała potomstwa w 6. dniu życia.

Kombinacja narażenia na kofeinę w dawce 150 mg/kg mc. podawaną w formie iniekcji ciężarnym szczurom w połączeniu z pojedynczą dawką ftalanu bis(2-etyloheksylu) 9,8 mg/kg mc. w 12. dniu ciąży spowodowała pięciokrotne zwiększenie liczby martwych i resorbowanych płodów oraz prawie czterokrotne zwiększenie liczby zdeformowanych płodów, które przeżyły, w porównaniu z wpływem samego ftalanu bis(2-etyloheksylu), (Ritter i in. 1987). Średnia masa ciała potomstwa również uległa zmniejszeniu. Łączne narażenie na kofeinę, 2-etyloheksanol i kwas 2-etyloheksanowy w dawkach stanowiących połowę ilości molowej stosowanej dla ftalanu bis(2-etyloheksylu) spowodowało zwiększenie (2 ÷ 30 razy) liczby martwych i zniekształconych płodów, płodów z deformacjami, które przeżyły oraz tylko nieznaczne zmniejszenie masy urodzeniowej.

W innym badaniu oceniającym potencjalne interakcje pomiędzy ftalanem bis(2-etyloheksylu), trichloroetylenem i heptachlorem w odniesieniu do toksyczności ogólnoustrojowej autorzy wykazali większy niż dodatni wpływ na toksyczność wątroby pomiędzy ftalanem bis(2-etyloheksylu) i trichloroetylenem (Simmons i in. 2005).

Moser i in. (2003) badali interakcje pomiędzy neurotoksycznością ftalanu bis(2-etyloheksylu), trichloroetylenem i heptachloru. Wyniki tego badania nie potwierdziły żadnych związanych z narażeniem tylko na ftalan bis(2-etyloheksylu) zmian neurobehawioralnych, podczas gdy narażenie na trichloroetylen lub heptachlor wykazało pojedyncze zmiany. Ftalan bis(2-etyloheksylu) wywierał mniej niż addytywny wpływ (skutek addytywny był słabszy od oczekiwanego) na śmiertelność spowodowaną przez heptachlor.

W czterotygodniowym badaniu oceniającym potencjalne interakcje pomiędzy ftalanem bis(2-etyloheksylu) a acetonem obserwowano wyraźne zwiększenie śmiertelności związanej z narażeniem na ftalan bis(2-etyloheksylu) w największej dawce (10 000 mg/kg mc./dzień) po jednoczesnym narażeniu na aceton przez 4 tygodnie (Dalgaard i in. 2000).

Opisano także badanie po łącznym narażeniu szczurów drogą pokarmową na ftalan bis(2-etyloheksylu) w dużych dawkach (500 lub 2 500 mg/kg mc./dzień) oraz Aroclor 1254 (mieszanina polichlorowanych bifenyli) oceniające wpływ na tarczycę. Stwierdzono addytywny skutek działania obu tych substancji na zmiany w strukturze komórek tarczycy oraz zmniejszenie stężeń T3 i T4 w surowicy. Duże dawki ftalanu bis(2-etyloheksylu) mogą niekorzystnie wpływać na strukturę komórek tarczycy i powodować: hipertrofię, zwiększenie lizosomów, rozszerzenie siateczki endoplazmatycznej i wzrost koloidu, przez co zaburzają jej funkcję (np. zmniejszenie poziomu krążącego T4), (Hinton i in. 1986; Poon i in. 1997; Price i in. 1987; 1988).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Większość informacji na temat toksyczności ftalanu bis(2-etyloheksylu) (DEHP) pochodzi przede wszystkim z badań na zwierzętach laboratoryjnych narażanych drogą pokarmową (tab. 21.), z ograniczoną liczbą badań dotyczących narażenia inhalacyjnego (tab. 20.). Mimo że jest dostępnych wiele badań epidemiologicznych oceniających potencjalne związki między wielkością narażenia na ftalan bis(2-etyloheksylu) a różnymi szkodliwymi

skutkami zdrowotnymi, mają one wiele ograniczeń z uwagi na pomiar biomarkerów w próbkach moczu pobieranych jednorazowo w celu oceny narażenia. Ponadto wykazano, że analiza próbek moczu, choć preferowana w stosunku do innych biomarkerów, nie dostarcza dowodów dotyczących długoterminowego narażenia ani informacji na temat drogi (dróg) narażenia. Dodatkowo badania te opierają się w dużej mierze na ocenie

populacji generalnej, której narażenie dotyczy różnych estrów ftalanów. Wiele ftalanów ma podobne działanie, a ich metabolizm prowadzi do powstania tych samych metabolitów w moczu (np. kwas ftalowy jest metabolitem kilku estrów ftalanów, w tym ftalanu dibutyłu, ftalanu butylu-benzylu, itp.) W związku z tym badania epidemiologiczne na ludziach, oceniające potencjalne ujemne skutki narażenia na ftalany (w tym ftalan bis(2-etyloheksylu)) są niewystarczające do wyznaczenia zależności dawka-odpowiedź oraz dawka-skutek. Ze względu na podobieństwo skutków Narodowa Akademia Nauk (NAS) zaleca stosowanie modelu oceny ryzyka kumulacyjnego dla ftalanów jako grupy chemicznej, a nie przeprowadzanie oddzielnych ocen dla poszczególnych ftalanów (EPA 2012; NAS 2008).

Ograniczone dane w badaniach na zwierzętach wskazują, że skutki zdrowotne u zwierząt po narażeniu ostrym i podprzewlekłym drogą oddechową obejmowały zmiany w układzie odpornościowym (alergiczną odpowiedź immunologiczną) oraz rozwijającym się i dojrzałym układzie

rozdrczym po małych stężeniach (<1 ppm, czyli 15,94 mg/m³) oraz zmiany histopatologiczne w płucach i zaburzony rozwój po większych stężeniach (63 ppm, czyli 255 mg/m³). Wyniki badań na zwierzętach obejmujące toksyczność ostrą, podprzewlekłą i przewlekłą po podaniu drogą pokarmową wykazywały podobne skutki dla małych dawek ftalanu bis(2-etyloheksylu) (≤50 mg/kg mc./dzień), które obejmowały zmiany w rozwoju lub funkcji kilku układów w następstwie narażenia prenatalnego i/lub wczesnego okresu życia (tj. skutki rozwojowe), zmienioną odpowiedź immunologiczną, uszkodzenie dojrzałego płciowo męskiego układu rozrodczego, nefrotoksyczność oraz hepatotoksyczność. Po większych dawkach ftalanu bis(2-etyloheksylu) (>90 mg/kg mc./dzień) obserwowano u zwierząt wpływ związku na masę ciała oraz na rozwój neurologiczny, hemostazę, dojrzały płciowo układ rozrodczy samic i układ endokrynologiczny niezwiązany z hormonami płciowymi.

Tabela 20. Wartości NOAEL i LOAEL ustalone dla zwierząt narażonych na ftalan bis(2-etyloheksylu) drogą inhalacyjną
Table 20. NOAEL and LOAEL values derived from animals inhalatory exposed to bis(2-ethylhexyl) phthalate

Gatunek, płeć zwierząt	Warunki narażenia	Wartość NOAEL, ppm (mg/m ³)	Wartość LOAEL, ppm (mg/m ³)	Skutek	Piśmiennictwo
Szczury					
Szczury Wistar, ♀ (n = 10)	21 dni, 22. ÷ 42. dzień życia, 6 h/dzień, 5 dni/tydzień; narażenie całego ciała	-	0,3 (4,78)	przyspieszone otwarcie pochwy i pojawienie się pierwszej rui	Ma i in. 2006
Szczury Wistar, ♂ (n = 6)	28 dni, 28. ÷ 56. dzień życia, 6 h/dzień, 5 dni/tydzień; narażenie całego ciała	-	0,3 (4,78)	↑ stężenia testosteronu w surowicy	Kurahashi i in. 2005
Szczury Wistar, ♀ (n = 12); ♂ (n = 27)	28 dni, 6 h/dzień, 5 dni/tydzień; narażenie przez nos	3 (47,79)	63 (1 004)	przejściowe ↑ masy płuc	Klimisch i in. 1991; 1992
Szczury Wistar, ♂ (n = 6)	56 dni, 28. ÷ 84. dzień życia, 6 h/dzień, 5 dni/tydzień; narażenie całego ciała	-	0,3 (4,78)	↑ stężenia testosteronu w surowicy; ↑ względnej masy pęcherzyków nasiennych	Kurahashi i in. 2005
Szczury Wistar, ♀ (n = 10)	63 dni, 22. ÷ 84. dzień życia, 6 h/dzień, 5 dni/tydzień; narażenie całego ciała	-	0,3 (4,78)	przyspieszone otwarcie pochwy i pojawienie się pierwszej rui	Ma i in. 2006
Myszy					
Myszy BALB/c, ♀ (n = 9 ÷ 10)	14 tygodni, 20 min/dzień, 5 dni/tydzień przez 2 tygodnie + 1 dzień/tydzień przez 12 tygodni; narażenie całego ciała	0,11 (1,75)	0,81 (12,90)	wzmocniona odpowiedź immunologiczna	Larsen i in. 2007

Tabela 21. Wartości NOAEL i LOAEL ustalone u ssaków naczelnych i zwierząt doświadczalnych narażonych na ftalan bis(2-etyloheksylu) drogą pokarmową**Table 21.** NOAEL and LOAEL values derived from primates and experimental animals exposed to bis(2-ethylhexyl) phthalate per os

Gatunek, płeć zwierząt	Warunki narażenia	Skutek	Wartość NOAEL, mg/kg mc./dzień	Wartość LOAEL, mg/kg mc./dzień	Piśmiennictwo
Ssaki naczelne					
Marmozety; ♂ (n = 7 ÷ 8), ♀ (n = 5 ÷ 6)	65 tygodni; od zakończenia karmienia (3 miesiące) do dojrzałości płciowej (18 miesięcy); droga dożołądkowa	↑ stężenia estradiolu w surowicy; ↑ masy jajników; powiększone ciała żółte	100	500	<i>Tamonari</i> i in. 2006
Szczury podanie wielokrotne					
Szczury Fisher-344; ♀ (n = 8)	14 dni; droga dożołądkowa	↑ masy wątroby i przerost komórek wątrobowych		150	<i>Berman</i> i in. 1995
Szczury Long-Evans, ♀ (n = 8)	14 dni; droga dożołądkowa	↑ liczby komórek Leydiga		10	<i>Li</i> i in. 2012a
Szczury Fischer-344; ♀ (n = 5); ♂ (n = 5)	21 dni; narażenie z paszą	↓ stężenia lipidów w surowicy; ↑ masy wątroby; ↑ aktywności enzymów		75	<i>Astilli</i> i in. 1986
Szczury Long-Evans; ♂ (n = 8)	21 dni; droga dożołądkowa	↑ stężenia LH w surowicy ↑ liczby i proliferacji prekursorów komórek Leydiga	-	10	<i>Li</i> i in. 2012a
Szczury Fischer-344; ♂ (n = 5 ÷ 10)	28 dni; narażenie z paszą	↑ eozynofilii cytoplazmatycznej hepatocytów; ↑ masy wątroby; ↑ proliferacji peroksyosomów	-	115	Exxon Chemical Americas 1990
Szczury Long-Evans; ♀ (n = 8)	35 dni; droga dożołądkowa	↓ stężenia testosteronu w surowicy; ↑ liczby i proliferacji prekursorów komórek Leydiga	-	10	<i>Li</i> i in. 2012a
Szczury Wistar; ♂ (n = 5)	90 dni; narażenie z paszą	zanik i zwyrodnienie kanalików nasiennych	400	900	<i>Shaffer</i> i in. 1945
Szczury Fisher-344; ♂ (n = 10); ♂ (n = 10)	91 dni (13 tygodni); narażenie z paszą	↑ masy wątroby (♂)		62,7	<i>Myers</i> i in. 1992b
Szczury Fischer-344; ♀ (n = 10); ♂ (n = 10)	91 dni (13 tygodni); narażenie z paszą	atrofia jąder	620	1300	NTP 1982
Szczury Sprague-Dawley; ♀ (n = 10); ♂ (n = 10)	91 dni (13 tygodni); narażenie z paszą	↓ stężenia cholesterolu w surowicy; ↑ masy wątroby; ↑ masy nerek; łagodny przerost wątroby; proliferaacja peroksyosomów	37,6	375,2	<i>Poon</i> i in. 1997
Szczury Sprague-Dawley; ♀ (n = 15); ♂ (n = 15)	119 dni; narażenie z paszą	↑ masy wątroby; uszkodzenie jąder	-	142 (♂) 147 (♂)	<i>Gray</i> i in. 1977

cd. tab. 21

Gatunek, płeć zwierząt	Warunki narażenia	Skutek	Wartość NOAEL, mg/kg mc./dzień	Wartość LOAEL, mg/kg mc./dzień	Piśmiennictwo
Szczury Wistar; ♀ (n = 10); ♂ (n = 10)	około 19 tygodni (badanie dwupokoleniowe); narażenie z paszą	↓ liczby spermatoocytów w F1 (♂)	130	380	Schilling i in. 1999
Szczury Wistar; ♀ (n = 25); ♂ (n = 25)	około 19 tygodni (badanie dwupokoleniowe); od 10. tygodnia przed kojarzeniem do 21. dnia życia; narażenie z paszą	ogniskowa atrofia kanalików nasiennych (F1)		113	Schilling i in. 2001
Szczury Sprague-Dawley; ♀ (n = 17); ♂ (n = 17)	168 dni (24 tygodnie), badanie trzypokoleniowe, narażenie na 6 tygodni przed kojarzeniem do 3. tygodnia po zakończeniu karmienia 3 miotu; narażenie z paszą	niedorozwój narządów płciowych u pokolenia F1 i F2 (♂)	4,8	14	Blystone i in. 2010; NTP 2005
Szczury Wistar; ♀ (n = 20); ♂ (n = 20)	9 miesięcy; narażenie z paszą	zmiany morfologiczne w drogach żółciowych; ↑ masy wątroby, przerost komórek wątrobowych, indukcja enzymów		50	Mitchell i in. 1985
Szczury Fischer-344; ♂ (n = ?)	1 rok; narażenie z paszą	↓ masy ciała (17%); ↓ spożycia paszy	-	930	Marsman i in. 1988
Szczury Wistar; ♂ (n = 4)	1,5 roku (79 tygodni); narażenie z paszą	↓ przyrostu masy ciała (21%)	-	1500	Tamura i in. 1990
Szczury Sherman; ♂ (n = 7 ÷ 8), ♂ (n = 5 ÷ 6)	2 lata; narażenie z paszą	↑ masy nerek u dorosłych (F0 i F1)	65	200	Carpenter i in. 1953
Szczury Fischer-344; ♀ (n = 50 ÷ 80), ♂ (n = 50 ÷ 80)	2 lata; narażenie z paszą	obustronna aspermatogeneza jąder	5,8	29	David i in. 1999; 2000a
Szczury Sprague-Dawley; ♂ (n = 7 ÷ 18)	2 lata; narażenie z paszą	↓ spermatogenezy; ogólny zanik kanalików nasiennych	-	14	Ganning i in. 1991
Szczury Fischer-344; ♀ (n = 50), ♂ (n = 50)	2 lata; narażenie z paszą	↓ masy ciała (11 ÷ 14%), (♂); ↓ spożycia paszy (14 ÷ 15%), (♂/♀); ↑ częstości występowania ognisk jasnokomórkowych w wątrobie (♂)	-	322	Kluwe i in. 1982a; 1982b; 1985; NTP 1982
Szczury Sprague-Dawley; ♂ (n = 60 ÷ 390)	całożyciowe, 6 dni/tydzień; narażenie z paszą	zanik kanalików nasiennych; nowotwory z komórek Leydiga	-	300	Vossi i in. 2005
Szczury podanie w ciąży i we wczesnym okresie życia					
Szczury Sprague-Dawley; ♀ (n = 4)	11 dni, 8. ÷ 18. dzień ciąży; droga dożołądkowa	↓ produkcji testosteronu przez jądra płodu	100	300	Howdeshell i in. 2008

