



Ftalan dibutyly

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

Dibutyl phthalate

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

mgr inż. MAŁGORZATA KUPCZEWSKA-DOBECKA

<https://orcid.org/0000-0001-9633-9428>

e-mail: Malgorzata.Dobacka@imp.lodz.pl

dr inż. EWELINA CZUBACKA

<https://orcid.org/0000-0002-6158-536X>

Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland

NDS 0,6 mg/m³

NDSch nie ustalono

NDSP nie ustalono

DSB nie ustalono

Ft substancja o działaniu szkodliwym na rozrodczość

I substancja działająca drażniąco na drogi odechowe

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 25-27.06.2019 r.

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

Streszczenie

Ftalan dibutyly (DBP) jest stosowany jako dodatek zmiękczejący do żywic i polimerów, a także jako środek żelujący, rozpuszczalnik, środek przeciwpieniący, przy wytwarzaniu farb nitrocelulozowych, włókien szklanych, kosmetyków, osłonek leków, insektycydów oraz jako środek smarny. W dostępnym piśmiennictwie dostępne są jedynie informacje dotyczące narażenia zawodowego na mieszaninę par i aerozoli plastyfikatorów ftalanowych. U narażonych na ftalany przy produkcji męczyzn stwierdzono polineuropatie. Ftalan dibutyly jest zaklasyfikowany jako substancja działająca szkodliwie na rozrodczość kategorii zagrożenia 1B. Wartość LOAEL dla działania na rozrodczość manifestującego się istotnym i zależnym od dawki zwiększeniem częstości występowania morfologicznie nieprawidłowych plemników u szczurów wynosi 31 mg/kg mc./dzień. Z kolei

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

² Opracowano i wydano na podstawie wyników V etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Projekt nr II.PB.03 pt. „Opracowanie dokumentacji dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego dla 30 czynników chemicznych szkodliwych dla zdrowia, w tym rakotwórczych”.

Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy

u myszy obserwowano zmniejszenie masy jąder, opóźnienie spermatogenezy oraz zaburzenia dojrzewania komórek Sertolego w wyniku narażenia na ftalan dibutyłu w dawce ≥ 1 mg/kg mc./dzień. Za skutek krytyczny działania ftalanu dibutyłu przyjęto działanie drażniące na drogi oddechowe oraz działanie na rozrodczość. Jako podstawę wyliczenia wartości NDS przyjęto wyniki 4-tygodniowego doświadczenia na szczurach. Za wartość NOAEC dla miejscowego działania drażniącego na drogi oddechowe przyjęto stężenie $1,18$ mg/m³. Na podstawie przeprowadzonych obliczeń zaproponowano przyjąć stężenie $0,6$ mg/m³ jako wartość NDS dla par i aerozoli ftalanu dibutyłu. Nie ustalono wartości chwilowej, NDSCh.

Słowa kluczowe: ftalan dibutyłu, NDS, narażenie zawodowe, skutki toksyczne, nauki o zdrowiu, inżynieria środowiska.

Abstract

Dibutyl phthalate (DBP) is used as a softening additive for resins and polymers, and as a solvent, defoamer, in the production of nitrocellulose paints, glass fibers, cosmetics, drug casings, insecticides. The available literature provides information on occupational exposure to a mixture of vapors and aerosols of phthalate plasticizers only. Polyneuropathy was found in men exposed to phthalates during production. Dibutyl phthalate is classified as toxic for reproduction category 1B. The LOAEL for reproductive effects, as manifested by a significant and dose-dependent increase in the incidence of morphologically abnormal sperm in rats, is 31 mg/kg bw/day. In turn, in mice, decreased testicular weight, delayed spermatogenesis and impaired maturation of Sertoli cells were observed as a result of exposure to dibutyl phthalate at a dose of ≥ 1 mg/kg bw/day. Irritation to the respiratory tract and effect on reproduction were considered to be a critical effect of dibutyl phthalate. The results of a 4-week experiment on rats were used as the basis for the calculation of the MAC value. The concentration of 1.18 mg/m³ was adopted as the NOAEC. It was proposed to assume the concentration of 0.6 mg/m³ as the MAC value. Short term exposure value has not been established.

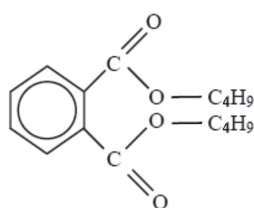
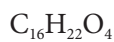
Key words: dibutyl phthalate, OEL, MAC, occupational exposure, toxic effects, health sciences, environmental engineering.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka ftalanu dibutyłu (DBP), (HSDB 2019; RAR 2004):

- wzór sumaryczny
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna ftalan dibutyłu
- numer CAS 84-74-2
- numer indeksowy 607-318-00-4
- numer WE 201-557-4
- synonimy: ftalan n-butylu;
ftalan dwubutyłu;
ester dibutyłowy kwasu ftalowego;
ester dwubutyłowy kwasu ftalowego;
ester dibutyłowy

kwasu 1,2-benzeno-dikarboksylowego;
ftalan dibutyłu; DBF.

Zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającym i uchylającym dyrektywę 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającym rozporządzenie WE nr 1907/2006 (tabela 3.2 załącznika VI), (Dz. Urz. UE L 353 z 31.12.2008 r. str. 1) z uwzględnieniem 1 ATP (Dz. Urz. UE L 235 z 5.09.2009 r.), (Rozporządzenie CLP) ftalan dibutyłu jest zaklasyfikowany jako substancja działająca szkodliwie na rozrodczość kategorii zagrożenia 1B (Repr. 1B) i stwarzająca zagrożenie dla środowiska wodnego kategorii zagrożenia 1 (Aquatic Acute 1).

Zharmonizowaną klasyfikację i oznakowanie ftalanu dibutyłu zgodnie z tabelą 3.2 załącznika VI do rozporządzenia CLP przedstawiono w tabeli 1 i na rycinie 1.

Tabela 1. Klasyfikacja i oznakowanie ftalanu dibutyłu w Unii Europejskiej
Table 1. Classification and labelling of dibutyl phtalate in European Union

Nazwa chemiczna	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
	klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
Ftalan dibutyłu	Repr. 1B Aquatic Acute 1	H360Df H400	GHS08 GHS09 Dgr	H360Df H400		

Objaśnienia:

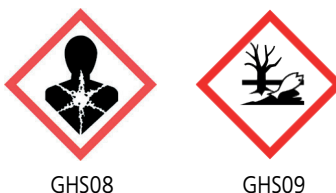
Repr. 1B – działanie szkodliwe na rozrodczość, kategoria zagrożenia 1B.

Aquatic Acute 1 – stwarzające zagrożenie dla środowiska wodnego, toksyczność ostra, kategoria zagrożenia 1.

H360Df – może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki; podejrzewa się, że działa szkodliwie na płodność.

H400 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne.

Dgr – hasło ostrzegawcze: „Niebezpieczeństwo”.



Rycina 1. Piktogramy określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

Figure 1. Pictograms described in the Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP) have a black symbol on white background with a red border, wide enough to be clearly visible

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne ftalanu dibutyłu (HSDB 2019; List of MAK and BAT Values 2017; NIOSH 2011; RAR 2004; SCOEL 2016):

- | | | | |
|--|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> – postać, wygląd i zapach – masa cząsteczkowa – temperatura topnienia – temperatura wrzenia – prężność par – gęstość par (powietrze = 1) – gęstość – rozpuszczalność w wodzie | <ul style="list-style-type: none"> bezbarwna do bladożółtej, oleista ciecz o słabym zapachu charakterystycznym dla estrów 278,34 –35 °C 340 °C $9,7 \pm 3,3 \cdot 10^{-3}$ Pa (w temp. 25 °C) $1,6 \cdot 10^{-4}$ hPa (w temp. 20 °C) 9,58 1,045 g/cm³ (w temp. 20 °C) 10 mg/l (w temp. 20 °C) | <ul style="list-style-type: none"> – rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach: rozpuszczalny w większości rozpuszczalników organicznych, acetonie, etanolu, benzenie, eterze etylowym, tetrachlorku węgla – temperatura zapłonu – współczynnik podziału oktanol-woda jako log Kow – współczynniki przeliczeniowe: | <ul style="list-style-type: none"> 157 °C (CC, closed cup – zamknięty tygiel) 4,57 1 ppm = 11,58 mg/m³ 1 mg/m³ = 0,086 ppm. |
|--|--|---|---|

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Otrzymywanie i zastosowanie

Ftalan dibutyłu otrzymuje się w reakcji bezwodnika ftalowego z n-butanolem w obecności stężonego

kwasy siarkowe. Nadmiar alkoholu jest odzyskiwany, a otrzymany ftalan dibutyłu oczyszczany w procesie destylacji próżniowej. W latach 90. wielkość produkcji ftalanu dibutyłu w Unii Europejskiej wyraźnie malała: 49 000 t (1994), 37 000 t (1997), 26 000 t (1998). W latach 2012-2016 w Europejskiej Agencji ds. Chemikaliów ftalan dibutyłu zarejestrowało 3 producentów z obszaru Wspólnoty Europejskiej: z Czech, Wielkiej Brytanii i Niemiec w ilości <10 000 t/rok (ECHA 2019; RAR 2004).

Ftalan dibutyłu jest stosowany przede wszystkim jako dodatek zmiękczejący do żywic i polimerów takich jak PCW, uszczelniaczy, klejów i spoiw, tuszów drukarskich. Ftalany są powszechnie używane jako plastyfikatory w różnych produktach, np.: w wykładzinach podłogowych, piłkach, przewodach, zasłonach prysznicowych. Ftalan dibutyłu jest stosowany jako środek żelujący, rozpuszczalnik, środek przeciwpianujący, przy wytwarzaniu farb nitrocelulozowych, włókien szklanych, kosmetyków (głównie w produktach do paznokci), osłonek leków, insektycydów oraz jako środek smarny (ECHA 2010; HSDB 2019; RAR 2004). Jest także stosowany w sprzęcie elektrycznym i elektronicznym (zw. EEE), (kondensatory, kable). Z dostępnych dowodów wynika, że ftalany, jeżeli są stosowane w EEE, mogą mieć ujemny wpływ na recykling oraz na zdrowie ludzi i na środowisko przede wszystkim podczas operacji przetwarzania zużytego EEE (projekt dyrektywy KE).

