

2,2-Bis(4-hydroksyfenylo)propan – frakcja wdychalna

Dokumentacja proponowanych
dopuszczalnych wielkości narażenia
zawodowego^{1, 2, 3}

4,4' - Isopropylidenediphenol – inhalable fraction

Documentation of proposed values of occupational
exposure limits (OELs)

dr JAN GROMIEC
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

NDS	2 mg/m ³
NDSch	nie ustalono
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono
I	substancja o działaniu drażniącym
A	substancja o działaniu uczulającym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 23.06.2016 r.
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 06.04.2017 r.

Słowa kluczowe: 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan, bisfenol A, narażenie zawodowe, NDS, dokumentacja.

Keywords: bisphenol A, 4,4' - isopropylidenediphenol, occupational exposure, OEL, documentation.

¹ Wartość NDS 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu – frakcji wdychalnej została w dniu 6.04.2017 r. przyjęta na 85. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i następnie została przedłożona Ministrowi Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej (wniosek nr 101) w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

² Publikacja opracowana na podstawie wyników III etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2014-2016 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Narodowe Centrum Badań i Rozwoju.
Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

³ Metoda oznaczania 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu – frakcji wdychalnej w powietrzu na stanowiskach pracy została opublikowana w kwartalniku Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy w nr. 3(93)/2017.

Streszczenie

2,2-Bis(4-hydroksyfenylo)propan (bisfenol A) jest ciałem stałym, występującym w postaci białych płatków lub kryształków. Stosowany jest głównie do produkcji żywic epoksydowych. Szacuje się, że do tego celu wykorzystywane jest 95% wyprodukowanego związku. Bisfenol A znajduje ponadto zastosowanie w produkcji: tworzyw poliwęglanowych, nienasyconych żywic poliestrowych, polisulfonowych i akrylowych oraz środków zmniejszających palność. Tworzywa poliwęglanowe używane są do produkcji emulsji, do tzw. papieru termicznego, wykorzystywanego w drukarkach termicznych (do drukowania różnego rodzaju: paragonów, biletów, faksów czy nalepek).

Przy produkcji i stosowaniu 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu głównymi drogami narażenia zawodowego są układ oddechowy i skóra.

Liczba osób narażonych zawodowo na 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan nie jest znana, lecz ze względu na dość duże rozpowszechnienie żywic poliwęglanowych i epoksydowych narażenie może być liczone w tysiącach zatrudnionych. Ze względu na śladowe ilości pozostałości 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu w większości żywic, poziomy narażenia są zwykle minimalne.

W Polsce 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan stosuje się głównie jako: składnik kleju do elementów elektronicznych, stabilizator stosowany jako dodatek do PCV, dodatek do żywic epoksydowych czy składnik płynów hamulcowych. W 2010 r. tylko 4 osoby były zatrudnione na stanowiskach pracy, gdzie występowało narażenie na pyły 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu o stężeniach większych od obowiązującej wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS), (tj. 5 mg/m³), z czego 2 osoby pracowały w dziale „Uprawy rolne, chów i hodowla zwierząt, łowiectwo, włączając działalność usługową”, a 2 – w transporcie wodnym. W 2013 r. nie odnotowano osób pracujących w warunkach narażenia na bisfenol A przekraczających wartość NDS.

Dla szczurów i myszy wartości LD₅₀ przy podaniu drogą pokarmową a także – dla królika – drogą dermalną, wynoszą powyżej 2 000 mg/kg mc.

2,2-Bis(4-hydroksyfenylo)propan sklasyfikowano jako substancję mogącą działać szkodliwie na płodność (Repr. Kat. 1B, H360F) oraz powodującą poważne uszkodzenie oczu (H318) i podrażnienie dróg oddechowych (H355).

U pracowników mających podczas pracy kontakt z 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanem występowały podrażnienia: oczu, skóry i dróg oddechowych.

Na podstawie wyników doświadczeń przeprowadzonych na zwierzętach jednoznacznie wykazano, że 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan nie powodował podrażnień skóry, ale działał drażniąco na oczy. U szczurów narażanych inhalacyjnie na pył 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu obserwowano nieznaczne i odwracalne uszkodzenia nabłonka przewodu nosowego, co świadczy o podrażnieniu dróg oddechowych.

W naskórkowych testach płatkowych u ludzi 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan powodował stany zapalne skóry. Nie jest jednak jasne, czy przyczyną był bisfenol A,

czy pokrewne żywice epoksydowe. Brak jest wyników badań działania uczulającego na zwierzętach, przeprowadzonych zgodnie z aktualnie obowiązującymi standardami.

Toksyczność bisfenolu A była badana na kilku gatunkach zwierząt – na: myszach, szczurach i psach. U zwierząt podanie dożołądkowe 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu powodowało przede wszystkim: zahamowanie przyrostu masy ciała, zwiększenie masy wątroby, zaburzenia oddychania, odwodnienie, biegunki i padnięcie. Z badań toksyczności przewlekłej przy podaniu związku drogą pokarmową wynika, że narządami docelowymi działania są wątroba i nerki.

Brak jest danych dotyczących mutagennego działania bisfenolu A w testach przeprowadzonych w warunkach in vivo. Działania takiego nie obserwowano w kilku testach w warunkach in vitro z zastosowaniem komórek ssaków i bakterii. W badaniach tych wykazano, że 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan nie indukował mutacji genowych, nie powodował też zmian genów w drożdżach. Ujemne wyniki uzyskano także w testach oceniających aberracje chromosomowe i w testach wymiany chromatyd siostrzanych przeprowadzonych na komórkach ssaków.

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji na temat rakotwórczego działania bisfenolu A na ludzi. Na podstawie danych z doświadczenia przeprowadzonego na myszach i szczurach obu płci wykazano, że narażenie trwające 103 tygodnie nie spowodowało żadnych zmian świadczących o działaniu rakotwórczym związku.

Na podstawie wyników niektórych badań wykazano negatywny wpływ 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu na rozrodczość. Jest to związane z mechanizmem jego działania, albowiem na podstawie wyników badań przeprowadzonych w warunkach in vitro stwierdzono, że bisfenol A łączy się z receptorami estrogenowymi. Jednak dane dotyczące działania embriotoksycznego związku i jego wpływu na rozrodczość nie są jednoznaczne. Wątpliwości i sprzeczności w doniesieniach na temat wpływu 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu na rozrodczość i rozwój, a także niespójność danych uzyskanych w doświadczeniach na gryzoniach, zostały dokładnie omówione w przeglądzie Europejskiego Urzędu ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA) z 2015 r. W badaniach przeprowadzonych zgodnie ze standardami FDA/NTPCR 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan wpływał na rozrodczość jedynie przy bardzo dużych dawkach, wywołujących również innego rodzaju efekty toksyczne. Na podstawie wyników obszernych badań przeprowadzonych z zastosowaniem szerokiego zakresu dawek nie potwierdzono wpływu 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu na rozrodczość i rozwój przy zastosowaniu związku w małych dawkach, poniżej 5 mg/kg mc. Na podstawie wyników badań epidemiologicznych przeprowadzonych w Chinach wykazano, że u pracowników narażonych zawodowo na bisfenol A występowało pogorszenie jakości nasienia. Nie można jednakże wykluczyć ewentualnego wpływu czynników współwystępujących w środowisku pracy.

2,2-Bis(4-hydroksyfenylo)propan w organizmie zwierząt jest sprzęgany i w postaci glukuronidu wydalany z moczem. Główną drogą wydalania jest kał, z którym (bez względu na drogę podania) w postaci niezmienionej usuwane jest 50 ÷ 80% podanej dawki. U ludzi 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan jest sprzęgany z kwasem glukuronowym i siarkowym a następnie wydalany z moczem.

Zarówno w Polsce, jak i w większości innych państw, dla 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu obowiązuje wartość NDS w powietrzu na stanowiskach pracy na poziomie 5 mg/m³ oraz najwyższa dopuszczalna wartość chwilowa (NDSCh) – 10 mg/m³.

W Naukowym Komitecie ds. Dopuszczalnych Wartości Narażenia Zawodowego na Czynniki Chemiczne (SCOEL) zaproponowano ustanowienie wartości wskaźnikowego dopuszczalnego poziomu bisfenolu A w powietrzu środowiska pracy (OEL) na poziomie 2 mg/m³, wychodząc z wartości NOAEC dla działania drażniącego,

ustalonego w doświadczeniu inhalacyjnym na szczurach. W SCOEL uznano, że brak jest toksykologicznych podstaw do ustalenia stężenia chwilowego (STEL) oraz oznakowania „skin”.

Jako podstawę wyprowadzenia wartości NDS dla 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu przyjęto jego działanie toksyczne na nabłonek górnych dróg oddechowych zwierząt doświadczalnych w doświadczeniu inhalacyjnym. Zaproponowano dla frakcji wdychalnej bisfenolu A wartość NDS na poziomie 2 mg/m³. Wartość ta powinna chronić również przed toksycznym działaniem 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu na wątrobę i nerki. Brak jest podstaw merytorycznych do ustalenia wartości chwilowej NDSCh oraz wartości dopuszczalnej w materiale biologicznym (DSB).

Normatyw oznakowano literą „I” – substancja o działaniu drażniącym oraz literą „A” – substancja o działaniu uczulającym.

Summary

4,4'- Isopropylidenediphenol (bisphenol A) is a white solid present in the form of crystals or flakes. It is used mostly in the production of epoxy resins (appr. 95% of its consumption). It is also used in the polycarbonate plastics, unsaturated polyester, polysulphonte and polyacrylate resins as well as flame retardants. Polycarbonate plastics are used to make products such as emulsions for thermal printers employed for printing tickets, labels, receipts, faxes etc.

The routes of occupational exposure during production and application of bisphenol A are the respiratory system and the skin.

The exact number of occupationally exposed to 4,4'-isopropylidenediphenol is not known but taking into account the wide use of polycarbonate and polyester resins it can be counted in thousands. Because of only trace amounts of bisphenol A in most of the resins, the levels of exposure are usually minimal.

In Poland 4,4'- isopropylidenediphenol is used mainly as a component of glues for electronic parts, PVC stabilizer, addition components of epoxy resins and brake fluids. In 2010 only 4 persons were reported as occupationally exposed to bisphenol A dust in concentrations exceeding Polish OEL (5 mg/ m³) – 2 in the crop and animal production, hunting and related service activities sector and 2 in the water transport sector. In 2013 no workers exposed above OEL value were reported.

Oral LD₅₀ values beyond 2 000 mg/kg bw were found in the rat and mouse, and dermal LD₅₀ values above 2 000 mg/kg are evident in the rabbit.

4,4'- Isopropylidenediphenol has been classified as Repr. 1B, H360F (may damage fertility or the fetus) and substance that causes serious eye damage (H318) and may cause respiratory system irritation (H355).

In workers having occupational contact with 4,4'-isopropylidenediphenol irritation of eyes, skin and

respiratory system was observed. In animal experiments it was clearly shown that bisphenol A did not cause skin irritation, however, it was shown that the compound is an eye irritant. Slight and transient nasal tract epithelial damage was observed in rats exposed to bisphenol A dust which suggests that it appears to have a limited respiratory irritation potential.

There are several reports of patients with dermatitis responding to BPA in patch tests, however, it is unclear whether bisphenol A or related epoxy resins were the underlying cause of the hypersensitive state. No reliable sensitisation animal data from experiments meeting the required standards are available.

Toxicity of bisphenol A has been tested on mice, rats and dogs. The compound administered orally caused mainly a decrease in body weight gain; minor changes in organ weight, mostly in liver; respiratory disorders, diarrhea and death. From chronic experiments the liver and kidney seem to be the target organs.

There are no in vivo data on mutagenic activity of bisphenol A. It also does not appear to produce either gene mutations or structural chromosome aberrations in bacteria, fungi or mammalian cells in vitro. The compound did not induce gene mutations in yeasts; sister chromatid exchange tests carried out on mammalian cells also gave negative effects.

No information on human cancerogenicity of 4,4'-isopropylidenediphenol has been found in the literature and databases available. In a 103-week test on rats and mice of both sexes no convincing evidence indicating carcinogenic action of bisphenol A was found.

Some studies indicate negative action of 4,4'-isopropylidenediphenol on reproduction which is a result of a mechanism of its action – in in vivo test the compound was found to bind to the nuclear estrogen receptors. However, data on the embryotoxic activity of bisphenol A and its effects on reproduction are not

conclusive. Contradictory findings between the studies have been reported in several studies in rodents which was thoroughly discussed in the EFSA Report of 2015. In studies carried out in accordance with the FDA/NTCR standards 4,4'-isopropylidenediphenol effects on reproduction have been seen only at high doses showing also other toxic effects. Comprehensive tests with a wide range of doses did not confirm effects of 4,4'-isopropylidenediphenol on reproduction and development at low doses below 5 mg/kg bw. In Chinese epidemiological studies, impaired sperm quality in workers occupationally exposed to bisphenol A has been found, however, the effect of other concurrent exposures cannot be excluded.

4,4'-Isopropylidenediphenol in all species studied is conjugated with glucuronic acid and excreted as glucuronid with urine. The major route of excretion is via faeces; regardless of the route of entry 50-80% of the administered dose is eliminated with faeces in the unchanged form. In humans the compound is excreted as glucuronide or sulphate conjugates in urine.

In Poland as well as in most other countries 5 mg/m³ as OEL and 10 mg/m³ as STEL have been established for 4,4'-isopropylidenediphenol.

Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) has proposed to establish an Indicative Occupational Exposure Limit (IOEL) in workplace air at the level of 2 mg/m³ taking the inhalation NOAEC of 10 mg/m³ from the rat study as a starting point for recommending an OEL. The critical effect in this study was respiratory tract irritation. According to SCOEL there is no toxicological basis for recommending an additional specific short-term exposure limit (STEL). Assignment of "skin" notation was also not recommended.

The proposed OEL value for 4,4'-isopropylidenediphenol (inhalable fraction) has been derived from its irritating action on nasal tract epithelium in an inhalation study on experimental animals. The proposed OEL value is 2 mg/m³. This value should also protect workers against toxic effects on liver and kidney.

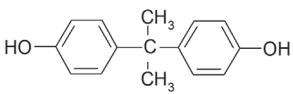
There are no grounds for establishing a short-term exposure limit (STEL) nor for recommending a biological limit value (BLV).

It is also proposed to introduce the following assignments: "I" – irritating substance and "A" – sensitizing substance.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu (HSDB 2016; Merck Index 2013; RTECS 2016):

- wzór sumaryczny C₁₅H₁₆O₂
- wzór strukturalny 
- nazwa chemiczna 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan
- nazwa w rejestrze CAS 4,4'-isopropylidenediphenol
- numer CAS 80-05-7
- numer RTECS SL6300000
- numer EC 201-245-8
- synonimy i nazwy handlowe: 2,2-(4,4'-dihydroxydiphenyl)propane, 2,2-bis(4-hydroxyphenyl)propane, 2,2-bis-(hydroxyphenyl)propane, 2,2-bis-4'-hydroksyfenylpropan, 2,2-di(4-hydroxyphenyl)propane,

2,2-di(4-phenylol)propane, 4,4'-bisphenol A, 4,4'-dihydroxy-2,2-diphenylpropane, 4,4'-dihydroxydiphenyl-2,2-propane, 4,4'-dihydroxydiphenyl-dimethylmethane, 4,4'-dihydroxydiphenylpropane, 4,4'-isopropylidenediphenol, 4,4'-isopropylidenediphenol dust, 4,4'-isopropylidenebisphenol, bis(4-hydroxyphenyl)dimethylmethane, bis(4-hydroxyphenyl)propane, bisferol A, bisphenol, bisphenol A, bisphe-nol A, DIAN, dimethyl bis(p-hydroxyphenyl) methane, dimethylme-thylene-p,p'-diphenol, diphenylolpropane, NCI-C50635, 4,4'-dime-thylmethylenedi-propane, 2,2-bis(p-hydroxyphe-nyl)-, ucar bisphenol A,

- beta-di-p-hydroksyphenylpropane, p,p'-dihydroxydiphenyldimethylmethane, p,p'-dihydroxydiphenylpropane, p,p'-isopropylidenebisphenol, p,p'-isopropylidenediphenol.
- granice wybuchowości dolna granica 0,012 g/l przy $O_2 > 5\%$
- gęstość właściwa około 1,1 ÷ 1,2 g/l w temp. 25 °C
- pH w roztworze wodnym 4,0 ÷ 6,0
- prężność par $5,3 \cdot 10^{-9}$ kPa w temp. 25 °C
- rozpuszczalność: słabo rozpuszczalny w wodzie (300 mg/l), słabo rozpuszczalny w CCl_4 , dobrze rozpuszczalny w alkoholu i eterze

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu (HSDB 2016; RTECS 2016; SCOEL 2014):

- postać i wygląd ciało stałe występujące w postaci białych płatków lub kryształków
- zapach delikatny, zbliżony do fenolu
- masa cząsteczkowa 228,31
- temperatura topnienia 155 ÷ 157 °C (w zależności od procesu otrzymywania)
- temperatura wrzenia 360 °C (101,3 kPa; możliwy rozkład)
- temperatura zapłonu około 207 °C
- temperatura samozapłonu około 532 °C
- współczynnik podziału n-oktanol-woda $\log P_{ow}$ około 3,3 ÷ 3,5
- stała dysocjacji pKa 9,0 ÷ 10,2
- stabilność nie jest silnym utleniaczem.

2,2-Bis(4-hydroksyfenylo)propan ma klasyfikację zharmonizowaną w UE zgodną z tabelą 3.1 załącznika VI do tzw. rozporządzenia CLP (Rozporządzenie... 2008).

Tabela 1

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie bisfenolu A (2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu) na podstawie tzw. rozporządzenia CLP (Rozporządzenie... 2008) oraz zmian z rozporządzenia Komisji (EU), (Rozporządzenie... 2016)

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer EC	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”
				klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram i kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	
604-030-00-0	bisfenol A; 4,4'-isopropylidenediphenol	201-245-8	80-05-7	Repr. 1B STOT SE 3 Eye dam. 1 Skin sens.1	H360F H335 H318 H317	GHS08 GHS05 GHS07 Dgr	H360F H335 H318 H317	-

Objaśnienia:

Skin sens. 1 – działanie uczulające na skórę, kategoria zagrożenia 1.

H317 – może powodować reakcję alergiczną skóry.

Eye dam. 1 – poważne uszkodzenie oczu, kategoria zagrożenia 1.

H318 – powoduje poważne uszkodzenie oczu.

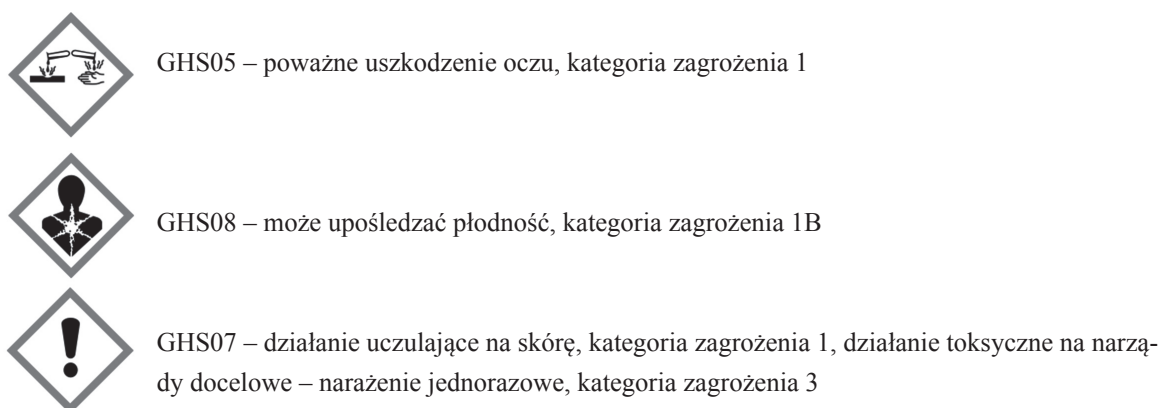
STOT SE 3 – działanie toksyczne na narządy docelowe – narażenie jednorazowe, kategoria zagrożenia 3.

H335 – może powodować podrażnienie dróg oddechowych.

Repr. 1B – substancje, co do których istnieje domniemanie, że działają szkodliwie na rozrodczość u ludzi.

H360F – może działać szkodliwie na płodność.

Hasło ostrzegawcze: Dgr. – niebezpieczeństwo.