cd. tab. 21

Gatunek, płeć zwierząt	Warunki narażenia	Skutek	Wartość NOAEL, mg/kg mc./dzień	Wartość LOAEL, mg/kg mc./dzień	Piśmiennictwo
Szczury Sprague-Dawley; ♀ (n = 8)	11 dni, 11. ÷ 21. dzień ciąży; droga dożołądkowa	skutki w 13. ÷ 63. dniu życia: negatywny wpływ na nasienie		10	Vo i in. 2009a
Szczury Sprague-Dawley; ♀ (n = 12 ÷ 13)	16 dni; 6. ÷ 21. dzień ciąży; droga dożołądkowa	↑ długości anogenitalnej	-	37,5	Piepenbrink i in. 2005
Szczury Long-Evans; ♀ (n = 2 ÷ 6)	19 dni, 2. ÷ 20. dzień ciąży; droga dożołądkowa	skutki w 1. dniu życia: zmieniona dystrybucja komórek Leydiga (♂); ↓ stężenia testosteronu w jądrach (♂)	-	10	Lin H. i in. 2008
Szczury Sprague-Dawley; ♀ (n = 13 ÷ 14)	31 ÷ 78 dni, od 8. dnia ciąży do 64. dnia życia; droga dożołądkowa	niedorozwój narządów płciowych (♂); niefizjologiczne pojawienie się brodawek (♂)	-	11	Gray i in. 2009
Szczury Wistar; ♀ (n = 11 ÷ 16)	37 dni, od 6. dnia ciąży do 21. dnia życia; droga dożołądkowa	opóźniona separacja napletka i otwarcie pochwy; ↓ produkcji nasienia	5	15	Andrade i in. 2006a; 2006b, 2006c; Grande i in. 2006; 2007
Szczury Wistar; ♀ (n = 10 ÷ 12)	42 dni, od 1. dnia ciąży do 21. dnia życia; droga dożołądkowa	↓ stężenia testosteronu u dorosłego potomstwa	20	100	Dalsenter i in. 2006
Myszy podanie wielokrotne					
Myszy B6C3F1; ♀ (n = 10); ♂ (n = 10)	91 dni (13 tygodni); narażenie z paszą	↓ masy ciała (10 ÷ 12%) (♀)		1300	NTP 1982
Myszy Cr1:CD-1; ♀ (n = 20); ♂ (n = 20)	126 dni (18 tygodni); narażenie z paszą	↓ płodności; ↓ liczby żywych płodów	13	130	Lambi i in. 1987; Morrissey i in. 1988; NTP 1984
Myszy B6C3F1; ♂ (n = 60 ÷ 70), ♀ (n = 60 ÷ 70)	2 lata; narażenie z paszą	przewlekła postępująca nefropatia	116,8	292,2	David i in. 1999; 2000b
Myszy podanie w ciąży					
Myszy CD-1; ♀ (n = 9 ÷ 20)	10 dni, 9. ÷ 18. dzień ciąży	↓ masy jąder u płodów	0,5	50	Do i in. 2012
Myszy ICR; ♀ (n = 7 ÷ 12)	18 dni; 1. ÷ 18. dzień ciąży; narażenie z paszą	↓ masy ciała matek (26%) w 18. dniu ciąży; ↓ masy płodów (14 ÷ 21%) w 18. dniu ciąży; ↑ liczby resorpcji (62,8%); ↑ śmiertelności płodów; ↑ liczby płodów z wadami rozwojowymi	170	341	Shiota i in. 1980; Shiota, Nishimura 1982
Myszy CD-1; ♀ (n = 28 ÷ 29)	18 dni, od początku ciąży do 17. dnia ciąży; narażenie z paszą	↓ liczby żywych płodów/miot (19%); ↓ żywotności (11%) w 1. ÷ 4. dniu życia	48	95	Price i in. 1988

Objaśnienia:

n – liczba zwierząt w grupie.

♂ – samiec.

♀ – samica.

↑ – zwiększenie danego parametru.

↓ – zmniejszenie danego parametru.

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY ORAZ DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W MATERIALE BIOLOGICZNYM (DSB)

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Informacje o wartościach normatywów higienicznych dla ftalanu bis(2-etyloheksylu) (DEHP) w różnych państwach zamieszczono w tabeli 22. W Polsce w 2011 r. przyjęto wartości NDS i NDSch na poziomie odpowiednio 1 mg/m^3 i 5 mg/m^3 . W pozostałych krajach wartości dopuszczalnych stężeń ftalanu bis(2-etyloheksylu) mieszczą się w zakresie $0,48 \div 5 \text{ mg/m}^3$, natomiast wartości chwilowe (STEL) w zakresie $4 \div 10 \text{ mg/m}^3$ (z wyjątkiem Węgier). ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) w 2021 roku zmniejszyła wartość TWA z 5 mg/m^3 do poziomu $0,03 \text{ ppm}$ ($0,5 \text{ mg/m}^3$), do czego podstawą były zaburzenia funkcjonowania męskiego układu rozrodczego oraz działanie teratogenne.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Jako podstawę do zaproponowanej wartości NDS ftalanu bis(2-etyloheksylu) przyjęto toksyczne działanie związku na męski układ rozrodczy oraz wyniki doświadczenia przeprowadzonego przez Davida i in. (1999; 2000a). W badaniu tym podawano szczurom Sprague-Dawley obu płci ftalan bis(2-etyloheksylu) z paszą przez 2 lata. Biorąc pod uwagę obustronną aspermatogenezę u samców, autorzy ustalili wartość LOAEL na poziomie $29 \text{ mg/kg mc./dzień}$, a wartość NOAEL – $5,8 \text{ mg/kg mc./dzień}$. Zgodnie z wartością NOAEL uzyskaną w tym badaniu ekwiwalentne dzienne stężenie w powietrzu dla człowieka pobrane w ciągu 8 h (C_h) wynosiłoby:

$$C_h = \text{NOAEL} \frac{W_h}{V_h} V_h = 5,8 \text{ mg/kg} \frac{70 \text{ kg}}{10 \text{ m}^3} = 40,6 \text{ mg/m}^3,$$

gdzie:

- V_h – objętość powietrza wydychanego przez człowieka w ciągu 8 h (10 m^3),
- W_h – masa człowieka (70 kg).

Wartość NDS dla ftalanu bis(2-etyloheksylu) obliczono na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = \frac{C_h}{UF} = \frac{C_h}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{40,6 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 5 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 5} = 0,812 \text{ mg/m}^3 \approx 0,8 \text{ mg/m}^3,$$

gdzie:

- C_h – ekwiwalentne dzienne stężenie w powietrzu dla człowieka pobrane w ciągu 8 h,
- UF – współczynnik niepewności,
- $A = 2$ – różnice wrażliwości osobniczej,
- $B = 5$ – współczynnik związany z różnicami wynikającymi z drogi podania (podawanie z paszą),
- $C = 1$ – współczynnik związany z przejściem z badań krótkoterminowych do badań przewlekłych (2 lata),
- $D = 1$ – współczynnik związany ze stosowaniem wartości NOAEL,
- $E = 5$ – współczynnik modyfikacyjny (przyjęto współczynnik $E = 5$ ze względu na potencjalne działanie rakotwórcze ftalanu – grupa 2B wg IARC, grupa A3 wg ACGIH; wyniki badań działania genotoksycznego i mutagennego ftalanu bis(2-etyloheksylu) nie były jednoznaczne).

Obliczona wartość NDS dla ftalanu bis(2-etyloheksylu) wynosi $0,812 \text{ mg/m}^3$. Zaproponowano wartość NDS dla ftalanu bis(2-etyloheksylu) na poziomie $0,8 \text{ mg/m}^3$.

Brak jest podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch) oraz dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB). Nie wyznaczono NDSch z uwagi na niską prężność par. Ze względu na minimalne wchłanianie związku drogą dermalną brak jest również podstaw do oznakowania „skóra”, ponieważ substancja nie spełnia kryteriów zastosowania notacji wskazującej na wchłanianie przez skórę. Proponuje się oznakowanie substancji literami „Ft” – substancja działająca szkodliwie na rozrodczość (kobiety w wieku rozrodczym nie powinny być zatrudniane przy pracy z tą substancją).

Tabela 22. Wartości normatywów higienicznych ftalanu bis(2-etyloheksylu) w środowisku pracy przyjęte w różnych państwach (Anses 2020; Czynniki... 2016; GESTIS 2020; NIOSH 2016; OSHA 2016)**Table 22.** Values of occupational exposure limits for bis(2-ethylhexyl) phthalate adopted in various countries (Anses 2020; Czynniki... 2016; GESTIS 2020; NIOSH 2016; OSHA 2016)

Państwo/organizacja (rok wydania)	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSC _h , mg/m ³	Wartość DSB	Uwagi
Australia (2012)	5	10		
Austria (2011)	3	5		
Belgia	5	10		
Hiszpania (2018)	5	–		
Irlandia	5	10		
Japonia/JSOH (2012)	5	–		
Kanada/Ontario (2019)	3	5		
Kanada/Quebec (2013)	5	10		
Korea Południowa	5	10		
Nowa Zelandia (2018)	5	10		
Dania	3	6		
Finlandia (2018)	5	10		
Francja (2016)	0,8	–	5cxMEPP w moczu 200 µg/g kreatyniny niezależnie od statusu palenia	
Niemcy (2014, 2019)	2	4	BAT: 4 mg Σ(MEHP+5OH- MEHP+5oxo- MEHP+5cx-MEPP)/g kreatyniny w moczu	
Polska (2011)	1	5		
Szwajcaria (2012)	2	–		
Szwecja (2018)	3	5		
USA/OSHA (2016)	5	5		
USA/NIOSH (2016)	5	10		
Węgry (2013)	10	40		
Wielka Brytania (2013)	5	10		

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2001). Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists.

ACGIH (2016). Di(2-ethylhexyl)phthalate. TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 27, 77.

Adibi J.J., Hauser R., Williams P.L., Whyatt R.M., Calafat A.M., Nelson H., Herrick R., Swan S.H. (2009). Maternal urinary metabolites of di-(2-ethylhexyl) phthalate in relation to the timing of labor in a U.S. multicenter pregnancy cohort study. *Am. J. Epidemiol.* 169(8), 1015–1024.

Adibi J.J., Lee M.K., Naimi A.I., Barrett E., Nguyen R.H., Sathyanarayana S., Zhao Y., Thiet M.P., Redmon J.B., Swan S.H. (2015). Human chorionic gonadotropin partially mediates phthalate association with male and female anogenital distance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100(9), E1216–E1224.

Agarwal D.K., Eustis S., Lamb J.C., Reel J.R., Kluwe W.M. (1986). Effects of di-(2-ethylhexyl) phthalate on the gonadal pathophysiology, sperm morphology, and reproductive performance of male rats. *Environ. Health Perspect.* 65, 343–350.

Agay-Shay K., Martinez D., Valvi D., Garcia-Esteban R., Basagaña X., Robinson O., Casas M., Sunyer J., Vrijheid M. (2015). Exposure to endocrine-disrupting chemicals during pregnancy and weight at 7 years of age: a multi-pollutant approach. *Environ. Health Perspect.* 123(10), 1030–1037.