Podczas przetwarzania zużytego sprzętu elektrycznego i elektronicznego (zw. WEEE) do środowiska uwalniany jest głównie DEHP – ftalan di-2-etyloheksylu. Szacuje się, że całkowite roczne uwolnienie DEHP w UE wynosi $0,9 \div 6,8$ ton. Ponadto należy wziąć pod uwagę uwolnienie DEHP ze składowisk odpadów, spalarni i niekontrolowanego przetwarzania WEEE. Szacunkowa liczba pracowników narażonych na DEHP w UE waha się w granicach $2250 \div 6750$ (projekt dyrektywy KE). Przedstawiciele przemysłu nie ujawnili dokładnych danych co do wielkości uwolnienia ftalanu dibutyłu (projekt dyrektywy KE).

Zgodnie z załącznikiem XVII rozporządzenia REACH możliwości stosowania ftalanów, w tym ftalanu dibutyłu, są mocno ograniczone. Jako substancje działające szkodliwie na rozrodczość kategorii zagrożenia 1B nie mogą być one:

- Stosowane jako substancje lub w mieszaninach – pojedynczo lub w dowolnej kombinacji ftalanów (ftalan bis(2-etyloheksylu)

(DEHP), numer CAS: 117-81-7; ftalan dibutyłu (DBP), numer CAS: 84-74-2; ftalan benzylu butylu (BBP), numer CAS: 85-68-7; ftalan diizobutyłu (DIBP), numer CAS: 84-69-5) – w stężeniu równym lub większym niż 0,1% w stosunku do masy materiału z dodatkiem plastyfikatorów w zabawkach i artykułach pielęgnacyjnych dla dzieci.

- Wprowadzane do obrotu w zabawkach lub artykułach pielęgnacyjnych dla dzieci w stężeniu – pojedynczo lub w dowolnej kombinacji trzech pierwszych ww. ftalanów – równym lub większym niż 0,1% w stosunku do masy materiału z dodatkiem plastyfikatorów. Ponadto DIBP nie może być wprowadzany do obrotu po dniu 7 lipca 2020 r. w zabawkach lub artykułach pielęgnacyjnych dla dzieci w stężeniu – pojedynczo lub w dowolnej kombinacji z trzema ww. pierwszymi ftalanami (w tym ftalanem dibutyłu) – równym lub większym niż 0,1% w stosunku do masy materiału z dodatkiem plastyfikatorów.
- Wprowadzane do obrotu po dniu 7 lipca 2020 r. w wyrobach w stężeniu – pojedynczo lub w dowolnej kombinacji ww. ftalanów – równym lub większym niż 0,1% w stosunku do masy materiału z dodatkiem plastyfikatorów w danym wyrobie.

W 2011 r. na mocy sprostowania do rozporządzenia Komisji (UE) nr 143/2011 z dnia 17 lutego 2011 r. zmieniającego załącznik XIV do rozporządzenia REACH (Dz. Urz. UE L 44 z 18.02.2011) ftalan dibutyłu został umieszczony w załączniku XIV do Rozporządzenia REACH, czyli w wykazie substancji podlegających procedurze udzielania zezwoleń. Oznacza to, że od 21 lutego 2015 r. ftalan dibutyłu nie może być stosowany, chyba że osoba wprowadzająca go do obrotu uzyska zezwolenie na określone zastosowanie w UE. Jedynym zastosowaniem wyłączonym z obowiązku uzyskania zezwolenia jest zastosowanie w opakowaniach bezpośrednich produktów leczniczych. Objęcie ftalanu dibutyłu procedurą udzielania zezwoleń wynika z jego potwierdzonego szkodliwego działania na rozrodczość (kat. zagrożenia 1B), (ECHA 2008).

Ftalan dibutyłu został umieszczony na liście substancji podejrzewanych o zaburzenie gospodarki hormonalnej (COM 2001; PETI Committee 2019).

Tabela 2. Zestawienie zbiorcze danych dotyczących narażenia pracowników na ftalan dibutyłu w latach 2017-2018 (wg GIS)
Table 2. Summary data on exposure of workers to dibutyl phthalate in 2017-2018 (according to GIS)

Nazwa substancji [numer CAS]	PKD (wymienić numery)	2017 r.			2018 r.		
		Liczba pracowników zatrudnionych w warunkach			Liczba pracowników zatrudnionych w warunkach		
		>0,1 NDS ÷ 0,5 NDS	>0,5 NDS ÷ NDS	>NDS	>0,1 NDS ÷ 0,5 NDS	>0,5 NDS ÷ NDS	>NDS
Ftalan dibutyłu – frakcja wdychalna [84-74-2]	22	17	–	–	–	–	–

Narażenie zawodowe

Przy narażeniu zawodowym na ftalan dibutyłu największe znaczenie ma droga inhalacyjna, a mniejsze droga dermalna. Ze względu na niską prężność par ftalanu dibutyłu w temperaturze pokojowej ($9,7 \pm 3,3 \cdot 10^{-3}$ Pa, co odpowiada stężeniu pary nasyconej $1,49 \text{ mg/m}^3$) zwiększone stężenia par ftalanu dibutyłu mogą występować jedynie w procesach technologicznych przebiegających w podwyższonej temperaturze, natomiast w przypadku procesów zachodzących w temperaturze pokojowej w powietrzu środowiska pracy występują głównie aerozole ftalanu dibutyłu. Wyniki pomiarów z lat 90. udostępnione przez jeden z europejskich zakładów wskazują, że w procesie produkcji ftalanu dibutyłu średnie stężenie dla większości stanowisk pracy nie przekraczało $0,5 \text{ mg/m}^3$. Pomiaru ftalanu dibutyłu wykonane w 1996 r. przy wytwarzaniu produktów zawierających ten związek wskazują, że jego stężenia wynosiły $0,19 \div$

$0,75 \text{ mg/m}^3$ przy produkcji kabli i $<0,008 \text{ mg/m}^3$ przy produkcji polimerów (RAR 2004).

W Polsce pod koniec lat 80. ftalan dibutyłu był produkowany w ilości 1200 t rocznie (Rolecki, Majka 1995). Obecnie brak danych o produkcji w Polsce. W tabeli 2 zamieszczono dane o zatrudnieniu w 2017 r. pracowników w narażeniu na ftalan dibutyłu w zależności od stężenia (wg GIS). Siedemnastu pracowników pracowało w warunkach narażenia $>0,1 \div 0,5$ NDS, tj. w stężeniu $0,5 \div 2,5 \text{ mg/m}^3$ (NDS = 5 mg/m^3), przy produkcji wyrobów z gumy i tworzyw sztucznych (PKD – 22).

W wykazie chorób zawodowych obejmującym lata 2001-2010 sporządzonym na podstawie Centralnego Rejestru Chorób Zawodowych odnotowano 1 przypadek choroby skóry u osoby narażonej na ftalan dibutyłu zatrudnionej w zakładzie przetwórstwa przemysłowego (dane IMP).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra i przedłużona

W dostępnym piśmiennictwie opisano przypadek omyłkowego spożycia około 10 g ftalanu dibutyłu przez 23-letniego mężczyznę, u którego wystąpiły nudności, wymioty i zawroty głowy, a po kilku godzinach dodatkowo łzawienie, fotofobia oraz zapalenie rogówki. Badanie moczu wykazało obecność zwiększonej ilości białka, erytrocytów oraz szczawianów. Po 2-tygodniowym leczeniu objawy zatrucia ustąpiły (Cagianut 1954 cyt. za: RAR).

Wśród pracowników zakładów produkujących obuwie wykonano testy skórne z użyciem ftalanu dibutyłu. W grupie 30 osób z objawami zapale-

nia skóry uzyskano 3 wyniki dodatnie, natomiast w grupie 30 osób bez objawów zapalenia skóry wyniki dodatnie uzyskano u 5 osób. W grupie kontrolnej ($n = 30$) wszystkie testy dały wynik ujemny. Nie podano stężenia ftalanu dibutyłu użytego do testu (Vidović, Kansky 1985).

W dostępnym piśmiennictwie opisano kilka przypadków, w których wystąpiła reakcja alergiczna prawdopodobnie w wyniku kontaktu między innymi z ftalanem dibutyłu zawartym w pasku od zegarka – atopowe zapalenie skóry na nadgarstku u 44-letniego mężczyzny (Husain 1975), czy też w aparacie słuchowym – zapalenie skóry wokół małżowiny usznej u 77-letniej kobiety (Oliwiecki i in. 1991). U 2 kobiet, u których

wystąpiło zapalenie skóry pach, potwierdzono alergiczne działanie ftalanu dibutyli będącego jednym ze składników stosowanego antyperspirantu (Calnan 1975; Sneddon 1972). W raporcie z 1985 r. dotyczącym oceny bezpieczeństwa stosowania ftalanu dibutyli opisano 11 różnych badań, w tym badania produktów kosmetycznych zawierających od 4,5% (dezodorant) do 6 lub 9% związku (lakier do paznokci) oraz mieszaniny 5% ftalanu dibutyli w wazelinie. Badania obejmowały testy skórne (od 48 h do 4 tygodni) wykonane na grupach 13 ÷ 159 osób. W 9/11 badań nie obserwowano objawów podrażnienia lub uczulenia w wyniku kontaktu produktów ze skórą. W 2/11 badań lakieru do paznokci (9% ftalanu dibutyli) i dezodorantu (4,5% ftalanu dibutyli) minimalne podrażnienie obserwowano u odpowiednio 12 i 13 badanych osób (RAR 2004).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Wyniki ostatnich badań dowodzą, że ftalan dibutyli może mieć wpływ na tarczycę manifestujący się zmniejszeniem stężenia całkowitej trój-jodotyroniny w surowicy (T3), zmniejszeniem stosunku T3/T4 (T4 – całkowita tyroksyna), zmniejszeniem stężenia przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycy (TPOAb) i przeciwciał tyreoglobuliny (TgAb), (Gallinger, Nguyen 2013; Nassan i in. 2016; 2019).