Rys. 1. Piktogramy określone w tzw. rozporządzeniu CLP (Rozporządzenie... 2008) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

Zgodnie z rozporządzeniem Komisji (UE), (Rozporządzenie... 2016) dostosowującym do postępu naukowo-technicznego rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, tzw. rozporządzenie CLP (Rozporządzenie... 2008), od 1 marca 2018 r. 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan ze względu na działanie szkodliwe na rozrodczość podlega klasyfikacji do kategorii 1B (Repr. 1B – substancje, co do których istnieje domniemanie, że działają szkodliwie na rozrodczość u ludzi) z przypisanym zwrotem wskazującym rodzaj zagrożenia H360F – może działać szkodliwie na płodność. Klasyfikacja substancji w kategorii 1B jest w dużej mierze oparta na danych z badań przeprowadzonych na zwierzętach.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Bisfenol A jest otrzymywany w reakcji fenolu z acetonem w wyniku katalizowanej kwasowo lub zasadowo reakcji kondensacji. Jego głównym zastosowaniem jest produkcja żywic epoksydowych. Szacuje się, że do tego celu wykorzystywane jest 95% wytworzonego 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu. Jego inne zastosowania obejmują produkcję: tworzyw poliwęglanowych, nienasyconych żywic poliestrowych, polisulfonowych i akrylowych oraz środków zmniejszających palność („niepalniaczy”), (EU RAR 2008). Tworzywa poliwęglanowe są stosowane do produkcji emulsji do tzw. papieru termicznego, wykorzystywanego w drukarkach termicznych (do drukowania różnego rodzaju: paragonów, biletów, faksów czy nalepek), (NTP 2008;

EU RAR 2008). Substancja jest wprowadzana do Europejskiego Obszaru Ekonomicznego w ilości 1 ÷ 10 mln ton/rok (ECHA 2016). W Unii Europejskiej 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan jest produkowany przez cztery koncerny w sześciu lokalizacjach – w Niemczech, Holandii, Belgii i Hiszpanii. Łączna ilość wyprodukowanego bisfenolu A w roku 2008 wyniosła 1,438 mln ton. Globalne zużycie 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu w latach 2003-2006 rosło w tempie 10% rocznie, ale w ostatnich latach wielkość produkcji utrzymuje się na względnie stabilnym poziomie (Chemical Weekly 2009).

Całkowita liczba osób narażonych zawodowo na 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan nie jest znana, lecz ze względu na dość duże rozpowszechnienie żywic poliwęglanowych i epoksydowych narażenie może dotyczyć tysięcy zatrudnionych. Ze względu na śladowe ilości pozostałości 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu w większości żywic, poziomy narażenia są zwykle minimalne.

Najwyższe stężenia 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu mogą występować przy jego produkcji. Sam proces jest całkowicie zhermetyzowany, z wyjątkiem operacji konfekcjonowania produktu (napelniania worków) i pobierania próbek technologicznych (ta czynność trwa około 3 min i jest wykonywana 1 ÷ 2 razy na zmianę). W jednym z zakładów pod koniec lat 90. średnie ważone stężenia frakcji wdychalnej 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu przy ładowaniu dużych worków wynosiły 0,02 ÷ 0,93 mg/m³, a pracownicy obsługujący procesy technologiczne narażeni byli na stężenia 0,02 ÷ 2,15 mg/m³ (średnio 0,95 mg/m³), (EU RAR 2003).

Przy produkcji polimerów poliwęglanowych (jest to proces zamknięty, pobieranie próbek również) otrzymywany polimer zawiera maksymalnie

do 100 ppm (mg/kg) 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu, a jego średnie ważone stężenia w powietrzu wynoszą poniżej 0,001 mg/m³. Również produkcja żywic epoksydowych jest procesem zamkniętym. 2,2-Bis(4-hydroksyfenylo)propan jest związany z matrycą, a zawartość nieprzereagowanego związku nie przekracza 300 ppm. Narażenie jest krótkotrwałe (operacja trwa 15 ÷ 30 min) i dotyczy ładowania 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu do reaktora z worków o masie 25 kg. Dostępne wyniki pomiarów w zakładach zlokalizowanych w Europie dotyczą wyłącznie pyłu całkowitego, natomiast przy produkcji żywic epoksydowych w USA średnie stężenia (ze średnich ważonych) bisfenolu A wahały się w zakresie 0,18 ÷ 3,97 mg/m³ (EU RAR 2003; NTP 2008).

Podczas malowania natryskowego farbami proszkowymi, zawierającymi do 40% żywic epoksydowych, średnie ważone stężenia 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu wynosiły 0,173 ÷ 1,063 mg/m³ (frakcja wdychalna) i 0,008 ÷ 0,131 mg/m³ (frakcja respirabilna), (NIOSH 1979).

Uważa się, że stężenia 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu, jakie mogą występować w powietrzu przy produkcji papieru termalnego, oraz tetrabromowanych związków zmniejszających palność są niewielkie i nieistotne.

W Polsce 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan stosuje się m.in. jako:

- składnik kleju do elementów elektronicznych, np. kleju Permapoks
- stabilizator stosowany jako dodatek do PCV (np. preparat Interstab LFR 6775, Naftomiks TG RX 51-21), dodatek do żywic epoksydowych (np. preparat Metalset S1 Hardener)
- składnik płynów hamulcowych (Organika typ DOT-4).

Na podstawie bazy danych Głównego Inspektoratu Sanitarnego na stanowiskach pracy, gdzie

występowało narażenie na pyły 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu o stężeniach powyżej obowiązującej wartości NDS (najwyższego dopuszczalnego stężenia), w 2010 r. zatrudnione były 4 osoby: 2 w dziale „Uprawy rolne, chów i hodowla zwierząt, łowiectwo, włączając działalność usługową”, a 2 w transporcie wodnym.

W 2013 roku nie zgłoszono występowania osób zatrudnionych na stanowiskach pracy, gdzie występowały pyły 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu w stężeniach wyższych od wartości NDS.

Należy również wspomnieć o dużej liczbie osób narażonych niezawodowo na niskie stężenia bisfenolu A w populacji ogólnej. Jest to związane z powszechnością występowania 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu, który jest używany do syntezy tworzyw sztucznych służących do produkcji materiałów mających bezpośredni kontakt z żywnością, włączając opakowania z tworzyw sztucznych oraz sprzęt kuchenny, a także stanowi składnik lakierów do pokrywania wewnętrznych powierzchni puszek metalowych przeznaczonych do żywności i napojów. Bisfenol A jest stosowany w produkcji poliwęglanów (PC) i żywic epoksydowych, wykorzystywanych także w produkcji wyrobów przeznaczonych do kontaktu z żywnością. Innymi źródłami narażenia na związek są: kurz, materiały stomatologiczne, sprzęt medyczny, papier termiczny, a także zabawki i artykuły przeznaczone dla niemowląt i dzieci (Konieczna i in. 2015). Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA) znacząco zmniejszył ostatnio poziom tolerowanego dziennego pobrania (TDI, ang. *Tolerable Daily Intake*) bisfenolu A – do 4 µg/kg mc./dzień (EFSA 2015). Ewolucję podejścia do 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu w EFSA oraz historię i uzasadnienia wartości TDI omówiono w publikacji *Ćwiek-Ludwickiej* (2015).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Działanie ostre

W literaturze są dostępne jedynie ograniczone i w większości niepotwierdzone informacje z przemysłu, z których wynika, że u pracowników zatrudnionych w warunkach narażenia na 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan występowały objawy podrażnienia: oczu, skóry i dróg oddechowych (Dow Chemical... 1957; Du Pont 1962). Trudno jednakże określić, czy

opisywane reakcje skórne kwalifikowały się do działania drażniącego, czy uczulającego.

Jedyną informacją o działaniu toksycznym 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu po krótkim okresie narażenia dotyczy narażenia ludzi drogą inhalacyjną. Osoby pracujące w warunkach narażenia na 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan w zakresie stężeń 20 ÷ 800 mg/m³ (średnio 240 mg/m³) przez 1 ÷ 2 h uskarżały się na: gorzki smak w ustach, ból głowy

i nudności (CHEMINFO 2002). Narażenie na pył 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu może być przyczyną podrażnienia górnych dróg oddechowych i kaszlu.

Obserwacje kliniczne

Informacje o działaniu uczulającym bisfenolu A na ludzi pochodzą z doniesień dotyczących pacjentów z zapaleniem skóry, wywołanym w wyniku naskórnym testów płatkowych (EU RAR 2003). Nie jest jednak pewne, czy przyczyną stanu zapalnego był 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan, czy pochodne żywice epoksydowe (SCOEL 2014). *Angelini* i in. (1996) badali działanie uczulające różnych związków chemicznych, w tym również bisfenolu A. W grupie 10 osób poddanych naskórnemu testowi płatkowemu wyniki działania uczulającego 2,2-bis-(4-hydroksyfenylo)propanu były ujemne.

Działanie przewlekłe

Długotrwałe (brak dokładnych informacji o czasie i wielkości narażenia) narażenie na 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan może wywoływać zmiany skórne: zaczerwienienie, obrzęk, wysypki i fotodermatozy (CHEMINFO 2002; *Maguire* 1988). Istnieją niepotwierdzone informacje o przypadkach zapalenia skóry u pracowników mających do czynienia z 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanem, chociaż ze względu na niepewną wiarygodność tych danych nie można na ich podstawie wyciągnąć wiążących wniosków.

Freeman i *Warin* (1984) oraz *Estlander* i in. (1999) donoszą o dermatozach u 2 osób zawodowo narażonych na półsyntetyczne woski i różnego rodzaju żywice. Jednym ze składników tych preparatów był 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan. Badania przeprowadzono, stosując test naskórny. *Jolanki* i in. (1995) opisali dermatozy na rękach u technika

dentystycznego, który pracował z żywicami zawierającymi 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan.

Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry rąk zaobserwowano u osób stosujących rękawice z polichlorku winylu o dużej gęstości (HDV). W testach naskórnym wykazano dodatnią reakcję zarówno na nowe, jak i używane rękawice, a także na bisfenol A. W analizie GC-MS wykazano obecność 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu w materiale rękawic. Zamiana rękawic na wykonane z kauczuku akrylonitrylo-butadienowego spowodowała ustąpienie objawów zapalenia skóry (*Matthieu* i in. 2003).

Badania epidemiologiczne

W szeregu badań przekrojowych badano związek pomiędzy poziomem 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu w moczu a: otyłością, zapadalnością na cukrzycę i choroby układu sercowo-naczyniowego (*Carwile, Michels* 2011; *Eng* i in. 2013; *Melzer* i in. 2012a; 2012b; *Shankar, Teppala* 2011; *Shankar, Teppala*, 2012; *Shankar* i in. 2012a; 2012b; *Trasande* i in. 2012; *Wang* i in. 2012b). Przegląd i omówienie tych prac można znaleźć w raporcie Europejskiego Urzędu ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA 2015). Ze względu na przekrojowy charakter tych badań i możliwe zakłócenia spowodowane dietą (która jest również głównym źródłem bisfenolu A) lub jednoczesnym narażeniem na inne czynniki na podstawie wyników tych badań nie można sformułować żadnych wniosków dotyczących bisfenolu A.

W Naukowym Komitecie ds. Dopuszczalnych Wartości Narażenia Zawodowego na Czynniki Chemiczne (SCOEL) podkreślono nieadekwatność wykorzystywania tego typu przekrojowych zbiorów danych do wnioskowania o związkach przyczynowych pomiędzy substancjami chemicznymi, takimi jak bisfenol A, których czas występowania w środowisku jest stosunkowo krótki, a złożonymi, przewlekłymi chorobami (SCOEL 2014).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i krótkoterminowa

Wartości median dawek letalnych bisfenolu A dla zwierząt doświadczalnych przedstawiono w tabeli 2. Wartości LD₅₀ dla szczurów i myszy po podaniu związku drogą pokarmową oraz dla królika drogą dermalną wynoszą ponad 2 000 mg/kg mc.

Wyniki badań toksyczności ostrej i krótkoterminowej zebrano w tabeli 3. Inhalacyjne narażenie szczurów na pył bisfenolu A o stężeniu 170 mg/m³ (najwyższe, jakie się udało osiągnąć) przez 6 h nie spowodowało padnięcia zwierząt, obserwowano jedynie niewielkie i odwracalne uszkodzenia nabłonka nosa (*Nitschke* i in. 1985b). Dane te mogą świadczyć

o tym, że 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan ma małą toksyczność ostrą.

W celu oceny siły działania drażniącego 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu samce myszy szczepu B6C3F1 i szczurów szczepu Fischer-344 były narażane (głowa i nos) na aerozol związku o stężeniu $39 \div 820 \text{ mg/m}^3$ przez 15 min (MMAD $0,72 \div 1,13 \mu\text{m}$), (Steinhagen i in. 1987). Wartości RD_{50} , wyznaczone z krzywych zależności dawka-efekt, wynosiły dla: szczurów – 684 mg/m^3 , myszy – 959 mg/m^3 . Po narażeniu na związek o stężeniach 152 mg/m^3

i większych u zwierząt (szczególnie u szczurów) obserwowano zmiany parametrów oddechowych, co uznano za objawy działania drażniącego na płuca. Nie jest wyjaśnione, w jaki sposób udało się uzyskać tak wysokie stężenia aerozolu 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu. Niektórzy badacze twierdzą, że maksymalne stężenie aerozolu, jakie udaje się uzyskać, wynosi $150 \div 170 \text{ mg/m}^3$, a zatem wiarygodność uzyskanych wyników budzi poważne wątpliwości (Nitschke i in. 1985b).

Tabela 2.
Wartości stężeń i dawek letalnych bisfenolu A dla zwierząt doświadczalnych

Gatunek	Droga podania	LD_{50} , mg/kg mc.	Piśmiennictwo
Szczury, samce	pokarmowa	4 100	HSDB 2016
Szczury, samice	pokarmowa	3 300	HSDB 2016
Szczury	pokarmowa	3 250	HSDB 2016
Myszy, samce	pokarmowa	5 280	HSDB 2016
Myszy, samice	pokarmowa	4 100	HSDB 2016
Myszy	pokarmowa	2 500	HSDB 2016
Myszy	dootrzewnowa	150	HSDB 2016
Królik	pokarmowa	2 230	HSDB 2016
Królik	dootrzewnowa	150	HSDB 2016
Królik	naskórna	3 000	HSDB 2016

Skutki powtarzanego inhalacyjnego narażenia na 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan były badane na szczurach. Zwierzęta (po 20 każdej płci w grupie) były narażane na związek w postaci aerozolu o stężeniach: 10; 50 lub 150 mg/m^3 , 6 h/dzień przez 5 dni w tygodniu. Stężenie aerozolu 150 mg/m^3 (średnica aerodynamiczna odpowiadająca medianie rozkładu masowego (MMAD, ang. *mass median aerodynamic diameter*) wynosiła $2 \div 6 \mu\text{m}$) było zbliżone do maksymalnego, jakie udało się osiągnąć. Narażenie trwało 9 dni i 13 tygodni. Skutki działania 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu były podobne jak po narażeniu jednorazowym. Po narażeniu na związek o stężeniach $50 \div 150 \text{ mg/m}^3$ występowały odwracalne zmiany (hiperplazja nabłonka o różnym stopniu nasilenia) w górnych drogach oddechowych.

Po 14-dniowym narażeniu zwierząt na 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan dodany do paszy przyjęto wartości NOAEL: dla szczurów – $100 \text{ mg/kg mc./dzień}$, dla psów – $300 \text{ mg/kg mc./dzień}$, a dla myszy – $1 750 \text{ mg/kg mc./dzień}$. Podstawą były takie parametry, jak masa ciała i objawy kliniczne. Zwiększona śmiertelność u myszy występowała po narażeniu na bisfenol A w dawkach związku wynoszących około $8 750 \text{ mg/kg mc./dzień}$. Zwiększonej śmiertelności

nie obserwowano u szczurów narażanych na związek nawet w największej dawce – $600 \text{ mg/kg mc./dzień}$ – i u psów w dawkach do $300 \text{ mg/kg mc./dzień}$ (GDCh 1997).

U 10 szczurów otrzymujących 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan w dawce $1 000 \text{ mg/kg mc./dzień}$ przez 12 dni wystąpiły: zmniejszenie masy ciała, zaburzenia oddechu, biegunki, zmniejszenie liczby erytrocytów i stężenia hemoglobiny oraz przekrwienie wszystkich narządów wewnętrznych. Dawka ta spowodowała również padnięcie 2 szczurów (EU RAR 2003), (tab. 3.).

W 2-tygodniowym badaniu NTP szczurom szczepu F344 podawano paszę, zawierającą: 0; 500; 1 000; 2 500; 5 000 lub 10 000 ppm bisfenolu A. Dzielne pobranie związku oszacowano u obu płci na: 0; 50; 100; 250; 500 lub $1 000 \text{ mg/kg mc.}$ Żadne ze zwierząt nie padło. W porównaniu z grupą kontrolną średni przyrost masy ciała był zmniejszony o ponad 60% u samców otrzymujących związek w dawkach 250 mg/kg mc. i większych oraz o ponad 40% u samic otrzymujących dwie największe dawki (500 i $1 000 \text{ mg/kg mc.}$). W doświadczeniu tym nie badano żadnych innych parametrów (EU RAR 2003), (tab. 3.).

Tabela 3.
Skutki działania toksycznego bisfenolu A u zwierząt w wyniku narażenia krótkoterminowego

Gatunek	Czas narażenia	Stężenie/ dawka związku	Objawy działania	Piśmiennictwo
narażenie inhalacyjne				
Szczur	9 dni, 5 dni/tydz., 6 h/dzień	10 mg/m ³ 50 ÷ 150 mg/m ³	brak zmian (NOAEL) odwracalne zmiany w błonach śluzowych górnych dróg oddechowych	<i>Nitschke</i> i in. 1985a
narażenie drogą pokarmową				
Szczur	12 dni	1 000 mg/kg mc.	zmniejszenie masy ciała	EU RAR_2003
Szczur	14 dni	250 mg/kg mc.	zmniejszenie masy ciała, zaburzenia oddychania, przekrwienie wszystkich narządów wewnętrznych, biegunka, zmniejszona liczba erytrocytów, niskie stężenie hemoglobiny, obrzęk i zaczerwienienie skóry, padnięcie 2/10 zwierząt	EU RAR 2003
Mysz, samice	10 dni	120 mg/kg mc. 250 mg/kg mc. 500 mg/kg mc. 1 000 mg/kg mc. 1 500 mg/kg mc. 2 000 mg/kg mc.	szorstka sierść, letarg, nastroszenie sierści ataksja i duszności	EU RAR 2003
Mysz, samice i samce	14 dni	1 500 mg/kg mc. 1 500 mg/kg mc. (samce) 1 625 mg/kg mc. (samice)	spadek masy ciała, odwodnienie, biegunki, trudności w oddychaniu, drgawki, letarg	EU RAR 2003
Pies	14 dni	3 200 mg/kg mc. (samce) 3 250 mg/kg mc. (samice) 50 ÷ 300 mg/kg mc. (2 000 ÷ 12 000 ppm), (z paszą)	padnięcie 6/8 zwierząt brak zmian	EU RAR 2003

W 10-dniowym, przeprowadzonym na samicach myszy szczepu CD-1 (8 zwierząt w grupie), eksperymencie NTP podawano sondą 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan w oleju kukurydzianym w dawkach: 0; 120; 250; 500; 1 000; 1 500 lub 2 000 mg/kg mc. Zwierzęta zabijano 2 dni po podaniu ostatniej dawki. 6 myszy padło po narażeniu na związek w dawce 1 500 mg/kg mc., a 7 po dawce 2 000 mg/kg mc. Najczęstszym objawem toksyczności po narażeniu na bisfenol A w dawce 120 lub 250 mg/kg mc. była szorstka sierść. U zwierząt otrzymujących związek w dawce 1 000 mg/kg mc. wystąpił letarg i nastroszenie sierści, a po dwóch największych dawkach (1 500 i 2 000 mg/kg mc.) – ataksja i duszności. Nie stwierdzono istotnych zmian w przyroście masy ciała

i względnej masy wątroby w porównaniu z grupą kontrolną. Badania histopatologiczne nie były przeprowadzone, co ogranicza wartość tych wyników (EU RAR 2003), (tab. 3.).

W 2-tygodniowym badaniu NTP myszom szczepu CD-1 (8 myszy obu płci dla każdej dawki) podawano 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan w paszy. Oszacowane dawki dzienne wynosiły 0; 372; 744; 1 500 lub 3 000 mg/kg mc. dla samców oraz 0; 403; 806; 1 625 lub 3 250 mg/kg mc. dla samic. 6 spośród 8 myszy (zarówno samic, jak i samców) otrzymujących największą dawkę padło w trakcie doświadczenia. Stwierdzono statystycznie znamienne (w porównaniu z grupą kontrolną) zmniejszenie masy ciała u samców (> 11%; po narażeniu na dwie największe

sze dawki) i o 31% u dwóch samic, które przeżyły. Po narażeniu na dwie najwyższe dawki u samic i samców obserwowano: trudności w oddychaniu, odwodnienie, biegunkę, drgawki, letarg. Nie przeprowadzono badań histopatologicznych (EU RAR 2003), (tab. 3.).

Psom (obu płci) podawano 2,2-bis(4-hydroksyfenilo)propan w paszy w dziennych dawkach: 50; 100; 200 lub 300 mg/kg mc. przez 14 dni. Stwierdzono brak zmian w: masie ciała, zachowaniu i wyglądzie zwierząt. Obserwowano jedynie nieznaczne ogniskowe zmiany błony śluzowej przewodu pokarmowego (przekrwienia). Zmiany te wystąpiły również (sporadycznie) w grupie kontrolnej (EU RAR 2003; General Electric 1976) (tab. 3.).