- Akingbemi B.T., Ge R., Klinefelter G.R., Zirkin B.R., Hardy M.P. (2004). Phthalate-induced Leydig cell hyperplasia is associated with multiple endocrine disturbances. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101(3), 775–780.
- Akingbemi B.T., Youker R.T., Sottas C.M., Ge R., Katz E., Klinefelter G.R., Zirkin B.R., Hardy M.P. (2001). Modulation of rat Leydig cell steroidogenic function by di(2-ethylhexyl) phthalate. *Biol. Reprod.* 65(4), 1252–1259.
- Andersen C., Kraus A.M., Eriksson A.C., Jakobsson J., Löndahl J., Nielsen J., Lindh C.H., Pagels J., Gudmundsson A., Wierzbicka A. (2018). Inhalation and dermal uptake of particle and gas-phase phthalates: a human exposure study. *Environ. Sci. Technol.* 52(21), 12792–12800.
- Anderson S.P., Cattley R.C., Corton J.C. (1999). Hepatic expression of acute-phase protein genes during carcinogenesis induced by peroxisome proliferators. *Mol. Carcinog.* 26(4), 226–238.
- Andrade A.J., Grande S.W., Talsness C.E., Gericke C., Grote K., Golombiewski A., Sterner-Kock A., Chahoud I. (2006a). A dose response study following in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP): reproductive effects on adult male offspring rats. *Toxicology* 228(1), 85–97.
- Andrade A.J., Grande S.W., Talsness C.E., Grote K., Chahoud I. (2006b). A dose-response study following in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP): non-monotonic dose-response and low dose effects on rat brain aromatase activity. *Toxicology* 227(3), 185–192.
- Andrade A.J., Grande S.W., Talsness C.E., Grote K., Golombiewski A., Sterner-Kock A., Chahoud I. (2006c). A dose-response study following in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP): effects on androgenic status, developmental landmarks and testicular histology in male offspring rats. *Toxicology* 225(1), 64–74.
- Anses (2020). L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Les valeurs de référence (Reference values) [<https://www.anses.fr/en/content/list-anses-toxicity-reference-values-trvs>, data dostępny: 21.12.2021].
- Arcadi F.A., Costa C., Imperatore C., Marchese A., Rapisarda A., Salemi M., Trimarchi G.R., Costa G. (1998). Oral toxicity of bis(2-ethylhexyl) phthalate during pregnancy and suckling in the Long-Evans rat. *Food. Chem. Toxicol.* 36(11), 963–970.
- Astill B.D. (1989). Metabolism of DEHP: effects of prefeeding and dose variation, and comparative studies in rodents and the Cynomolgus monkey (CMA studies). *Drug Metab. Rev.* 21(1), 35–53.
- Astill B.D., Barber E., Lington A., Moran E., Mulholland A., Robinson E., Scheider B. (1986). Chemical industry voluntary test program for phthalate esters: health effects study. *Environ. Health Perspect.* 65, 329–336.
- ATSDR (2002). Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for di(2-ethylhexyl)phthalate.
- ATSDR (2019). Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP). Draft for public comment.
- Autian J. (1973). Toxicity and health threats of phthalate esters: review of the literature. *Environ. Health Perspect.* 4, 3–26.
- Axelsson J., Rylander L., Rignell-Hydbom A., Jönsson B.A., Lindh C.H., Giwercman A. (2015). Phthalate exposure and reproductive parameters in young men from the general Swedish population. *Environ. Int.* 85, 54–60.
- Barber E.D., Astill B.D., Moran E.J., Schneider B.F., Gray T.J., Lake B.G., Evans J.G. (1987). Peroxisome induction studies on seven phthalate esters. *Toxicol. Ind. Health* 3(2), 7–24
- Barber E.D., Teetsel N.M., Kolberg K.F., Guest D. (1992). A comparative study of the rates of in vitro percutaneous absorption of eight chemicals using rat and human skin. *Fundam. Appl. Toxicol.* 19(4), 493–497.
- Barrett E.S., Parlett L.E., Sathyanarayana S., Redmon J.B., Nguyen R.H., Swan S.H. (2016). Prenatal stress as a modifier of associations between phthalate exposure and reproductive development: Results from a multicentre pregnancy cohort study. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 30(2), 105–114.
- Barrett E.S., Parlett L.E., Wang C., Drobnis E.Z., Redmon J.B., Swan S.H. (2014). Environmental exposure to di-2-ethylhexyl phthalate is associated with low interest in sexual activity in premenopausal women. *Horm. Behav.* 66(5), 787–792.
- Berman E., Schlicht M., Moser V.C., MacPhail R.C. (1995). A multidisciplinary approach to toxicological screening: I. Systemic toxicity. *J. Toxicol. Environ. Health* 45(2), 127–143.
- Bloom M.S., Whitcomb B.W., Chen Z., Ye A., Kannan K., Buck Louis G.M. (2015). Associations between urinary phthalate concentrations and semen quality parameters in a general population. *Hum. Reprod.* 30(11), 2645–2657.
- Blystone C.R., Kissling G.E., Bishop J.B., Chapin R.E., Wolfe G.W., Foster P.M. (2010). Determination of the di-(2-ethylhexyl) phthalate NOAEL for reproductive development in the rat: importance of the retention of extra animals to adulthood. *Toxicol. Sci.* 116(2), 640–646.
- Boerigter M.E. (2004). Mutagenicity of the peroxisome proliferators clofibrate, Wyeth 14,643 and di-2-ethylhexyl phthalate in the lacZ plasmid-based transgenic mouse mutation assay. *J. Carcinog.* 3(1), 7.
- Bolling A.K., Ovrevik J., Samuelsen J.T., Holme J.A., Rakkestad K.E., Mathisen G.H., Paulsen R.E., Korsnes M.S., Becher R. (2012). Mono-2-ethylhexylphthalate (MEHP) induces TNF- α release and macrophage differentiation through different signalling pathways in RAW264.7 cells. *Toxicol. Lett.* 209(1), 43–50.
- Borch J., Ladefoged O., Hass U., Vinggaard A.M. (2004). Steroidogenesis in fetal male rats is reduced by DEHP and DINP, but endocrine effects of DEHP are not modulated by DEHA in fetal, prepubertal and adult male rats. *Reprod. Toxicol.* 18(1), 53–61.

- Borch J., Metzdorff S.B., Vinggaard A.M., Brokken L., Dalgaard M. (2006). Mechanisms underlying the anti-androgenic effects of diethylhexyl phthalate in fetal rat testis. *Toxicology* 223(1–2), 144–155.
- Bornehag C.-G., Carlstedt F., Jönsson B.A., Lindh C.H., Jensen T.K., Bodin A., Jonsson C., Janson S., Swan S.H. (2015). Prenatal phthalate exposures and anogenital distance in Swedish boys. *Environ. Health Perspect.* 123(1), 101–107.
- Braun J.M., Kalkbrenner A.E., Just A.C., Yolton K., Calafat A.M., Sjödin A., Hauser R., Webster G.M., Chen A., Lanphear B.P. (2014). Gestational exposure to endocrine-disrupting chemicals and reciprocal social, repetitive, and stereotypic behaviors in 4- and 5-year-old children: the HOME study. *Environ. Health Perspect.* 122(5), 513–520.
- Buck Louis G.M., Peterson C.M., Chen Z., Croughan M., Sundaram R., Stanford J., Varner M.W., Kennedy A., Giudice L., Fujimoto V.Y., Sun L., Wang L., Guo Y., Kannan K. (2013). Bisphenol A and phthalates and endometriosis: the endometriosis: natural history, diagnosis and outcomes study. *Fertil. Steril.* 100(1), 162–169.e1–2.
- Buck Louis G.M., Sundaram R., Sweeney A.M., Schisterman E.F., Maisog J., Kannan K. (2014). Urinary bisphenol A, phthalates, and couple fecundity: the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE) study. *Fertil. Steril.* 101(5), 1359–1366.
- Buckley J.P., Engel S.M., Braun J.M., Whyatt R.M., Daniels J.L., Mendez M.A., Richardson D.B., Xu Y., Calafat A.M., Wolff M.S., Lanphear B.P., Herring A.H., Rundle A.G. (2016a). Prenatal phthalate exposures and body mass index among 4- to 7-year-old children: a pooled analysis. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 27(3), 449–458.
- Buckley J.P., Engel S.M., Mendez M.A., Richardson D.B., Daniels J.L., Calafat A.M., Wolff M.S., Herring A.H. (2016b). Prenatal phthalate exposures and childhood fat mass in a New York City cohort. *Environ. Health Perspect.* 124(4), 507–513.
- Bustamante-Montes L.P., Hernández-Valero M.A., Flores-Pimentel D., García-Fábila M., Amaya-Chávez A., Barr D.B., Borja-Aburto V.H. (2013). Prenatal exposure to phthalates is associated with decreased anogenital distance and penile size in male newborns. *J. Dev. Orig. Health Dis.* 4(4), 300–306.
- Calafat A.M., Brock J.W., Silva M.J., Gray L.E. Jr., Reidy J.A., Barr D.B., Needham L.L. (2006). Urinary and amniotic fluid levels of phthalate monoesters in rats after the oral administration of di(2-ethylhexyl) phthalate and di-n-butyl phthalate. *Toxicology* 217(1), 22–30.
- Calley D., Autian J., Guess W.L. (1966). Toxicology of a series of phthalate esters. *J. Pharm. Sci.* 55(2), 158–162.
- Carbone S., Ponzo O.J., Gobetto N., Samaniego Y.A., Reynoso R., Scacchi P., Moguilevsky J.A., Cutrera R. (2013). Antiandrogenic effect of perinatal exposure to the endocrine disruptor di-(2-ethylhexyl) phthalate increases anxiety-like behavior in male rats during sexual maturation. *Horm. Behav.* 63(5), 692–699.
- Carbone S., Samaniego Y.A., Cutrera R., Reynoso R., Cardoso N., Scacchi P., Moguilevsky J.A., Ponzo O.J. (2012). Different effects by sex on hypothalamic-pituitary axis of prepubertal offspring rats produced by in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP). *Neurotoxicology* 33(1), 78–84.
- Carbone S., Swarczfarb B., Ponzo O., Reynoso R., Cardoso N., Deguiz L., Moguilevsky J.A., Scacchi P. (2010). Impact of gestational and lactational phthalate exposure on hypothalamic content of amino acid neurotransmitters and FSH secretion in peripubertal male rats. *Neurotoxicology* 31(6), 747–751.
- Carpenter C.P., Weil C.S., Smyth H.F. Jr. (1953). Chronic oral toxicity of di-(2-ethylhexyl) phthalate of rats, guinea pigs, and dogs. *AMA Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 8(3), 219–226.
- Casas M., Valvi D., Ballesteros-Gomez A., Gascon M., Fernández M.F., Garcia-Esteban R., Iñiguez C., Martínez D., Murcia M., Monfort N., Luque N., Rubio S., Ventura R., Sunyer J., Vrijheid M. (2016). Exposure to bisphenol A and phthalates during pregnancy and ultrasound measures of fetal growth in the INMA-Sabadell cohort. *Environ. Health Perspect.* 124(4), 521–528.
- Cattley R.C., Conway J.G., Popp J.A. (1987). Association of persistent peroxisome proliferation and oxidative injury with hepatocarcinogenicity in female F-344 rats fed di(2-ethylhexyl)phthalate for 2 years. *Cancer Lett.* 38(1–2), 15–22.
- Cavallari J.M., Simcox N.J., Wakai S., Lu C., Garza J.L., Cherniack M. (2015). Characterization of urinary phthalate metabolites among custodians. *Ann. Occup. Hyg.* 59(8), 982–999.
- CDC (2009). Centers for Disease Control and Prevention. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Department of Health and Human Services. Atlanta, GA.
- Chang W.-H., Li S.-S., Wu M.-H., Pan H.-A., Lee C. (2015). Phthalates might interfere with testicular function by reducing testosterone and insulin-like factor 3 levels. *Hum. Reprod.* 30(11), 2658–2670.
- ChemIDplus (2020). Bis(2-ethylhexyl)phthalate [https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/name/di(2-ethylhexyl)%20phthalate, data dostępny: 21.12.2021].
- Chen S.Q., Chen J.N., Cai X.H., Chen G.R., Gao Y., Ge R.S., Wu H.S., Lin Z.L., Lin J. (2010). Perinatal exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate leads to restricted growth and delayed lung maturation in newborn rats. *J. Perinat. Med.* 38(5), 515–521.
- Chevrier C., Petit C., Philippat C., Mortamais M., Slama R., Rouget F., Calafat A.M., Ye X., Silva M.J., Charles M.-A., Cordier S. (2012). Maternal urinary phthalates and phenols and male genital anomalies. *Epidemiology* 23(2), 353–356.
- Choi K., Joo H., Campbell J.L. Jr., Clewell R.A., Andersen M.E., Clewell H.J. 3rd (2012). In vitro metabolism of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) by various tissues and cytochrome P450s of human and rat. *Toxicol. In Vitro* 26(2), 315–322.

- Christiansen S., Boberg J., Axelstad M., Dalgaard M., Vinggaard A.M., Metzdorff S.B., Hass U. (2010). Low-dose perinatal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate induces anti-androgenic effects in male rats. *Reprod. Toxicol.* 30(2), 313–321.
- Chu I., Dick D., Bronaugh R., Tryphonas L. (1996). Skin reservoir formation and bioavailability of dermally administered chemicals in hairless guinea pigs. *Food Chem. Toxicol.* 34(3), 267–276.
- Clewell R.A., Campbell J.L., Ross S.M., Gaido K.W., Clewell H.J. 3rd, Andersen M.E. (2010). Assessing the relevance of in vitro measures of phthalate inhibition of steroidogenesis for in vivo response. *Toxicol. In Vitro* 24(1), 327–334.
- CMA (1984). Chemical Manufacturers Association. Initial submission: a 21-day dose relationship study of di(2-ethylhexyl) phthalate in rats (project report) with cover sheets and letter dated 041492. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under TSCA Section 8ECP. EPA Document No. 88-920002026. OTS053622. July 18, 2017 [https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults.xhtml?searchQuery=OTS0536220, data dostęp: 21.12.2021].
- Czynniki szkodliwe w środowisku pracy. Wartości dopuszczalne (2020). [Red.] D. Augustyńska, M. Pośniak. Warszawa, CIOP-PIB.
- Corton J.C., Lapinskas P.J., Gonzales F.J. (2000). Central role of PPARα in the mechanism of action of hepatocarcinogenic peroxisome proliferators. *Mutat. Res.* 448(2), 139–151.
- Cruciani V., Mikalsen S.O., Vasseur P., Sanner T. (1997). Effects of peroxisome proliferators and 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate on intercellular communication and connexin43 in two hamster fibroblast systems. *Int. J. Cancer* 73(2), 240–248.
- Culty M., Thuillier R., Li W., Wang Y., Martinez-Arguelles D.B., Benjamin C.G., Triantafilou K.M., Zirkin B.R., Papadopoulos V. (2008). In utero exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate exerts both short-term and long-lasting suppressive effects on testosterone production in the rat. *Biol. Reprod.* 78(6), 1018–1028.
- Dalgaard M., Ostergaard G., Lam H.R., Hansen E.V., Ladefoged O. (2000). Toxicity study of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in combination with acetone in rats. *Pharmacol. Toxicol.* 86(2), 92–100.
- Dalsenter P.R., Santana G.M., Grande S.W., Andrade A.J., Araújo S.L. (2006). Phthalate affect the reproductive function and sexual behavior of male Wistar rats. *Hum. Exp. Toxicol.* 25(6), 297–303.
- Daniel J.W., Bratt H. (1974). The absorption, metabolism and tissue distribution of di(2-ethylhexyl)phthalate in rats. *Toxicology* 2(1), 51–65.
- David R.M. (2006). Proposed mode of action for in utero effects of some phthalate esters on the developing male reproductive tract. *Toxicol. Pathol.* 34(3), 209–219.
- David R.M., Moore M.R., Cifone M.A., Finney D.C., Guest D. (1999). Chronic peroxisome proliferation and hepatomegaly associated with the hepatocellular tumorigenesis of di(2-ethylhexyl)phthalate and the effects of recovery. *Toxicol. Sci.* 50(2), 195–205.
- David R.M., Moore M.R., Finney D.C., Guest D. (2000a). Chronic toxicity of di(2-ethylhexyl)phthalate in rats. *Toxicol. Sci.* 55(2), 433–443.
- David R.M., Moore M.R., Finney D.C., Guest D. (2000b). Chronic toxicity of di(2-ethylhexyl)phthalate in mice. *Toxicol. Sci.* 58(2), 377–385.
- Davis B.J., Weaver R., Gaines L.J., Heindel J.J. (1994). Mono-(2-ethylhexyl) phthalate suppresses estradiol production independent of FSH-cAMP stimulation in rat granulosa cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 128(2), 224–228.
- Dirven H.A., van den Broek P.H., Jongeneelen F.J. (1993). Determination of four metabolites of the plasticizer di(2-ethylhexyl)phthalate in human urine samples. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 64(8), 555–560.
- Do R.P., Stahlhut R.W., Ponzi D., Vom Saal F.S., Taylor J.A. (2012). Non-monotonic dose effects of in utero exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on testicular and serum testosterone and anogenital distance in male mouse fetuses. *Reprod. Toxicol.* 34(4), 614–621.
- Doherty B.T., Engel S.M., Buckley J.P., Silva M.J., Calafat A.M., Wolff M.S. (2017). Prenatal phthalate biomarker concentrations and performance on the Bayley Scales of Infant Development-II in a population of young urban children. *Environ. Res.* 152, 51–58.
- Dostal L.A., Chapin R.E., Stefanski S.A., Harris M.W., Schwetz B.A. (1988). Testicular toxicity and reduced Sertoli cell numbers in neonatal rats by di(2-ethylhexyl)phthalate and the recovery of fertility as adults. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 95(1), 104–121.
- Dostal L.A., Jenkins W.L., Schwetz B.A. (1987). Hepatic peroxisome proliferation and hypolipidemic effects of di(2-ethylhexyl)phthalate in neonatal and adult rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 87(1), 81–90.
- Duty S.M., Silva M.J., Barr D.B., Brock J.W., Ryan L., Chen Z., Herrick R.F., Christiani D.C., Hauser R. (2003). Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology* 14(3), 269–277.
- Eastin W.C., Mennear J.H., Tennant R.W., Stoll R.E., Branstetter D.G., Bucher J.R., McCullough B., Binder R.L., Spalding J.W., Mahler J.F. (2001). Tg.AC genetically altered mouse: assay working group overview of available data. *Toxicol. Pathol.* 29 Suppl., 60–80.
- ECHA (2015). European Chemicals Agency. Member State Committee. Support document for identification of bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) as a substance of very high concern because of its endocrine disrupting properties which cause probable serious effects to human health and the environment which give rise to an equivalent level of concern to those of CMR¹ and PBT/vPvB² substances. Adopted on 11 December 2014 [https://echa.europa.eu/docu-