Nassan i in. (2019) przeprowadzili badania na grupie osób leczonych mezalaminą. Narażenie na ftalan dibutyli zdefiniowano na podstawie dawki podawanego leku, tj. mezalaminę, stosowanej przez co najmniej 3 miesiące jako lek w nieswoistym zapaleniu jelit (IBD). Podczas podawania mezalaminę w organizmie uwalnia się ftalan dibutyli zawarty w jej powłoce. Mezalamina jest stosowana w dawkach leczniczych 2,4 ÷ 4,8 g/dzień. Autorzy badania wnioskują, że narażenie na wysokie dawki ftalanu dibutyli lub zaprzestanie podawania wysokich dawek związku może zmienić elementy układu tarczycy i najprawdopodobniej zmienia obwodową konwersję T4 do T3 i autoimmunizację tarczycy, co wpływa na zaburzenia czynności tarczycy. We wnioskach podkreślono, że aby określić, czy ftalany rzeczywiście powodują negatywne konsekwencje zdrowotne dla tarczycy, wymagane są badania na większych grupach.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie znaleziono jedynie informacje dotyczące narażenia zawodowego na pary i aerozole plastyfikatorów ftalanowych, głównie ftalanu dibutyli i wyższych ftalanów alkilowych (DAP-789), oraz okresowo na: ftalan dioktyli (DOP), ftalan diizooktyli (DIOP) i ftalan benzylu butyli (BBP). Wyniki opisano w rozdziale „Działanie łączne”.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i przedłużona

Mediany dawek śmiertelnych ftalanu dibutyli, które uzyskiwano w badaniach doświadczalnych na szczurach, myszach i królikach po podaniu dożołądkowym związku, na skórę lub inhalacyjnie, wskazują, że ftalan dibutyli jest substancją o stosunkowo małej toksyczności ostrej (tab. 3). Wartości DL₅₀ po podaniu dożołądkowym wynosiły: 6300 ÷ 8000 mg/kg mc. (szczur), 4840 ÷ 5289 mg/kg mc. (mysz) oraz 10 000 mg/kg mc. (świnka morska). Po aplikacji na skórę królika wartość DL₅₀ określono na poziomie >20 000 mg/kg mc., a po podaniu ftalanu dibutyli drogą inhalacyjną szczurom wartości CL₅₀(4h) wynosiły ≥15 680 mg/m³ oraz przy nieokreślonym czasie

narażenia 4250 mg/m³. U myszy CL₅₀(2h) wynosiło 25 000 mg/m³.

U myszy narażanych inhalacyjnie na duże stężenia ftalanu dibutyli (CL₅₀(2h) 25 000 mg/m³) obserwowano wyraźne objawy podrażnienia oczu i błon śluzowych górnych dróg oddechowych, spowolnienie oddechu, ataksję oraz niedowład tylnych łap (Voronin 1975). W innym badaniu u kotów narażanych na ftalan dibutyli o stężeniu 1000 mg/m³ przez 5,5 h oraz u myszy narażanych na związek o stężeniu 250 mg/m³ przez 2 h wystąpiło podrażnienie błony śluzowej nosa (BIBRA 1987; BUA 1987). U kotów ftalan dibutyli o stężeniu 11 000 mg/m³ wywoływał nadmierne ślinienie, niepokój oraz osłabienie. Objawy ustępowały po przerwaniu narażenia (BUA 1987).

Tabela 3. Mediany dawek lub stężeń śmiertelnych uzyskane w badaniach toksyczności ostrej ftalanu dibutyłu (HSDB 2019; RAR 2004)
Table 3. Median lethal doses or concentrations derived from acute toxicity studies with dibutyl phthalate (HSDB 2019; RAR 2004)

Droga podania	Gatunek zwierząt	Wartość DL ₅₀ / CL ₅₀
Dożołądkowa	szczur	DL ₅₀ 8 000 mg/kg mc.
	szczur	DL ₅₀ 6 300 mg/kg mc.
	mysz	DL ₅₀ 4 840 mg/kg mc.
	mysz	DL ₅₀ 5 289 mg/kg mc.
	świnka morska	DL ₅₀ 10 000 mg/kg mc.
Inhalacyjna	szczur	CL ₅₀ (4h) ≥15 680 mg/m ³
	szczur	CL ₅₀ (bd) 4 250 mg/m ³
	mysz	CL ₅₀ (2h) 25 000 mg/m ³
Na skórę	królik	DL ₅₀ >20 000 mg/kg mc.
	królik	DL ₅₀ >42 00 mg/kg mc.
Dootrzewnowa	szczur	DL ₅₀ 3 178 mg/kg mc.
	szczur	DL ₅₀ 4 200 mg/kg mc.
	mysz	DL ₅₀ 3 400 ÷ 4 000 mg/kg mc.

Szczury Sprague-Dawley (5 ♂ i ♀/dawkę) narażano na aerozol ftalanu dibutyłu o stężeniach: 12 450; 15 680 lub 16 270 mg/m³ powietrza przez 4 h i obserwowano przez 14 dni. Wartość CL₅₀ oszacowano na poziomie ≥15 680 mg/m³/4 h, przy którym obserwowano zmniejszenie częstości oddychania. U 1 samca i 1 samicy narażanych na ftalan dibutyłu o stężeniu 15 680 mg/m³ obserwowano w obrazie makroskopowym białe ogniska w płacach płuc, a u 2 samic przy narażeniu na ftalan dibutyłu o stężeniu 12 450 mg/m³ i u 1 samca i 1 samicy przy narażeniu na związek o stężeniu 16 270 mg/m³ ciemnoczerwone plamiste zabarwienie płuc (*Greenough* i in. 1981).

Nierozcieńczony ftalan dibutyłu podany na skórę królików (3 osobniki; powierzchnia 2,5 × 2,5 cm) bezpośrednio po naniesieniu spowodował u 2 zwierząt rumień (miernego stopnia, bez obrzęku) utrzymujący się przez 24 h. Po 48 h rumień ustąpił (BASF 1990a). W innym badaniu działania drażniącego ftalanu dibutyłu po podaniu na nieuszkodzoną oraz uszkodzoną skórę królików (3 ♂ i 3 ♀; powierzchnia 2,5 × 2,5 cm) obserwowano słabą reakcję zapalną, która po 72 h ustąpiła całkowicie (*Greenough* i in. 1981).

Podanie nierozcieńczonego ftalanu dibutyłu do worka spojówkowego oka królików wywołało minimalne przekrwienie spojówek po 1 ÷ 24 h, które całkowicie ustąpiło po 48 (*Greenough* i in. 1981) i 72 h (BASF 1990b). U zwierząt nie obserwowano objawów podrażnienia rogówki i tęczówki (BASF 1990b; *Greenough* i in. 1981).

W badaniach dotyczących działania uczulającego ftalanu dibutyłu prowadzonych na świnkach morskich (BASF 1990c; *Greenough* i in. 1981) i królikach (BASF 1957) nie obserwowano reakcji alergicznych u badanych zwierząt.

W 5-dniowym badaniu inhalacyjnym szczury Sprague-Dawley (grupy po 15 ♂) narażano na pary ftalanu dibutyłu o stężeniach: 0, 6, 28 lub 80 mg/m³ przez 6 h/dzień. Pary związku generowano przez kontrolowane ogrzewanie w kolbie destylacyjnej, a następnie wprowadzano do głównego strumienia przefiltrowanego powietrza przez kolektor kroplowy za pomocą sprężonego powietrza. Stężenia ftalanu dibutyłu w komorze inhalacyjnej kontrolowano co 30 min. U narażanych zwierząt nie obserwowano zmian masy ciała, płuc oraz wątroby po zakończeniu narażenia. Przy stężeniach ≥28 mg/m³ stwierdzono zmiany stężeń cytochromu P-450 oraz enzymów z nim związanych w płucach, natomiast przy stężeniach ≥80 mg/m³ zanotowano istotne statystycznie zwiększenie aktywności aminotransferaz alaninowej (ALT) i asparaginowej (AST) oraz stężenia albumin w osoczu (*Walseth, Nilsen* 1984).

Szczury Wistar (po 5 ♂ i ♀ w grupie) narażano inhalacyjnie głowa-nos, zgodnie z wymaganiami metody OECD TG 412, na aerozol ftalanu dibutyłu o średniej medianie średnicy aerodynamicznej (MMAD) 1,5 ÷ 1,9 μm (GSD ok. 2), o stężeniach: 1,18; 5,57; 49,3 lub 509 mg/m³, przez 6 h/dzień, 5 dni/tydzień, przez 28 dni (BASF AG 2000; *Gamer* i in. 2000 cyt. za: MAK 2013; 2016; Metoda OECD

TG 412). Stan zdrowia wszystkich zwierząt badano 2 razy dziennie w dni robocze i raz dziennie w weekendy lub święta. Badanie kliniczne wszystkich zwierząt przeprowadzono 3 razy dziennie w dniach narażenia i raz po jego zakończeniu. Rejestrowano tygodniowe spożycie żywności, zużycie wody i masę ciała oraz obliczano wydajność spożytej paszy. W dniach 1., 7., 14. i 21. przeprowadzono obserwację zwierząt w teście otwartego pola. Badanie oftalmoskopowe przeprowadzono u wszystkich zwierząt przed narażeniem oraz u zwierząt z grupy kontrolnej i zwierząt narażonych na największe stężenie 509 mg/m³ w 26. dniu eksperymentu. Po okresie narażenia (dzień 28.) zwierzęta poddawano baterii testów neurobehawioralnych (FOB, *functional observational battery*): obserwacje bierne, test otwartego pola, testy sensomotoryczne i badania odruchów. Zmierzono aktywność motoryczną wszystkich zwierząt tego samego dnia, w którym przeprowadzono testy neurobehawioralne. Pod koniec okresu narażenia przeprowadzono badania hematologiczne, biochemiczne i analizę moczu u wszystkich zwierząt, określono bezwzględne i względne masy narządów (10 narządów, w tym narządy mózgowie i narządy rozrodcze) oraz badanie makroskopowe. Badanie histopatologiczne objęło nos, krtani, płuca, wątrobę, węzły chłonne, jądra, najądrza/jajniki i jajowody wszystkich zwierząt. Ponadto przeprowadzono histopatologię około 20 innych tkanek (w tym mózgu) wszystkich zwierząt z grupy kontrolnej i zwierząt narażonych na największe stężenie ftalanu dibutyli, tj. 509 mg/m³.