W dostępnej literaturze brakuje (przeprowadzonych zgodnie z aktualnie obowiązującymi standardami) testów uczuleniowych, wykonanych na zwierzętach. Na podstawie wyników dostępnych badań nie wykazano działania uczulającego związku, ale w sprawozdaniach z doświadczeń brak szczegółowych informacji, nie podano również miarodajnego uzasadnienia wyboru zastosowanych dawek (Procter and Gamble 1969; Thorgeirsson, Fregert 1977).

2,2-Bis(4-hydroksyfenilo)propan w obecności światła UV może wywołać odczyny skórne u ludzi. Dodatkowo i powtarzalne wyniki fotouczulenia uzyskano w teście obrzęku ucha u myszy (Allen, Kaidbey 1979; Gerberick, Ryan 1990; Maguire 1988).

Bisfenol A u królików działał drażniąco na oczy. U 1 z 3 królików obserwowane skutki były trwałe i utrzymywały się do końca prowadzonych badań (28. dzień po wkropleniu), (Leuschner 2000). Na podstawie dostępnych danych wykazano, że 2,2-bis(4-hydroksyfenilo)propan jest czynnikiem mogącym powodować poważne uszkodzenia oczu.

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji dotyczących narażenia zwierząt doświadczalnych drogą dermalną.

Wyniki badań toksyczności przewlekłej i podprzewlekłej 2,2-bis(4-hydroksyfenilo)propanu po podaniu zwierzętom doświadczalnym drogą inhalacyjną i pokarmową przedstawiono w tabeli 4.

Skutki powtarzanego inhalacyjnego narażenia na 2,2-bis(4-hydroksyfenilo)propan były badane na szczurach. Zwierzęta (po 20 każdej płci w grupie) były narażane związek w postaci aerozolu o stężeniach: 10; 50 lub 150 mg/m³, 6 h/dzień przez 5 dni

w tygodniu. Stężenie aerozolu 150 mg/m³ (średnica aerodynamiczna odpowiadająca medianie rozkładu masowego (MMAD, ang. *mass median aerodynamic diameter*) wynosiła $2 \div 6 \mu\text{m}$) było zbliżone do maksymalnego, jakie udało się osiągnąć. Narażenie trwało 9 dni lub 13 tygodni. Skutki działania 2,2-bis(4-hydroksyfenilo)propanu w doświadczeniu podprzewlekłym były podobne jak po narażeniu jednorazowym i w opisanym doświadczeniu krótkoterminowym. Po narażeniu na związek o stężeniach 50 ÷ 150 mg/m³ występowały odwracalne zmiany (hiperplazja nabłonka o różnym stopniu nasilenia) w górnych drogach oddechowych. Zmiany te ustępowały w 12. tygodniu po zakończeniu narażenia. Po narażeniu na bisfenol A o stężeniu 10 mg/m³ zmiany takie nie wystąpiły. Autorzy opracowania na podstawie wyników narażenia 13-tygodniowego za wartość NOAEC (NOAEL) przyjęli stężenie 10 mg/m³ (Nitschke i in. 1985a; 1988), (tab. 3.).

W czasie 90-dniowego narażenia psów obu płci na trzy różne dawki bisfenolu A oceniano: zachowanie i wygląd zewnętrzny, masę ciała, ilość spożywanego pokarmu, parametry biochemiczne oraz obraz histopatologiczny: gruczołów ślinowych, języka, żołądka, jelit, pęcherzyka żółciowego, wątroby, nerek, nadnerczy, pęcherza moczowego, tarczycy, przytarczyc, płuc, mózgu, nerwu wzrokowego. Jedynie zaobserwowane w tym doświadczeniu zmiany dotyczyły masy wątroby po podaniu 2,2-bis(4-hydroksyfenilo)propanu w największej dawce (około 270 mg/kg mc./dzień). Poziomem niewywołującym zmian była dawka 80 mg/kg mc./dzień, (GDCh 1997; SCOEL 2014) (tab. 4.).

W badaniu holenderskiej organizacji ds. badań naukowych (TNO, *Nederlandse Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek*) z 1978 r. szczurom szczepu Wistar (po 15 zwierząt obu płci w grupie) przez 90 dni podawano drogą pokarmową paszę zawierającą: 0; 100; 500 i 2 500 mg/kg bisfenolu A (EU RAR 2003), (tab. 4.). Wyliczone przez autorów dzienne dawki 2,2-bis(4-hydroksyfenilo)propanu wynosiły odpowiednio: 0; 7; 37 lub 182 mg/kg mc. dla samców oraz 0; 7; 37 lub 185 mg/kg mc. dla samic. Samce zabijano 91 ÷ 92 dni po rozpoczęciu narażenia, a samice po 92 i 95 dniach, po czym wykonywano rutynowe badania hematologiczne i biochemiczne. Analizie poddano próbki moczu pobrane od 10 szczurów (z każdej z grup i od obu płci), 16 h przed uśmierceniem. Zwierzęta z grupy kontrolnej i grup otrzymujących najwyższe dawki związku poddano dokładnym badaniom histopatologicznym (z uwzględnieniem

narządów rozrodczych). Statystycznie znamienne (o 9%) zaobserwowano po narażeniu zwierząt na mniejszy, w porównaniu z grupą kontrolną, średni przyrost masy ciała u samców (o 17%) i samic (o 9%) zaobserwowano po narażeniu zwierząt na najwyższą dawkę, a u samic również na średnią dawkę związku (37 mg/kg mc.), (o 7%).

Tabela 4.
Skutki działania toksycznego bisfenolu A u zwierząt w wyniku narażenia podprzewlekłego i przewlekłego

Stężenie 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu	Czas narażenia	Gatunek	Objawy działania	Piśmiennictwo
narażenie inhalacyjne				
50 ÷ 150 mg/m ³	13 tygodni, 5 dni/tydz., 6 h/dzień	szczur	zależna od stężenia hiperplazja nabłonka górnych dróg oddechowych, spadek masy ciała	<i>Nitschke</i> i in. 1988
narażenie drogą pokarmową				
5 mg/kg mc. 50 mg/kg mc. 500 mg/kg mc.	badania 3-pokole- niowe	szczur	NOAEL zmniejszenie masy i przyrostu masy ciała zmiany zwyrodnieniowe w nerce, stany zapalne w wątrobie	<i>Tyl</i> i in. 2002
5 mg/kg mc. 50 mg/kg mc. 600 mg/kg mc.	badania 2-pokole- niowe	mysz	NOAEL (wątroba) przerost hepatocytów umiarkowana nefropatia	<i>Tyl</i> i in. 2008
25 mg/kg mc.	90 dni	mysz	zmiany w wątrobie i w nerkach	GDCh 1997
37 mg/kg mc. 182 mg/kg mc.	90 dni	szczur	powiększenie wątroby zmniejszenie przyrostu masy ciała	EU RAR 2003
80 mg/kg mc. 270 mg/kg mc.	90 dni	pies	brak zmian zwiększenie masy wątroby bez zmian histopatologicznych	EU RAR 2003
120 mg/kg mc. 650 mg/kg mc.	2 lata	mysz	LOAEL, samce LOAEL, samice, zmiany w wątrobie	NTP 1982
466 mg/kg mc. 955 mg/kg mc. (0,5% i 1% z paszą)	44 dni	szczur, samce	zmniejszenie masy ciała, zależne od dawki zmniejszenie bezwzględnej i względnej masy wątroby	<i>Takahashi,</i> <i>Oishi</i> 2001

Stwierdzono również istotne zmniejszenie stężenia glukozy we krwi (przed karmieniem) samic narażonych na średnią i najwyższą dawkę (o 12%) oraz samców – na najwyższą dawkę (o 8%). Zano- towano także obniżenie stężenia kreatyniny w surowicy samców (po dawkach średniej i najwyższej o 15 ÷ 16%) oraz zwiększenie (o 31%) całkowitej liczby leukocytów u samic narażonych na najwyższą dawkę związku. U szczurów, którym podawano najwyższą dawkę, zanotowano istotnie zwiększoną względną masę: mózgu (samce – o 15%, samice – o 11%), nerek (samice – o 8%) i jąder (samce – o 13%). W sekcji wykazano powiększenie wątroby u 2 samców narażonych na średnią dawkę bisfenolu A oraz u 7 samców i 9 samic narażonych na najwyższą dawkę. Powiększeniu wątroby nie towarzyszyły żadne zmiany widoczne pod mikroskopem. Zmniej-

szczeniu stężenia glukozy i kreatyniny, a także zwiększeniu liczby leukocytów, nie towarzyszyły żadne zmiany histopatologiczne, co świadczy o tym, że skutki te były nieistotne z toksykologicznego punktu widzenia. Przyjęto zatem, że jedynym skutkiem działania toksycznego związku podawanego w dawce 37 mg/kg mc./dzień było powiększenie wątroby oraz zmniejszenie przyrostu masy ciała i związane z nim zwiększenie względnej masy narządów wewnętrznych, obserwowane po narażeniu zwierząt na związek w dawce 182 mg/kg mc. (2 500 ppm). Jednakże autorzy nie byli przekonani, czy zmniejszenie przyrostu masy ciała było skutkiem działania toksycznego 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu czy utraty apetytu i nie wypowiedzieli się w sprawie ewentualnych przyczyn utraty apetytu.

Samcom szczurów szczepu F344 (8 w grupie) podawano paszę o zawartości: 0; 0,25; 0,5 lub 1% 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu przez 44 dni (co odpowiadało dawkom: 0; 235; 466 lub 950 mg/kg mc./dzień (Takahashi, Oishi 2001), (tab. 4.). Zwierzęta zabijano pod koniec narażenia, oznaczano poziom testosteronu we krwi, a narządy płciowe (jądra, najądrza, gruczoł napletkowy, prostatę i przewody nasienne) badano makroskopowo i mikroskopowo. Pod koniec okresu narażenia obserwowano znaczne (w porównaniu z grupą kontrolną) zmniejszenie przyrostu masy ciała szczurów narażonych na związek w dawkach 466 mg/kg mc. (o 13%) lub 950 mg/kg mc. (o 18%). Statystycznie istotne i zależne od dawki zmniejszenie bezwzględnej (o ponad 22%) i względnej (o ponad 10%) masy wątroby zanotowano po dwóch najwyższych dawkach. Względna masa nerek była istotnie zwiększona (o ponad 8%) po narażeniu szczurów na związek w najniższej dawce (235 mg/kg mc.). Zmiana ta była zależna od dawki. Bezwzględna masa nerek nie różniła się jednak od masy nerek szczurów w grupie kontrolnej. Wyniki dotyczące wpływu narażenia na narządy rozrodcze omówiono w rozdziale dotyczącym wpływu na rozrodczość.

Z przeprowadzonych na myszach badań toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej (90-dniowe i 2-letnie narażenie drogą pokarmową) wynika, że narządem docelowym działania toksycznego 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu u tego gatunku była wątroba (Furukawa i in. 1994; NTP 1982), (tab. 4.). Obserwowanymi skutkami narażenia były zmiany w wielkości i liczbie jąder w komórkach hepatocytów. Częstość występowania znacznie powiększonych i zawierających wiele jąder hepatocytów była wyraźnie większa u samców, charakter tych zmian był u samców również silniej zaznaczony. Nie było możliwe ustalenie poziomu niewywołującego efektów toksycznych u samców – zmiany w wątrobie zanotowano bowiem po narażeniu na wszystkie poziomy dawek, począwszy od najmniejszej (120 mg/kg mc./dzień, badania 2-letnie), po której zmiany w hepatocytach wystąpiły u 84% zwierząt. Należy zaznaczyć, że badania były opisane z pominięciem wielu istotnych dla obliczenia dawki szczegółów, takich jak spożycie paszy, czy masa ciała zwierząt (NTP 1982). Jeżeli nawet autorzy (Furukawa i in. 1994) podali dawki, wyliczenie to, według oceny zawartej w raporcie EC (EU RAR 2003), jest mało wiarygodne. Jediną pewną informacją jest zatem ilość (wyrażona w procentach) 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu w paszy podawanej poszczególnym

grupom zwierząt. Dla opisanych zmian w komórkach wątrobowych jako wartość LOAEL w dwuletnim badaniu NTP przyjęto 120 mg/kg mc./dzień dla samców i 650 mg/kg mc./dzień dla samic.

Do prac dostarczających istotnych danych na temat toksyczności przewlekłej 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu można zaliczyć doświadczenia Tyla i in. (2002; 2008), przeprowadzone na szczurach i myszach narażanych drogą pokarmową. W badaniach, których wyniki opublikowano w 2002 r., oceniano skutki narażenia szczurów szczepu Sprague-Dawley na związek dodany do paszy w ilości: 0; 0,015; 0,3; 4,5; 75; 750 lub 7 500 mg 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu/kg, co odpowiadało dziennemu pobraniu, odpowiednio: 0; 0,001; 0,02; 0,3; 5; 50 lub 500 mg/kg mc. Obserwacje objęły trzy pokolenia zwierząt. Po dwóch najwyższych dawkach (50 i 500 mg/kg mc./dzień) wyraźne efekty toksyczności układowej u dorosłych osobników stwierdzono we wszystkich pokoleniach. Już po narażeniu samców na bisfenol A w dawce 50 mg/kg mc./dzień zaobserwowano zmniejszenie masy i przyrostu masy ciała. W badaniach sekcyjnych wykazano u dorosłych szczurów w pokoleniach: F₀, F₁ i F₃, narażanych na związek w najwyższej dawce (500 mg/kg mc.), zmniejszenie bezwzględnej masy wszystkich (poza rozrodczymi) narządów – wątroby, nerek, nadnerczy, śledziony, przysadki i mózgu. Narażenie samic pokoleń: F₀, F₁ i F₂ na bisfenol A w dawce 500 mg/kg mc./dzień spowodowało zwiększoną częstość zmian (od nieznacznych do umiarkowanych) zwyrodnieniowych kanalików nerkowych i przewlekłych zmian zapalnych w wątrobie. W obserwacjach klinicznych nie stwierdzono zmian w spożyciu paszy oraz innych efektów działania toksycznego związku. Za wartość NOAEL przyjęto dawkę 5 mg/kg mc./dzień (Tyl i in. 2002).

W innym doświadczeniu przewlekłym, w którym myszy narażane były na bisfenol A przez dwa pokolenia, Tyl i in. (2008) stosowali 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan w ilościach: 0; 0,018; 0,18; 1,8; 30; 300 lub 3 500 mg/kg paszy, co odpowiadało dziennemu pobraniu: 0; 0,003; 0,03; 0,3; 5; 50 lub 600 mg związku/kg mc./dzień. U dorosłych samców pokolenia F₀ i F₁ narażanych na dwie najwyższe dawki zanotowano zwiększoną masę wątroby (po dawce 600 mg/kg mc./dzień) i zwiększoną liczbę przypadków przerostu hepatocytów w centralnej części zrazika (w minimalnym stopniu po narażeniu na związek w dawce 50 mg/kg mc./dzień oraz w stopniu minimalnym do umiarkowanego – po dawce 600 mg/kg mc./dzień). Po narażeniu zwierząt na

2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan w największej dawce obserwowano również nefropatię (o minimalnej ciężkości). Bezwzględna masa nerek była zwiększona u samców pokoleń F₀ i F₁ po dwóch najwyższych dawkach. Niewielkie (statystyczne znamienne) zwiększenie tego parametru obserwowano również po dawkach 0,3 oraz 5 mg/kg mc. jedynie u samców pokolenia F₁. Zmniejszoną masę ciała stwierdzono u samców otrzymujących najwyższą dawkę związku, choć nie zanotowano zmian w spożyciu paszy. U samic zwiększenie bezwzględnej i/lub względnej masy wątroby i nerek oraz przerost hepatocytów w środkowej części zrazika występowały (jedynie w minimalnym stopniu) po narażeniu na dawkę najwyższą. Autorzy zasugerowali przyjęcie wartości NOAEL dla działania hepatotoksycznego na poziomie 5 mg/kg mc./dzień. Wpływ 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu na masę nerek u samic narażanych na związek w dawkach dziennych 0,3 ÷ 50 mg/kg mc. nie został uznany przez autorów za istotny, ponieważ nie towarzyszyły temu zmiany histopatologiczne. Brakowało także klasycznej zależności dawka-efekt. Zmiana masy nerki wydaje się poważniejszym skutkiem niż prawdopodobnie adaptacyjny przerost hepatocytów. Należy jednak za-

uważyć, że u szczurów obserwowano raczej zmniejszenie niż zwiększenie masy nerek. Na podstawie obu omawianych badań można przyjąć, że narządami docelowymi działania bisfenolu A w dużych dawkach, powyżej 5 mg/kg mc., są wątroba i nerki.

W szeregu prac badano działanie 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu stosowanego w dawkach niższych niż 5 mg/kg mc. Ich celem było wyjaśnienie, czy związek ten może wpływać na tworzenie się tkanki tłuszczowej oraz na regulację poziomu glukozy i insuliny, co mogłoby być związane z otyłością i cukrzycą. W pracach było stosowane zarówno narażenie prenatalne, jak i postnatalne. Wyniki tych prac były krytycznie ocenione przez Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA). Uznano, że są one niespójne. Jeżeli nawet w niektórych doświadczeniach krótkotrwałych wykryto zaburzenia w pracy trzustki, czy w mechanizmie regulacji poziomu glukozy i insuliny, to w badaniach toksyczności przewlekłej (ukierunkowanych na wywołanie cukrzycy czy otyłości) nie zostało to potwierdzone wynikami badań przeprowadzonych na zwierzętach (EFSA 2015).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Działanie mutagenne w warunkach in vitro

2,2-Bis(4-hydroksyfenylo)propan wykazuje działanie genotoksyczne w warunkach in vitro. Wyniki dodatnie występowały bez aktywacji metabolicznej w teście mikrojądrowym na komórkach chomika chińskiego V79 i w teście aneuploidalnym na hodowanych komórkach embrionalnych chomika syryjskiego (Pfeiffer i in. 1997; Tsutsui i in. 1998). Ponadto 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan zakłócał tworzenie wrzecion kariokinetycznych w układach komórkowych, co może powodować aneuploidię (EU RAR 2003; NTP 2008), jednakże nie wykazano tych skutków w badaniach przeprowadzonych w warunkach in vivo (NTP 2008).

Działanie mutagenne w warunkach in vivo

W dostępnym piśmiennictwie i bazach brak jest danych dotyczących mutagennego działania bisfenolu

A na ludzi i zwierzęta w testach przeprowadzonych w warunkach in vivo. Brak takiego działania obserwowano również w testach w warunkach in vitro z zastosowaniem komórek ssaków i bakterii. Na podstawie wyników tych badań wykazano, że 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan nie indukuje mutacji genowych, nie powoduje też zmian genów w drożdżach. Ujemne wyniki uzyskano także w testach oceniających aberracje chromosomowe i w testach wymiany chromatyd siostrzanych przeprowadzonych na komórkach ssaków (HSDB 2016).

Pacchierotti i in. (2008) nie stwierdzili zwiększenia liczby aberracji chromosomalnych w komórkach rozrodczych i komórkach szpiku kostnego szczurów w wyniku ostrego, podprzewlekłego i przewlekłego narażenia w warunkach in vivo. Samicom myszy podawano 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan w wodzie pitnej przez 7 dni oraz przez 7 tygodni. Nie stwierdzono istotnego zwiększenia hiperploidalności czy poliploidalności w oocytach i zygotach. U samców myszy nie zanotowano opóźnień mejozytycznego

podziału (w teście z wykorzystaniem bromodeoksyurydyny (BrdU)) po 6 dniach podawania dawek 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu. Nie stwierdzono również indukcji hiperploidalności i poliploidalności w najądrzowej (epididymalnej) spermie po podaniu sześciu dziennych dawek 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu drogą pokarmową. Dwie dzienne dawki związku nie indukowały zwiększonej liczby mikrojąder w erytrocytach polichromatycznych szpiku kostnego u myszy. Stosowano dawki do 20 mg/kg mc. w narażeniach jednorazowych oraz $0,002 \div 0,2$ mg/kg mc./dzień w doświadczeniach powtarzanych (Hunt i in. 2003; SCOEL 2014).

O braku działania klastogennego świadczą również wyniki badań Naika i Vijayalaxmi (2009), którzy nie obserwowali wzrostu częstości aberracji chromosomalnych i zwiększenia liczby mikrojąder w komórkach szpiku kostnego u myszy po podaniu 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu drogą pokarmową. Obserwowano jednakże zwiększoną częstość c-mitozy po narażeniu na bisfenol A w dawkach 50 lub 100 mg/kg mc., co może świadczyć o działaniu tego związku na wrzeciono kariokinetyczne. Potwierdzeniem są również wyniki badań przeprowadzonych w warunkach in vitro, w których wykazano zwiększoną liczbę komórek dwujądrowych-mikrojąderekowych i zwiększoną częstość c-mitozy przy niecytotoksycznych poziomach dawek (Johnson, Parry 2008; Tayama i in. 2008).

Po przemianie pod wpływem czynnika utleniającego lub aktywacji metabolicznej 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan jest zdolny do tworzenia adduktów z dezoksyguanozyno-3'-monofosforanem (dGMP) lub DNA wątrobę szczurów. Jednorazowa dootrzewnowa lub powtarzana dożołądkowa dawka 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu (200 mg/kg mc./dzień) powodowała jedynie w niewielkim stopniu tworzenie adduktów z DNA w wątrobie szczurów (CHEMINFO 2002; HSDB 2016).