- ments/10162/fa429d23-21e7-4764-b223-6c8c98f8a01c, data dostępu: 21.12.2021].
- Endocrine Disruptor List (2021). List I: Substances identified as endocrine disruptors at EU level [https://edlists.org/the-ed-lists/list-i-substances-identified-as-endocrine-disruptors-by-the-eu?page=1, data dostępu: 21.12.2021].
- EU RAR (2008). European Union Risk Assessment Report – bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP). [Red.:] S. Pakalin, K. Aschberger, O. Cosgrove, B. Lund, A. Paya Perez, S. Vegro. EUR 23384 EN. 2nd priority list, vol. 80. Luxemburg, Office for Official Publications of the European Communities.
- Elsisi A.E., Carter D.E., Sipes I.G.* (1989). Dermal absorption of phthalate diesters in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 12(1), 70–77.
- EPA (2012). U.S. Environmental Protection Agency. Phthalates action plan. Revised 3/14/2012 [https://www.epa.gov/sites/default/files/2015-09/documents/phthalates_actionplan_revised_2012-03-14.pdf, data dostępu: 21.12.2021].
- Exxon Chemical Americas (1990). An investigation of the effect of di-(2-ethylhexyl) phthalate on rat hepatic peroxisomes with cover letter. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under TSCA Section 8D. EPA8691000007729. OTS0530399. TSCATS/414999.
- Factor-Litvak P., Insel B., Calafat A.M., Liu X., Perera F., Rauh V.A., Whyatt R.M.* (2014). Persistent associations between maternal prenatal exposure to phthalates on child IQ at age 7 years. *PLoS One* 9(12), e114003.
- Ferguson K.K., Chen Y.-H., VanderWeele T.J., McElrath T.F., Meeker J.D., Mukherjee B.* (2017). Mediation of the relationship between maternal phthalate exposure and preterm birth by oxidative stress with repeated measurements across pregnancy. *Environ. Health Perspect.* 125(3), 488–494.
- Ferguson K.K., Loch-Caruso R., Meeker J.D.* (2012). Exploration of oxidative stress and inflammatory markers in relation to urinary phthalate metabolites: NHANES 1999–2006. *Environ. Sci. Technol.* 46(1), 477–485.
- Ferguson K.K., McElrath T.F., Ko Y.-A., Mukherjee B., Meeker J.D.* (2014a). Variability in urinary phthalate metabolite levels across pregnancy and sensitive windows of exposure for the risk of preterm birth. *Environ. Int.* 70, 118–124.
- Ferguson K.K., McElrath T.F., Meeker J.D.* (2014b). Environmental phthalate exposure and preterm birth. *JAMA Pediatr.* 168(1), 61–67.
- Ferguson K.K., Peterson K.E., Lee J.M., Mercado-García A., Blank-Goldenberg C., Téllez-Rojo M.M., Meeker J.D.* (2014c). Prenatal and peripubertal phthalates and bisphenol A in relation to sex hormones and puberty in boys. *Reprod. Toxicol.* 47, 70–76.
- Ferguson, K. K., McElrath, T. F., Chen, Y. H., Mukherjee, B., & Meeker, J. D.* (2015). Urinary phthalate metabolites and biomarkers of oxidative stress in pregnant women: a repeated measures analysis. *Environ. Health Perspect.*, 123(3), 210–216.
- Fiandanese N., Borromeo V., Berrini A., Fischer B., Schaedlich K., Schmidt J.-S., Secchi C., Pocar P.* (2016). Maternal exposure to a mixture of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and polychlorinated biphenyls (PCBs) causes reproductive dysfunction in adult male mouse offspring. *Reprod. Toxicol.* 65, 123–132.
- Fong J.P., Lee F.J., Lu I.S., Uang S.N., Lee C.C.* (2014). Estimating the contribution of inhalation exposure to di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) for PVC production workers, using personal air sampling and urinary metabolite monitoring. *Int. J. Hyg Environ. Health* 217(1), 102–109.
- Fong J.P., Lee F.J., Lu I.S., Uang S.N., Lee C.C.* (2015). Relationship between urinary concentrations of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) metabolites and reproductive hormones in polyvinyl chloride production workers. *Occup. Environ. Med.* 72(5), 346–353.
- Furr J.R., Lambricht C.S., Wilson V.S., Foster P.M., Gray L.E. Jr.* (2014). A short-term in vivo screen using fetal testosterone production, a key event in the phthalate adverse outcome pathway, to predict disruption of sexual differentiation. *Toxicol. Sci.* 140(2), 403–424.
- Gascon M., Valvi D., Forns J., Casas M., Martínez D., Júlvez J., Monfort N., Ventura R., Sunyer J., Vrijheid M.* (2015). Prenatal exposure to phthalates and neuropsychological development during childhood. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 218(6), 550–558.
- Gaudin R., Marsan P., Ndaw S., Robert A., Ducos P.* (2011). Biological monitoring of exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate in six French factories: a field study. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 84(5), 523–531.
- Gaudin R., Marsan P., Robert A., Ducos P., Pruvost A., Lévi M., Bouscaillou P.* (2008). Biological monitoring of occupational exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate: survey of workers exposed to plastisols. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 81(8), 959–966.
- Ge R.S., Chen G.R., Dong Q., Akingbemi B., Sottas C.M., Santos M., Sealfon S.C., Bernard D.J., Hardy M.P.* (2007). Biphasic effects of postnatal exposure to diethylhexylphthalate on the timing of puberty in male rats. *J. Androl.* 28(4), 513–520.
- Genius S.J., Beesoon S., Lobo R.A., Birkholz D.* (2012). Human elimination of phthalate compounds: blood, urine, and sweat (BUS) study. *Sci. World J.* 2012, 615068.
- GESTIS (2020). International limit values [http://limitvalue.ifa.dguv.de/, data dostępu: 21.12.2021].
- Grande S.W., Andrade A.J., Talsness C.E., Grote K., Chahoud I.* (2006). A dose-response study following in utero and lactational exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate: effects on female rat reproductive development. *Toxicol. Sci.* 91(1), 247–254.
- Grande S.W., Andrade A.J., Talsness C.E., Grote K., Golombiewski A., Sterner-Kock A., Chahoud I.* (2007). A dose-response study following in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP): reproductive effects on adult female offspring rats. *Toxicology* 229(1–2), 114–122.

- Gray L.E. Jr., Barlow N.J., Howdeshell K.L., Ostby J.S., Furr J.R., Gray C.L. (2009). Transgenerational effects of di (2-ethylhexyl) phthalate in the male CRL:CD(SD) rat: added value of assessing multiple offspring per litter. *Toxicol. Sci.* 110(2), 411–425.
- Gray T.J., Butterworth K.R., Gaunt I.F., Grasso G.P., Gangolli S.D. (1977). Short-term toxicity study of di-(2-ethylhexyl) phthalate in rats. *Food Cosmet. Toxicol.* 15(5), 389–399.
- Grindler N.M., Allsworth J.E., Macones G.A., Kannan K., Roehl K.A., Cooper A.R. (2015). Persistent organic pollutants and early menopause in U.S. women. *PLoS One* 10(1), e0116057.
- Guo J., Li X.-W., Liang Y., Ge Y., Chen X., Lian Q.-Q., Ge R.-S. (2013). The increased number of Leydig cells by di(2-ethylhexyl) phthalate comes from the differentiation of stem cells into Leydig cell lineage in the adult rat testis. *Toxicology* 306, 9–15.
- Gupta R.A., Brockman J.A., Sarraf P., Willson T.M., DuBois R.N. (2001). Target genes of peroxisome proliferator-activated receptor γ in colorectal cancer cells. *J. Biol. Chem.* 276(32), 29681–29687.
- Hagmar L., Akesson B., Nielsen J., Andersson C., Lindén K., Attewell R., Möller T. (1990). Mortality and cancer morbidity in workers exposed to low levels of vinyl chloride monomer at a polyvinyl chloride processing plant. *Am. J. Ind. Med.* 17(5), 553–565.
- Han X., Cui Z., Zhou N., Ma M., Li L., Li Y., Lin H., Ao L., Shu W., Liu J., Cao J. (2014). Urinary phthalate metabolites and male reproductive function parameters in Chongqing general population, China. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 217(2–3), 271–278.
- Hannas B.R., Lambright C.S., Furr J., Howdeshell K.L., Wilson V.S., Gray L.E. Jr. (2011). Dose-response assessment of fetal testosterone production and gene expression levels in rat testes following in utero exposure to diethylhexyl phthalate, diisobutyl phthalate, diisooheptyl phthalate, and diisononyl phthalate. *Toxicol. Sci.* 123(1), 206–216.
- Hannon P.R., Peretz J., Flaws J.A. (2014). Daily exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate alters estrous cyclicity and accelerates primordial follicle recruitment potentially via dysregulation of the phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway in adult mice. *Biol. Reprod.* 90(6), 136.
- Hansen J. (1999). Risk for testicular cancer after occupational exposure to plastics. *Int. J. Cancer.* 82(6), 911–912.
- Hardell L., Ohlson C.-G., Fredrikson M. (1997). Occupational exposure to polyvinyl chloride as a risk factor for testicular cancer evaluated in a case-control study. *Int. J. Cancer.* 73(6), 828–830.
- Hartwig A., MAK Commission (2015). Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP). MAK Value Documentation, 1, 3. [<https://doi.org/10.1002/3527600418.mb11781e5916>, data dostępny: 22.12.2021].
- Harley K.G., Berger K., Rauch S., Kogut K., Claus Henn B., Calafat A.M., Huen K., Eskenazi B., Holland N. (2017). Association of prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and childhood BMI and obesity. *Pediatr. Res.* 82(3), 405–415.
- Hasmall S., James N., Hedley K., Olsen K., Roberts R. (2001). Mouse hepatocyte response to peroxisome proliferators: dependency on hepatic nonparenchymal cells and peroxisome proliferator activated receptor α (PPAR α). *Arch. Toxicol.* 75(6), 357–361.
- Hauser R., Meeker J.D., Duty S., Silva M.J., Calafat A.M. (2006). Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Epidemiology* 17(6), 682–691.
- Hauser R., Meeker J.D., Singh N.P., Silva M.J., Ryan L., Duty S., Calafat A.M. (2007). DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Hum. Reprod.* 22(3), 688–695.
- Hayashi F., Tamura H., Yamada J., Kasai H., Suga T. (1994). Characteristics of the hepatocarcinogenesis caused by dehydroepiandrosterone, a peroxisome proliferator, in male F-344 rats. *Carcinogenesis* 15(10), 2215–2219.
- Heineman E.F., Olsen J.H., Pottern L.M., Gomez M., Raffn E., Blair A. (1992). Occupational risk factors for multiple myeloma among Danish men. *Cancer Causes Control* 3(6), 555–568.
- Hellwig J., Freudenberger H., Jäckh R. (1997). Differential prenatal toxicity of branched phthalate esters in rats. *Food Chem. Toxicol.* 35(5), 501–512.
- Herr C., zur Nieden A., Koch H.M., Schuppe H.-C., Fieber C., Angerer J., Eikmann T., Stilianakis N.I. (2009). Urinary di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP): metabolites and male human markers of reproductive function. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 212(6), 648–653.
- Hines C.J., Nilsen Hopf N.B., Deddens J.A., Calafat A.M., Silva M.J., Grote A.A., Sammons D.L. (2009). Urinary phthalate metabolite concentrations among workers in selected industries: a pilot biomonitoring study. *Ann. Occup. Hyg.* 53(1), 1–17.
- Hinton R.H., Mitchell F.E., Mann A., Chescoe D., Price S.C., Nunn A., Grasso P., Bridges J.W. (1986). Effects of phthalic acid esters on the liver and thyroid. *Environ. Health Perspect.* 70, 95–210.
- Hopf N.B., Berthet A., Vernez D., Langard E., Spring P., Gaudin R. (2014). Skin permeation and metabolism of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP). *Toxicol. Lett.* 224(1), 47–53.
- Howarth J.A., Price S.C., Dobrota M., Kentish P.A., Hinton R.H. (2001). Effects on male rats of di-(2-ethylhexyl)phthalate and di-n-hexylphthalate administered alone or in combination. *Toxicol. Lett.* 121(1), 35–43.
- Howdeshell K.L., Furr J., Lambright C.R., Rider C.V., Wilson V.S., Gray L.E. Jr. (2007). Cumulative effects of dibutyl phthalate and diethylhexyl phthalate on male rat reproductive tract development: altered fetal steroid hormones and genes. *Toxicol. Sci.* 99(1), 190–202.