Żadne ze zwierząt nie padło podczas badania. Wyniki testów neurobehawioralnych FOB oraz pomiary aktywności ruchowej nie ujawniły skutków związanych z narażeniem. Nie obserwowano istotnych zmian w zachowaniu, pobudliwości i ruchliwości zwierząt. Nie obserwowano skutków działania neurotoksycznego związku. Obserwacje kliniczne wykazały po ustaniu dziennego narażenia powstawanie czerwonych strupów w pysku u zwierząt narażonych na największe stężenie 509 mg/m³. Oftalmoskopia nie ujawniła żadnych nieprawidłowości związanych z narażeniem. Sporadycznie wystąpiło statystycznie istotne zmniejszenie spożycia paszy, spożycia wody i/lub wydajności żywienia, ale bez żadnego związku z czasem trwania badania i stężeniem ftalanu dibutyli. Dlatego zmiany te uznano za przypadko-

we, a nie związane z narażeniem. Średnia masa ciała zwierząt płci męskiej i żeńskiej nie wykazała statystycznie istotnych różnic w stosunku do wartości kontrolnych. Badania hematologiczne i biochemiczne krwi i moczu nie wykazały nieprawidłowości związanych z narażeniem. Morfologiczne parametry krwi nie różniły się w porównaniu do grupy kontrolnej, podobnie jak wyniki badania moczu. Statystycznie istotne zmniejszenie sodu w surowicy u samic narażonych na ftalan dibutyli o stężeniu 509 mg/m³ uznano za nieznaczące toksykologicznie.

Istotnie statystycznie zwiększenie bezwzględnej masy płuc obserwowano u samców narażanych na ftalan dibutyli o stężeniu 5,57 mg/m³ (zwiększenie +18,4%) lub 49,3 mg/m³ (+11,1%). Zmiana ta była mniejsza i nieistotna w grupie narażanej na ftalan dibutyli o stężeniu 509 mg/m³ (+8,1%). Bezwzględna masa jąder zmniejszyła się we wszystkich narażanych grupach, jednak podobnie jak w przypadku masy płuc zmiany były istotne statystycznie jedynie przy mniejszych stężeniach ftalanu dibutyli: 1,18 mg/m³ (-11,6%), 5,57 (-10,6%), 49,3 mg/m³ (-9,3%). Przy stężeniu 509 mg/m³ zmniejszenie bezwzględnej masy jąder (-7,3%) nie było istotne statystycznie. Względna masa płuc i jąder u narażanych zwierząt nie różniła się od grupy kontrolnej.

Badania makroskopowe narządów nie wykazały nieprawidłowości wynikających z narażenia na ftalan dibutyli. Badaniem histologicznym objęto co najmniej 4 poziomy tkanek nosogardła, z których 1 obejmował przewód nosowo-gardłowy. Badano nabłonek płaski, przejściowy (oddechowy nieurzęsiony), oddechowy (oddechowy urzęsiony) i węchowy, a także tkankę limfatyczną związaną ze śluzówką nosa (tzw. NALT). Zbadano 3 poziomy krtani, z których pierwszy obejmował podstawę nagłośni. Badanie histopatologiczne wykazało istotne, zależne od stężenia zmiany polegające na hiperplazji komórek nabłonka nosa i przypadki występowania metaplastji płaskonabłonkowej (stopień 1) na poziomie I w krtani (tab. 5). W jamie nosowej wystąpił rozrost komórek kubkowych (tab. 6). W tkance nosa pobranej z poziomów od II do IV, ocenianych razem, stwierdzono minimalny (stopień 1) lub niewielki (stopień 2) rozrost komórek kubkowych u 0/2/6/11/15 samców i 0/7/13/14/15 samic odpowiednio przy stężeniach: 0; 1,18; 5,6; 49,3 i 509 mg/m³. Nasilenie

zmian zwiększało się wraz ze stężeniem od stopnia 1 do stopnia 2. Nabłonek w odpowiednich obszarach jamy nosowej był regularny i niepofałdowany; nie było oznak zapalenia. Częstość występowania przerostu komórek kubkowych pobranych z poziomu I u narażonych zwierząt i kontroli nie różniła się. Oceniono, że krzywa dawka-odpowiedź jest płaska i nie należy spodziewać się nasilenia skutków wraz z dalszym zwiększaniem stężenia.

Nie obserwowano skutków ogólnoustrojowych, w tym skutków neurotoksycznych, aż do największego stężenia narażenia 509 mg/m³ włącznie. Autorzy badania przyjęli za wartość NOAEC dla skutków ogólnoustrojowych w tym badaniu stężenie 509 mg/m³, tj. największe badane stężenie.

W przypadku miejscowych skutków w górnych drogach oddechowych nie można określić wartości NOAEC w tym badaniu, ponieważ obserwowano niekorzystne miejscowe skutki działania nawet przy najmniejszym stężeniu narażenia 1,18 mg/m³. Stąd wartość stężenia 1,18 mg/m³ autorzy badania przyjęli za wartość LOAEC dla miejscowych skutków w górnych drogach oddechowych (tab. 4).

W 14-dniowych badaniach, w których samcom szczurów Wistar podawano ftalan dibutyłu z paszą w dawkach: 1,1; 5,2; 19,9; 60,6 lub 212,5 mg/kg mc., obserwowano zwiększenie aktywności enzymów obecnych w peroksy-somach wątroby powyżej dawki 19,9 mg/kg mc.,

którą przyjęto za wartość NOAEL dla tego skutku (Jansen i in. 1993 cyt. za: RAR 2004).

W innym, 3-tygodniowym badaniu szczurom F344 obu płci podawano dożołądkowo ftalan dibutyłu w dawkach: 600, 1200 lub 2100 mg/kg mc. Nie określono wartości NOAEL dla zwiększenia aktywności enzymów peroksy-somów, gdyż skutek ten wystąpił przy najmniejszej zastosowanej dawce. Ponadto przy dawce 600 mg/kg mc. obserwowano zwiększenie masy wątroby i zmniejszenie stężenia triglicerydów i cholesterolu we krwi (Barber i in. 1987; BIBRA 1986).

W kolejnym, 4-tygodniowym badaniu na szczurach F344 samcach zwierzętom podawano z paszą ftalan dibutyłu w dawkach: 51,5; 104; 515; 1040 lub 2600 mg/kg mc. Zwiększenie aktywności enzymów peroksy-somów obserwowano od dawki 104 mg/kg mc. (wartość NOAEL), natomiast zależne od dawki zwiększenie masy wątroby obserwowano przy wszystkich zastosowanych dawkach ftalanu dibutyłu (BIBRA 1990).

Wyniki badań przeprowadzonych na naczelnych (poza człowiekiem) nie potwierdziły skutków działania ftalanu dibutyłu na wątrobę (w tym proliferacji peroksy-somów) analogicznych do obserwowanych u szczurów (Pugh i in. 2000; Rhodes i in. 1986; Short i in. 1987).

Omawiane wyniki badań przedstawiono w tabelach 4 – 8.

Tabela 4. Toksyczność przedłużona ftalanu dibutyłu u zwierząt

Tabela 4. Long-term toxicity of dibutyl phthalate in animals

Warunki doświadczenia	Wartość NOAEL/LOAEL	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Narażenie dożołądkowe			
Szczury Wistar, 2 tygodnie, podawanie z paszą: 1,1; 5,2; 19,9; 60,6 lub 212,5 mg/kg mc./dzień	NOAEL: 19,9 mg/kg mc./dzień (zwiększenie aktywności enzymów związanych z pracą peroksy-somów)	≥60,6 mg/kg mc./dzień: zwiększenie aktywności enzymów peroksy-somów w wątrobie (wskaźnik proliferacji peroksy-somów)	Jansen i in. 1993 cyt. za: RAR 2004
Szczury F344 ♂, 4 tygodnie, podawanie z paszą: 51,5; 104; 515; 1040 lub 2600 mg/kg mc./dzień	NOAEL: 104 mg/kg mc./dzień (zwiększenie liczby peroksy-somów) LOAEL: 51,5 mg/kg mc./dzień (zwiększenie masy wątroby)	≥51,5 mg/kg mc./dzień: zwiększenie masy wątroby ≥515 mg/kg mc./dzień: zwiększenie liczby peroksy-somów w wątrobie	BIBRA 1990
Szczury F344 (5 ♂, ♀/grupę), 3 tygodnie, podawanie z paszą: 0, 600, 1200 lub 2100 mg/kg mc./dzień	LOAEL: 600 mg/kg mc./dzień (dla zwiększenia aktywności enzymów związanych z pracą peroksy-somów oraz masy wątroby)	≥600 mg/kg mc./dzień: zwiększenie aktywności enzymów peroksy-somów (wskaźnik proliferacji peroksy-somów); zwiększenie masy wątroby; zmniejszenie stężenia triglicerydów i cholesterolu we krwi	Barber i in. 1987; BIBRA 1986

cd. tab. 4 / Table 4 cont.

Warunki doświadczenia	Wartość NOAEL/LOAEL	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Narażenie inhalacyjne			
Szczury Sprague-Dawley (15 ♂/grupę), 5 dni, narażenie inhalacyjne: 0, 6, 28 lub 80 mg/m ³	–	≥28 mg/m ³ : zmiany stężeń cytochromu P-450 oraz enzymów z nim związanych w płucach ≥80 mg/m ³ : istotne statystycznie zwiększenie aktywności ALT i AST i stężenia albumin w osoczu	Walseth, Nilsen 1984
Szczury Wistar (5 ♂, ♀/grupę), narażenie inhalacyjne gło-wa-nos, zgodnie z wymaganiami metody OECD TG 412, na aerozol ftalanu dibutyłu o średniej medianie średnicy aerodynamicznej (MMAD) 1,5 ÷ 1,9 µm, stężenia: 1,18; 5,57; 49,3 lub 509 mg/m ³ , przez 6 h/dzień, 5 dni/tydzień, 28 dni	LOAEL: ≥1,18 mg/m ³ dla zmian lokalnych obserwowanych w obrębie nosa	miejskowy rozrost komórek błony śluzowej nosa oraz metaplazja płaskonabłonkowa krtani zależna od stężenia	BASF AG 2000; Gamer i in. 2000 cyt. za: MAK 2013; 2016
	NOAEL: 509 mg/m ³	toksyczność układowa	

Objaśnienia:

ALT – aminotransferaza alaninowa.