Na podstawie dostępnych danych dotyczących genotoksyczności, a także wyników badań działania rakotwórczego 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu na zwierzętach, nie wydaje się, by związek ten miał znaczący potencjał genotoksyczny czy mutagenny w warunkach in vivo.

Działanie rakotwórcze na ludzi

Chociaż wyniki niektórych badań, przeprowadzonych w warunkach in vitro na komórkach raka piersi, świadczą o możliwej roli 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu w ich rozroście, w dostępnym piśmiennic-

twie i bazach danych nie znaleziono informacji na temat rakotwórczego działania bisfenolu A na ludzi (Sprague i in. 2013; Wetherill i in. 2007).

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Szczury szczepu F344 (po 50 zwierząt obu płci) karmiono paszą zawierającą 1 000 lub 2 000 mg/kg 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu, co odpowiadało dawkom 150 lub 300 mg/kg mc./dzień. Myszy szczepu B6C3F1 (również w grupach po 50 osobników obu płci) otrzymywały 5 000 lub 10 000 mg/kg związku w paszy (czyli 750 lub 1 500 mg/kg mc./dzień). Grupę kontrolną stanowiły równe liczbowo grupy szczurów i myszy obu płci. Eksperyment był prowadzony przez 103 tygodnie. Stwierdzono nieistotną statystycznie różnicę liczby przypadków wystąpienia białaczki u obu płci oraz gruczolakówłókników sutka u samców w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Zmiany te są często spotykane u tego szczepu zwierząt. Zwiększenie liczby chłoniaków u samców myszy było niezależne od dawki i nieistotne statystycznie. Na podstawie wyników tych badań uznano, że 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan nie był rakotwórczy dla żadnego z narażanych gatunków (NTP 1982).

Brak jest danych dotyczących działania rakotwórczego 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu podawanego drogą dermalną i inhalacyjną.

Ostatnio jest poruszany problem możliwego wpływu 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu na przerost prostaty i sutka, ponieważ narządy te są szczególnie podatne na tworzenie się nowotworów, głównie po narażeniu w okresie neonatalnym (Acevedo i in. 2013; Betancourt i in. 2010; Jenkins i in. 2009; 2011; Lamartiniere i in. 2011; Moral i in. 2008; Prins i in. 2011; Tharp i in. 2012; Timms i in. 2005; Vandenberg i in. 2013; Weber Lozada, Keri 2011). Badania prowadzone były zwykle w zakresie małych dawek, znacznie poniżej 5 mg/kg mc. Większość z nich była ukierunkowana nie na zmiany nowotworowe, lecz na proliferację (przerost) tkanek czy komórek. Jenkins i in. (2009) podawali szczurom (za pośrednictwem mleka matki) 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan w dawkach 25 lub 250 μ g/kg mc. i jednorazowo drogą pokarmową dimetylobenzantracen (DMBA) jako induktor nowotworów. Obserwowano zwiększenie liczby nowotworów, statystycznie znaczne po większej dawce. Stwierdzono również skrócenie okresu latencji nowotworów. Podobne wyniki uzyskali Betancourt i in. (2010) dla prenatalnego i postnatalnego narażenia na 2,2-bis(4-

-hydroksyfenylo)propan. Jednakże w późniejszych badaniach Jenkinsa i in. (2011), w których dorosłym transgenicznym myszom podawano bisfenol A w dawkach: 0,5; 5; 50 lub 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. od 8. do 36. tygodnia życia, wzrost liczby nowotworów, przypadających na jedną mysz, i liczby zwierząt z metastazą obserwowano jedynie przy 1 ÷ 2 najmniejszych dawkach bez jakiegokolwiek zależności dawka-odpowiedź. Doświadczenie to jest trudne do oceny, albowiem autorzy nie podali dokładnej liczby myszy, u których stwierdzono nowotwory.

Acevedo i in. (2013) badali wpływ podskórne- go narażenia na 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan w okresie pre- i postnatalnym. Badania skierowane były na obserwacje przerostu i nowotwory sutka po narażeniu szczurów na związek w dawkach: 0,25; 2,5 i 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. Wykryto pewne przednowotworowe zmiany i pojedyncze nowotwory (0 ÷ 1 nowotwór na 23 ÷ 33 zwierzęta) u narażonych zwierząt, jednakże nie był to wzrost znaczący ani zależny od dawki. Według oceny EFSA wszystkie wymienione badania charakteryzowały się licznymi niedostatkami w projektowaniu i wykonaniu doświadczenia (EFSA 2015).

Narodowe Centrum Badań Toksykologicznych Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA/NCTR) prowadzi obecnie długoterminowe badania na szczurach, których celem jest ocena potencjalnego działania rakotwórczego 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu w wyniku narażenia pre- i postnatalnego.

Nie ma zatem obecnie przekonywujących dowodów działania rakotwórczego 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu, podawanego zarówno dorosłym osobnikom, jak i w okresie prenatalnym.

Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Ludzie

U 164 pracowników narażonych zawodowo na 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan o średnim stężeniu 0,006 mg/m^3 (największe stężenia występowały przy operacjach pakowania – średnia geometryczna 0,016 mg/m^3) badano wpływ związku na funkcje reprodukcyjne u mężczyzn (Li i in. 2010b). Za pomocą odpowiedzi na pytania standardowej ankiety, dotyczącej zachowań seksualnych, oceniano ich funkcje w tym zakresie. Pracownicy narażeni na 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan zgłaszali obniżenie libido (iloraz szans, OR 3,9), problemy z erekcją i ejakulacją (OR, odpowiednio 4,5 i 7,1) oraz mniejszą satys-

fakcję z życia seksualnego (OR = 3,9). Stwierdzono zależność od skumulowanej dawki, na którą byli narażeni robotnicy. Występowała również znacząca korelacja pomiędzy upośledzeniem funkcji seksualnych (na podstawie samooceny ankietowanych) a poziomem 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu w moczu (od pracownika pobierano dwie próbki moczu – przed zmianą roboczą i po jej zakończeniu). Wartość mediany poziomów 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu w moczu u narażonych pracowników wynosiła 53,7 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreatyniny (przy zakresie wyników 8,6 ÷ 558,9 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreatyniny), (Li i in. 2010a).

W swojej kolejnej pracy Li i in. (2011) wykazali statystycznie znamiennej zależność pomiędzy rosnącym poziomem 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu w moczu a spadkiem liczby plemników, ich żywotności i ruchliwości u 218 pracowników tych samych zakładów. W porównaniu z mężczyznami, u których nie stwierdzono w moczu wykrywalnych stężeń 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu, u pracowników z podwyższonym poziomem związku iloraz szans wynosił odpowiednio: 3,4 dla mniejszej ilości ejakulatu, 3,3 dla mniejszej ruchliwości plemników, 4,1 dla mniejszej ilości plemników w ejakulacie i 2,3 dla niższej żywotności plemników. Najwyższe narażenie na 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan powodowało największe wielkości ilorazu szans dla wymienionych skutków. Odwrotną korelację pomiędzy poziomami 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu w moczu a liczbą plemników i parametrami nasienia stwierdzono również u osób narażonych środowiskowo ($n = 88$). Mimo że w omawianych badaniach narażenia zawodowego uwzględniono niektóre czynniki zakłócające, nie można wykluczyć wpływu na badane parametry narażenia na inne czynniki. Nie można również wykluczyć tendencyjności w wyborze pracowników do badań, ponieważ tylko 58% spośród zaproszonych zgodziło się w nich uczestniczyć.

Na podstawie wyników badań przekrojowych przeprowadzonych w Chinach wśród pracowników przemysłu petrochemicznego ($n = 137$) wykazano: zmniejszone poziomy androstenedionu i testosteronu, obniżony wskaźnik wolnego androgenu i zwiększony poziom białka wiążącego hormony płciowe (SHBG) w porównaniu z grupą kontrolną. Poziomy: inhibiny, hormonu folikulotropowego (FSH), prolaktyny, estradiolu i całkowitego testosteronu nie były zmienione. W grupie narażonych średni poziom 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu w surowicy krwi wynosił 3,198 $\mu\text{g}/\text{l}$ przy poziomie 0,276 $\mu\text{g}/\text{l}$ u grupy kontrolnej (Zhou i in. 2013).

Cha i in. (2008) stwierdzili zmniejszony poziom testosteronu i zwiększone poziomy lutropiny (LH) i FSH u 25 malarzy stosujących żywicę epoksydową. Poziom 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu w moczu robotników był podwyższony (2,61 µg 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu/g kreatyniny w porównaniu z 1,38 µg 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu/g kreatyniny w grupie kontrolnej). Jest to sprzeczne z doniesieniem, w którym wykazano zmniejszony poziom FSH u 42 malarzy stosujących żywicę epoksydową metodą natryskową (Hanaoki i in. 2002). Stężenie 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu w moczu tych robotników było nieznacznie zwiększone. Należy nadmienić, że w tym przypadku różnica między grupą ludzi narażonych a grupą kontrolną była minimalna.

Przy ocenie skutków rozwojowych Miao i in. (2011a; 2011b) stwierdzili zmniejszoną wagę urodzeniową i skrócony odcinek anogenitalny (u chłopców) u potomstwa matek narażonych zawodowo na 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan. Dane dotyczące narażenia były bardzo nieliczne. Nie można również wykluczyć wpływu potencjalnych czynników zakłócających (diety, narażenia na inne czynniki). Znane są również wyniki innych badań przekrojowych, świadczących o możliwym związku pomiędzy narażeniem matek na bisfenol A ze źródeł środowiskowych a przebiegiem ciąży (rozwojem płodu itp.). W ocenie Europejskiego Urzędu ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA) z przedstawionych wyników badań nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków, gdyż nie można wykluczyć wpływu na ich wyniki diety i narażenia na inne czynniki (EFSA 2015).

Braun i in. (2009; 2011) przeprowadzili badania prospektywne zależności pomiędzy narażeniem

na bisfenol A matek w okresie ciąży (mierzonym na podstawie analizy próbek moczu) a skutkami neurobehawioralnymi u potomstwa. Stwierdzono związek pomiędzy poziomem 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu i uzewnętrznionymi problemami behawioralnymi, takimi jak agresja czy nadpobudliwość u 2-letnich dziewczynek. W wieku 3 lat dziewczynki cechowało bardziej niespokojne zachowanie, a także słabsze (w porównaniu z dziećmi matek nienarażonych): kontrola emocjonalna i zahamowania. W podobnym badaniu prospektywnym tylko u chłopców stwierdzono związek pomiędzy narażeniem matek a zachowaniem agresywnym i nadpobudliwością (Perera i in. 2012). W innych badaniach tego typu zaburzeń behawioralnych u dzieci nie zanotowano (Miodownik i in. 2011; Yolton i in. 2011). Na podstawie opisanych wyników badań dotyczących ludzi nie można jednoznacznie potwierdzić związku między narażeniem na bisfenol A ciężarnych kobiet lub dzieci (narażonych poprzez mleko matki) a zaburzeniami behawioralnymi u potomstwa.

Zwierzęta doświadczalne

Dostępne wyniki badań dotyczących działania embriotoksycznego i teratogenego 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu na zwierzęta oraz wpływu tej substancji na rozrodczość są często rozbieżne i nie pozwalają na wysunięcie jednoznacznych wniosków dotyczących wielkości narażenia, jakie może mieć wpływ na rozrodczość. Badania na myszach i szczurach narażanych na 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan w różnych dawkach drogą pokarmową były przeprowadzane w różnych ośrodkach. Wyniki najważniejszych badań zebrano w tabeli 5.

Tabela 5.
Skutki działania bisfenolu A na rozrodczość u zwierząt doświadczalnych

Gatunek	Czas narażenia	Dawka bisfenolu A, mg/kg mc./dzień	Objawy działania	Piśmiennictwo
Myszy CD-1 (n = 20/grupę)	badanie ciągle wielopokoleniowe	300 600 1 200	brak wpływu na płodność u F ₀ – zmniejszenie liczby miotów – zmniejszenie liczby płodów w miocie – zmniejszenie liczby żywych urodzeń – brak wpływu na płodność u F ₁	NTP 1985a
Myszy CF-1 (n = 7/grupę)	11. ÷ 17. dzień ciąży	0,002 0,02	zmniejszenie masy najądrzy zmniejszenie masy najądrzy i osłabienie spermatogenezy	Vom Saal i in. 1998
Myszy CF-1 (n = 28/grupę)	11. ÷ 17. dzień ciąży	0,0002 0,002 0,02 0,2	brak zmian w budowie i funkcjach organów płciowych u potomstwa płci męskiej	Cagen i in. 1999a

cd. tab. 5

Gatunek	Czas narażenia	Dawka bisfenolu A, mg/kg mc./dzień	Objawy działania	Piśmiennictwo
Szczury (n = 25/grupę)	brak informacji	0,0002 0,002 0,02 0,2	brak jakichkolwiek zmian w każdym z badanych pokoleń (F ₀ , F ₁ , F ₂)	<i>Ema</i> i in. 2001
Szczury, samce	44 dni	235	zmiany w narządach rozrodczych	<i>Takahashi, Oishi</i> 2001
Szczury Sprague-Dawley	1. ÷ 20. dzień ciąży	100 300 1 000	brak zmian samice: – zmniejszenie masy ciała – zwiększona liczba poronień płody: – zahamowanie przyrostu masy ciała – zaburzenia kostnienia – zwiększona śmiertelność	<i>Kim</i> i in. 2001
Szczury Sprague-Dawley (n = 30/grupę)	badanie 3-pokoleniowe	5 50 500	NOAEL, działanie układowe NOAEL, toksyczność dla rozrodu zmniejszenie masy ciała i narządów, zmiany w nerkach i wątrobie (samice), wpływ na płodność, objawy toksyczności rozwojowej	<i>Tyl</i> i in. 2002
Myszy CD-1 (n = 28/grupę)	badanie 2-pokoleniowe	5 50 600	NOAEL, działanie układowe NOAEL, toksyczność dla rozrodu przerost hematocytów u samic spadek masy ciała, zwiększenie masy nerek i wątroby, zmiany w wątrobie i nerkach płody (F ₁ i F ₂): – spadek masy ciała – spadek masy jąder i śledziony – niedorozwój nasieniowodów	<i>Tyl</i> i in. 2008
Szczury Sprague-Dawley	1. dzień ciąży – 20 dni po urodzeniu	5,85 129 164	NOAEL, działanie układowe spadek masy i przyrostu masy ciała NOAEL, działanie neurorozwojowe	<i>Stump</i> i in. 2010
Szczury Sprague-Dawley	6. dzień ciąży – 90 dni po urodzeniu	100 300	zmniejszenie masy ciała zmiany w cyklu płciowym (samice) brak zmian w narządach płciowych (samce)	<i>Delclos</i> i in. 2014

Badania oceniające wpływ na zdolności do rozrodu

Samce szczurów szczepu F344 (8 w grupie) przez 44 dni karmiono paszą o zawartości: 0; 0,25; 0,5 lub 1% 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu, co odpowiadało dawkom: 0; 235; 466 lub 950 mg/kg mc./dzień (*Takahashi, Oishi* 2001). Zwierzęta zabijano pod koniec narażenia, oznaczano poziom testosteronu we krwi, a narządy płciowe (jądra, najądrza, gruczoł napletkowy, prostatę i przewody nasienne) badano makroskopowo i mikroskopowo. Po narażeniu szczurów na związek w dawkach: 235; 466 oraz 950 mg/kg mc./dzień zanotowano istotnie zmniejszoną bezwzględną i względną masę gruczołu na-

pletkowego (odpowiednio o: 26; 36; 38 oraz 22; 26 i 25%). Zmniejszoną masę prostaty stwierdzono po dawce 950 mg/kg mc./dzień. W czasie sekcji zaobserwowano: zmiany zwyrodnieniowe kanalików nasiennych (zmniejszenie średnicy), zatrzymanie spermatogenezy i zmniejszenie liczby spermatyd (po dawkach 235 mg/kg mc. i większych). Zmiany te nie występowały w grupie kontrolnej, a ich zakres był zależny od dawki. Kariopyknoza występowała po narażeniu szczurów na bisfenol A w dawce 950 mg/kg mc. Z pracy tej wynika, że zmniejszenie masy szeregu narządów płciowych i toksyczność dla jąder występowała po narażeniu na związek w daw-

kach 235 mg/kg mc./dzień i większych. Z wyników badań nie udało się wyprowadzić wartości NOAEL. W raporcie EU zaznaczono, że mimo iż wyniki tych badań nie zostały potwierdzone w innych badaniach toksyczności przewlekłej na myszach czy szczurach (z 2-letnimi badaniami na szczurach szczepu F344 włącznie), to jednak w pracy tej uzyskano dość dobrą zależność dawka-efekt, co świadczy o szkodliwym działaniu 2,2-bis(4-hydroksyfenilo)propanu na płodność (zmniejszenie liczby płodów w miocie), wykazanym na szczurach szczepu Sprague-Dawley i myszach szczepu CD-1 (EU RAR 2003).

W badaniach na myszach opisano szkodliwe działanie 2,2-bis(4-hydroksyfenilo)propanu na rozwój męskich genitaliów (zwiększenie masy prostaty, zmniejszenie masy najądrzy) w wyniku podawania związku w czasie ciąży w dziennych dawkach $2 \div 50 \mu\text{g/kg mc.}$ (Gupta 2000; Nagel i in. 1997; vom Saal i in. 1998). Jednak wyniki te nie zostały potwierdzone w dwóch innych badaniach, w których zastosowano dodatkowo poziomy dawek oraz większą liczebność zwierząt w grupach (Ashby i in. 1999; Cagen i in. 1999a).

Cagen i in. (1999a) oceniali wpływ 2,2-bis(4-hydroksyfenilo)propanu na organy płciowe samców myszy, których matki (szczepu CF-1) narażone były na związek podawany w oleju kukurydzianym w dawkach: 0,0002; 0,002; 0,02 lub 0,2 mg/kg mc./dzień. 2,2-Bis(4-hydroksyfenilo)propan podawano mikropipetą przez okres od 11. do 17. dnia ciąży. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że bisfenol A nie powodował zmian w budowie i funkcjach męskich organów płciowych. Podobne doświadczenie zostało przeprowadzone również na szczurach szczepu Wistar (Cagen i in. 1999b). Samice otrzymywały 2,2-bis(4-hydroksyfenilo)propan w postaci emulsji (wraz z wodą pitną) w dość szerokim zakresie stężeń: 0,01; 0,1, 1 i 10 mg/kg codziennie przez 10 tygodni. Narażenie szczurów rozpoczęto na 2 tygodnie przed zapłodnieniem i utrzymywano przez okres ciąży i laktacji. Autorzy tego eksperymentu nie stwierdzili negatywnych skutków działania 2,2-bis(4-hydroksyfenilo)propanu ani u matek, ani u potomstwa płci męskiej.

Badania oceniające wpływ na ciążę i płód

Kim i in. (2001) badali wpływ 2,2-bis(4-hydroksyfenilo)propanu podawanego w dużych dawkach w pierwszym okresie ciąży zarówno na ciężarne samice szczurów (szczepu Sprague-Dawley), jak i ich potomstwo. Związek podawano dożołądkowo od 1. do 20. dnia ciąży w dawkach: 100; 300 lub 1 000 mg/kg mc. Narażenie

matek na bisfenol A w dawce 300 lub 1 000 mg/kg mc. spowodowało zmniejszenie masy ciała oraz zwiększoną liczbę poronień, natomiast u płodów stwierdzono: zahamowanie przyrostu masy ciała, opóźnienia rozwoju (zaburzenia procesu kostnienia) oraz zwiększoną śmiertelność.

W powtarzanym narażeniu drogą pokarmową, przeprowadzonym przez FDA/NCTR, szczury narażano od 6. dnia ciąży do 90. dnia po urodzeniu na szeroki zakres dawek 2,2-bis(4-hydroksyfenilo)propanu (0,0025 ÷ 300 mg/kg mc.), (Delclos i in. 2014). Masa ciała samców i samic, którym podawano największą dawkę (300 mg/kg mc./dzień) oraz samic otrzymujących dawkę 100 mg/kg mc./dzień była zmniejszona w porównaniu z grupą kontrolną. W 90. dniu po urodzeniu nie stwierdzono wpływu narażenia na produkcję nasienia i masę organów płciowych, nie zanotowano również żadnych zmian histopatologicznych. W grupach otrzymujących związek w dawkach 0,26 lub 300 mg/kg mc. obserwowano 1 ÷ 2-dniowe opóźnienie zstępowania jąder. Efektu tego nie stwierdzono po innych dawkach (także po dawkach 2,6 oraz 100 mg/kg mc.). Po narażeniu na bisfenol A w najwyższej dawce (300 mg/kg mc.) u samic występowały: większa częstotliwość zmian w cyklu płciowym, zmniejszenie masy jajników, zanik ciała żółtego oraz pęcherzyków antralnych. Zwiększony poziom estradiolu w surowicy oraz zmniejszony poziom progesteronu obserwowano u samic w 80. dniu po urodzeniu. Nie stwierdzono związanego z narażeniem wpływu na markery rozwoju płciowego u obu płci. Etyno-loestradiol (stosowany jako „kontrola pozytywna”) w dawkach 0,5 lub 5 $\mu\text{g/kg mc.}$ indukował szereg zmian wymienionych parametrów. 2,2-Bis(4-hydroksyfenilo)propan nie wpływał również na otyłość ani na parametry metabolizmu glukozy (masę poduszeczki tłuszczowej, poziomy glukozy w surowicy i insuliny).