- Howdeshell K.L., Wilson V.S., Furr J., Lambricht C.R., Rider C.V., Blystone C.R., Hotchkiss A.K., Gray L.E. Jr. (2008). A mixture of five phthalate esters inhibits fetal testicular testosterone production in the Sprague-Dawley rat in a cumulative, dose-additive manner. *Toxicol. Sci.* 105(1), 153–165.
- Huang H.B., Chen H.Y., Su P.H., Huang P.C., Sun C.W., Wang C.J., Chen H.Y., Hsiung C.A., Wang S.L. (2015). Fetal and childhood exposure to phthalate diesters and cognitive function in children up to 12 years of age: Taiwanese maternal and infant cohort study. *PLoS One* 10(6), e0131910.
- Huang L.P., Lee C.C., Fan J.P., Kuo P.H., Shih T.S., Hsu P.C. (2014). Urinary metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate relation to sperm motility, reactive oxygen species generation, and apoptosis in polyvinyl chloride workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 87(6), 635–646.
- Huang P.C., Liao K.W., Chang J.W., Chan S.H., Lee C.C. (2018). Characterization of phthalates exposure and risk for cosmetics and perfume sales clerks. *Environ. Pollut.* 233, 577–587.
- Huang P.C., Tsai E.M., Li W.F., Liao P.C., Chung M.C., Wang Y.H., Wang S.L. (2010). Association between phthalate exposure and glutathione S-transferase M1 polymorphism in adenomyosis, leiomyoma and endometriosis. *Hum. Reprod.* 25(4), 986–994.
- Hunt B.G., Wang Y.L., Chen M.S., Wang S.C., Waltz S.E. (2017). Maternal diethylhexyl phthalate exposure affects adiposity and insulin tolerance in offspring in a PCNA-dependent manner. *Environ. Res.* 159, 588–594.
- IARC (1982). International Agency for Research on Cancer. Some industrial chemicals and dyestuffs. *Monog Eval Carcinog Risk Chem Hum*, 29: 1-398.
- IARC (2012). International Agency for Research on Cancer. Some chemicals present in industrial and consumer products, food and drinking-water. *IARC monographs*, vol. 101.
- ICI Americas Inc. (1982). Bis(2-ethylhexyl)phthalate: a comparative subacute toxicity study in the rat and marmoset with cover letter dated 032283. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under TSCA, Section 8DS. EPA878220040. OTS215194. TSCATS/020230.
- Issemann I., Green S. (1990). Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* 347(6294), 645–650.
- Ito Y., Kamijima M., Hasegawa C., Tagawa M., Kawai T., Miyake M., Hayashi Y., Naito H., Nakajima T. (2014). Species and inter-individual differences in metabolic capacity of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) between human and mouse livers. *Environ. Health Prev. Med.* 19(2), 117–125.
- Ito Y., Yamanoshita O., Asaeda N., Tagawa Y., Lee C.-H., Aoyama T., Ichihara G., Furuhashi K., Kamijima M., Gonzalez F.J., Nakajima T. (2007). Di(2-ethylhexyl)phthalate induces hepatic tumorigenesis through a peroxisome proliferator-activated receptor alpha-independent pathway. *J. Occup. Health.* 49(3), 172–182.
- Ito Y., Yokota H., Wang R., Yamanoshita O., Ichihara G., Wang H., Kurata Y., Takagi K., Nakajima T. (2005). Species differences in the metabolism of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in several organs of mice, rats, and marmosets. *Arch. Toxicol.* 79(3), 147–154.
- Itoh H., Iwasaki M., Hanaoka T., Sasaki H., Tanaka T., Tsugane S. (2009). Urinary phthalate monoesters and endometriosis in infertile Japanese women. *Sci. Total Environ.* 408(1), 37–42.
- Jeddi M.Z., Janani L., Memari A.H., Akhondzadeh S., Yunesian M. (2016). The role of phthalate esters in autism development: a systematic review. *Environ. Res.* 151, 493–504.
- Jensen T.K., Frederiksen H., Kyhl H.B., Lassen T.H., Swan S.H., Bornehag C.-G., Skakkebaek N.E., Main K.M., Lind D.V., Husby S., Andersson A.-M. (2016). Prenatal exposure to phthalates and anogenital distance in male infants from a low-exposed Danish cohort (2010-2012). *Environ. Health Perspect.* 124(7), 1107–1113.
- Joensen U.N., Frederiksen H., Blomberg Jensen M., Lauritsen M.P., Olesen I.A., Lassen T.H., Andersson A.-M., Jørgensen N. (2012). Phthalate excretion pattern and testicular function: a study of 881 healthy Danish men. *Environ. Health Perspect.* 120(10), 1397–1403.
- Johns L.E., Ferguson K.K., Soldin O.P., Cantonwine D.E., Rivera-González L.O., Del Toro L.V.A., Calafat A.M., Ye X., Alshawabkeh A.N., Cordero J.F., Meeker J.D. (2015). Urinary phthalate metabolites in relation to maternal serum thyroid and sex hormone levels during pregnancy: a longitudinal analysis. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 13, 4.
- Jones H.B., Garside D.A., Liu R., Roberts J.C. (1993). The influence of phthalate esters on Leydig cell structure and function in vitro and in vivo. *Exp. Mol. Pathol.* 58(3), 179–193.
- Jönsson B.A., Richthoff J., Rylander L., Giwercman A., Hagmar L. (2005). Urinary phthalate metabolites and biomarkers of reproductive function in young men. *Epidemiology* 16(4), 487–493.
- Jugan M.L., Levi Y., Blondeau J.P. (2010). Endocrine disruptors and thyroid hormone physiology. *Biochem. Pharmacol.* 79(7), 939–947.
- Jurewicz J., Radwan M., Sobala W., Ligocka D., Radwan P., Bochenek M., Hawula W., Jakubowski L., Hanke W. (2013). Human urinary phthalate metabolites level and main semen parameters, sperm chromatin structure, sperm aneuploidy and reproductive hormones. *Reprod. Toxicol.* 42, 232–241.
- Kamijo Y., Hora K., Nakajima T., Kono K., Takahashi K., Ito Y., Higuchi M., Kiyosawa K., Shigematsu H., Gonzales F.J., Aoyama T. (2007). Peroxisome proliferator-activated receptor α protects against glomerulonephritis induced by long-term exposure to the plasticizer di-(2-ethylhexyl)phthalate. *J. Am. Soc. Nephrol.* 18(1), 176–188.
- Kessler W., Numtip W., Völkel W., Seckin E., Csanády G.A., Pütz C., Klein D., Fromme H., Filser J.G. (2012). Kinetics of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and mono(2-ethylhexyl) phthalate in blood and of DEHP metabolites in urine of male

volunteers after single ingestion of ring-deuterated DEHP. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 264(2), 284–291.

Keys D.A., Wallace D.G., Kepler T.B., Conolly R.B. (1999). Quantitative evaluation of alternative mechanisms of blood and testes disposition of di(2-ethylhexyl) phthalate and mono(2-ethylhexyl) phthalate in rats. *Toxicol. Sci.* 49(2), 172–185.

Kim J.H., Park H., Lee J., Cho G., Choi S., Choi G., Kim S.Y., Eun S.-H., Suh E., Kim S.K., Kim H.-J., Kim G.-H., Lee J.J., Kim Y.D., Eom S., Kim S., Moon H.-B., Park J., Choi K., Kim S., Kim S. (2016). Association of diethylhexyl phthalate with obesity-related markers and body mass change from birth to 3 months of age. *J. Epidemiol. Community Health* 70(5), 466–472.

Kim S.H., Cho S., Ihm H.J., Oh Y.S., Heo S.-H., Chun S., Im H., Chae H.D., Kim C.-H., Kang B.M. (2015). Possible role of phthalate in the pathogenesis of endometriosis: in vitro, animal, and human data. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100(12), E1502–E1511.

Kim T.S., Yoon C.Y., Jung K.K., Kim S.S., Kang I.H., Baek J.H., Jo M.S., Kim H.S., Kang T.S. (2010). In vitro study of Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) endocrine disruptor screening and testing methods—establishment of a recombinant rat androgen receptor (rrAR) binding assay. *J. Toxicol. Sci.* 35(2), 239–243.

Kim Y., Ha E.-H., Kim E.J., Park H., Ha M., Kim J.H., Hong Y.C., Chang N., Kim B.N. (2011). Prenatal exposure to phthalates and infant development at 6 months: prospective Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study. *Environ. Health Perspect.* 119(10), 1495–1500.

Kitaoka M., Hirai S., Terayama H., Naito M., Qu N., Hatayama N., Miyaso H., Matsuno Y., Komiyama M., Itoh M., Mori C. (2013). Effects on the local immunity in the testis by exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in mice. *J. Reprod. Dev.* 59(5), 485–590.

Kleinsasser N.H., Juchhoff J., Wallner B.C., Bergner A., Harréus U.A., Gamarra F., Bührlen M., Huber R.M., Rettenmeier A.W. (2004). The use of mini-organ cultures of human upper aerodigestive tract epithelia in ecogenotoxicology. *Mutat. Res.* 561(1–2), 63–73.

Klaunig J.E., Babich M.A., Baetcke K.P., Cook J.C., Corton J.C., David R.M., DeLuca J.G., Lai D.Y., McKee R.H., Peters J.M., Roberts R.A., Fenner-Crisp P.A. (2003). PPAR α agonist-induced rodent tumors: modes of action and human relevance. *Crit. Rev. Toxicol.* 33(6), 655–780.

Kliwer S.A., Umesono K., Noonan D.J., Heyman R.A., Evans R.M. (1992). Convergence of 9-cis retinoic acid and peroxisome proliferator signalling pathways through heterodimer formation of their receptors. *Nature* 358(6389), 771–774.

Klimisch H.J., Gamer A.O., Hellwig J., Kaufmann W., Jäckh R. (1992). Di-(2-ethylhexyl) phthalate: a short-term repeated inhalation toxicity study including fertility assessment. *Food Chem. Toxicol.* 30(11), 915–919.

Klimisch H.J., Hellwig J., Kaufmann W. i in. (1991). Di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP): investigation of inhalation toxicity in rats after repeated exposure (28d). *Human Exp. Toxicol.* 10, 68.

Klinefelter G.R., Laskey J.W., Winnik W.M., Suarez J.D., Roberts N.L., Strader L.F., Riffle B.W., Veeramachaneni D.N. (2012). Novel molecular targets associated with testicular dysgenesis induced by gestational exposure to diethylhexyl phthalate in the rat: a role for estradiol. *Reproduction* 144(6), 747–761.

Kluwe W.M., Haseman J.K., Douglas J.F., Huff J.E. (1982a). The carcinogenicity of dietary di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. *J. Toxicol. Environ. Health* 10(4–5), 797–815.

Kluwe W.M., Huff J.E., Matthews H.B., Irwin R., Haseman J.K. (1985). Comparative chronic toxicities and carcinogenic potentials of 2-ethylhexyl-containing compounds in rats and mice. *Carcinogenesis* 6(11), 1577–1583.

Kluwe W.M., McConnell E.E., Huff J.E., Haseman J.K., Douglas J.F., Hartwell W.V. (1982b). Carcinogenicity testing of phthalate esters and related compounds by the National Toxicology Program and the National Cancer Institute. *Environ. Health Perspect.* 45, 129–133.

Kobayashi K., Miyagawa M., Wang R.S., Suda M., Sekiguchi S., Honma T. (2006). Effects of in utero and lactational exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate on somatic and physical development in rat offspring. *Ind. Health.* 44(4), 652–660.

Koch H.M., Bolt H.M., Angerer J. (2004). Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) metabolites in human urine and serum after a single oral dose of deuterium-labelled DEHP. *Arch. Toxicol.* 78(3), 123–130.

Koch H.M., Bolt H.M., Preuss R., Angerer J. (2005). New metabolites of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in human urine and serum after single oral doses of deuterium-labelled DEHP. *Arch. Toxicol.* 79(7), 367–376.

Koch H.M., Haller A., Weiss T., Käßlerlein H.U., Stork J., Brüning T. (2012). Phthalate exposure during cold plastisol application: a human biomonitoring study. *Toxicol. Lett.* 213(1), 100–106.

Kolena B., Petrovičova I., Pilka T., Pucherova Z., Munk M., Matula B., Vankova V., Petlus P., Jenisova Z., Rozova Z., Wimmerova S., Trnovec T. (2014). Phthalate exposure and health-related outcomes in specific types of work environment. *Int. J. Environ. Res. Publ. Health* 11(6), 5628–5639.

Kolena B., Petrovičova I., Šidlovská M., Hlisnikova H., Tomasovova E., Zoldakova V., Trajtelova H., Rybanský L., Wimmerova S., Trnovec T. (2019). Phthalates exposure and occupational symptoms among Slovakian hairdressing apprentices. *Appl. Sci.* 9(16), 3321–3336.

Kolena B., Petrovičova I., Šidlovská M., Pilka T., Neuschlova M., Valentova I., Rybanský L., Trnovec T. (2017). Occupational phthalate exposure and health outcomes among hairdressing apprentices. *Hum. Exp. Toxicol.* 36(10), 1100–1112.