AST – aminotransferaza asparaginowa.

♂ – samce.

♀ – samice.

Tabela 5. Skutki narażenia inhalacyjnego szczurów na ftalan dibutyłu (Gamer i in. 2000 cyt. za: MAK 2013; 2016)**Table 5.** Effects of inhalation exposure of rats to dibutyl phtalate (Gamer et al. 2000 cited after MAK 2013; 2016)

Stężenie aerozolu ftalanu dibutyłu	Wartość LOAEL/NOAEL	Skutek
≥1,18 mg/m ³	LOAEL dla zmian lokalnych obserwowanych w obrębie nosa	– miejscowy rozrost komórek błony śluzowej nosa oraz metaplazja płaskonabłonkowa krtani zależna od stężenia – zmiany w nabłonku nosa poziomu II u 2 ♂ i 3 ♀ – zmiany w nabłonku nosa poziomu III odpowiednio u 2 ♀ – zmiany w nabłonku nosa poziomu IV odpowiednio u 2 ♀ – metaplazja płaskonabłonkowa w tkance poziomu I krtani u 1 ♂ i 1 ♀ – istotne zmniejszenie bezwzględnej masy jąder (–11,6%)
5,57 mg/m ³		– miejscowy rozrost komórek błony śluzowej nosa oraz metaplazja płaskonabłonkowa krtani zależna od stężenia – zmiany w nabłonku nosa poziomu II u 3 ♂ i 5 ♀ – zmiany w nabłonku nosa poziomu III u 2 ♂ i 4 ♀ – zmiany w nabłonku nosa poziomu IV u 1 ♂ i 4 ♀ – metaplazja płaskonabłonkowa w tkance poziomu I krtani u 3 ♂ i 3 ♀ – istotne zmniejszenie bezwzględnej masy jąder (–11,6%) – istotne statystycznie zwiększenie bezwzględnej masy płuc u samców narażanych (+18,4%)
49,3 mg/m ³		– miejscowy rozrost komórek błony śluzowej nosa oraz metaplazja płaskonabłonkowa krtani zależna od stężenia – zmiany w nabłonku nosa poziomu II u 5 ♂ i 5 ♀ – zmiany w nabłonku nosa poziomu III u 4 ♂ i 5 ♀ – zmiany w nabłonku nosa poziomu IV u 2 ♂ i 4 ♀ – metaplazja płaskonabłonkowa krtani u 4 ♂ i 5 ♀ – istotne zmniejszenie bezwzględnej masy jąder (–11,6%) – istotne statystycznie zwiększenie bezwzględnej masy płuc u samców narażanych (+18,4%) – istotne statystycznie zwiększenie bezwzględnej masy płuc u samców (+11,1%) i zmniejszenie bezwzględnej masy jąder (–9,3%)

cd. tab. 5 / Table 5 cont.

Stężenie aerozolu ftalanu dibutyłu	Wartość LOAEL/NOAEL	Skutek
509 mg/m ³	wartość NOAEL dla toksyczności układowej	<ul style="list-style-type: none"> – powstawanie czerwonych strupów na pyskach i w nozdrzach po zaprzestaniu dziennego narażenia u 4/10 zwierząt – miejscowy rozrost komórek błony śluzowej nosa oraz metaplasja płaskonabłonkowa krtani zależna od stężenia – zmiany w nabłonku nosa poziomu II u 5 ♂ i 5 ♀ – zmiany w nabłonku nosa poziomu III u 5 ♂ i 5 ♀ – zmiany w nabłonku nosa poziomu IV u 5 ♂ i 5 ♀ – metaplasja płaskonabłonkowa krtani u 5 ♂ i 4 ♀ – zmniejszenie bezwzględnej masy jąder (-7,3%), (nie było istotne statystycznie) – nieistotne statystycznie zwiększenie bezwzględnej masy płuc u ♂ (+8,1%)

Objaśnienia:

♂ – samce.

♀ – samice.

NOAEL – największy poziom, przy którym nie obserwuje się skutków szkodliwych (*no observed adverse effect level*).LOAEL – najmniejszy poziom, przy którym obserwuje się skutki szkodliwe (*lowest observed adverse effect level*).

Tabela 6. Hiperplazja komórek kubkowych w jamie nosowej szczura po 28-dniowym narażeniu na aerozol ftalanu dibutyłu (BASF AG 2000; Gamer i in. 2000 cyt. za: MAK 2013; 2016)

Table 6. Goblet cell hyperplasia in the rat nasal cavity after 28-day exposure to dibutyl phthalate aerosol (BASF AG 2000; Gamer et al. 2000 cited after MAK 2013; 2016)

	Stężenie aerozolu ftalanu dibutyłu, mg/m ³									
	♂ (n = 5)					♀ (n = 5)				
	0	1,18	5,57	49,3	509	0	1,18	5,57	49,3	509
Poziom I										
Stopień 1	1	1	1	1	1	1	2	3	1	3
Stopień 2	4	4	4	4	4	4	3	2	4	2
Razem	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Poziom II										
Stopień 1	0	2	1	3	0	0	3	2	3	0
Stopień 2	0	0	2	2	5	0	0	3	2	5
Razem	0	2	3	5	5	0	3	5	5	5
Poziom III										
Stopień 1	0	0	2	4	1	0	2	3	5	2
Stopień 2	0	0	0	0	4	0	0	1	0	3
Razem	0	0	2	4	5	0	2	4	5	5
Poziom IV										
Stopień 1	0	0	1	2	2	0	2	3	4	3
Stopień 2	0	0	0	0	3	0	0	1	0	2
Razem	0	0	1	2	5	0	2	4	4	5
Poziom II-IV										
Stopień 1	0	2	4	9	3	0	7	8	12	5
Stopień 2	0	0	2	2	8	0	0	5	2	10
Razem	0	2	6	11	15	0	7	13	14	15

Objaśnienia:

♂ – samce.

♀ – samice.

n – liczba zwierząt.

Tabela 7. Metaplasja płaskonabłonkowa na poziomie I tkanek w krtani szczura po 28-dniowym narażeniu na aerozol ftalanu dibutyłu (BASF AG 2000; Gamer i in. 2000 cyt. za: MAK 2013; 2016)**Table 7.** Squamous cell metaplasia at the level I of tissues in the rat larynx after 28-day exposure to dibutyl phthalate aerosol (BASF AG 2000; Gamer et al. 2000 cited after MAK 2013; 2016)

	Stężenie aerozolu ftalanu dibutyłu, mg/m ³									
	♂ (n = 5)					♀ (n = 5)				
	0	1,18	5,57	49,3	509	0	1,18	5,57	49,3	509
Poziom I										
Stopień 1	0	1	3	4	5	0	1	3	5	4

Objaśnienia:

♂ – samce.

♀ – samice.

n – liczba zwierząt.

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Jak wynika z dostępnego piśmiennictwa, skutki działania toksycznego ftalanu dibutyłu w warunkach narażenia podprzewlekłego i przewlekłego oceniano po podaniu drogą dożołądkową. Dostępne wyniki badań wskazują, że ftalan dibutyłu jest związkami o stosunkowo małej toksyczności układowej. Najmniejszą dawką, przy której obserwowano skutki szkodliwego działania ftalanu dibutyłu (zmniejszenie stężenia triglicerydów we krwi), była dawka 176 mg/kg mc./dzień. Najczęściej obserwowanymi skutkami narażenia zwierząt na ftalan dibutyłu były: zmniejszenie masy ciała, zmiany parametrów biochemicznych i morfologicznych krwi oraz zwiększenie masy wątroby i nerek.

W 13-tygodniowych badaniach NTP myszy B6C3F1 (grupy po 10 samców i 10 samic) otrzymywały ftalan dibutyłu z paszą w dawkach: 0, 163, 353, 812, 1601 lub 3689 mg/kg mc. (samce) oraz: 0, 238, 486, 971, 2137 lub 4278 mg/kg mc. (samice). Od dawki 812 mg/kg mc. (samce) lub 971 mg/kg mc. (samice) obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie przyrostu masy ciała oraz zwiększenie względnej masy wątroby. We wszystkich grupach samic otrzymujących ftalan dibutyłu wystąpiło zwiększenie bezwzględnej i względnej masy nerek – zmiana nie była zależna od dawki, ale istotna statystycznie z wyjątkiem zwiększenia bezwzględnej masy nerek w grupie otrzymującej największą dawkę ftalanu dibutyłu. Również od dawki 812 mg/kg mc. obserwowano istotne statystycznie zwiększenie stężenia cynku w jądrach. Stężenie testosteronu w osoczu było zróżnicowane, ale generalnie większe w porównaniu z grupą kontrolną (zmiana nieistotna statystycznie). U samic otrzymujących największą dawkę ftalanu dibuty-

lu stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie hematokrytu. W badaniach histopatologicznych wątroby samców otrzymujących ftalan dibutyłu w dawkach 1601 lub 3689 mg/kg mc. oraz samic otrzymujących związek w dawkach 2137 lub 4278 mg/kg mc. stwierdzono nagromadzenie lipofuscyny w hepatocytach. U samców otrzymujących największą dawkę ftalanu dibutyłu obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie masy jądra oraz zwiększenie liczby spermatyd w gramie jądra. W powyższym badaniu nie obserwowano zmian w przebiegu rui w żadnej z grup narażonych samic. Autorzy badania ustalili wartość NOAEL na poziomie 353 mg/kg mc. dla samców oraz wartość LOAEL na poziomie 812 mg/kg mc. dla samców i 238 mg/kg mc. dla samic (NTP 1995).