Rubin i in. (2001) stwierdzili statystycznie istotne i zależne od dawki zwiększenie liczby samic z nieregularnymi cyklami płciowymi po narażeniu w okresie płodowym i laktacyjnym na 2,2-bis(4-hydroksyfenilo)propan w dawce 0,1 lub 1,2 mg/kg mc. Zanotowano również zwiększoną masę ciała u obu płci. Efekt ten był silniej zaznaczony u samic i po narażeniu na mniejszą dawkę związku.

Delclos i in. (2014) przeprowadzili wstępne badania wpływu 2,2-bis(4-hydroksyfenilo)propanu na rozrodczość, w których szczury narażane były drogą pokarmową na szeroki zakres dawek (0,0025 ÷ 300 mg/kg mc.) od 6. dnia po kojarzeniu do 90. dnia

po urodzeniu. W grupach, które otrzymywały trzy największe dawki, tj.: 2,7; 100 lub 300 mg/kg mc. u samic stwierdzono rozrost przewodu mlecznego w sutku. Nasilenie rozrostu (przy dużej zmienności) było minimalne po narażeniu na związek w różnych dawkach. Należy nadmienić, że potomstwo było karmione bezpośrednio sondą od pierwszego dnia po urodzeniu, a nie za pośrednictwem mleka matki, co oznacza, że ich narażenie pourodzeniowe było większe niż w wielu innych badaniach, w których narażenie postnatalne miało miejsce z mlekiem matki.

Zainteresowanie budziła również neurotoksyczność rozwojowa i neurobehawioralne efekty narażenia na 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan. Uzyskane przez poszczególnych badaczy wyniki nie są jednak spójne. W starszych, przeprowadzonych na myszach i szczurach, badaniach toksyczności rozwojowej nie wykryto negatywnych skutków działania związku. U szczurów za wartość LOAEL dla matek przyjęto 160 mg/kg mc./dzień, zaś za NOAEL dla toksyczności płodowej – 640 mg/kg mc./dzień (Morrissey i in. 1987; NTP 1985c). Dla myszy wartość NOAEL dla matek i płodów wynosiły odpowiednio 250 i 1 000 mg/kg mc./dzień (NTP 1985b).

Xu i in. (2010) stwierdzili negatywny wpływ 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu na zdolność do uczenia się i zapamiętywania u myszy. Zwierzęta narażano na związek od 7. dnia ciąży do 21. dnia po urodzeniu, w dawkach 0,5 ÷ 50 mg/kg mc./dzień. Podobne działanie zaobserwowali Kim i in. (2011), stosując pourodzeniowe narażenie i dawkę dzienną 20 mg/kg mc. W niektórych badaniach efekty te były widoczne nawet przy mniejszym poziomie dawek (Jasarevic i in. 2013; Miyagawa i in. 2007), natomiast w innych doświadczeniach skutków takich nie stwierdzano (Ferguson i in. 2012; Jones, Watson 2012).

Badania oceniające wpływ na młode karmione mlekiem matki

Aby wyjaśnić wątpliwości dotyczące potencjalnych, powodowanych przez 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan zaburzeń neurorozwojowych, Stump i in. (2010) przeprowadzili badania neurotoksyczności rozwojowej u szczurów (zgodnie z wytycznymi OECD nr 426). Bisfenol A podawano samicom szczura szczepu Sprague-Dawley codziennie, od zerowego dnia ciąży do 21. dnia po urodzeniu, w diecie o zawartości związku w paszy: 0; 0,15; 1,5; 75; 750 lub 2 250 mg/kg paszy. Szacowane pobranie 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu wynosiło:

0, 0,01; 0,12; 5,85; 56,4 oraz 164 mg/kg mc./dzień podczas ciąży oraz 0, 0,03; 0,25; 13,1; 129 lub 410 mg/kg mc. w okresie laktacji. Potomstwo oceniane było pod względem: objawów klinicznych, aktywności ruchowej, reakcji na bodźce akustyczne, zdolności uczenia się i zapamiętywania (wodny labirynt Biela), neuropatologii mózgu i układu nerwowego oraz morfometrii mózgu. Nie stwierdzono: związanych z narażeniem skutków neurobehawioralnych, dowodów na wystąpienie neuropatologii czy wpływu na morfometrię mózgu (Stump i in. 2010). Zmniejszona masa ciała i mniejszy przyrost masy u dorosłych osobników i noworodków występowały w grupach otrzymujących dwie największe dawki. Na tej podstawie jako wartość NOAEL dla działania układowego podczas ciąży przyjęto dawkę 5,85 mg/kg mc./dzień. Wartością NOAEL dla działania neurorozwojowego była największa stosowana dawka. W EFSA w ocenie tego eksperymentu uznano, że test wodnego labiryntu Biela przeprowadzono bez należytego krytycyzmu, a zatem uzyskane na jego podstawie wnioski odnośnie zdolności uczenia się i zapamiętywania są nieprzekonywujące i mają jedynie ograniczoną wartość dla oszacowania ryzyka związanego z narażeniem na 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan (EFSA 2010). A zatem ewentualny wpływ związku na rozwój nadal budzi wątpliwości.

Ryan i in. (2010) badali wpływ wewnątrzmacicznego i laktacyjnego (od 7. dnia ciąży do 18. dnia po urodzeniu) narażenia na 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan na: dymorfizm płciowy, wiek osiągnięcia dojrzałości płciowej i funkcje rozrodcze potomstwa matek, którym podawano związek sondą w dawkach: 2; 20 lub 200 µg/kg mc./dzień. Nie stwierdzono wpływu narażenia na: długość odcinka anogenitalnego u samic, masę ciała noworodków i wiek dojrzałości płciowej, płodność w pokoleniu F₁, liczebność pokolenia F₂, zniekształcenia narządów rozrodczych oraz na wynik sacharynowego testu preferencji i odruch lordozy u samic. U samców nie stwierdzono wpływu narażenia na: długość odcinka anogenitalnego, masę ciała noworodków, masę tkanki zależnej od androgenu i parametry nasienia najądrzowego.

Badania dwupokoleniowe

W dwupokoleniowym badaniu na myszach w zakresie dawek 0,003 ÷ 600 mg/kg mc. nie stwierdzono wpływu narażenia na 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan na: kojarzenie osobników dorosłych, płodność, cykl estralny, liczbę pierwotnych pęcherzyków jajnikowych, parametry nasienia, masę

i histopatologię narządów płciowych (z jądrami i prostatą włącznie) oraz parametry ciąży (*Tyl* i in. 2008). Skutki toksyczności układowej (np. przerost hepatocytów w centralnej części zrazika) stwierdzono po narażeniu na związek w dawkach 50 mg/kg mc. i większych (opisane w rozdziale dotyczącym toksyczności przewlekłej). Jednakże zmniejszona masa ciała potomstwa w pokoleniach F_1/F_2 po odstawieniu od matek, zmniejszona masa śledziony, jąder (z niedorozwojem kanalików nasiennych), nieznacznie opóźnione oddzielenie napletka (PPS) i zwiększona liczba przypadków niezstąpionych jąder występowały tylko po narażeniu na bisfenol A w największej dawce (600 mg/kg mc./dzień). Ten ostatni z wymienionych objawów jest uważany jedynie za opóźnienie rozwoju w normalnym cyklu procesu zstępowania jąder, ponieważ jego skutkiem nie jest upośledzenie zdolności reprodukcyjnych w późniejszym życiu (*Tyl* i in. 2008). Nie stwierdzono wpływu na proporcje płci u potomstwa ani na pourodzeniową przeżywalność. Wartość NOAEL dla toksyczności rozwojowej wynosiła 50 mg/kg mc./dzień, a dla toksyczności układowej 5 mg/kg mc./dzień. Nie obserwowano żadnych skutków działania toksycznego w przedziale małych dawek 0,003 ÷ 5 mg/kg mc./dzień.

Ema i in. (2001) oceniali wpływ 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu na rozrodczość dwóch pokoleń szczurów. Badanie przeprowadzono na szczurach obu płci (25 zwierząt w grupie), którym związek podawano dożołądkowo w dawkach: 0,0002; 0,002; 0,02 lub 0,2 mg/kg mc./dzień. Narażenie zwierząt rozpoczęto 2 tygodnie przed zapłodnieniem i kontynuowano przez okres ciąży i laktacji aż do drugiego pokolenia. W żadnym z pokoleń badanych zwierząt (F_0 , F_1 , F_2) nie odnotowano: zmiany masy ciała, zmniejszenia spożycia pokarmu ani zmian klinicznych. Na podstawie takich wskaźników, jak: stężenie hormonów płciowych, liczba zapłodnień, liczba poronień, indeks płci, stwierdzono, że dożołądkowe podanie 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu w dawkach 0,0002 ÷ 0,2 mg/kg mc. przez dwa pokolenia nie wpływało na parametry świadczące o zaburzeniu rozwoju i zdolności do rozmnażania.

Badania trzy- i wielopokoleniowe

W najstarszym, przeprowadzonym na myszach, ciągłym, kilkupokoleniowym badaniu uzyskano dowody na to, że 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan na poziomie dużych dawek może mieć szkodliwe działanie na płodność (NTP 1985a). W pokoleniu F_0 nie stwier-

dzono wpływu na płodność po narażeniu na związek w dawce 300 mg/kg mc./dzień, lecz po dawce 600 mg/kg mc./dzień i 1 200 mg/kg mc./dzień miało miejsce zmniejszenie liczby i wielkości miotu oraz liczby żywych noworodków w każdym z 4 ÷ 5 uzyskanych miotów. Skutki te obserwowano przy braku znaczących objawów działania toksycznego związku na matki i ojców. W niektórych, pojedynczych miotach narażanych na każdym poziomie dawek w pokoleniu F_1 nie stwierdzono jednakże działania szkodliwego. Niewielkie, ale statystycznie znamienne i zależne od dawki zmniejszenie masy najądrzy obserwowano po narażeniu na wszystkie dawki związku w pokoleniu F_1 , lecz znaczenie tej obserwacji nie jest pewne, ponieważ podobnego skutku nie obserwowano u myszy w pokoleniu F_0 .

W badaniu trypokoleniowym (szczury szczepu Sprague-Dawley, podawanie w paszy, dawki dzienne 0; 0,001; 0,02; 0,3; 5; 50 lub 500 mg/kg mc.) stwierdzono wpływ na płodność (zmniejszenie wielkości miotu) we wszystkich trzech pokoleniach po narażeniu na najwyższą dawkę (500 mg/kg mc./dzień), (*Tyl* i in. 2002). Chociaż efekt ten występował jedynie przy po dawkach toksycznych również dla rodziców (spadek masy ciała o 13% u obu płci i zmiany zwyrodnieniowe w kanalikach nerkowych u matek), nie jest oczywiste, czy mogło to być wtórną konsekwencją toksyczności dla rodziców, czy wynikiem bezpośredniego działania 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu. Zmniejszenie masy ciała i przyrostu masy obserwowano u samców już przy dawce 50 mg/kg mc. Brak wpływu na płodność obserwowano po narażeniu na bisfenol A w dawkach 50 mg/kg mc./dzień i mniejszych (0,001 ÷ 5 mg/kg mc./dzień). Pod względem toksyczności rozwojowej statystycznie znamienne zmniejszenie średniego przyrostu masy płodów z towarzyszącym mu opóźnieniem charakterystycznych faz rozwojowych (drożności pochwy, oddzielenia napletka) obserwowano po narażeniu na związek w dawce 500 mg/kg mc., od 7. do 21. dnia po urodzeniu zarówno u samców, jak i u samic we wszystkich pokoleniach (F_1 ÷ F_3), (*Tyl* i in. 2002). Dawka ta była również toksyczna dla matek. U potomstwa zwierząt, którym podawano dawkę 50 mg/kg mc., nie zanotowano efektów toksycznych. Jako wartość NOAEL przyjęto 50 mg/kg mc. dla toksyczności rozwojowej i wpływu na rozrodczość oraz 5 mg/kg mc. dla toksyczności układowej.

Salian i in. (2009) przeprowadzili trypokoleniowe badania na szczurach szczepu Holzman i wyka-

zali: znaczący wzrost liczby poronień, zmniejszenie wielkości miotu oraz obniżenie jakości nasienia u potomstwa samic, którym podawano sondą 2,2-bis-(4-hydroksyfenylo)propan w dziennej dawce 1,2 lub 2,4 µg/kg mc. Różnica była wyraźniejsza w porównaniu z grupą kontrolną, otrzymującą dietylosilbestrol (DES) w dawce 10 µg/kg mc. W obu badaniach liczba zwierząt była jednak ograniczona, a sposób przeprowadzenia analizy wyników był niezbyt dokładnie opisany. Wątpliwości i sprzeczności w doniesieniach na temat wpływu 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu na rozrodczość i rozwój, a także niespójność danych, uzyskanych w doświadczeniach na gryzoniach, zostały dokładnie omówione w najnowszym przeglądzie EFSA (2015). W podsumowaniu stwierdzono, że w badaniach przeprowadzonych zgodnie ze standardami dobrej praktyki laboratoryjnej wpływ na rozrodczość występował jedynie przy bardzo dużych dawkach, wywołujących również inne efekty działania toksycznego. Wprawdzie we wnioskach z niektórych badań sugerowany jest wpływ 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu na parametry związane z rozrodczością

i rozwojem również po narażeniu na związek w małych dawkach (< 5 mg/kg mc.), jednak ich jakość i sposób przeprowadzenia budzą poważne zastrzeżenia, ponadto informacje te są często ze sobą sprzeczne. Nie potwierdzają ich również wyniki ostatnich, obszernych badań FDA/NTP, przeprowadzonych w szerokim zakresie dawek (Delclos i in. 2014).

Niepokój budzi, wynikająca z przeprowadzonych w Chinach badań epidemiologicznych, możliwość pogorszenia jakości nasienia i poziomu testosteronu u pracowników na skutek zawodowego narażenia na 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan (Li i in. 2011; Zhou i in. 2013). Nie można jednakże wykluczyć ewentualnego wpływu czynników współwystępujących w środowisku pracy.

Pewne obawy dotyczą również potencjalnego neurotoksycznego działania 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu i jego wpływu na rozwój, a wynikające z przeprowadzonych na zwierzętach badań wpływu na pamięć i zdolność uczenia się. Ponieważ uzyskane na ten temat dane są bardzo niespójne, trudno ocenić, czy obawy te są zasadne.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

W warunkach narażenia zawodowego najbardziej prawdopodobną drogą wchłaniania 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu do organizmu jest inhalacyjna i dermalna. Brakuje jednak danych ilościowych dotyczących wchłaniania 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu w drogach oddechowych.

Toksykokinetyka 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu po podaniu drogą pokarmową i pozajelitowo była badana u szczurów i myszy, a także u makaków jawańskich i ludzi (EU RAR 2003; EFSA 2015; NTP 2008; WHO 2011). Z badań tych wynika, że podany drogą pokarmową związek jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego (w ilości około 85 ÷ 100% dawki).

Wchłanianie przez skórę badano za pomocą modeli w warunkach in vivo i ex vivo. Według Morcka i in. (2010) przez skórę wchłania się u ludzi 13% dawki. Badanie przeprowadzono zgodnie z wytycznymi OECD nr 428, ale przy czasie narażenia przedłużonym do 48 h. Stosując te same wytyczne i procedurę zgodną z GLP, Demierre i in. (2012) stwierdzili

wchłanianie 8,6% dawki z maksymalną szybkością 0,022 µg/cm²/h. Na skórze pozostało 0,6% dawki.

W badaniach z zastosowaniem hodowanych eksplantów ludzkiej skóry i metodologii różniącej się od standardowej stwierdzono, że w ciągu 72 h przez ludzką skórę wchłaniało się 46% 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu (Zalko i in. 2011).

W badaniach przeprowadzonych w warunkach in vivo Marquet i in. (2011) stwierdzili, że u szczurów 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan był wchłaniany przez skórę z szybkością 0,4 µg/cm²/h. W badaniach przeprowadzonych w warunkach ex vivo (z użyciem zamrożonej skóry) przenikalność ludzkiej skóry była 12-krotnie mniejsza niż skóry szczura, przy znacznej, bo 10-krotnej zmienności wewnętrznej i międzyosobniczej. Na podstawie uzyskanych wyników autorzy ci obliczyli, że przy narażeniu zawodowym trwającym jedną godzinę i narażanej skórze o powierzchni ponad 2 000 cm² przez skórę wchłonać się może dawka odpowiadająca 4 µg/kg mc./dzień, aczkolwiek nie wyjaśniono, czy i w jakim zakresie uwzględniono zmienność osobniczą i jaką powierzchnię narażanej skóry przyjęto w obliczeniach,

albowiem wyliczenia wykonane na podstawie podanych przez nich danych nie są zgodne z obliczoną przez nich wartością (Marquet i in. 2011).

Badania zaniku 2,2-bis(4-hydroksyfenilo)propanu z krwi zostały przeprowadzone przez Upmeiera i in. (2000) na szczurach, samicach rasy DA/Han po jednorazowym, dożylnym podaniu związku w dawce 10 mg/kg mc. Wykazano, że największe (maksymalne) stężenie tego związku (15 µg/ml) w osoczu wystąpiło bezpośrednio po iniekcji. W ciągu 0,5 h stężenie to spadło do około 700 ng/ml, a po 2 h wyniosło 100 ng/ml.

Zmiana drogi podania (przy tym samym poziomie dawkowania) na dożołądkową spowodowała zmianę początkowego obrazu rozmieszczenia 2,2-bis(4-hydroksyfenilo)propanu w osoczu. Maksymalne stężenie (wynoszące 30 ng/ml) odnotowano 1,5 h od podania. Po upływie 2,5 h nastąpiło zmniejszenie stężenia tego związku i ponowny wzrost (do około 40 ng/kg) po 6 h. Przy dalszym wydłużaniu czasu pomiarowego wykazywano już tylko systematyczny spadek.

Pottenger i in. (2000) badali na szczurach F-344 (obu płci) wpływ drogi podania 2,2-bis(4-hydroksyfenilo)propanu na jego biodostępność. Bisfenol A znakowany izotopem ^{14}C podawano zwierzętom w dawce 10 lub 100 mg/kg mc. trzema drogami: dożołądkową, dootrzewnową i podskórną. W pomiarze radioaktywności w tkankach wykonanym po upływie 7 dni wykazano różnice w zależności od drogi podania: po podaniu dożołądkowym w organizmie pozostawało $0,03 \div 0,26\%$ podanej dawki, po narażeniu dootrzewnowym – $0,65 \div 0,85\%$ dawki, a po podaniu podskórnym – $1,03 \div 1,29\%$ podanej dawki.

Droga podania miała bardzo istotny wpływ na poziom 2,2-bis(4-hydroksyfenilo)propanu. Biodostępność związku była $6 \div 240$ -krotnie większa po podaniu dootrzewnowym lub podskórnym niż przy podaniu drogą pokarmową. Nie zanotowano istotnych różnic w rozmieszczeniu tkankowym, w zależności od płci i poziomu dawkowania (Pottenger i in. 2000).

Doerge i in. (2010a; 2010b; 2011b) porównywały kinetykę metabolizmu 2,2-bis(4-hydroksyfenilo)propanu u: myszy, szczurów i małp w różnym wieku, w zależności od drogi podania. Stosowali związek znaczone izotopowo w celu wyeliminowania wpływu poziomów tła i zanieczyszczeń. Poziomy wolnego (niesprężonego) 2,2-bis(4-hydroksyfenilo)propanu w surowicy po jednorazowym dożołądkowym podaniu dawki 100 µg/kg mc. były bardzo małe u wszystkich gatunków, ponieważ związek ten

bardzo szybko ulega sprzęganiu z kwasem glukuronowym i/lub siarkowym w jelitach i w wątrobie (w najwyższym stężeniu w surowicy przy podaniu dożołądkowym u szczurów 99,5% podanej dawki występuje w postaci sprzężonej, podczas gdy przy podaniu dożylnym frakcja sprzężona stanowi jedynie 55%).

Maksymalne stężenie (C_{\max}) wolnego bisfenolu A w surowicy krwi u poszczególnych szczurów wynosiło $0,1 \div 0,6$ nM (średnia $0,39 \pm 0,19$ nM, co odpowiada około 89 ng/l) i stanowiło mniej niż 1% całkowitego oznaczanego bisfenolu A ($C_{\max} = 73 \pm 29$ nM, co odpowiada stężeniu w surowicy $16,6$ µg/l). U szczurzych noworodków przy maksymalnym stężeniu bisfenolu A w surowicy, w postaci sprzężonej występowało jedynie 93,5% podanej dawki. Procent ten wzrasta z wiekiem noworodków, co wskazuje na systematyczny rozwój zdolności metabolicznych (Doerge i in. 2010a).