- Komisja Europejska (2008). Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) – Summary Risk assessment Report EUR 23384EN/2-European Chemicals Bureau-Institute for Health and Consumer Protection – Toxicology and Chemical Substance (TCS). I-21027 Ispra (VA), Italy.
- Krais A.M., Andersen C., Eriksson A.C., Johnsson E., Nielsen J., Pagels J., Gudmundsson A., Lindh C.H., Wierzbicka A. (2018). Excretion of urinary metabolites of the phthalate esters DEP and DEHP in 16 volunteers after inhalation and dermal exposure. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 15(11), 2514.
- Krauskopf L.G. (1973). Studies on the toxicity of phthalates via ingestion. *Environ. Health Persp.* 3, 61–72.
- Krüger T., Long M., Bonefeld-Jørgensen E.C. (2008). Plastic components affect the activation of the aryl hydrocarbon and the androgen receptor. *Toxicology* 246(2–3), 112–123.
- Kurahashi N., Kondo T., Omura M., Umemura T., Ma M., Kishi R. (2005). The effects of subacute inhalation of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on the testes of prepubertal Wistar rats. *J. Occup. Health* 47(5), 437–444.
- Kurata Y., Kidachi F., Yokoyama M., Toyota N., Tsuchitani M., Katoh M. (1998). Subchronic toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate in common marmosets: lack of hepatic peroxisome proliferation, testicular atrophy, or pancreatic acinar cell hyperplasia. *Toxicol. Sci.* 42(1), 49–56.
- Kurata Y., Shimamura N., Katoh M. (2012). Metabolite profiling and identification in human urine after single oral administration of DEHP. *J. Toxicol. Sci.* 37(2), 401–414.
- Lake B.G., Brantom P.G., Gangolli S.D., Butterworth K.R., Grasso P. (1976). Studies on the effects of orally administered di-(2-ethylhexyl) phthalate in the ferret. *Toxicology* 6(3), 341–356.
- Lamb J.C., Chapin R.E., Teague J., Lawton A.D., Reel J.R. (1987). Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 88(2), 255–269.
- Larsen S.T., Hansen J.S., Hansen E.W., Clausen P.A., Nielsen G.D. (2007). Airway inflammation and adjuvant effect after repeated airborne exposures to di-(2-ethylhexyl)phthalate and ovalbumin in BALB/c mice. *Toxicology* 235(1–2), 119–129.
- Lawrence W.H., Malik M., Turner J.E., Singh A.R., Autian J. (1975). A toxicological investigation of some acute, short-term, and chronic effects of administering di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) and other phthalate esters. *Environ. Res.* 9(1), 1–11.
- Lee B.M., Koo H.J. (2007). Hershberger assay for antiandrogenic effects of phthalates. *J. Toxicol. Environ. Health A.* 70(15–16), 1365–1370.
- Lenie S., Smitz J. (2009). Steroidogenesis-disrupting compounds can be effectively studied for major fertility-related endpoints using in vitro cultured mouse follicles. *Toxicol. Lett.* 185(3), 143–152.
- Li L.H., Jester W.F. Jr., Laslett A.L., Orth J.M. (2000). A single dose of di-(2-ethylhexyl) phthalate in neonatal rats alters gonocytes, reduces sertoli cell proliferation, and decreases cyclin D2 expression. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 166(3), 222–229.
- Li X.W., Liang Y., Su Y., Deng H., Li X.H., Guo J., Lian Q.Q., Ge R.S. (2012). Adverse effects of di-(2-ethylhexyl) phthalate on Leydig cell regeneration in the adult rat testis. *Toxicol. Lett.* 215(2), 84–91.
- Lin H., Ge R.-S., Chen G.-R., Hu G.-X., Dong L., Lian Q.Q., Hardy D.O., Sottas C.M., Li X.K., Hardy M.P. (2008). Involvement of testicular growth factors in fetal Leydig cell aggregation after exposure to phthalate in utero. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 105(20), 7218–7222.
- Lin H., Lian Q.Q., Hu G.-X., Jin Y., Zhang Y., Hardy D.O., Chen G.R., Lu Z.Q., Sottas C.M., Hardy M.P., Ge R.S. (2009). In utero and lactational exposures to diethylhexyl-phthalate affect two populations of Leydig cells in male Long-Evans rats. *Biol. Reprod.* 80 (5), 882–888.
- Lin Y., Wei J., Li Y., Chen J., Zhou Z., Song L., Wei Z., Lv Z., Chen X., Xia W., Xu S. (2011). Developmental exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate impairs endocrine pancreas and leads to long-term adverse effects on glucose homeostasis in the rat. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 301(3), E527–E538.
- Lindgren A., Lindquist N.G., Lydén A., Olsson T., Ullberg S. (1982). A whole body autoradiographic study on the distribution of ¹⁴C-labelled di-(2-ethylhexyl)phthalate in mice. *Toxicology* 23(2–3), 149–158.
- Liss G.M., Hartle R.W. (1983). Health hazard evaluation report, Badische Corporation, Kearny, New Jersey (Report No. HETA 82-032-1384). Cincinnati, OH: National Institute for Occupational Safety and Health.
- Liu X., He D.W., Zhang D.Y., Lin T., Wei G.H. (2008). Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) increases transforming growth factor-beta1 expression in fetal mouse genital tubercles. *J. Toxicol. Environ. Health A.* 71(19), 1289–1294.
- López-Carrillo L., Hernández-Ramírez R.U., Calafat A.M., Torres-Sánchez L., Galván-Portillo M., Needham L.L., Ruiz-Ramos R., Cebrián M.E. (2010). Exposure to phthalates and breast cancer risk in northern Mexico. *Environ. Health Perspect.* 118(4), 539–544.
- Lovekamp T.N., Davis B.J. (2001). Mono-(2-ethylhexyl) phthalate suppresses aromatase transcript levels and estradiol production in cultured rat granulosa cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 172(3), 217–224.
- Lowell B.B. (1999). PPAR γ : an essential regulator of adipogenesis and modulator of fat cell function. *Cell* 99(3), 239–242.
- Lu J., Zhang J., Wang Z.T., Fan Y.X. (2014). An estimation of the daily intake of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) among workers in flavoring factories. *Biomed. Environ. Sci.* 27(6), 419–425.

- Ma M., Kondo T., Ban S., Umemura T., Kurahashi N., Takeda M., Kishi R. (2006). Exposure of prepubertal female rats to inhaled di(2-ethylhexyl)phthalate affects the onset of puberty and postpubertal reproductive functions. *Toxicol. Sci.* 93(1), 164–171.
- MAK (2009). Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) [MAK Value Documentation, 2009]. Documentations and Methods [https://doi.org/10.1002/3527600418.mb11781e0025, data dostęp: 22.12.2021].
- Mangala Priya V., Mayilvanan C., Akilavalli N., Rajesh P., Balasubramanian K. (2014). Lactational exposure of phthalate impairs insulin signaling in the cardiac muscle of F1 female albino rats. *Cardiovasc. Toxicol.* 14(1), 10–20.
- Maranghi F., Lorenzetti S., Tassinari R., Moracci G., Tassinari V., Marcoccia D., Di Virgilio A., Eusepi A., Romeo A., Magrelli A., Salvatore M., Tosto F., Viganotti M., Antoccia A., Di Masi A., Azzalin G., Tanzarella C., Macino G., Taruscio D., Mantovani A. (2010). In utero exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate affects liver morphology and metabolism in post-natal CD-1 mice. *Reprod. Toxicol.* 29(4), 427–432.
- Maresca M.M., Hoepner L.A., Hassoun A., Oberfield S.E., Mooney S.J., Calafat A.M., Ramirez J., Freyer G., Perera F.P., Whyatt R.M., Rundle A.G. (2016). Prenatal exposure to phthalates and childhood body size in an urban cohort. *Environ. Health Perspect.* 124(4), 514–520.
- Marsman D.S., Cattley R.C., Conway J.G., Popp J.A. (1988). Relationship of hepatic peroxisome proliferation and replicative DNA synthesis to the hepatocarcinogenicity of the peroxisome proliferators di(2-ethylhexyl)phthalate and [4-chloro-6-(2,3-xylidino)-2-pyrimidinylthio]acetic acid (Wy-14,643) in rats. *Cancer Res.* 48(23), 6739–6744.
- Martinez-Arguelles D.B., Guichard T., Culty M., Zirkin B.R., Papadopoulos V. (2011). In utero exposure to the antiandrogen di-(2-ethylhexyl) phthalate decreases adrenal aldosterone production in the adult rat. *Biol. Reprod.* 85(1), 51–61.
- Martinez-Arguelles D.B., McIntosh M., Rohlicek C.V., Culty M., Zirkin B.R., Papadopoulos V. (2013). Maternal in utero exposure to the endocrine disruptor di-(2-ethylhexyl) phthalate affects the blood pressure of adult male offspring. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 266(1), 95–100.
- Martino-Andrade A.J., Liu F., Sathyanarayana S., Barrett E.S., Redmon J.B., Nguyen R.H., Levine H., Swan S.H. (TIDES Study Team), (2016). Timing of prenatal phthalate exposure in relation to genital endpoints in male newborns. *Andrology* 4(4), 585–593.
- Martino-Andrade A.J., Morais R.N., Botelho G.G., Muller G., Grande S.W., Carpentieri G.B., Leão G.M., Dalsenter P.R. (2009). Coadministration of active phthalates results in disruption of foetal testicular function in rats. *Int. J. Androl.* 32(6), 704–712.
- Meeker J.D., Calafat A.M., Hauser R. (2009a). Urinary metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate are associated with decreased steroid hormone levels in adult men. *J. Androl.* 30(3), 287–297.
- Meeker J.D., Ferguson K.K. (2014). Urinary phthalate metabolites are associated with decreased serum testosterone in men, women, and children from NHANES 2011–2012. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99(11), 4346–4352.
- Meeker J.D., Hu H., Cantonwine D.E., Lamadrid-Figueroa H., Calafat A.M., Ettinger A.S., Hernandez-Avila M., Loch-Caruso R., Téllez-Rojo M.M. (2009b). Urinary phthalate metabolites in relation to preterm birth in Mexico City. *Environ. Health Perspect.* 117(10), 1587–1592.
- Mendiola J., Jørgensen N., Andersson A.-M., Calafat A.M., Silva M.J., Redmon J.B., Sparks A., Drobnis E.Z., Wang C., Liu F., Swan S.H. (2011). Associations between urinary metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate and reproductive hormones in fertile men. *Int. J. Androl.* 34(4, Pt. 1), 369–378.
- Mendiola J., Meeker J.D., Jørgensen N., Andersson A.-M., Liu F., Calafat A.M., Redmon J.B., Drobnis E.Z., Sparks A.E., Wang C., Hauser R., Swan S.H. (2012). Urinary concentrations of di(2-ethylhexyl) phthalate metabolites and serum reproductive hormones: pooled analysis of fertile and infertile men. *J. Androl.* 33(3), 488–498.
- Merkle J., Klimisch H.J., Jäckh R. (1988). Developmental toxicity in rats after inhalation exposure of di-2-ethylhexylphthalate (DEHP). *Toxicol. Lett.* 42(2), 215–223.
- Miodownik A., Engel S.M., Zhu C., Ye X., Soorya L.V., Silva M.J., Calafat A.M., Wolff M.S. (2011). Endocrine disruptors and childhood social impairment. *Neurotoxicology* 32(2), 261–267.
- Mitchell F.E., Price S.C., Hinton R.H., Grasso P., Bridges J.W. (1985). Time and dose-response study of the effects on rats of the plasticizer di(2-ethylhexyl) phthalate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 81(3, Pt 1), 371–392.
- Morrissey R.E., Lamb J.C., Schwetz B.A., Teague J.L., Morris R.W. (1988). Association of sperm, vaginal cytology, and reproductive organ weight data with results of continuous breeding reproduction studies in Swiss (CD-1) mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 11(2), 359–371.
- Mortensen A., Bertram M., Aarup V., Sørensen I.K. (2002). Assessment of carcinogenicity of di(2-ethylhexyl)phthalate in a short-term assay using Xpa^{-/-} and Xpa^{-/-}/p53^{+/-} mice. *Toxicol. Pathol.* 30(2), 188–199.
- Moser V.C., MacPhail R.C., Gennings C. (2003). Neurobehavioral evaluations of mixtures of trichloroethylene, heptachlor, and di(2-ethylhexyl)phthalate in a full-factorial design. *Toxicology* 188(2–3), 125–137.
- Myers B.A. (1992a). A subchronic (4-week) dietary oral toxicity study of di(2-ethylhexyl)phthalate in B6C3F1 mice (final report) with attachments and cover letter dated 040392. Eastman Kodak Company. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under TSCA Section 8D.
- Myers B.A. (1992b). Subchronic (13-week) dietary oral toxicity study of di(2-ethylhexyl)phthalate in Fischer 344 rats (final report) w-attachments and letter dated 040392 (missing pages 304 to 386). Eastman Kodak Company. Submitted