W wynikach powyższego badania NTP opisano również skutki narażenia na ftalan dibutyłu szczurów F344/N. Grupy po 10 samców i samic otrzymywały z paszą ftalan dibutyłu w dawkach: 0, 176, 359, 720, 1540 lub 2964 mg/kg mc. (samce) oraz: 0, 178, 356, 712, 1413 lub 2943 mg/kg mc. (samice) przez 13 tygodni. Istotne statystycznie zmniejszenie przyrostu masy ciała wystąpiło u samców otrzymujących dawki ≥ 720 mg/kg mc. oraz u samic ≥ 1413 mg/kg mc. Zwierzęta otrzymujące największą dawkę ftalanu dibutyłu były silnie osłabione z powodu znacząco zmniejszonego spożycia paszy. W badaniach hematologicznych u samców otrzymujących dawkę ≥ 359 mg/kg mc. stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby erytrocytów oraz zwiększenie liczby płytek krwi, a także zmniejszenie hematokrytu (ostatnia zmiana była istotna statystycznie od dawki 1540 mg/kg mc.). Liczba erytrocytów jądrzastych zwiększyła się istotnie statystycznie w grupach sam-

ców i samic otrzymujących największą dawkę ftalanu dibutyłu. Zarówno u samic, jak i samców wystąpiło istotne statystycznie zmniejszenie stężenia cholesterolu (przy 2 największych dawkach ftalanu dibutyłu) i zależne od dawki zmniejszenie stężenia triglicerydów (od dawki 712 mg/kg mc. u samic i we wszystkich grupach samców). Zarówno u samic, jak i u samców obserwowano istotne statystycznie zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej w osoczu (≥ 1540 mg/kg mc. u samców i ≥ 712 mg/kg mc. u samic) oraz stężenia kwasów żółciowych (≥ 1540 mg/kg mc. u samców i ≥ 356 mg/kg mc. u samic). Zależne od dawki zwiększenie aktywności PCoA obserwowano zarówno u samic, jak i u samców odpowiednio od dawki 356 lub 359 mg/kg mc. Zwiększenie względnej masy wątroby i nerek wystąpiło u samców otrzymujących dawkę ≥ 359 mg ftalanu dibutyłu/kg mc./dzień i u samic otrzymujących dawkę ≥ 712 mg/kg mc./dzień). W badaniach histopatologicznych wątroby podobnie jak u myszy obserwowano nagromadzenie lipofuscyny w hepatocytach (u samców od dawki ≥ 720 , u samic ≥ 712 mg/kg mc.). Ponadto stwierdzono zwiększoną liczbę peroksysomów w wątrobie w grupach narażonych na największą dawkę ftalanu dibutyłu. U samców otrzymujących związek w dawce ≥ 1540 mg/kg mc./dzień obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie masy jąder, natomiast przy dawce ≥ 720 mg/kg mc. zależne od dawki zwyrodnienie nabłonka plemnikotwórczego, którego całkowity zanik wystąpił przy dawce 2964 mg/kg mc. Istotne statystycznie zaburzenia spermatogenezy (zmniejszenie liczby spermatyd, liczby i ruchliwości plemników) obserwowano w grupach zwierząt otrzymujących ftalan dibutyłu w dawce ≥ 1540 mg/kg mc. Autorzy przyjęli dawkę 177 mg/kg mc. jako wartość NOAEL zarówno dla samców, jak i samic (NTP 1995).

W 3-miesięcznym badaniu przeprowadzonym dla firmy BASF zgodnie z wytycznymi OECD (metoda TG 408, Repeated Dose 90-day Oral Toxicity Study in Rodents) szczurom Wistar podawano

ftalan dibutyłu z paszą. Wartość NOAEL ustalono na poziomie 152 mg/kg mc. Kolejna dawka, 752 mg/kg mc., wywołała zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie hematokrytu, zmniejszenie liczby erytrocytów, a także zmniejszenie stężenia triglicerydów i zwiększenie stężenia glukozy i albumin w osoczu. Ponadto obserwowano istotne statystycznie zwiększenie aktywności oksydazy PCoA i zmniejszenie stężenia T3 oraz również istotne statystycznie zwiększenie względnej masy wątroby i nerek. W badaniach nie stwierdzono zaburzeń ze strony układu nerwowego oraz zmian w gonadach (jądrach), (Schilling i in. 1992).

W 93-dniowych badaniach toksyczności przewlekłej ftalanu dibutyłu szczury samce (15 w grupie) narażano inhalacyjnie na związek o stężeniach: 0; 0,098; 0,256 lub 0,98 mg/m³, 24 h/dzień. Nie obserwowano zmian w przyroście masy ciała ani innych klinicznych objawów toksyczności ftalanu dibutyłu. Zmniejszenie liczby leukocytów u zwierząt narażanych na 2 największe dawki było jedynym opisanym w badaniu skutkiem narażenia. Autor nie określił istotności statystycznej obserwowanej zmiany (Men'shikova 1971).

Samce szczurów Sprague-Dawley, w grupach po 10, otrzymywały ftalan dibutyłu z paszą w dawkach: 0; 0,01; 0,05; 0,25 lub 1,25% (5, 25, 125 i 600 mg/kg mc.) przez okres 1 roku (Smith 1953). Połowa wszystkich szczurów otrzymujących ftalan dibutyłu w największej dawce padła w 1. tygodniu narażenia. Pozostałe zwierzęta przeżyły badanie. Nie opisano żadnych skutków związanych z narażeniem. Nie stwierdzono wpływu narażenia na wyniki badań histopatologicznych lub hematologicznych. Wartość NOAEL 125 mg/kg mc./dzień została przyjęta przez EPA w 1987 r. do oszacowania dawki referencyjnej (RfD) na poziomie 0,1 mg/kg mc./dzień (IRIS 1987). Do oszacowania RfD przyjęto współczynnik niepewności na poziomie 1000.

Szczegółowe informacje dotyczące opisanych powyżej badań wraz z wartościami NOAEL/LOAEL przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8. Toksyczność podprzewlekła i przewlekła ftalanu dibutyli u zwierząt**Table 8.** Sub-chronic and chronic toxicity of dibutyl phthalate in animals

Warunki doświadczenia	Wartość NOAEL/LOAEL	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Narażenie dożołądkowe			
Myszy B6C3F1 – grupy po 10 ♂, 13 tygodni, podawanie z paszą dawek: 0, 163, 353, 812, 1601 lub 3689 mg/kg mc.	NOAEL: 353 mg/kg mc./dzień LOAEL: 812 mg/kg mc./dzień	<p>≥812 mg/kg mc./dzień: istotne statystycznie zmniejszenie przyrostu masy ciała oraz zwiększenie względnej masy wątroby; istotne statystycznie zwiększenie stężenia cynku w jądrach</p> <p>≥1601 mg/kg mc./dzień: nagromadzenie lipofuscyny w hepatocytach</p> <p>3689 mg/kg mc./dzień: istotne statystycznie zmniejszenie masy jądra oraz zwiększenie liczby plemników na gram jądra; proliferacja peroksyosomów hepatocytów</p>	NTP 1995
Myszy B6C3F1 – grupy po 10 ♀, 13 tygodni, podawanie z paszą dawek: 0, 238, 486, 971, 2137 lub 4278 mg/kg mc.	LOAEL: 238 mg/kg mc./dzień	<p>≥238 mg/kg mc./dzień: istotne statystycznie zwiększenie bezwzględnej i względnej masy nerek</p> <p>≥971 mg/kg mc./dzień: istotne statystycznie zmniejszenie przyrostu masy ciała oraz zwiększenie względnej masy wątroby</p> <p>≥2137 mg/kg mc./dzień: nagromadzenie lipofuscyny w hepatocytach</p> <p>4278 mg/kg mc./dzień: minimalna anemia i istotne statystycznie zmniejszenie hematokrytu; proliferacja peroksyosomów hepatocytów</p>	NTP 1995
Szczury F344/N – grupa 10 ♂, 13 tygodni, podawanie z paszą dawek: 0, 176, 359, 720, 1540 lub 2964 mg/kg mc./dzień	NOAEL: 177 mg/kg mc./dzień	<p>≥176 mg/kg mc./dzień: zmniejszenie stężenia triglicerydów</p> <p>≥359 mg/kg mc./dzień: zwiększenie względnej masy wątroby i nerek; minimalna anemia (istotne statystycznie zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby erytrocytów, zmniejszenie hematokrytu); zwiększenie liczby płytek krwi; zwiększenie aktywności enzymów związanych z pracą peroksyosomów</p> <p>≥720 mg/kg mc./dzień: istotne statystycznie zmniejszenie przyrostu masy ciała; nagromadzenie lipofuscyny w hepatocytach; uszkodzenie nabłonka plemnikotwórczego</p> <p>≥1540 mg/kg mc./dzień: istotne statystycznie zmniejszenie bezwzględnej i względnej masy jąder; istotne statystycznie zmniejszenie stężenia cholesterolu i triglicerydów; istotne statystycznie zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej w osoczu; istotne statystycznie zwiększenie stężenia kwasów żółciowych; istotne statystycznie zmniejszenie stężenia cynku w jądrach; istotne statystycznie zaburzenia spermatogenezy (zmniejszenie liczby spermatyd, liczby i ruchliwości plemników)</p> <p>2964 mg/kg mc./dzień: znaczne osłabienie wynikające ze zmniejszenia spożycia paszy; zmniejszenie (45%) masy ciała w stosunku do kontroli; całkowity zanik nabłonka plemnikotwórczego; wyraźna proliferacja peroksyosomów</p>	NTP 1995

cd. tab. 8 / Table 8 cont.