W podobnym doświadczeniu przeprowadzonym na małpach gatunku rezus u dorosłych osobników procent wolnego bisfenolu A 30 minut po podaniu dożołądkowym był również znacznie niższy ($0,21 \pm 0,14\%$ podanej dawki) niż 5 min po dożylnym podaniu tej samej dawki ($29 \pm 19\%$; Doerge i in. 2010b). Jest to zgodne z wynikami uzyskanymi w porównawczych badaniach toksykokinetyki bisfenolu A u szczurów i makaków jawańskich, którym podawano ten związek w dawce 10 mg/kg mc. (Tominaga i in. 2006). Wartość maksymalnego stężenia sprzężonego bisfenolu A w surowicy (C_{\max}) była u makaków około 60-krotnie większa niż u szczurów, przy czym stosunek stężenia produktu sprzęgania do stężenia wolnego związku wynosił około 30 u szczurów i około 350 u makaków.

Półokres wydalania całkowitego bisfenolu A stwierdzony w badaniach Doerge i in. (2010b) dla rezusów był zbliżony do wartości uzyskanych dla makaków (4,2 h; Tomimaga i in. 2006) i ludzi (3,4 h; Völkel i in. 2002), co świadczy o tym, że małpy są lepszym modelem metabolizmu u dorosłych ludzi niż szczury, przy czym parametry toksykokinetyczne u badanych noworodków naczelných (5; 35 i 70 dni po urodzeniu) nie różniły się statystycznie istotnie od stwierdzonych u dorosłych osobników.

Zarówno u małp, jak i u szczurów produktem sprzęgania 2,2-bis(4-hydroksyfenilo)propanu był głównie glukuronid, a siarczan stanowił jedynie $< 20\%$ (u małp) czy $< 5\%$ (u szczurów). Stosunek glukuronidu do siarczanu u żadnego z gatunków nie zależał w istotny sposób od wieku. Mimo że zmienność międzyosobnicza u młodych naczelných była

większa niż u dorosłych osobników, nie znalazło to odbicia w zdolności do sprzęgania wolnego związku – w każdej grupie wiekowej niesprężony bisfenol A nie stanowił więcej niż 1% dawki (Doerge i in. 2010b).

Wyznaczone dla naczelnych, z zastosowaniem znaczonego deuterem bisfenolu A, parametry toksykokinetyczne Doerge i in. (2010b) wykorzystali do oszacowania wielkości narażenia drogą pokarmową na podstawie stężeń wolnego związku, stwierdzanych w surowicy krwi u ludzi. Z ich wyliczeń wynika, że stężenie 3 µg wolnego bisfenolu A/ml surowicy odpowiada narażeniu drogą pokarmową 1 300 µg/kg mc. Wartość jest znacznie wyższa niż jakiegokolwiek konserwatywne oszacowanie potencjalnego narażenia na ten związek (EFSA 2006). Zdaniem autorów w badaniach, w których stwierdzano wyższe poziomy niesprężonego bisfenolu A, na wyniki w znaczący sposób mogły wpływać zanieczyszczenia próbek i nieuwzględnianie poziomów tła, czemu zapobiega stosowanie izotopowo znaczonego związku.

Brak jest porównywalnych danych dotyczących poziomów wolnego 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu po narażeniu inhalacyjnym. Należy wziąć jednak pod uwagę, że część wchłoniętego w układzie oddechowym aerozolu 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu może ulec połknięciu.

Metabolizm i wydalanie

2,2-Bis(4-hydroksyfenylo)propan u zwierząt laboratoryjnych jest sprzęgany i w postaci glukuronidu wydalany z moczem. Nakagawa i Tayama (2000) określili, że około 30% związku podawanego dożyłkowo szczurom wydalano się z moczem przede wszystkim jako glukuronid. 2,2-Bis(4-hydroksyfenylo)propan ulega glukuronizacji pod wpływem UDP-glukuronosulfotransferazy. Powstający kompleks jest nieaktywny biologicznie. Ponadto z badań, przeprowadzonych w warunkach *in vivo* i *in vitro* wynika, że 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan może ulegać hydroksylacji pod wpływem cytochromu P-450 do 5-hydroksybisfenolu, który jest wbudowywany do DNA przez formę bisfenol-o-semichinonu i/lub bisfenol-o-chinonu (Atkinson, Roy 1995).

Z danych literaturowych jednoznacznie wynika, że główną drogą wydalania 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu z organizmu szczurów i myszy jest kał. W ocenie całkowitego bilansu ¹⁴C przeprowadzonej przez Snydera i in. (2000) po jednorazowym, dożyłkowym podaniu szczurom 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu wykazano, że ponad 91% podanej dawki zostało wydalane z kałem i moczem, natomiast tylko około 1% podanej dawki zostało zatrzy-

mane w organizmie szczurów (największe stężenia znajdowano w wątrobie). Na podstawie wyników innych badań potwierdzono również, że bez względu na drogę podania, płęć czy masę ciała szczurów – z kałem wydalano się 50 ÷ 80% podanej dawki. U szczurów 70 ÷ 80% znaczonej izotopowo dawki uległo wydalaniu w ciągu 7 dni od podania. Eliminacja była szybka: większość dawki była wydalona w ciągu 72 h.

Drugą drogą eliminacji 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu z organizmu szczurów był mocz. Tą drogą wydalano się 13 ÷ 42% dawki. Na podstawie wyników analizy próbek moczu techniką HPLC wykazano, że oprócz macierzystego związku (który stanowił 2%), z moczem był wydalany produkt jego sprzęgania z kwasem glukuronowym (81 ÷ 89%). Stwierdzono również różnice w wydalaniu z moczem pomiędzy płciami – samice wydalaly około dwukrotnie więcej znacznika izotopowego (24 ÷ 28%) niż samce (14 ÷ 16%). Ponadto występowały różnice pomiędzy szczepami zwierząt – samice szczurów szczepu F344 wydalaly około dwukrotnie więcej znacznika izotopowego niż samice szczurów szczepu CD (EU RAR 2008). W moczu stwierdzono obecność 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu w postaci związanej z kwasem glukuronowym (Pottenger i in. 2000; Snyder i in. 2000).

Z szeregu doświadczeń wynika, że istnieje możliwość niewielkiego wydalania 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu również z mlekiem matek (Doerge i in. 2010c; 2011a; Patterson i in. 2013).

U ludzi w ciągu 5 ÷ 7 h od podania 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu 84 ÷ 97% dawki jest wydalane w postaci glukuronidów lub siarczanów. 2,2-Bis(4-hydroksyfenylo)propan może być również metabolizowany do bisfenolo-3,4-chinonu (Konieczna i in. 2015). Wydalanie związku z moczem zachodzi głównie w ciągu pierwszych 24 h (Völkel i in. 2002; 2005). Szacuje się, że półokres wydalania 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu u ludzi wynosi 5,4 h (Stahlhut i in. 2009). Niesprężony, wolny 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan rzadko jest wykrywany w moczu u populacji ogólnej (Völkel i in. 2008).

Międzygatunkowe różnice dotyczące głównych dróg wydalania 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu u ludzi i szczurów można wytłumaczyć różnicami w progach eliminacji z żółcią: masa cząsteczkowa glukuronidu 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu jest powyżej takiego progu u szczurów (około 350 Daltonów), ale poniżej progu u ludzi (około 550 Daltonów). Krążenie wątrobowo-jelitowe żółci u gryzoni jest zatem odpowiedzialne za dłuższy niż u ludzi półokres eliminacji związku z organizmu.

Poziomy 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu w moczu

2,2-Bis(4-hydroksyfenylo)propan był tematem szeregu prac obejmujących biomonitoring populacji ogólnej. Przeglądu danych, dotyczących wyników

biomonitoringu, dokonali *Vandenberg* i in. (2010). W moczu w populacji ogólnej dość powszechnie występują mierzalne poziomy 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu. Poziomy zmierzone u dorosłych w populacjach: USA, Kanady, Niemiec i Finlandii zebrano w tabeli 6.

Tabela 6.

Poziom całkowitego 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu w moczu (po hydrolizie) w populacji ogólnej (SCOEL 2014)

Kraj	Populacja (wielkość próbki)	Stężenie 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu, µg/l		Piśmiennictwo
		mediana	95. percentyl	
USA	184 mężczyzn, 210 kobiet	1,33	5,18	<i>Calafat</i> i in. 2005
USA	mężczyźni 9 ÷ 60 lat (<i>n</i> = 2 517) kobiety 20 ÷ 59 lat (<i>n</i> = 951)	2,6 2,6	15,9 15,9	<i>Calafat</i> i in. 2008
USA	> 20 lat (<i>n</i> = 1 490)	1,75	10,7	CDC 2012
USA	> 20 lat (<i>n</i> = 1 814)	1,99	13,3	CDC 2012
USA	> 20 lat (<i>n</i> = 1 914)	1,79	9,60	CDC 2012
Kanada	20 ÷ 39 lat (<i>n</i> = 1 165)	1,33	7,30	Health Canada 2010
	40 ÷ 59 lat (<i>n</i> = 1 219)	1,04	6,58	
Niemcy	20 ÷ 29 lat (<i>n</i> = 600)	1,55	7,37	<i>Koch</i> i in. 2012
Finlandia	22 ÷ 67 lat (<i>n</i> = 121)	2,6	8,1	<i>Porras</i> i in. 2014

W Niemieckiej Agencji Ochrony Środowiska (UBA) ustanowiono ostatnio, że wartość referencyjna stężenia 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu w moczu dla dorosłych w wieku 20 ÷ 29 lat wynosi 7 µg/l (UBA 2012). Punktem wyjścia dla ustalenia tej wartości jest 95. percentyl poziomu 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu w moczu, w 600-osobowej populacji referencyjnej dorosłych w wieku 20 ÷ 29 lat. U dzieci poziom 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu w moczu jest zwykle większy niż u dorosłych (*Calafat* i in. 2008).

Dostępne dane dotyczące poziomu 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu w moczu jako markera narażenia zawodowego są nieliczne. *Hanaoka* i in. (2002) opublikowali dane na temat całkowitego stężenia 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu w moczu malarzy stosujących żywice epoksydowe metodą natryskową. Mediana dla tego poziomu wynosiła 1,06 µmol/mol kreatyniny (zakres: od poziomu nieoznaczalnego do 11,2 µmol/mol kreatyniny, *n* = 42), podczas gdy mediana w grupie kontrolnej wynosiła 0,52 (zakres: od nieoznaczalnego do 11,0 µmol/mol kreatyniny, *n* = 42). Mimo że różnica pomiędzy grupą narażonych zawodowo a grupą kontrolną była statystycznie znamienne, zakresy mierzonej wielkości były w obu grupach podobne.

He i in. (2009) badali narażenie chińskich pracowników na 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan w zakładach produkcji żywic epoksydowych na podstawie pomiarów stężeń tego związku w powietrzu oraz jego poziomu w moczu. Bisfenol A był obecny w 96% pobranych próbek powietrza, a mediana jego stężenia wynosiła 6,67 µg/m³. Mierzalne poziomy stwierdzono zarówno w zakładzie produkcji żywic epoksydowych, jak i przy produkcji 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu – mediany stężeń wynosiły odpowiednio: 7,89 i 4,72 µg/m³. Próbki moczu pobierano przed zmianą roboczą i po jej zakończeniu. Przy produkcji żywic epoksydowych mediana stężenia 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu w moczu wynosiła 80,2 µg/g kreatyniny przed i 108 µg/g kreatyniny po zmianie roboczej (*n* = 178 i 191), a w zakładzie produkującym 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan – odpowiednio: 170 µg/g kreatyniny (*n* = 8) i 233 µg/g kreatyniny (*n* = 7). Stwierdzono istotną korelację pomiędzy stężeniem 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu w powietrzu a poziomami tego związku w moczu przed i po zmianie roboczej. Badaniem objęto 131 pracowników. Głównymi źródłami zanieczyszczeń powietrza były stanowiska: kruszenia, ładowania i pakowania. Choć nie było to omówione w publikacji, narażenie drogą dermalną mogło mieć wpływ na

stężenie 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu w moczu. Ponadto w publikacji było wiele rozbieżności co do podanych poziomów w powietrzu i w moczu. W grupie nienarażonych zawodowo mężczyzn ($n = 419$) jako średni poziom 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu w moczu ci sami autorzy podali 1,43 $\mu\text{g/g}$ kreatyniny, a 75. percentyl wynosił 14,18 $\mu\text{g/g}$ kreatyniny (He i in. 2009).

Średnie stężenie 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu w moczu 28 chińskich pracowników zatrud-

nionych przy produkcji żywic epoksydowych wynosiło 55,73 \pm 5,48 ng/ml (zakres 5,56 ÷ 1 934,85 ng/ml), (Wang i in. 2012b). W Niemczech, w zakładzie przetwarzającym 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan jego stężenia w moczu pracowników dochodziły do 2 062 $\mu\text{g/l}$ (Brill 2013), natomiast w Finlandii, przy wytwarzaniu papieru termicznego – do 1 500 $\mu\text{g/l}$ (Porras i in. 2014).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Ze względu na swą fenolową strukturę 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan wykazuje zdolność – jako agonista lub antagonist – interakcji z receptorami estrogenowymi. W wyniku takiego działania 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan może odgrywać rolę w patogenezie takich zaburzeń endokrynych, jak: zaburzenia płodności u kobiet i mężczyzn, przedwczesne dojrzewanie, nowotwory hormonozależne (jak rak piersi oraz rak prostaty), zespół wielotorbielotawych jajników (PCOS) oraz schorzenia metaboliczne (Diamanti-Kandarakis i in. 2009; Konieczna i in. 2015).

Według Europejskiego Urzędu ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA) związkiem o działaniu na układ hormonalny (EDs, ang. *endocrine disruptors*) jest każdy syntetyczny lub naturalny związek chemiczny, który spełnia następujące kryteria: wpływa na układ hormonalny, wykazuje szkodliwe działanie dla zdrowia, a związek między jego oddziaływaniem na układ hormonalny i efektami szkodliwymi jest wiarygodny (EFSA 2013). 2,2-Bis(4-hydroksyfenylo)propan spełnia te kryteria, albowiem wykazuje słabe działanie estrogenne i może zaburzać prawidłowe funkcjonowanie układu hormonalnego (Ćwiek-Ludwicka, Ludwicki 2014).

Jednakże według Ashby (2001) wyniki badań działania estrogennego 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu na zwierzętach cechuje niespójność, brakuje też dobrze udokumentowanych wartości kontrolnych mierzonych parametrów. Wpływ 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu na układ hormonalny szczurów zależy od wielu czynników, m.in. od szczepu zwierząt, np. szczury F-344 są zwierzętami

wrażliwymi na działanie 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu, natomiast szczury Sprague-Dawley nie mają tej cechy. W szeregu testów przeprowadzonych w warunkach *in vitro* i w badaniach przesiewowych przeprowadzonych w warunkach *in vivo* zanotowano, że 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan działa modulująco na układ hormonalny (EU RAR 2003). Na podstawie wyników badań przeprowadzonych w warunkach *in vitro* stwierdzono, że 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan łączy się z receptorami estrogenowymi (ER), (Heinrich-Hirsch i in. 2001). Siła tego działania w przeprowadzonych testach była o 3 ÷ 5 rzędów wielkości słabsza od estradiolu (Fürhacker i in. 2000). Mimo niskiej, w porównaniu z estradiolem, aktywności działanie 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu na układ hormonalny było głównym przedmiotem zainteresowań i badań w ciągu kilku ostatnich lat. Sugerowano, że działanie to występuje na poziomie bardzo niskich dawek i charakteryzuje się tak zwanym niemonotonicznym przebiegiem krzywej zależności dawka-odpowiedź (NMDRC, ang. *non-monotonic dose-response curves*), zdefiniowanym jako nieliniowa zależność między dawką i odpowiedzią (Vandenberg i in. 2012). Naukowa ważność niemonotonicznej zależności dawka-odpowiedź jest kwestionowana. Należy przy tym zaznaczyć, że tę niemonotoniczną zależność dawka-odpowiedź stwierdzano w niefizjologicznych warunkach, które nie są odpowiednie dla oceny ryzyka. W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych brak jest danych o prawdopodobnym działaniu estrogennym 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu na ludzi (SCOEL 2014).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Wang i in. (2012b) przeprowadzili przekrojowe badania zależności pomiędzy markerami funkcji: wątroby, tarczycy, chorób układu sercowo-naczyniowego i homeostazy glukozy a stężeniem 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu w moczu u 28 chińskich robotników zatrudnionych przy wytwarzaniu żywic epoksydowych. Średnie stężenie 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu w moczu wynosiło $55,73 \pm 5,48$ ng/ml (przy zakresie $5,56 \div 1\,934,85$ ng/ml). Większemu stężeniu 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu towarzyszyło

istotne zwiększenie poziomu wolnej trijodotyroniny (fT_3). Trudno jednak ocenić, czy wynikało to z narażenia na 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan, czy na inne współwystępujące czynniki.

Skutkiem łącznego dożołądkowego narażenia myszy na 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan i etanol była podwyższona toksyczność bisfenolu A, nie podano jednakże bardziej szczegółowych danych na temat wymienionego badania (GDCh 1997).

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD POZIOMU NARAŻENIA

Zależność skutków działania toksycznego od wielkości dawki 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu dla toksyczności przewlekłej podano w tabeli 3., a dla działania na rozrodczość w tabeli 4.

Dla działania 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu na układ hormonalny krzywa zależności skutków

działania toksycznego od wielkości dawki związku charakteryzuje się tzw. niemonotonicznym przebiegiem, co sprawia, że jej ważność naukowa jest kwestionowana.

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Informacje o wartościach dopuszczalnych stężeń 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu w różnych państwach zamieszczono w tabeli 7. Wynoszą one $5 \div 10$ mg/m³ dla stężenia średniego ważonego dla zmiany roboczej (TWA). W Niemczech, Austrii i Szwajcarii jest ono traktowane również jako najwyższe dopuszczalne stężenie chwilowe (STEL).

W Naukowym Komitecie ds. Dopuszczalnych Wartości Narażenia Zawodowego na Czynniki Chemiczne (SCOEL) zaproponowano ustanowienie wartości wskaźnikowego dopuszczalnego poziomu

bisfenolu A w powietrzu środowiska pracy (OEL) na poziomie 2 mg/m³, wychodząc z wartości NOAEC dla działania drażniącego, ustalonego w doświadczeniu inhalacyjnym na szczurach (SCOEL 2014). W SCOEL nie znaleziono podstaw toksykologicznych do ustalenia stężenia chwilowego (STEL).

Zgodnie z Dyrektywą Komisji (UE) z 2017 r. ustanawiającą czwarty wykaz wskaźnikowych dopuszczalnych wartości narażenia zawodowego, wartość dopuszczalna dla bisfenolu A wynosi 2 mg/m³ (Dyrektywa... 2017).

Tabela 7.
Wartości normatywów higienicznych 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu zamieszczone w światowych wykazach normatywów higienicznych (IFA 2016; Rozporządzenie... 2018; RTECS 2016)

Państwo/organizacja/ instytucja	NDS, mg/m ³	NDSch, mg/m ³	Uwagi
Australia	–	–	–
Austria	5	5	frakcja wdychalna
Belgia	10	–	pyły
Finlandia	5	–	–
Francja	10	–	–
Niemcy (AGS)	5	5	frakcja wdychalna, dopuszczalna wartość chwilowa jako wartość średnia 15 min
Niemcy (DFG)	5	5	frakcja wdychalna, dopuszczalna wartość chwilowa jako wartość średnia 15 min – grupa C ryzyka dla kobiet w ciąży – nie występuje ryzyko uszkodzenia płodu lub zarodka, jeśli wartości MAK i BAT są dotrzymane – substancja o właściwościach fotouczulających (SP)
Łotwa	5	–	–
Nowa Zelandia	–	–	–
Chiny	–	–	–
Polska	2	-	frakcja wdychalna
Hiszpania	10	–	–
Szwecja	–	–	–
Szwajcaria	5	5	frakcja wdychalna
Holandia	5	10	frakcja wdychalna
Turcja	10	–	frakcja wdychalna
Wielka Brytania	–	–	–
USA:			
– NIOSH	–	–	–
– OSHA	–	–	–
– ACGIH	–	–	–
UE (Dyrektywa... 2017)	2	–	frakcja wdychalna
SCOEL/SUM/113/2013	2	–	frakcja wdychalna

Dopuszczalne poziomy 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu w materiale biologicznym

W monitoringu biologicznym jako wskaźnik narażenia na 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan jest stosowany pomiar niezmiennego związku w moczu. W populacji ogólnej stężenia 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu w moczu nie przekraczają zwykle 7 µg/l. Dostępne dane, umożliwiające wyznaczenie BLV dla bisfenolu A są bardzo nieliczne. Przy założeniach i sposobie wyliczenia, zastosowanych przez *Krishnana* i in. (2010), zalecanej wartości OEL 2 mg/m³ (co odpowiada dziennej dawce wynoszącej 0,29 mg/kg mc./dzień) odpowiada poziom bisfenolu A

w moczu wynoszący 11,8 mg/l (13,3 mg/g kreatyniny). Z wyliczeniami tymi wiąże się jednak szereg niepewności, zwłaszcza w związku z krótkim okresem półtrwania 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu w organizmie, czego skutkiem jest duża zmienność w jego wydalaniu w ciągu dnia. Ponadto ogromna większość dostępnych danych na temat toksykokinetyki 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu pochodzi z doświadczeń przeprowadzonych drogą pokarmową, a nie inhalacyjną. W związku z tym w SCOEL nie zaproponowano wartości dopuszczalnej w materiale biologicznym (BLV), a jedynie wartość wskaźnikową (BGV, ang. *biological guidance value*) na poziomie 7 µg/l do identyfikacji osób zawodowo narażonych na 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan (SCOEL 2014).