- to the U.S. Environmental Protection Agency under TSCA Section 8D.
- Nakamura Y., Yasuoki Y., Tomita I., Kiyoshi T. (1979). Teratogenicity of di(2-ethylhexyl)phthalate in mice. *Toxicol. Lett.* 4, 113–117.
- Narotsky M.G., Weller E.A., Chinchilli V.M., Kavlock R.J. (1995). Nonadditive developmental toxicity in mixtures of trichloroethylene, di(2-ethylhexyl) phthalate, and heptachlor in a 5 × 5 × 5 design. *Toxicol. Sci.* 27 (2), 203–216.
- NAS (2008). National Academy of Sciences. Phthalates and cumulative risk assessment. The tasks ahead.
- NAS (2017). National Academy of Sciences. NAS systematic review: Application of systematic review methods in overall strategy for evaluating low-dose toxicity from endocrine active chemicals. Washington, DC: National Academies Press.
- Ng K.M.E., Chu I., Bronaugh R.L., Franklin C.A., Somers D.A. (1992). Percutaneous absorption and metabolism of pyrene, benzo[a]pyrene, and di(2-ethylhexyl) phthalate: comparison of in vitro and in vivo results in the hairless guinea pig. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 115(2), 216–223.
- NIOSH (2016). Pocket Guide to Chemical Hazards [https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0236.html, data dostępu: 21.12.2021].
- Nielsen J., Akesson B., Skerfving S. (1985). Phthalate ester exposure – air levels and health of workers processing polyvinylchloride. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 46(11), 643–647.
- NOES (1999). National Occupational Exposure Survey 1981-83. Unpublished data as of July 1999. Cincinnati, OH: Department of Health and Human Services, Public Health Service. Centers for Disease Control. National Institute for Occupational Safety and Health.
- Noriega N.C., Howdeshell K.L., Furr J., Lambright C.R., Wilson V.S., Gray L.E. Jr. (2009). Pubertal administration of DEHP delays puberty, suppresses testosterone production, and inhibits reproductive tract development in male Sprague-Dawley and Long-Evans rats. *Toxicol. Sci.* 111(1), 163–178.
- NTP (1982). Carcinogenesis bioassay of di(2-ethylhexyl) phthalate (CAS No. 117-81-7) in F344 rats and B6C3F1 mice (feed study). National Toxicology Program Technical Report Series 217.
- NTP (1984). Diethylhexyl phthalate (DEHP). Reproduction and fertility assessment in CD-1 mice when administered in the feed. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program.
- NTP (2005). Diethylhexylphthalate: multigenerational reproductive assessment by continuous breeding when administered to Sprague-Dawley rats in the diet. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Sciences. PB2005107575.
- NTP (2016). Report on carcinogens, Fourteenth Edition. CASRN Index in MS Excel. Research Triangle Park, NC: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program [https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/profiles/diethylhexylphthalate.pdf, data dostępu: 14.10.2020].
- OSHA (2016). Occupational Safety and Health Administration. Occupational chemical database [https://www.osha.gov/chemicaldata/144; data dostępu: 21.12.2021].
- Pan G., Hanaoka T., Yoshimura M., Zhang S., Wang P., Tsukino H., Inoue K., Nakazawa H., Tsugane S., Takahashi K. (2006). Decreased serum free testosterone in workers exposed to high levels of di-n-butyl phthalate (DBP) and di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP): a cross-sectional study in China. *Environ. Health Perspect.* 114(11), 1643–1648.
- Pan Y., Jing J., Dong F., Yao Q., Zhang W., Zhang H., Yao B., Dai J. (2015). Association between phthalate metabolites and biomarkers of reproductive function in 1066 Chinese men of reproductive age. *J. Hazard. Mater.* 300, 729–736.
- Park M.S., Yang Y.J., Hong Y.P., Kim S.Y., Lee Y.P. (2010). Assessment of di (2-ethylhexyl) phthalate exposure by urinary metabolites as a function of sampling time. *J. Prev. Med. Public Health.* 43(4), 301–308.
- Parks L.G., Ostby J.S., Lambright C.R., Abbott B.D., Klinefelter G.R., Barlow N.J., Gray L.E. Jr. (2000). The plasticizer diethylhexyl phthalate induces malformations by decreasing fetal testosterone synthesis during sexual differentiation in the male rat. *Toxicol. Sci.* 58(2), 339–349.
- Parmar D., Srivastava S.P., Seth P.K. (1988). Effect of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) on hepatic mixed function oxidases in different animal species. *Toxicol. Lett.* 40(3), 209–217.
- Parmar D., Srivastava S.P., Singh G.B., Seth P.K. (1987). Effect of testosterone on the testicular atrophy caused by di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP). *Toxicol. Lett.* 36(3), 297–308.
- Parmar D., Srivastava S.P., Singh G.B., Seth P.K. (1995). Testicular toxicity of di(2-ethylhexyl)phthalate in developing rats. *Vet. Hum. Toxicol.* 37(4), 310–313.
- Parmar D., Srivastava S.P., Srivastava S.P., Seth P.K. (1985). Hepatic mixed function oxidases and cytochrome P-450 contents in rat pups exposed to di-(2-ethylhexyl)phthalate through mother's milk. *Drug Metab. Dispos.* 13(3), 368–370.
- Percy Z., Xu Y., Sucharew H., Khoury J.C., Calafat A.M., Braun J.M., Lanphear B.P., Chen A., Yolton K. (2016). Gestational exposure to phthalates and gender-related play behaviors in 8-year-old children: an observational study. *Environ. Health.* 15(1), 87.
- Petrovičova I., Kolena B., Pilka T. (2014). The human biomonitoring of occupational exposure to phthalates. *Mediterr. J. Soc. Sci.* 5(19), 101–107.
- Petrovičova I., Kolena B., Šidlovská M., Pilka T., Wimmerova S., Trnovec T. (2016). Occupational exposure to phthalates in relation to gender, consumer practices and body composition. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 23(23), 24125–24134.
- Piepenbrink M.S., Hussain I., Marsh J.A., Dietert R.R. (2005). Developmental immunotoxicology of di-(2-ethylhexyl)

phthalate (DEHP): age-based assessment in the female rat. *J. Immunotoxicol.* 2(1), 21–31.

Pilka T., Petrovičova I., Kolena B., Zatko T., Trnovec T. (2015). Relationship between variation of seasonal temperature and extent of occupational exposure to phthalates. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 22(1), 434–440.

Pocar P., Fiandanese N., Secchi C., Berrini A., Fischer B., Schmidt J.S., Schaedlich K., Borromeo V. (2012). Exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in utero and during lactation causes long-term pituitary-gonadal axis disruption in male and female mouse offspring. *Endocrinology* 153(2), 937–948.

Polańska K., Ligocka D., Sobala W., Hanke W. (2014). Phthalate exposure and child development: the Polish mother and child cohort study. *Early Hum. Dev.* 90(9), 477–485.

Pollack A.Z., Buck Louis G.M., Chen Z., Sun L., Trabert B., Guo Y., Kannan K. (2015). Bisphenol A, benzophenone-type ultraviolet filters, and phthalates in relation to uterine leiomyoma. *Environ. Res.* 137, 101–107.

Pollack G.M., Buchanan J.F., Slaughter R.L., Kohli R.K., Shen D.D. (1985a). Circulating concentrations of di(2-ethylhexyl) phthalate and its de-esterified phthalic acid products following plasticizer exposure in patients receiving hemodialysis. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 79(2), 257–267.

Poon R., Lecavalier P., Mueller R., Valli V.E., Procter B.G., Chu I. (1997). Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di(2-ethylhexyl) phthalate in the rat. *Food Chem. Toxicol.* 35(2), 225–239.

Price C.J., Tyl R.W., Marr M. C. i in. (1988). Reproduction and fertility of diethylhexyl phthalate (CAS No. 117-81-7) in CD-1 mice exposed during gestation. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program [cyt. za: ATSDR 2019].

Price S.C., Chescoe D., Grasso P., Wright M., Hinton R.H. (1988). Alterations in the thyroids of rats treated for long periods with di-(2-ethylhexyl) phthalate or with hypolipidaemic agents. *Toxicol. Lett.* 40(1), 37–46.

Price S.C., Ochieng W., Weaver R. i in. (1987). Studies on the mechanisms of changes produced in the liver, thyroid, pancreas and kidney by hypolipidemic drugs and di-(2-ethylhexyl)phthalate. [W:] *Cells, membranes, and disease, including renal.* [Red.:] E. Reid, G.M. Cook, J.P. Luzio. Vol. 17(B). New York, Plenum Press, 67–78 [cyt. za: ATSDR 2019].

Pugh G. Jr., Isenberg J.S., Kamendulis L.M., Ackley D.C., Clare L.J., Brown R., Lington A.W., Smith J.H., Klaunig J.E. (2000). Effects of di-isononyl phthalate, di-2-ethylhexyl phthalate, and clofibrate in cynomolgus monkeys. *Toxicol. Sci.* 56(1), 181–188.

Rajesh P., Balasubramanian K. (2014). Phthalate exposure in utero causes epigenetic changes and impairs insulin signalling. *J. Endocrinol.* 223(1), 47–66.

Rajesh P., Sathish S., Srinivasan C., Selvaraj J., Balasubramanian K. (2013). Phthalate is associated with insulin resistance in adipose tissue of male rat: role of antioxidant vitamins. *J. Cell. Biochem.* 114(3), 558–569.

Rakkestad K.E., Holme J.A., Paulsen R.E., Schwarze P.E., Becher R. (2010). Mono(2-ethylhexyl) phthalate induces both pro- and anti-inflammatory responses in rat alveolar macrophages through crosstalk between p38, the lipoxigenase pathway and PPAR α . *Inhal. Toxicol.* 22(2), 140–150.

Rao M.S., Usuda N., Subbarao V., Reddy J.K. (1987). Absence of γ -glutamyl transpeptidase activity in neoplastic lesions induced in the liver of male F-344 rats by di-(2-ethylhexyl) phthalate, a peroxisome proliferator. *Carcinogenesis* 8(9), 1347–1350.

Rao M.S., Yeldandi A.V., Subbarao V. (1990). Quantitative analysis of hepatocellular lesions induced by di(2-ethylhexyl) phthalate in F-344 rats. *J. Toxicol. Environ. Health.* 30(2), 85–89.

Rhodes C., Orton T.C., Pratt I.S., Batten P.L., Bratt H., Jackson S.J., Elcombe C.R. (1986). Comparative pharmacokinetics and subacute toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in rats and marmosets: extrapolation of effects in rodents to man. *Environ. Health Perspect.* 65, 299–307.

Ritter E.J., Scott W.J. Jr., Randall J.L., Ritter J.M. (1987). Teratogenicity of di(2-ethylhexyl) phthalate, 2-ethylhexanol, 2-ethylhexanoic acid, and valproic acid, and potentiation by caffeine. *Teratology* 35(1), 41–46.

Rosen E.D., Sarraf P., Troy A.E., Bradwin G., Moore K., Milstone D.S., Spiegelman B.M., Mortensen R.M. (1999). PPAR γ is required for the differentiation of adipose tissue in vivo and in vitro. *Mol. Cell* 4(4), 611–617.

Rosen E.D., Spiegelman B.M. (2001). PPAR γ : a nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth. *J. Biol. Chem.* 276(41), 37731–37734.

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie WE nr 1907/2006. *Dz. Urz. L* 353 z dnia 31.12.2008 r. z późn. zm. [Regulation (EC) No 1271/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006].

Saillenfait A.-M., Sabaté J.-P., Robert A., Rouiller-Fabre V., Roudot A.-C., Moison D., Denis F. (2013). Dose-dependent alterations in gene expression and testosterone production in fetal rat testis after exposure to di-n-hexyl phthalate. *J. Appl. Toxicol.* 33(9), 1027–1035.

Sathyanarayana S., Barrett E., Butts S., Wang C., Swan S.H. (2014). Phthalate exposure and reproductive hormone concentrations in pregnancy. *Reproduction* 147(4), 401–409.

Sathyanarayana S., Barrett E., Nguyen R., Redmon B., Haland W., Swan S.H. (2016a). First trimester phthalate exposure and infant birth weight in the infant development and environment study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 13(10), 945.

- Sathyanarayana S., Grady R., Barrett E.S., Redmon B., Nguyen R.H.N., Barthold J.S., Bush N.R., Swan S.H. (2016b). First trimester phthalate exposure and male newborn genital anomalies. *Environ. Res.* 151, 777–782.
- Sathyanarayana S., Butts S., Wang C., Barrett E., Nguyen R., Schwartz S. M., Haaland W., Swan S. H., & TIDES Team (2017). Early Prenatal Phthalate Exposure, Sex Steroid Hormones, and Birth Outcomes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 102(6), 1870–1878. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3837>
- Schilling K., Deckardt K., Gembardt C., Hildebrand B. (1999). Di-2-ethylhexyl phthalate – two-generation reproduction toxicity range-finding study in Wistar rats. Continuous dietary administration. Department of Toxicology of BASF Aktiengesellschaft, D-67056 Ludwigshafen, FRG. Laboratory project identification 15R0491/97096.
- Schilling K., Deckardt K., Gembardt C. i in. (2001). Support: Di-2-ethylhexyl phthalate – two-generation reproduction toxicity study in Wistar rats continuous dietary administration, with cover letter dated 04/2/2001. Eastman Chemical Co. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under TSCA Section 8E. EPA89010000147. OTS0574025.
- Schmezer P., Pool B.L., Klein R.G., Komitowski D., Schmähl D. (1988). Various short-term assays and two long-term studies with the plasticizer di(2-ethylhexyl)phthalate in the Syrian golden hamster. *Carcinogenesis* 9(1), 37–43.
- Schmid P., Schlatter C. (1985). Excretion and metabolism of di(2-ethylhexyl)phthalate in man. *Xenobiotica* 15(3), 251–256.
- Schmidt J.-S., Schaedlich K., Fiandanese N., Pocar P., Fischer B. (2012). Effects of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on female fertility and adipogenesis in C3H/N mice. *Environ. Health Perspect.* 120(8), 1123–1129.
- Scott R.C., Dugard P.H., Ramsey J.D., Rhodes C. (1987). In vitro absorption of some o-phthalate diesters through human and rat skin. *Environ. Health Perspect.* 74, 223–227.
- Seo K.W., Kim K.B., Kim Y.J., Choi J.Y., Lee K.T., Choi K.S. (2004). Comparison of oxidative stress and changes of xenobiotic metabolizing enzymes induced by phthalates in rats. *Food Chem. Toxicol.* 42(1), 107–114.
- Shaffer C.B., Carpenter C.P., Smyth H.F. Jr. (1945). Acute and subacute toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate with notes upon its metabolism. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 27, 130–135.
- Shiota K., Chou M.J., Nishimura H. (1980). Embryotoxic effects of di-2-ethylhexyl phthalate and di-n-butyl phthalate (DB) in mice. *Environ. Res.* 22(1), 245–253.
- Shiota K., Nishimura H. (1982). Teratogenicity of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and di-n-butyl phthalate (DBP) in mice. *Environ. Health Perspect.* 45, 65–70.
- Shoaff J.R., Romano M.E., Yolton K., Lanphear B.P., Calafat A.M., Braun J.M. (2016). Prenatal phthalate exposure and infant size at birth and gestational duration. *Environ. Res.* 150, 52–58.
- Silva M.J., Reidy J.A., Preau J.L., Samandar E., Needham L.L., Calafat A.M. (2006). Measurement of eight urinary metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate as biomarkers for human exposure assessment. *Biomarkers* 11(1), 1–13.
- Simmons J., Yeatts S., Zhao J., Gennings C., McDonald A., MacPhail R. (2005). Evaluation of systemic toxicity in mixtures of trichloroethylene (TCE), heptachlor (HEPT), and di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) assessed in a 5×5×5 design. *Society of Toxicology Annual Meeting* 84, 395.
- Singh A.R., Lawrence W.H., Autian J. (1975). Maternal-fetal transfer of ¹⁴C-di-2-ethylhexyl phthalate and ¹⁴C-diethyl phthalate in rats. *J. Pharm. Sci.* 64(8), 1347–1350.
- Sjöberg P., Bondesson U., Hammarlund M. (1985). Non-linearities in the pharmacokinetics of di-(2-ethylhexyl) phthalate and metabolites in male rats. *Arch. Toxicol.* 58(2), 72–77.
- Srivastava S., Awasthi V.K., Srivastava S.P., Seth P.K. (1989). Biochemical alterations in rat fetal liver following in utero exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP). *Indian J. Exp. Biol.* 27(10), 885–888.
- Stroheker T., Cabaton N., Nourdin G., Régnier J.F., Lhuguenot J.C., Chagnon M.-C. (2005). Evaluation of anti-androgenic activity of di-(2-ethylhexyl)phthalate. *Toxicology* 208(1), 115–121.
- Stroheker T., Régnier J.F., Lassarguere J., Chagnon M.C. (2006). Effect of in utero exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate: distribution in the rat fetus and testosterone production by rat fetal testis in culture. *Food Chem. Toxicol.* 44(12), 2064–2069.
- Su P.H., Chang C.K., Lin C.Y., Chen H.Y., Liao P.C., Hsiung C.A., Chiang H.C., Wang S.-L. (2015). Prenatal exposure to phthalate ester and pubertal development in a birth cohort in central Taiwan: a 12-year follow-up study. *Environ. Res.* 136, 324–330.
- Su P.H., Chen J.Y., Lin C.Y., Chen H.Y., Liao P.C., Ying T.H., Wang S.L. (2014). Sex steroid hormone levels and reproductive development of eight-year-old children following in utero and environmental exposure to phthalates. *PLoS One* 9(9), e102788.
- Sun J., Zhang M.R., Zhang L.Q., Zhao D., Li S.G., Chen B. (2016). Phthalate monoesters in association with uterine leiomyomata in Shanghai. *Int. J. Environ. Health Res.* 26(3), 306–316.
- Sun X., Lin Y., Huang Q., Shi J., Qiu L., Kang M., Chen Y., Fang C., Ye T., Dong S. (2015). Di(2-ethylhexyl) phthalate-induced apoptosis in rat INS-1 cells is dependent on activation of endoplasmic reticulum stress and suppression of antioxidant protection. *J. Cell. Mol. Med.* 19(3), 581–594.
- Suzuki Y., Yoshinaga J., Mizumoto Y., Serizawa S., Shiraishi H. (2012). Foetal exposure to phthalate esters and anogenital distance in male newborns. *Int. J. Androl.* 35(3), 236–244.
- Swan S.H. (2008). Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environ. Res.* 108(2), 177–184.