Warunki doświadczenia	Wartość NOAEL/LOAEL	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury Fisher 344 – grupy po 10 ♀, 13 tygodni, podawanie z paszą dawek: 0, 178, 356, 712, 1413 lub 2943 mg/kg mc./dzień	NOAEL: 177 mg/kg mc./dzień	<p>≥356 mg/kg mc./dzień: istotne statystycznie zwiększenie stężenia kwasów żółciowych; zwiększenie aktywności enzymów związanych z pracą peroksyosomów</p> <p>≥712 mg/kg mc./dzień: zwiększenie względnej i bezwzględnej masy wątroby; zwiększenie względnej masy nerek; zmniejszenie stężenia triglicerydów we krwi; istotne statystycznie zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej w osoczu; nagromadzenie lipofuscyny w hepatocytach</p> <p>≥1413 mg/kg mc./dzień: istotne statystycznie zmniejszenie przyrostu masy ciała; zmniejszenie stężenia cholesterolu i triglicerydów we krwi</p> <p>2943 mg/kg mc./dzień: znaczne osłabienie wynikające ze zmniejszonego spożycia paszy; zmniejszenie (o 73%) masy ciała w stosunku do kontroli; zwiększona liczba peroksyosomów w wątrobie</p>	NTP 1995
Szczury Wistar (♂ i ♀), liczebność grup: bd., 3 miesiące, podawanie z paszą dawek: -0, 30, 152, 752, 1075 mg/kg mc. (samce); -0, 1111 mg/kg mc. (samice)	NOAEL: 152 mg/kg mc./dzień	<p>≥752 mg/kg mc./dzień istotne statystycznie zwiększenie względnej masy wątroby i nerek; zmniejszenie stężenia hemoglobiny; zmniejszenie hematokrytu; zmniejszenie liczby erytrocytów; zmniejszenie stężenia triglicerydów; zwiększenie stężenia glukozy i albumin w osoczu; istotne statystycznie zwiększenie aktywności oksydazy PCoA i zmniejszenie stężenia T3; w badaniach nie stwierdzono zmian w funkcjach neurologicznych zwierząt oraz zmian w obrębie jąder</p>	Schilling i in. 1992
Szczury Sprague-Dawley, 10/grupę, 1 rok, z paszą: 5, 25, 125, 600 mg/kg mc.	RfD: 0,1 mg/kg mc./dzień	nie opisano skutków narażenia	IRIS 1987
Narazenie inhalacyjne			
Szczury – grupy po 15 ♂, 93 dni, narażenie inhalacyjne: 0; 0,098; 0,256 lub 0,98 mg/m ³ 24 h na dobę	–	<p>≥0,256 mg/m³: zwiększenie stężenia gammaglobulin w surowicy (bd. o istotności statystycznej)</p>	Men'shikova 1971

Objaśnienia:

♂ – samce.

♀ – samice.

NOAEL – największy poziom, przy którym nie obserwuje się skutków szkodliwych (*no observed adverse effect level*).LOAEL – najmniejszy poziom, przy którym obserwuje się skutki szkodliwe (*lowest observed adverse effect level*).

PCoA – palmitilo-CoA.

T3 – trójiodotyronina.

bd. – brak danych.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

W większości badań opisanych w dostępnym piśmiennictwie ftalan dibutyli nie wykazywał działania mutagennego zarówno w testach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* na bakteriach, grzybach i wybranych komórkach ssaków, jak i w testach w warunkach *in vivo* na *Drosophila melanogaster* i myszach (Abe, Sasaki 1977; Agarwal i in. 1985;

BASF 1990d; Ishidate, Odashima 1977; Izmerov i in. 1982; Kurata 1975; Litton Bionetics 1985; NTP 1995; Seed 1982; Shahin, Von Borstel 1977; Zeiger i in. 1985; Zimmermann i in. 1984). Zgodnie z obowiązującą obecnie w UE klasyfikacją substancji chemicznych ftalan dibutyli nie jest klasyfikowany jako substancja mutagenna. Wyniki dostępnych badań przedstawiono w tabeli 9 (Pałaszewska-Tkacz, Czerczak 2012).

Tabela 9. Działanie mutagenne ftalanu dibutyli

Table 9. Mutagenicity of dibutyl phthalate

Badany gatunek, rodzaj testu	Dawki	Wynik		Piśmiennictwo
		z aktywacją metaboliczną	bez aktywacji metabolicznej	
Testy w warunkach <i>in vitro</i> (bakterie, grzyby)				
<i>Salmonella</i> Typhimurium mutacje pierwotne	100 µg/płytkę 10 000 µg/płytkę	- -	- -	Zeiger i in. 1985
<i>Salmonella</i> Typhimurium mutacje pierwotne	100 ÷ 2000 µg/płytkę	-	dla TA100: ?	Agarwal i in. 1985
<i>Salmonella</i> Typhimurium (TA100) mutacje pierwotne	12,5 mg/płytkę 24 mg/płytkę 50 mg/płytkę	- - -	- +/- +/-	Seed 1982
<i>Salmonella</i> Typhimurium (TA98, TA100) mutacje pierwotne	10 mg/płytkę	-	nb.	Kurata 1975
<i>Escherichia coli</i> (uvrA-) mutacje pierwotne	10 mg/płytkę	nb.	-	Kurata 1975
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (XV 185-14C) mutacje pierwotne	10 µl/ml 20 µl/ml 100 µl/ml	- - -	- - -	Shahin, Von Borstel 1977; Zimmermann i in. 1984
Testy w warunkach <i>in vitro</i> (komórki ssaków)				
Komórki chłoniaka myszy L5178Y TK +/- mutacje pierwotne	12,5 ÷ 150 nl/ml	+	-	Hazleton 1986
Komórki chłoniaka myszy L5178 TK +/- mutacje pierwotne	>46 µg/ml	nb.	-	NTP 1995
Komórki płuc chomika chińskiego (CHL) aberracje chromosomowe (CA)	<31 µg/ml	nb.	-	Ishidate, Odashima 1977
Komórki jajnika chomika chińskiego (CHO) test wymiany chromatyd siostrzanych (SCE) aberracje chromosomowe (CA)	0,28 ÷ 287 µg/ml	nb.	SCE: +/- CA: -	Abe, Sasaki 1977
Komórki BALB/3T3 test transformacji komórkowej	bd.	nb.	-	Litton Bionetics 1985
Testy w warunkach <i>in vivo</i>				
<i>Drosophila melanogaster</i> recesywne mutacje letalne sprzężone z płcią	0,5 g/kg mc.	-	-	Izmerov i in. 1982
Myszy (NMRI) test mikrojądrowy		-	-	BASF 1990d

cd. tab. 9 / Table 9 cont.

Badany gatunek, rodzaj testu	Dawki	Wynik		Piśmiennictwo
		z aktywacją metaboliczną	bez aktywacji metabolicznej	
Myszy (B6C3F1) test mikrojądrowy ftalan dibutyłu w paszy przez 13 tyg.	0 ÷ 3689 mg/kg mc. (samce) 0 ÷ 4278 mg/kg mc. (samice)	–		NTP 1995

Objaśnienia:

- – wynik ujemny.
- + – wynik dodatni.
- +/- – wynik słabo dodatni.
- ? – wynik niejednoznaczny.
- nb. – nie badano.
- bd. – brak danych.

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze na ludzi

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji dotyczących rakotwórczego działania ftalanu dibutyłu na ludzi.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących długoterminowych badań działania rakotwórczego ftalanu dibutyłu na zwierzęta laboratoryjne. W jednym z badań działania reprotoksycznego, w którym ciężarnym samicom szczura podawano ftalan dibutyłu dożołądkowo zgłębnikiem od 12. do 21. dnia ciąży, stwierdzono 3 gruczolaki jądra z komórek śródmiąższowych u 2 samców z pokolenia F₁ pochodzących od samic narażanych na związek w dawce 500 mg/kg mc. (Mylchreest i in. 1999).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Ludzie

Ftalan dibutyłu jest zaklasyfikowany jako substancja działająca szkodliwie na rozrodczość kategorii zagrożenia 1B, z przypisanym zwrotem określającym rodzaj zagrożenia H360Df (może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki; podejrzewa się, że działa szkodliwie na płodność).

Zwierzęta

W badaniach reprotoksyczności ftalanu dibutyłu u zwierząt doświadczalnych wśród najczęstszych skutków narażenia obserwowano wpływ na rozrodczość przejawiający się zmniejszeniem płodności, zmianami zanikowymi w gonadach męskich, zmianami zwyrodnieniowymi w naj-

drzach, a także zmniejszeniem produkcji plemników. Skutki działania embriotoksycznego ftalanu dibutyłu obejmowały: zwiększenie częstości resorpcji płodów i zmniejszenie liczby żywych urodzeń. Obserwowano również działanie teratogenne ftalanu dibutyłu manifestujące się występowaniem wad rozwojowych u płodów – głównie samców (Aldyreva i in. 1975; Chen i in. 2011; Cummings, Gray 1987; Dobrzyńska 2016; Duty i in. 2003; 2005; Ema i in. 1993; 1994; 1997; 1998; Gray i in. 2006; Hauser i in. 2006; IRDC 1984; Lamb i in. 1987; Latini i in. 2006; Lee i in. 2004; Lehmann i in. 2004; Main i in. 2006; MAK 2013; 2016; Marsee i in. 2006; Morissey i in. 1989; Mylchreest i in. 1998; 1999; NTP 1995; 2002; Queiroz, Waissmann 2006; Saillenfait i in. 1998; Shiota i in. 1980; Swan 2006; Tsutsumi i in. 2004; Weuve i in. 2006; Wine i in. 1997; Wolf i in. 1999; Zhang i in. 2004a; 2004b). Ftalan dibutyłu wraz z 3 innymi ftalanami (BBP – ftalan benzylu butylu, DEHP – ftalan di-2-etyloheksylu i DINP – ftalan diizopentylu) jest zaliczony do grupy ftalanów powodujących tzw. syndrom ftalanowy, który obejmuje wnętrostwo, spodziectwo, słabą jakość nasienia i wady innych narządów płciowych (Committee on the Health Risks of Phthalates, National Research Council 2008; Ema i in. 1998; Fisher i in. 2003; Healthy Stuff 2014-2019; Ivell i in. 2013; Mahood i in. 2007; Mylchreest i in. 1999; NTP 1995; Wine i in. 1997).