W Niemczech dopuszczalny poziom 2,2-bis(4-hydroksyfenilo)propanu w moczu (BLV) po hydro-lizie wynosi 80 mg/l (DFG 2015).

Podstawy proponowanej wartości NDS

2,2-Bis(4-hydroksyfenilo)propan jest sklasyfikowany jako substancja drażniąca, może powodować uczulenie w kontakcie ze skórą, a w powtarzanym narażeniu myszy i szczurów drogą pokarmową działa toksycznie na wątrobę i nerki (NOAEL = 5 mg/kg mc./dzień, umiarkowany przerost wątroby i zmniejszenie przyrostu masy ciała po narażeniu na związek w dawce 50 mg/kg mc./dzień). Na podstawie wyników badań na zwierzętach i badań w warunkach *in vitro* 2,2-bis(4-hydroksyfenilo)propan został zaliczony do substancji o działaniu estrogennym, z czym może być związany jego negatywny wpływ na rozrodczość zwierząt.

Za podstawę wyliczenia wartości NDS przyjęto wyniki badań opublikowane przez *Nitschke* i in. (1988), (narażenie inhalacyjne, 6 h/dzień, 5 dni/tydzień przez 9 dni lub 13 tygodni), z których wynika, że 2,2-bis(4-hydroksyfenilo)propan w stężeniu 50 ÷ 150 mg/m³ powoduje rozrost nabłonka górnych dróg oddechowych i zmniejszenie masy ciała zwierząt, natomiast stężenie 10 mg/m³ nie powodowało tych zmian i może być przyjęte jako wartość NOAEC.

Wartość NDS obliczono na podstawie wzoru:

$$NDS = \frac{NOAEC}{U_f},$$

w którym:

U_f – iloczyn następujących współczynników niepewności:

$A = 2$ – związany z różnicami wrażliwości osobniczej ludzi,

$B = 1$ – związany z różnicami międzygatunkowymi i drogą podania (badanie na zwierzętach, inhalacyjna droga narażenia; szczur jest bardziej wrażliwy niż człowiek na działanie drażniące substancji na nabłonek górnych dróg oddechowych),

$C = 1$ – przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych (działanie drażniące),

$D = 1$ – zastosowano wartość NOAEC,

$E = 2$ – współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych), związany z wpływem na rozrodczość.

$$NDS = \frac{10}{2 \cdot 2} = 2,5 \frac{\text{mg}}{\text{m}^3}$$

Biorąc pod uwagę przedstawione wyliczenie oraz wartość IOELV, znajdującą się w dyrektywie UE ustalającej czwarty wykaz wskaźnikowych dopuszczalnych wartości narażenia zawodowego, zaproponowano dla frakcji wdychalnej bisfenolu A wartość NDS na poziomie 2 mg/m³ (Dyrektywa... 2017). Wartość ta będzie chronić również przed działaniem 2,2-bis(4-hydroksyfenilo)propanu na wątrobę i nerki, tym bardziej, że przy narażeniu drogą pokarmową, którego dotyczy wartość NOAEL, wchłanianie związku jest większe, a wchłonięta dawka szybciej trafia do wątroby.

Dane dotyczące działania embriotoksycznego i wpływu na rozrodczość 2,2-bis(4-hydroksyfenilo)propanu nie są jednoznaczne. Zgodnie z podsumowaniem EFSA (2015), w badaniach przeprowadzonych zgodnie z wymaganymi przez tę instytucję standardami, wpływ na rozrodczość występował jedynie przy bardzo dużych dawkach, przy których stwierdzano również innego rodzaju objawy działania toksycznego. Wprawdzie we wnioskach z niektórych badań jest sugerowany wpływ 2,2-bis(4-hydroksyfenilo)propanu na parametry związane z rozrodczością i rozwojem również po narażeniu na związek w małych dawkach (< 5 mg/kg mc.), jednak jakość i sposób przeprowadzenia tych doświadczeń budzą poważne zastrzeżenia. Ponadto informacje te są często ze sobą sprzeczne. Nie potwierdzają ich również wyniki ostatnich, obszernych badań FDA/NTCR, przeprowadzonych w szerokim zakresie dawek (*Delclos* i in. 2014).

Pewne obawy dotyczą również potencjalnego neurotoksycznego działania 2,2-bis(4-hydroksyfenilo)propanu i jego wpływu na rozwój, a wynikają one z przeprowadzonych na zwierzętach badaniach wpływu związku na pamięć i zdolność uczenia się. Ponieważ uzyskane na ten temat dane są bardzo niespójne, trudno ocenić, czy obawy te są zasadne. Z wymienionych względów wprowadzono współczynnik modyfikacyjny, dotyczący oceny kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych w wysokości 2.

Brak jest podstaw merytorycznych do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh). Zrezygnowano z ustalenia dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB). Nie znaleziono bowiem danych dotyczących wchłaniania 2,2-bis(4-hydroksyfenilo)propanu z dróg oddechowych, stąd nie można ocenić, jakie stężenie w materiale biologicznym odpowiada stężeniu równemu wartości NDS 2 mg/m³ w powietrzu.

Należy zastosować oznakowanie związku literą „I” – substancja o działaniu drażniącym oraz literą „A” – substancja o działaniu uczulającym.

PIŚMIENICTWO

- Acevedo N., Davis B., Schaeberle C.M., Sonnenschein C., Soto A.M.* (2013). Perinatally administered bisphenol A acts as a mammary gland carcinogen in rats. *Environ. Health Perspect.* 121, 1040–1046.
- Allen H., Kaidbey K.* (1979). Persistent photosensitivity following occupational exposure to epoxy resins. *Arch. Dermatol.* 115, 1307–1310.
- Angelini G., Rigano L., Foti C., Grandolfo M., Vena G.A., Bonamonte D., Soleo L., Scorpiniti A.A.* (1996). Occupational sensitization to epoxy resin and reactive diluents in marble workers. *Contact Dermatitis* 35, 11–16.
- Ashby J.* (2001). Increasing the sensitivity of the rodent uterotrophic assay to estrogens, with particular reference to bisphenol A. *Environ. Health Perspect.* 109(11), 1091–1094.
- Ashby J., Tinwell H., Haseman J.* (1999). Lack of effects for low dose levels of bisphenol-A and diethylstilbestrol on the prostate gland of CF1 mice exposed in utero. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 30, 156–166.
- Atkinson A., Roy D.* (1995). In vivo DNA adduct formation by bisphenol A. *Environ. Mol. Mutagen.* 26, 60–66.
- Betancourt A.M., Eltoum I.A., Desmond R.A., Russo J., Lamartiniere C.A.* (2010). In utero exposure to bisphenol A shifts the window of susceptibility for mammary carcinogenesis in the rat. *Environ. Health Perspect.* 118, 1614–1619.
- Braun J.M., Kalkbrenner A.E., Calafat A.M., Yolton K., Ye X., Dietrich K.N., Lanphear B.P.* (2011). Impact of early-life bisphenol A exposure on behavior and executive function in children. *Pediatrics* 128(5), 873–882.
- Braun J.M., Yolton K., Dietrich K.N., Hornung R., Ye X., Calafat A.M., Lanphear B.P.* (2009). Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. *Environ. Health Perspect.* 117(12), 1945–1952.
- Brill S.* (2013). Biomonitoring of employees occupationally exposed to bisphenol A – a comparison with environmental and occupational assessment values. The 9th International Symposium on Biological Monitoring in Occupational and Environmental Health, 9th–11th September 2013. UK, Manchester.
- Cagen S.Z., Waechter J.M., Dimond S.S., Breslin W.J., Butala J.H., Jekat F.W., Joiner R.L., Shiotsuka R.N., Veenstra G.E., Harris L.R.* (1999a). Normal reproductive organ development in CF-1 mice following prenatal exposure to bisphenol-A. *Toxicol. Sci.* 50, 36–44.
- Cagen S.Z., Waechter J.M., Dimond S.S., Breslin W.J., Butala J.H., Jekat F.W., Joiner R.L., Shiotsuka R.N., Veenstra G.E., Harris L.R.* (1999b). Normal reproductive organ development in Wistar rats exposed to bisphenol A in the drinking water. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 30, 130–139.
- Calafat A.M., Kuklanyik Z., Reidy J.A., Caudill S.P., Ekong J., Needham L.L.* (2005). Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population. *Environ. Health Perspect.* 113(4), 391–395.
- Calafat A.M., Ye X., Wong L.Y., Reidy J.A., Needham L.L.* (2008). Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003–2004. *Environ. Health Perspect.* 116(1), 39–44.
- Carwile J.L., Michels K.B.* (2011). Urinary bisphenol A and obesity: NHANES 2003–2006. *Environ Res* 111, 825–830.
- CDC, Centers of Disease Control and Prevention (2012). Fourth national report on human exposure to environmental chemicals, updated tables, February 2012 [<http://www.cdc.gov/exposurereport/>], [cyt. za: SCOEL 2014].
- Cha B.S., Koh S.B., Park J.H., Eom A., Lee K.M., Choi H.S.* (2008). Influence of occupational exposure to bisphenol A on the sex hormones of male epoxy resin painters. *Mol. Cell Toxicol.* 4(3), 230–234.
- Chemical Weekly (2009). Bisphenol-A: a techno-commercial profile. September 1, 205–211.
- CHEMINFO (2002). Canadian Centre for Occupational Health and Safety.
- Ćwiek-Ludwicka K.* (2015). Bisphenol A (BPA) in food contact materials – new scientific opinion from EFSA regarding public health risk. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny* 66(4), 299–307.
- Ćwiek-Ludwicka K., Ludwicki J.K.* (2014). Endocrine disruptors in food contact materials; is there a health threat? *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny* 65(3), 169–177.
- Delclos K.P., Camacho L., Lewis S.M., Vanlandingham M.M., Latendresse J.R., Olson G.R., Davis K.J., Patton R.E., da Costa G.G., Woodling K.A., Bryant M.S., Chidambaram M., Trbojevich R., Juliar B.E., Felton R.P., Thorn B.T.* (2014). Toxicity evaluation of bisphenol A administered by gavage to Sprague Dawley rats from gestation day 6 through postnatal day 90. *Toxicol. Sci.* 139, 174–197.
- Demierre A.L., Peter R., Oberli A., Bourqui-Pittet M.* (2012). Dermal penetration of bisphenol A in human skin contributes marginally to total exposure. *Toxicol. Lett.* 213(3), 305–308.

- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2015). MAK- und BAT-Werte-Liste 2013. Senatskommission zur Prüfung Gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KgaA, Weinheim.
- Diamanti-Kandarakis E., Bourguignon J.P., Giudice L.C., Hauser R., Prins G.S., Soto A.M., Zoeller R.T., Gore A.C.* (2009). Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr. Rev.* 30(4), 293–342.
- Doerge D.R., Twaddle N.C., Vanlandingham M., Brown R.P., Fisher J.W.* (2011a). Distribution of bisphenol A into tissues of adult, neonatal, and fetal Sprague-Dawley rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 255, 261–270.
- Doerge D.R., Twaddle N.C., Vanlandingham M., Fisher J.W.* (2010a). Pharmacokinetics of bisphenol A in neonatal and adult Sprague-Dawley rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 247(2), 158–165.
- Doerge D.R., Twaddle N.C., Vanlandingham M., Fisher J.W.* (2011b). Pharmacokinetics of bisphenol A in neonatal and adult CD-1 mice: inter-species comparisons with Sprague-Dawley rats and rhesus monkeys. *Toxicol. Lett.* 207, 298–305.
- Doerge D.R., Twaddle N.C., Woodling K.A., Fisher J.W.* (2010b). Pharmacokinetics of bisphenol A in neonatal and adult rhesus monkeys. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 248(1), 1–11.
- Doerge D.R., Vanlandingham M., Twaddle N.C., Delclos K.B.* (2010c). Lactational transfer of bisphenol A in Sprague-Dawley rats. *Toxicol. Lett.* 199, 372–376.
- Dow Chemical Company (1957). Results of the range finding toxicological tests on bisphenol-A - regular grade and bisphenol-A - E.R. grade [nieopublikowany raport; cyt. za: SCOEL 2014].
- Du Pont (1962). Summary of toxicological tests on bisphenol-A. Letter from Rowe VK, Dow Chemical Company to Clayton JW, Du Pont dated 2/05/1962. EPA/OTS Document #878214650. Order No. 206607 (NTIS), 1–3 [cyt. za: SCOEL 2014].
- Dyrektywa Komisji (UE) 2017/164 z dnia 31 stycznia 2017 r. ustanawiająca czwarty wykaz wskaźnikowych dopuszczalnych wartości narażenia zawodowego zgodnie z dyrektywą Rady 98/24/WE oraz zmieniająca dyrektywy Komisji 91/322/EWG, 2000/39/WE i 2009/161/UE. Dziennik Urzędowy Unii Europejskiej L 27/115
- ECHA (2016). Baza danych online [<http://echa.europa.eu/en/substance-information/-/substanceinfo/100.001.133>].
- EFSA (2006). Opinion of the Scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food on a request from the Commission related to 2,2-bis(4-hydroxyphenyl)propane (Bisphenol A). *EFSA Journal* 428, 1–75.
- EFSA (2010). Scientific Opinion on Bisphenol A: evaluation of a study investigating its neurodevelopmental toxicity, review of recent scientific literature on its toxicity and advice on the Danish risk assessment of Bisphenol A. EFSA Panel on food contact materials, enzymes, flavourings and processing aids, *EFSA Journal* 8(9), 1829.
- EFSA (2013). EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids. Draft Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs – Part: exposure assessment [<http://www.efsa.europa.eu/it/consultationsclosed/call/130725.htm>].
- EFSA (2015). Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: Executive summary. European Food Safety Authority. *EFSA Journal* 13(1), 3978.
- Ema M., Fujii S., Furukawa M., Kiguchi M., Ikka T., Harazono A.* (2001). Rat two-generation reproductive toxicity study of bisphenol A. *Reprod. Toxicol.* 15, 505–523.
- Eng D.S., Gebremariam A., Meeker J.D., Peterson K., Padmanabhan V., Lee J.M.* (2013). Bisphenol A and chronic disease risk factors in US children. *Pediatrics* 132:e637-e645.
- Estlander T., Jolanki R., Henriks-Eckerman M.L., Kanerva L.* (1999) Occupational contact allergy to bisphenol A. *Contact Dermatitis* 40, 52–53.
- EU RAR (2003). European Union Risk Assessment Report. 4,4'-Isopropylidenediphenol (bisphenol-A). Environment and quality of life series, Volume 37. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities.
- EU RAR (2008). European Union Risk Assessment Report. 4,4'-Isopropylidenediphenol (bisphenol-A). Human health addendum of April 2008. [<http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/111111111/15069/1/lbna24589enn.pdf>].
- Ferguson S.A., Law C.D., Abshire J.S.* (2012). Developmental treatment with bisphenol A causes few alterations on measures of postweaning activity and learning. *Neurotoxicol. Teratol.* 34, 598–606.
- Freeman K., Warin A.P.* (1984). Contact dermatitis due to Bisphenol-A in semi-synthetic waxes. *Contact Dermatitis* 11, 259–260.
- Fürhacker M., Scharf S., Weber H.* (2000). Bisphenol A: emissions from point sources. *Chemosphere* 41, 751–756.
- Furukawa F., Nishikawa A., Mitsui M., Sato M., Suzuki J., Imazawa T., Takahashi M.* (1994). A 13-week subchronic toxicity study of bisphenol-A in B6C3F1 mice. *Eisei Shikensho Hokoku* 112, 89–96 [cyt. za: SCOEL 2014].

- GDCh, Gesellschaft Deutscher Chemiker (1997). GDCh-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (BUA). Bisphenol A (2,2-Bis-(4-hydroxyphenyl)propane). BUA Report 203. Stuttgart, S. Hirzel – Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- General Electric (1976). Reproductive and ninety day oral toxicity study in rats. IRDC study 313-078 [unpublished report; cyt. za: SCOEL 2014].
- Gerberick G.F., Ryan C.A. (1990). A predictive mouse-ear swelling model for investigating topical photoallergy. *Food Chem. Toxicol.* 28, 361–368.
- Gupta C. (2000). Reproductive malformation of the male offspring following maternal exposure to estrogenic chemicals. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 224, 61–68.
- Hanaoka T., Kawamura N., Hara K., Tsugane S. (2002). Urinary bisphenol A and plasma hormone concentrations in male workers exposed to bisphenol A diglycidyl ether and mixed organic solvents. *Occup. Environ. Med.* 59(9), 625–628.
- He Y., Miao M., Wu C., Yuan W., Gao E., Zhou Z., Li D.K. (2009). Occupational exposure levels of bisphenol A among Chinese workers. *J. Occup. Health* 51(5), 432–436.
- Health Canada (2010). Report on human biomonitoring of environmental chemicals in Canada. Results of the Canadian Health Measures Survey Cycle 1 (2007-2009). Ottawa, Ontario.
- Heinrich-Hirsch B., Madle S., Oberemm A., Gundert-Remy U. (2001). The use of toxicodynamics in risk assessment. *Toxicol. Lett.* 120, 131–141.
- HSDB (2016) [baza danych on-line], [<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>].
- Hunt P.A., Koehler K.E., Susiarjo M., Hodges C.A., Ilagan A., Voigt R.C., Thomas S., Thomas B.F., Hassold T.J. (2003). Bisphenol A exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse. *Curr. Biol.* 13(7), 546–553.
- IFA (2016) [baza danych GESTIS on-line], [[http://gestis-en.itrust.de/nxt/gateway.dll?f=templates\\$fn=default.htm\\$vid=gestiseng:sdbeng](http://gestis-en.itrust.de/nxt/gateway.dll?f=templates$fn=default.htm$vid=gestiseng:sdbeng)].
- Jasarevic E., Williams S.A., Vandas G.M., Ellersieck M.R., Liao C., Kannan K., Roberts R.M., Geary D.C., Rosenfeld C.S. (2013). Sex and dose-dependent effects of developmental exposure to bisphenol A on anxiety and spatial learning in deer mice (*Peromyscus maniculatus bairdii*) offspring. *Horm. Behav.* 63, 180–189.
- Jenkins S., Raghuraman N., Eltoum I., Carpenter M., Russo J., Lamartiniere C.A. (2009). Oral exposure to bisphenol A increases dimethylbenzanthracene-induced mammary cancer in rats. *Environ. Health Perspect.* 117(6), 910–915.
- Jenkins S., Wang J., Eltoum I., Desmond R., Lamartiniere C.A. (2011). Chronic oral exposure to bisphenol A results in a nonmonotonic dose response in mammary carcinogenesis and metastasis in MMTV-erbB2 mice. *Environ. Health Perspect.* 119(11), 1604–1609.
- Johnson G.E., Parry E.M. (2008). Mechanistic investigations of low dose exposures to the genotoxic compounds bisphenol-A and rotenone. *Mutat. Res.* 651, 56–63.
- Jolanki R., Kanerva L., Estlander T. (1995). Occupational allergic contact dermatitis caused by epoxy diacrylate in ultraviolet-light-cured paint, and bisphenol A in dental composite resin. *Contact Dermatitis* 33, 94–99.
- Jones B.A., Watson N.V. (2012). Perinatal BPA exposure demasculinizes males in measures of affect but has no effect on water maze learning in adulthood. *Horm. Behav.* 61(4), 605–610.
- Kim J.C., Shin H.C., Cha S.W., Koh W.S., Chung M.K., Han S.S. (2001). Evaluation of developmental toxicity in rats exposed to the environmental estrogen bisphenol A during pregnancy. *Life Sci.* 69, 2611–2625.
- Kim M.E., Park H.R., Gong E.J., Choi S.Y., Kim H.S., Lee J. (2011). Exposure to bisphenol A appears to impair hippocampal neurogenesis and spatial learning and memory. *Food Chem. Toxicol.* 49, 3383–3389.
- Koch H.M., Kolossa-Gehring M., Schroter-Kermani C., Angerer J., Bruning T. (2012). Bisphenol A in 24 h urine and plasma samples of the German Environmental Specimen Bank from 1995 to 2009: a retrospective exposure evaluation. *J. Expo Sci. Environ. Epidemiol.* 22(6), 610–616.
- Konieczna A., Rutkowska A., Rachoń D. (2015). Health risk of exposure to bisphenol A (BPA). *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny* 66(1), 5–11.
- Krishnan K., Gagne M., Nong A., Aylward L.L., Hays S.M. (2010). Biomonitoring equivalents for bisphenol A (BPA). *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 58(1), 18–24.
- Lamartiniere C.A., Jenkins S., Betancourt A.M., Wang J., Russo J. (2011). Exposure to the endocrine disruptor bisphenol A alters susceptibility for mammary cancer. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 5(2), 45–52.
- Leuschner J. (2000). Acute eye irritation study of bisphenol-A by instillation into the conjunctival sac of rabbits. Laboratory of Pharmacology and Toxicology KG [unpublished test report no. 12665].
- Li D.K., Zhou Z., Miao M., He Y., Wang J., Ferber J., Herrinton L.J., Gao E., Yuan W. (2011). Urine bisphenol-A (BPA) level in relation to semen quality. *Fertil. Steril.* 95(2), 625–630.
- Li D.K., Zhou Z., Miao M., He Y., Qing D., Wu T., Wang