- Swan S.H., Liu F., Hines M., Kruse R.L., Wang C., Redmon J.B., Sparks A., Weiss B. (2010). Prenatal phthalate exposure and reduced masculine play in boys. *Int. J. Androl.* 33(2), 259–269.
- Swan S.H., Sathyanarayana S., Barrett E.S., Janssen S., Liu F., Nguyen R.H., Redmon J.B. (TIDES Study Team), (2015). First trimester phthalate exposure and anogenital distance in newborns. *Hum. Reprod.* 30(4), 963–972.
- Tamura H., Iida T., Watanabe T., Suga T. (1990). Long-term effects of hypolipidemic peroxisome proliferator administration on hepatic hydrogen peroxide metabolism in rats. *Carcinogenesis* 11(3), 445–450.
- Tanaka T. (2002). Reproductive and neurobehavioural toxicity study of bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) administered to mice in the diet. *Food Chem. Toxicol.* 40(10), 1499–1506.
- Tanida T., Warita K., Ishihara K., Fukui S., Mitsuhashi T., Sugawara T., Tabuchi Y., Nanmori T., Qi W.-M., Inamoto T., Yokoyama T., Kitagawa H., Hoshi N. (2009). Fetal and neonatal exposure to three typical environmental chemicals with different mechanisms of action: mixed exposure to phenol, phthalate, and dioxin cancels the effects of sole exposure on mouse midbrain dopaminergic nuclei. *Toxicol. Lett.* 189(1), 40–47.
- Téllez-Rojo M.M., Cantoral A., Cantonwine D.E., Schnaas L., Peterson K., Hu H., Meeker J.D. (2013). Prenatal urinary phthalate metabolites levels and neurodevelopment in children at two and three years of age. *Sci. Total Environ.* 461–462, 386–390.
- Thiess A.M., Fleig I. (1978). Chromosomenuntersuchungen bei Mitarbeitern mit exposition gegenüber di(2-ethylhexyl)phthalat (DOP). *Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz* 28, 351–356.
- Tomita I., Nakamura Y., Yagi Y., Tutikawa K. (1982). Teratogenicity/fetotoxicity of DEHP in mice. *Environ. Health Perspect.* 45, 71–75.
- Tomonari Y., Kurata Y., David R.M., Gans G., Kawasuso T., Katoh M. (2006). Effect of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on genital organs from juvenile common marmosets: I. Morphological and biochemical investigation in 65-week toxicity study. *J. Toxicol. Environ. Health A.* 69(17), 1651–1672.
- Toxics Use Reduction Act: CERCLA Phthalate Ester Category – MA TURA Science Advisory Board Review, TURI Report 2017-001, December 2016 [http://www.turi.org/TURI_Publications/TURI_Reports/CERCLA_Phthalate_Ester_Category/Phthalate_Esters, data dostępu: 7.12.2021].
- Toyosawa K., Okimoto K., Kobayashi I., Kijima K., Kikawa E., Kohchi M., Koujitani T., Tanaka K., Matsuoka N. (2001). Di(2-ethylhexyl)phthalate induces hepatocellular adenoma in transgenic mice carrying a human prototype c-Ha-ras gene in a 26-week carcinogenicity study. *Toxicol. Pathol.* 29(4), 458–466.
- Tsutsui T., Watanabe E., Barrett J.C. (1993). Ability of peroxisome proliferators to induce cell transformation, chromosome aberrations and peroxisome proliferation in cultured Syrian hamster embryo cells. *Carcinogenesis* 14(4), 611–618.
- Tyl R.W., Price C.J., Marr M.C., Kimmel C.A. (1988). Developmental toxicity evaluation of dietary di(2-ethylhexyl) phthalate in Fischer 344 rats and CD-1 mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 10(3), 395–412.
- Upton K., Sathyanarayana S., De Roos A.J., Thompson M.L., Scholes D., Dills R., Holt V.L. (2013). Phthalates and risk of endometriosis. *Environ. Res.* 126, 91–97.
- IRIS (1988). U.S. Environmental Protection Agency – IRIS. Integrated Risk Information Systems (IRIS) A-Z List of Substances.
- Valvi D., Casas M., Romaguera D., Monfort N., Ventura R., Martinez D., Sunyer J., Vrijheid M. (2015). Prenatal phthalate exposure and childhood growth and blood pressure: evidence from the Spanish INMA-Sabadell birth cohort study. *Environ. Health Perspect.* 123(10), 1022–1029.
- Vélez M.P., Arbuckle T.E., Fraser W.D. (2015). Female exposure to phenols and phthalates and time to pregnancy: the Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals (MIREC) study. *Fertil. Steril.* 103(4), 1011–1020.e2.
- Vo T.T.B., Jung E.-M., Dang V.H., Jung K., Baek J., Choi K.-C., Jeung E.-B. (2009a). Differential effects of flutamide and di(2-ethylhexyl) phthalate on male reproductive organs in a rat model. *J. Reprod. Dev.* 55(4), 400–411.
- Vo T.T.B., Jung E.-M., Dang V.H., Yoo Y.-M., Choi K.-C., Yu F.H., Jeung E.-B. (2009b). Di-(2 ethylhexyl) phthalate and flutamide alter gene expression in the testis of immature male rats. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 7, 104.
- Voss C., Zerban H., Bannasch P., Berger M.R. (2005). Lifelong exposure to di-(2-ethylhexyl)-phthalate induces tumors in liver and testes of Sprague-Dawley rats. *Toxicology* 206(3), 359–371.
- Wang X., Wang L., Zhang J., Yin W., Hou J., Zhang Y., Hu C., Wang G., Zhang R., Tao Y., Yuan J. (2018). Dose-response relationships between urinary phthalate metabolites and serum thyroid hormones among waste plastic recycling workers in China. *Environ. Res.* 165, 63–70.
- Wang Y.X., Zeng Q., Sun Y., You L., Wang P., Li M., Yang P., Li J., Huang Z., Wang C., Li S., Dan Y., Li Y.F., Lu W.Q. (2016). Phthalate exposure in association with serum hormone levels, sperm DNA damage and spermatozoa apoptosis: a cross-sectional study in China. *Environ. Res.* 150, 557–565.
- Ward J.M., Peters J.M., Perella C.M., Gonzalez F.J. (1998). Receptor and nonreceptor-mediated organ-specific toxicity of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in peroxisome proliferator-activated receptor alpha-null mice. *Toxicol. Pathol.* 26(2), 240–246.
- Watkins D.J., Téllez-Rojo M.M., Ferguson K.K., Lee J.M., Solano-Gonzalez M., Blank-Goldenberg C., Peterson K.E., Meeker J.D. (2014). In utero and peripubertal exposure to phthalates and BPA in relation to female sexual maturation. *Environ. Res.* 134, 233–241.
- Wei Z., Song L., Wei J., Chen T., Chen J., Lin Y., Xia W., Xu B., Li X., Chen X., Li Y., Xu S. (2012). Maternal exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate alters kidney development through the renin-angiotensin system in offspring. *Toxicol. Lett.* 212(2), 212–221.

- Wenzel A.G., Bloom M.S., Butts C.D., Wineland R.J., Brock J.W., Cruze L., Unal E.R., Kucklick J.R., Somerville S.E., Newman R.B. (2018). Influence of race on prenatal phthalate exposure and anogenital measurements among boys and girls. *Environ. Int.* 110, 61–70.
- Wester R.C., Melendres J., Sedik L., Maibach H., Riviere J.E. (1998). Percutaneous absorption of salicylic acid, theophylline, 2,4-dimethylamine, diethyl hexyl phthalic acid, and p-aminobenzoic acid in the isolated perfused porcine skin flap compared to man in vivo. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 151(1), 159–165.
- Weuve J., Hauser R., Calafat A.M., Missmer S.A., Wise L.A. (2010). Association of exposure to phthalates with endometriosis and uterine leiomyomata: findings from NHANES, 1999–2004. *Environ. Health Perspect.* 118(6), 825–832.
- Whyatt R.M., Adibi J.J., Calafat A.M., Camann D.E., Rauh V., Bhat H.K., Perera F.P., Andrews H., Just A.C., Hoepner L., Tang D., Hauser R. (2009). Prenatal di(2-ethylhexyl)phthalate exposure and length of gestation among an inner-city cohort. *Pediatrics* 124(6), e1213–e1220.
- Whyatt R.M., Liu X., Rauh V.A., Calafat A.M., Just A.C., Hoepner L., Diaz D., Quinn J., Adibi J., Perera F.P., Factor-Litvak P. (2012). Maternal prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and child mental, psychomotor, and behavioral development at 3 years of age. *Environ. Health Perspect.* 120(2), 290–295.
- Williams D., Blanchfield B. (1974). Retention, excretion and metabolism of phthalic acid administered orally to the rat. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 12(1), 109–112.
- Wilson V.S., Lambricht C., Furr J., Ostby J., Wood C., Held G., Gray L.E. Jr. (2004). Phthalate ester-induced gubernacular lesions are associated with reduced *insl3* gene expression in the fetal rat testis. *Toxicol. Lett.* 146(3), 207–215.
- Wirth J.J., Rossano M.G., Potter R., Puscheck E., Daly D.C., Paneth N., Krawetz S.A., Protas B.M., Diamond M.P. (2008). A pilot study associating urinary concentrations of phthalate metabolites and semen quality. *Syst. Biol. Reprod. Med.* 54(3), 143–154.
- Wolff M.S., Engel S.M., Berkowitz G.S., Ye X., Silva M.J., Zhu C., Wetmur J., Calafat A.M. (2008). Prenatal phenol and phthalate exposures and birth outcomes. *Environ. Health Perspect.* 116(8), 1092–1097.
- Wolff M.S., Teitelbaum S.L., McGovern K., Windham G.C., Pinney S.M., Galvez M., Calafat A.M., Kushi L.H., Biro F.M. (Breast Cancer and Environment Research Program), (2014). Phthalate exposure and pubertal development in a longitudinal study of US girls. *Hum. Reprod.* 29(7), 1558–1566.
- Yaghjian L., Ghita G.L., Dumont-Driscoll M., Yost R.A., Chang S.-H. (2016). Maternal exposure to di-2-ethylhexylphthalate and adverse delivery outcomes: a systematic review. *Reprod. Toxicol.* 65, 76–86.
- Yagi Y., Nakamura Y., Tomita I., Tsuchikawa K., Shimoi N. (1980). Teratogenic potential of di- and mono-(2-ethylhexyl)phthalate in mice. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 4(2–3), 533–544.
- Yolton K., Xu Y., Strauss D., Altaye M., Calafat A.M., Khoury J. (2011). Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and infant neurobehavior. *Neurotoxicol. Teratol.* 33(5), 558–566.
- Zacharewski T.R., Meek M.D., Clemons J.H., Wu Z.F., Fielden M.R., Matthews J.B. (1998). Examination of the in vitro and in vivo estrogenic activities of eight commercial phthalate esters. *Toxicol. Sci.* 46(2), 282–293.
- Zhang X.F., Zhang L.J., Li L., Feng Y.N., Chen B., Ma J.M., Huynh E., Shi Q.H., De Felici M., Shen W. (2013). Diethylhexyl phthalate exposure impairs follicular development and affects oocyte maturation in the mouse. *Environ. Mol. Mutagen.* 54(5), 354–361.
- Zhang X.F., Zhang T., Han Z., Liu J.C., Liu Y.-P., Ma J.Y., Li L., Shen W. (2015). Transgenerational inheritance of ovarian development deficiency induced by maternal diethylhexyl phthalate exposure. *Reprod. Fertil. Dev.* 27(8), 1213–1221.
- Zhao Y., Chen L., Li L.X., Xie C.M., Li D., Shi H.I., Zhang Y.H. (2014). Gender-specific relationship between prenatal exposure to phthalates and intrauterine growth restriction. *Pediatr. Res.* 76(4), 401–408.

Adres do korespondencji/Contact details:

dr JOANNA STRAGIEROWICZ
 e-mail: joanna.stragierowicz@umed.lodz.pl
 Uniwersytet Medyczny w Łodzi
 Zakład Toksykologii
 90-151 Łódź, ul. J. Muszyńskiego 1
 POLAND

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA FTALAN BIS(2-ETYLOHEKSYLU)

dr n. med. Marcin Rybacki
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.
Badania pomocnicze: AST, ALT, GGTP.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie.
Badania pomocnicze: AST, ALT, GGTP.
Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 4 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 osoby przyjmowanej do pracy lub pracownika.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie.
Badania pomocnicze: AST, ALT, GGTP.

Narządy (układy) krytyczne

Narządem (układem) krytycznym podczas pracy w narażeniu na ftalan bis(2-etyloheksylu) jest wątroba; obserwowano upośledzenie jakości męskiego nasienia.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami do zatrudnienia w narażeniu na ftalan bis(2-etyloheksylu) są:

- choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji wątroby,
- ciąża.

U w a g a

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

Wskazane informowanie pracowników o potencjalnym działaniu upośledzającym płodność męską.