- J., Weng X., Ferber J., Herrinton L.J., Zhu Q., Gao E., Yuan W.* (2010a). Relationship between urine bisphenol-A level and declining male sexual function. *J. Androl.* 31(5), 500–506.
- Li D.K., Zhou Z., Qing D., He Y., Wu T., Miao M., Wang J., Weng X., Ferber J.R., Herrinton L.J., Zhu Q., Gao E., Checkoway H., Yuan W.* (2010b). Occupational exposure to bisphenol-A (BPA) and the risk of self-reported male sexual dysfunction. *Hum. Reprod.* 25(2), 519–527.
- Maguire H.C.* (1988). Experimental photoallergic contact dermatitis to bisphenol-A. *Acta Derm. Venereol.* 68, 408–412.
- Marquet F., Payan J.P., Beydon D., Wathier L., Grandclaude M.C., Ferrari E.* (2011). In vivo and ex vivo percutaneous absorption of [14C]-bisphenol A in rats: a possible extrapolation to human absorption? *Arch. Toxicol.* 85(9), 1035–1043.
- Matthieu L., Godoi A.F.L., Lambert L., Van Grieken R.* (2003). Occupational allergic contact dermatitis from bisphenol A in vinyl gloves. *Contact Dermatitis* 49(6), 281–283.
- Melzer D., Gates P., Osborn N.J., Henley W.E., Cipelli R., Young A., Money C., McCormack P., Schofield P., Mosedale D., Grainger D., Galloway T.S.* (2012a). Urinary bisphenol A concentration and angiography-defined coronary artery stenosis. *PLoS One* 7(8):e43378.
- Melzer D., Osborne N.J., Henley W.E., Cipelli R., Young A., Money C., McCormack P., Luben R., Khaw K.T., Wareham N.J., Galloway T.S.* (2012b). Urinary bisphenol A concentration and risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women. *Circulation* 125(12), 1482–1490.
- Merck Index (2013). *An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*. Edition 15. Ranway, New Jersey.
- Miao M., Yuan W., He Y., Zhou Z., Wang J., Gao E., Li G., Li D.K.* (2011a). In utero exposure to bisphenol-A and anogenital distance of male offspring. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 91, 867–872.
- Miao M., Yuan W., Zhu G., He X., Li D.K.* (2011b). In utero exposure to bisphenol-A and its effect on birth weight of offspring. *Reprod. Toxicol.* 32, 64–68.
- Miodovnik 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. *Neurotoxicol.* 32, 261–267.
- Miyagawa K., Narita M., Akama H., Suzuki T.* (2007). Memory impairment associated with a dysfunction of the hippocampal cholinergic system induced by prenatal and neonatal exposures to bisphenol-A. *Neurosci. Lett.* 418(3), 236–241.
- Moral R., Wang R., Russo I.H., Lamartiniere C.A., Pereira J., Russo J.* (2008). Effect of prenatal exposure to the endocrine disruptor bisphenol A on mammary gland morphology and gene expression signature. *J. Endocrinol.* 196(1), 101–112.
- Morck T.J., Sorda G., Bechi N., Rasmussen B.S., Nielsen J.B., Ietta F., Rytting E., Mathiesen L., Paulesu L., Knudsen L.E.* (2010). Placental transport and in vitro effects of Bisphenol A. *Reprod. Toxicol.* 30(1), 131–137.
- Morrissey R.E., George J.D., Price C.J., Tyl R.W., Marr M.C., Kimmel C.A.* (1987). The developmental toxicity of bisphenol-A in rats and mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 8, 571–582.
- Nagel S.C., vom Saal F.S., Thayer K.A., Dhar M.G., Boechler M., Welshons W.V.* (1997). Relative binding affinity-serum modified access (RBA-SMA) assay predicts the relative in vivo bioactivity of the xenoestrogens bisphenol A and octylphenol. *Environ. Health Perspect.* 105(1), 70–76.
- Naik P., Viyayalaxmi K.K.* (2009). Cytogenetic evaluation for genotoxicity of Bisphenol-A in bone marrow cells of Swiss albino mice. *Mutat. Res.* 676(1-2), 106–112.
- Nakagawa Y., Tayama S.* (2000). Metabolism and cytotoxicity of bisphenol A and bisphenols in isolated rat hepatocytes. *Arch. Toxicol.* 74, 99–105.
- NIOSH (1979). *Health Hazard Evaluation Determination Report – Greenheck Fan Corporation* [cyt. za: EU RAR 2003].
- Nitschke K.D., Lomax L.G., Schuetz D.J., Hopkins P.J., Weiss S.W.* (1988). Bisphenol-A: 13 week aerosol toxicity study with Fischer 344 rats. Dow Chemical Company [nieopublikowany raport; cyt. za: SCOEL 2014].
- Nitschke K.D., Quast J.F., Schuetz D.J., Wolfe E.L.* (1985a). Bisphenol-A: 2 week aerosol toxicity study with Fischer 344 rats. Dow Chemical Company [nieopublikowany raport; cyt. za: SCOEL 2014].
- Nitschke K.D., Quast J.F., Wolfe E.L.* (1985b). Bisphenol-A: acute aerosol toxicity study with Fischer 344 rats. Dow Chemical Company [nieopublikowany raport; cyt. za: SCOEL 2014].
- NTP, National Toxicology Program (1982). *Carcinogenesis bioassay of bisphenol-A (CAS No. 80-05-7) in F344 rats B6C3F1 mice (feed study)*. Technical Report No. 215, Order No. PB82-184060 (NTIS). U.S. Department of Health and Human Services, 116.
- NTP, National Toxicology Program (1985a). *Bisphenol-A: Reproduction and fertility assessment in CD-1 mice when administered in the feed*. Report NTP-85-192, Order No. PB86-103207 (NTIS). U.S. Department of Health and Human Services, 346.
- NTP, National Toxicology Program (1985b). *Teratologic*

- evaluation of bisphenol-A (CAS No. 80-05-7) administered to CD-1 mice on gestational days 6 through 15. Report NTP-85-088, Order No. PB85-205102 (NTIS). National Institute of Environmental Health Sciences.
- NTP, National Toxicology Program (1985c). Teratologic evaluation of bisphenol-A (CAS No. 80-05-7) administered to CD(R) rats on gestation days 6 through 15. Report NTP-85-089, Order No. PB85-205112 (NTIS). National Institute of Environmental Health Sciences.
- NTP, National Toxicology Program (2008). NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of bisphenol A. Research Triangle Park, NC, U.S. Department of Health and Human Services, 10–64. [<http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/bisphenol/bisphenol.pdf>].
- Pacchierotti F., Ranaldi R., Eichenlaub-Ritter U., Attia S., Adler I.D.* (2008). Evaluation of aneugenic effects of bisphenol A in somatic and germ cells of the mouse. *Mutat. Res.* 651(1-2), 64–70.
- Patterson T.A., Twaddle N.C., Roegge C.S., Callicott R.J., Fisher J.W., Doerge D.R.* (2013). Concurrent determination of bisphenol A pharmacokinetics in maternal and fetal rhesus monkeys. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 267, 41–48.
- Perera F., Vishnevetsky J., Herbstman J.B., Calafat A.M., Xiong W., Rauh V., Wang S.* (2012). Prenatal bisphenol A exposure and child behavior in an inner-city cohort. *Environ. Health Perspect.* 120, 1190–1194.
- Pfeiffer E., Rosenburg B., Deuschel S., Mezler M.* (1997). Interference with microtubules and induction of micronuclei in vitro by various bisphenols. *Mutat. Res.* 390, 21–31.
- Porras S., Heinälä M., Ylinen K., Tuomi T., Liukkonen T., Santonen T.* (2014). Bisfenoli A – altistuminen suomalaisilla työpaikoilla [Occupational exposure to Bisphenol A in Finland]. Helsinki, Työterveyslaitos [<http://www.tsr.fi/tutkimustietoa/tata-tutkitaan/hanke/?h=112106&n=aineisto>], [cyt. za: SCOEL 2014].
- Pottenger L.H., Domoradzki J.Y., Markham D.A., Hansen S.C., Cagen S.Z., Waechter J.M. Jr* (2000). The relative bioavailability and metabolism of bisphenol A in rats is dependent upon the route of administration. *Toxicol. Sci.* 54, 3–18.
- Prins G.S., Ye S.H., Birch L., Ho S.M., Kannan K.* (2011). Serum bisphenol A pharmacokinetics and prostate neoplastic responses following oral and subcutaneous exposures in neonatal Sprague-Dawley rats. *Reprod. Toxicol.* 31(1), 1–9.
- Procter and Gamble Company (1969). Guinea pig closed patch test. NTIS/OTSO206621, Doc. I.D. 878214688/9 [dane nieopublikowane; cyt. za: SCOEL 2014].
- Rozporządzenie Komisji (EU) 2016/1179 z dnia 19 lipca 2016 r. dostosowujące do postępu naukowo-technicznego rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin. Dz. Urz. UE L 195/11 [<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R1179&rid=1>].
- Rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12.06.2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń substancji szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU z 2018 r. poz. 1286 ze zm.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 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 (tzw. rozporządzenie CLP). Dz. Urz. UE L 353 z dnia 31.12.2008 r. z późn. zm.
- RTECS (2016). Baza danych online [<http://csi.micromedex.com/>].
- Rubin B.S., Murray M.K., Damassa D.A., King J.C., Soto A.M.* (2001). Perinatal exposure to low doses of bisphenol A affects body weight, patterns of estrous cyclicity, and plasma LH levels. *Environ. Health Perspect.* 109, 675–680.
- Ryan B.C., Hotchkiss A.K., Crofton K.M., Gray L.E.* (2010). In utero and lactational exposure to bisphenol A, in contrast to ethinyl estradiol, does not alter sexually dimorphic behavior, puberty, fertility, and anatomy of female LE rats. *Toxicol. Sci.* 114, 133–148.
- Salian S., Doshi T., Vanage G.* (2009). Perinatal exposure of rats to bisphenol A affects the fertility of male offspring. *Life Sci.* 85(21-22), 742–752.
- SCOEL (2014) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Bisphenol A. SCOEL/SUM/113, June 2014.
- Shankar A., Teppala S.* (2011). Relationship between urinary bisphenol A levels and diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96, 3822–3826.
- Shankar A., Teppala S.* (2012). Urinary bisphenol A and hypertension in a multiethnic sample of US adults. *J. Environ. Public Health*, Article ID 481641, 5.
- Shankar A., Teppala S., Sabanayagam C.* (2012a). Bisphenol A and peripheral arterial disease: Results from the NHANES. *Environ. Health Perspect.* 120(9), 1297–1300.
- Shankar A., Teppala S., Sabanayagam C.* (2012b). Urinary bisphenol A levels and measures of obesity: results from the national health and nutrition examination survey 2003–2008. *ISRN Endocrinol*, Article ID 965243, 6 [cyt. za: SCOEL 2014].

- Snyder R.W., Maness S.C., Gaido K.W., Welsch F., Sumner S.C.J., Fennell T.R. (2000). Metabolism and disposition of bisphenol A in female rats. *Toxicol. App. Pharmacol.* 168, 225–234.
- Sprague B.L., Trentham-Dietz A., Hedman C.J., Wang J., Hemming J.D., Hampton J.M., Buist D.S., Aiello Bowles E.J., Sisney G.S., Burnside E.S. (2013). Circulating serum xenoestrogens and mammographic breast density. *Breast Cancer Res.* 15(3), R45.
- Stahlhut R.W., Welshons W.V., Swan S.H. (2009). Bisphenol A data in NHANES suggest longer than expected half-life, substantial nonfood exposure, or both. *Environ Health Persp.* 117(5), 784–789.
- Steinhagen W.H., Harrington W.W., Wong K.L. (1987). Irritation response to bisphenol-A (BPA) aerosol in mice and rats. *Toxicologist* 7, 195.
- Stump D.G., Beck M.J., Radovsky A., Garman R.H., Freshwater L.L., Sheets L.P., Marty M.S., Waechter J.M. Jr, Dimond S.S., Van Miller J.P., Shiotsuka R.N., Beyer D., Chappelle A.H., Hentges S.G. (2010). Developmental neurotoxicity study of dietary bisphenol A in Sprague-Dawley rats. *Toxicol. Sci.* 115(1), 167–182.
- Takahashi O., Oishi S. (2001). Testicular toxicity of dietary 2,2-bis(4-hydroxyphenyl)propane (bisphenol-A) in F344 rats. *Arch. Toxicol.* 75, 42–51.
- Tayama S., Nakagawa Y., Tayama K. (2008). Genotoxic effects of environmental estrogen-like compounds in CHO-K1 cells. *Mutat. Res.* 649, 114–125.
- Tharp A.P., Maffini M.V., Hunt P.A., VandeVoort C.A., Sonnenschein C., Soto A.M. (2012). Bisphenol A alters the development of the rhesus monkey mammary gland. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109, 8190–8195.
- Thorgeirsson A., Fregert S. (1977). Allergenicity of epoxy resins in the guinea pig. *Acta Derm. Venereol.* 57, 253–256.
- Timms B.G., Howdeshell K.L., Barton L., Bradley S., Richter C.A., vom Saal F.S. (2005). Estrogenic chemicals in plastic and oral contraceptives disrupt development of the fetal mouse prostate and urethra. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102(19), 7014–7019.
- Tominaga T., Negishi T., Hirooka H., Miyachi A., Inoue A., Hayasaka I., Yoshikawa Y. (2006). Toxicokinetics of bisphenol A in rats, monkeys and chimpanzees by the LC-MS/MS method. *Toxicology* 226, 208–217.
- Trasande L., Attina T.M., Blustein J. (2012). Association between urinary bisphenol A concentration and obesity prevalence in children and adolescents. *JAMA* 308, 1113–1121.
- Tsutsui T., Tamura Y., Yagi E., Hasegawa K., Takahashi M., Maizumi N., Yamaguchi F., Barrett C. (1998). Bisphenol-A induces cellular transformation, aneuploidy and DNA adduct formation in cultured Syrian hamster embryo cells. *Int. J. Cancer* 75, 290–294.
- Tyl R.W., Myers C.B., Marr M.C., Sloan C.S., Castillo N.P., Veselica M.M., Seely J.C., Dimond S.S., Van Miller J.P., Shiotsuka R.N., Beyer D., Hentges S.G., Waechter J.M. Jr (2008). Two-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD-1 (Swiss) mice. *Toxicol. Sci.* 104(2), 362–384.
- Tyl R.W., Myers C.B., Marr M.C., Thomas B.F., Keimowitz A.R., Brine D.R., Veselica M.M., Fail P.A., Chang T.Y., Seely J.C., Joiner R.L., Butala J.H., Dimond S.S., Cagen S.Z., Shiotsuka R.N., Stropp G.D., Waechter J.M. (2002). Three-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD Sprague-Dawley rats. *Toxicol. Sci.* 68, 121–146.
- UBA, Umweltbundesamt (2012). Stoffmonographie Bisphenol A (BPA) – Referenz- und Human-Biomonitoring-(HBM)-Werte für BPA im Urin. *Bundesgesundheitsblatt* 55, 1215–1231 [http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/pdfs/stoffmonographie_bisphenol_a.pdf].
- Upmeyer A., Degen G.H., Diel P., Michna H., Bolt H.M. (2000). Toxicokinetics of bisphenol A in female DA/Han rats after a single i.v. and oral administration. *Arch. Toxicol.* 74, 431–436.
- Vandenberg L.N., Colborn T., Hayes T.B., Heindel J.J., Jacobs D.R., Lee D-H., Shioda T., Soto A.M., vom Saal F.S., Welshons W.V., Zoeller R.T., Myers J.P. (2012). Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr. Rev.* 33, 378–455.
- Vandenberg L.N., Schaeberle C.M., Rubin B.S., Sonnenschein C., Soto A.M. (2013). The male mammary gland: a target for the xenoestrogen bisphenol A. *Reprod. Toxicol.* 37, 15–23.
- Vandenberg L.N., Chahoud I., Heindel J.J., Padmanabhan V., Paumgarten F.J., Schoenfelder G. (2010). Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. *Environ. Health Perspect.* 118(8), 1055–1070.
- Völkel W., Bittner N., Dekant W. (2005). Quantitation of bisphenol A and bisphenol A glucuronide in biological samples by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Drug Metab. Dispos.* 33(11), 1748–1757.
- Völkel W., Colnot T., Csanady G.A., Filser J.G., Dekant W. (2002). Metabolism and kinetics of bisphenol a in humans at low doses following oral administration. *Chemical Research in Toxicology* 15, 1281–1287.

- Völkel W., Kiranoglu M., Fromme H. (2008). Determination of free and total bisphenol A in human urine to assess daily uptake as a basis for a valid risk assessment. *Toxicol Lett.* 179(3), 155–162.
- vom Saal F.S., Cooke P., Buchanan D.L., Palanza P., Thayer K.A., Nagel S.C., Parmigiani S., Welshons W.V. (1998). A physiologically based approach to the study of bisphenol-A and other oestrogenic chemicals on the size of reproductive organs, daily sperm production, and behaviour. *Toxicol. Ind. Health* 14, 239–260.
- Wang F., Hua J., Chen M., Xia Y., Zhang Q., Zhao R., Zhou W., Zhang Z., Wang B. (2012a). High urinary bisphenol A concentrations in workers and possible laboratory abnormalities. *Occup. Environ. Med.* 69(9), 679–684.
- Wang T., Li M., Chen B., Xu M., Xu Y., Huang Y., Lu J., Chen Y., Wang W., Li X., Liu Y., Bi Y., Lai S., Ning G. (2012b). Urinary bisphenol A (BPA) concentration associates with obesity and insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97(2), e223–e227.
- Weber Lozada K., Keri R.A. (2011). Bisphenol A increases mammary cancer risk in two distinct mouse models of breast cancer. *Biol. Reprod.* 85, 490–497.
- Wetherill Y.B., Akingbemi B.T., Kanno J., McLachlan J.A., Nadal A., Sonnenschein C., Watson C.S., Zoeller R.T., Belcher S.M. (2007). In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reprod. Toxicol.* 24(2), 178–198.
- WHO, World Health Organization (2011). Toxicological and health aspects of bisphenol-A. Report of joint FAO/WHO expert meeting, 2-5 November 2010.
- Xu X.H., Zhang J., Wang Y.M., Ye Y.P., Luo Q.Q. (2010). Perinatal exposure to bisphenol-A impairs learning-memory by concomitant down-regulation of N-methyl-D-aspartate receptors of hippocampus in male offspring mice. *Horm. Behav.* 58, 326–333.
- 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, 558–566.
- Zalko D., Acques C., Duplan H., Bruel S., Perdu E. (2011). Viable skin efficiently absorbs and metabolizes bisphenol A. *Chemosphere* 82(3), 424–430.
- Zhou Q., Miao M., Ran M., Ding L., Bai L., Wu T., Yuan W., Gao E., Wang J., Li G., Li D.K. (2013). Serum bisphenol-A concentration and sex hormone levels in men. *Fertil. Steril.* 100, 478–482.

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA 2,2-BIS(4-HYDROKSYFENYLO)PROPAN

dr n. med. Bożena Nowakowska

Instytut Medycyny Pracy

im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

91-348 Łódź

ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, skórę i spojówki.

Badania pomocnicze: badanie dermatologiczne.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, skórę i spojówki, w zależności od wskazań – badanie dermatologiczne.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

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 czas trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych. Z uwagi na możliwe toksyczne działanie 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu na układ rozrodczy, w badaniu podmiotowym należy zwrócić uwagę na zaburzenia rozrodu.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, skórę i spojówki, badanie dermatologiczne i laryngologiczne, w zależności od wskazań – badanie dermatologiczne.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badanie profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjali-

styczne 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.

Narządy (układy) krytyczne

Narządami (układami) krytycznymi podczas pracy w narażeniu na 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan są: układ oddechowy, skóra i spojówki oczu.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan są:

- przewlekłe przerostowe i zanikowe nieżyty błony śluzowej górnych dróg oddechowych
- przewlekłe stany zapalne skóry
- fotodermatozy
- przewlekłe nieżyty spojówek.

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 czas trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

Z uwagi na możliwe toksyczne działanie 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu na układ rozrodczy, w badaniu podmiotowym należy zwrócić uwagę na zaburzenia rozrodu.