Wpływ ftalanu dibutyłu na rozrodczość

Wartość LOAEL dla uszkodzenia jąder została wyznaczona przez Mitsuhashiego i in. (2004). W eksperymencie samce szczurów F344 od 10. tygodnia życia narażano przez 4 tygodnie drogą dożołądkową na ftalan dibutyłu w dawkach: 0, 31,25, 125 lub 500 mg/kg mc./dzień (9 ♂/grupę). Nie wykazano zmian w masie narządów

i w badaniu histologicznym narządów rozrodczych, jak również w poziomie testosteronu w surowicy i w ruchliwości plemników. Znaczące zwiększenie odsetka nieprawidłowych plemników było widoczne u wszystkich narażonych zwierząt i było zależne od dawki (wartość LOAEL 31,25 mg/kg mc./dzień, wartości NOAEL nie wyznaczono). Atrofia jąder występowała u wszystkich szczurów, ale nie podano, czy była zależna od dawki. Zmniejszenie liczby plemników obserwowano tylko sporadycznie. Toksyczności ogólnonarządowej nie stwierdzono przy dawce 31,25 mg/kg mc./dzień, natomiast przy dawce 125 mg/kg mc. stwierdzono zwiększenie względnej masy wątroby i nerek. Ponieważ w eksperymencie nie wyznaczono wartości NOAEL, za pomocą uznanego modelowania dawka-odpowiedź oszacowano dolną granicę 95-procentowego przedziału ufności najmniejszej dawki wyznaczającej (BMDL) dla zwiększenia częstości występowania nieprawidłowych plemników, która wynosi 1,5 mg/kg mc. (Hartwig 2010). Podkreślono, że wartość BMDL jest lepszym punktem wyjścia do oceny wpływu ftalanu dibutyłu na rozrodczość niż wartość LOAEL, ponieważ charakteryzuje krzywą zależności dawka-odpowiedź, umożliwia spójność w ustalaniu punktu wyjścia do ekstrapolacji do małych dawek we wszystkich badaniach oraz umożliwia spójne ustalanie punktu wyjścia do ekstrapolacji, kiedy wartość NOAEL nie może być ustalona.

Z kolei w badaniach wpływu ftalanu dibutyłu na rozrodczość ukierunkowanych na obserwację szkodliwego działania ftalanu na jądra, a przeprowadzanych na niedojrzałych płciowo myszach, najmniejszą zastosowaną dawką działającą szkodliwie była dawka 1 mg/kg mc./dzień (dożołądkowo z paszą, 10 dni). Przy dawce tej obserwowano u myszy zaburzenie dojrzewania komórek Sertolego (Moody i in. 2013). Przy większych dawkach (10 ÷ 500 mg/kg mc.) dochodziło do zmniejszenia masy jąder, opóźnienia procesu spermatogenezy oraz zmniejszenia odległości płciowo-odbytniczej, a przy największej dawce (500 mg/kg mc.) dodatkowo obserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała w 24. godzinie od 1. podania oraz zmniejszenie poziomu testosteronu w surowicy i aktywności androgenów.

Dawki ≥ 500 mg/kg mc. powodowały zmniejszenie masy jąder oraz dodatkowych gruczołów płciowych, zmniejszenie stężenia cynku w jądrach

oraz stężenia testosteronu we krwi, a ponadto zwiększenie stężenia testosteronu w jądrach oraz zwiększenie ilości cynku wydalanego z moczem (Cater i in. 1977; Gray i in. 1982; 1983; Oishi, Hiraga 1980; Srivastava i in. 1990).

Po dawkach powyżej 1000 mg ftalanu dibutyłu/kg mc. opisywano również rozrost komórek śródmiąższowych jąder, zmniejszenie ruchliwości i liczebności plemników oraz nieprawidłowości w ich budowie (Farombi i in. 2007; Kim i in. 2004; Tsutsumi i in. 2004). Również u samców świnek morskich, którym podawano dożołądkowo ftalan dibutyłu w dawce 2000 mg/kg mc. przez 7 dni, obserwowano istotne zmiany w jądrach (zanik nabłonka plemnikotwórczego), (Gray i in. 1982). U myszy i chomików zmiany wywołane narażeniem na ftalan dibutyłu były mniej znaczne. Ftalan dibutyłu w dawce 2000 mg/kg mc. podawany dożołądkowo przez 9 dni wywołał u myszy niewielkie zmiany w obrębie jąder. Ftalan dibutyłu w dawce 2000 lub 3000 mg/kg mc. podawany przez 9 dni chomikom nie powodował skutków szkodliwych, podobnie jak w dawce 500 mg/kg mc. podawanej przez 35 dni. Dopiero związek w dawce 1000 mg/kg mc. podawanej dożołądkowo chomikom przez 35 dni wywołał zmniejszenie masy jąder (Gray i in. 1982; 1983).

Dane dotyczące wpływu ftalanu dibutyłu na rozrodczość, manifestującego się u zwierząt działaniem wyłącznie na jądra, przedstawiono w tabeli 10.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne ftalanu dibutyłu

Ftalan dibutyłu wykazuje działanie embriotoksyczne i teratogenne u zwierząt. Najmniejsza wyznaczona wartość LOAEL dla toksyczności rozwojowej ftalanu dibutyłu wynosi $1,5 \div 3,0$ mg/kg mc./dzień dla szczurów, którym podawano związek z paszą. Przy tej dawce obserwowano redukcję rozwoju spermatocytów jąder u męskiego potomstwa, zmiany histopatologiczne w gruczole sutkowym u szczurów obu płci, zwyrodnienie i zanik pęcherzyków gruczołu sutkowego oraz zwiększenie względnej masy przysadki u samców (Lee i in. 2004). Mylchreest i in. (2000) wyznaczyli wartość NOAEL 50 mg/kg mc./dzień i wartość LOAEL 100 mg/kg mc./dzień dla toksyczności rozwojowej. Szczegółowe opisy dostępnych wyników badań nad działaniem teratogennym i embriotoksycznym ftalanu dibutyłu wraz z określonymi przez badaczy wartościami NOAEL/LOAEL przedstawiono w tabeli 11.

Tabela 10. Wpływ ftalanu dibutyłu na rozrodczość u zwierząt – działanie na jądra
Table 10. Effect of dibutyl phthalate on reproduction in animals – effects on testes

Gatunek (liczba zwierząt w grupie, wiek), droga podania i czas trwania eksperymentu	Wartość NOAEL/LOAEL/BMDL	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczur Wistar (10 ♂/grupe, 10-tygodniowe), dozołdkowo: 0, 2000 mg/kg mc./dzień, 9 dni	–	2000 mg/kg mc./dzień: – zmniejszenie przyrostu masy ciała – zmniejszona ruchliwość plemników (66%) – liczba plemników nieznacznie zmniejszona (nieistotna) – zwiększenie liczby morfologicznie zmienionych plemników (77%) – zmniejszenie względnej masy jąder – zwiększenie aktywności enzymów markerowych dla stresu oksydacyjnego – degeneracja kanalików nasiennych – martwica spermatocytów i spermatozoidów	Farombi i in. 2007
Szczur Sprague-Dawley (♂ – liczby zwierząt nie podano, 5- ÷ 14-dniowe), podskórnym w oleju kukurydzianym: 0, 5, 10, 20 mg/zwierzę (0, 250, 500, 1000 mg/kg mc./dzień), 9 dni (badanie po 17 i 28 dniach)	NOAEL: 500 mg/kg mc./dzień	1000 mg/kg mc./dzień: – zmniejszenie masy ciała (dzień 15. ÷ 17.) – zmniejszenie masy jąder i pęcherzyków nasiennych (dzień 28.) – hiperplazja komórek Leydiga (dzień 17.)	Kim i in. 2004
Małpa (4 ♂/grupe, 4- ÷ 6-dniowe), zgłębnikiem dozołdkowo: 0, 500 mg/kg mc./dzień, 14 dni	–	500 mg/kg mc./dzień: – wzrost kompensacyjny w komórkach Leydiga	Hallmark i in. 2007
Szczury Sprague-Dawley (6 ♂/grupe), podawanie zgłębnikiem: 500 mg/kg mc./dzień, 4 tygodnie	–	500 mg/kg mc./dzień: – zmniejszenie przyrostu masy ciała – zwiększenie masy wątroby – zmniejszenie liczby i ruchliwości plemników	Kwack i in. 2009
Szczury Sprague-Dawley (10 ♂/grupe), podawanie zgłębnikiem w oleju kukurydzianym: 0, 100, 250, 500 mg/kg mc./dzień, 2 tygodnie	–	≥250 mg/kg mc./dzień: – zmniejszenie liczby i ruchliwości plemników – zahamowanie aktywności dysmutazy ponadtlenkowej, peroksydazy glutationowej i glutationu w jądrach – zwiększenie poziomu dialdehydu malonowego w jądrach	Zhou i in. 2010
Królik holenderski (6 ♂/grupe, 25-tygodniowe), zgłębnikiem dozołdkowo: 0, 400 mg/kg mc./dzień, 12 dni	LOAEL: 400 mg/kg mc./dzień	500 mg/kg mc./dzień: – zmniejszenie masy ciała i masy jąder 400 mg/kg mc./dzień: – zmniejszenie stężenia testosteronu w surowicy (po 6 tyg. obserwacji) – zwiększenie liczby anomalii plemników – zmniejszona odpowiedź na uwalnianie gonadotropiny	Higuchi i in. 2003

cd. tab. 10 / Table 10 cont.

Gatunek (liczba zwierząt w grupie, wiek), droga podania i czas trwania eksperymentu	Wartość NOAEL/ LOAEL/BMDL	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczur F344 (10 ♂/grupę, 29- → 30-tygodniowe), z paszą: 0, 0,25; 0,5; 1,0; 2,0; 4,0% (ok. 0, 176, 359, 720, 1540, 2964 mg/kg mc./dzień), 13 tygodni	NOAEL: 359 mg/kg mc./dzień	720 mg/kg mc./dzień: – zmniejszenie masy ciała – degeneracja nabłonka nasiennego 1540 mg/kg mc./dzień: – zmniejszenie masy jąder – zmniejszenie poziomu testosteronu w surowicy – zmniejszenie ruchliwości plemników	NTP 1995
Mysz B6C3F1 (10 ♂/grupę, 29- → 30-tygodniowe), z paszą: 0; 0,125; 0,25; 0,5; 1,0; 2,0% (ok. 0, 163, 353, 812, 1601, 3689 mg/kg mc./dzień), 13 tygodni	NOAEL: 353 mg/kg mc./dzień	163 mg/kg mc./dzień: – zwiększenie stężenia testosteronu w surowicy, ale znacząco tylko przy najmniejszej dawce (brak zależności od dawki) 812 mg/kg mc./dzień: – zwiększenie stężenia Zn w jądrach 3689 mg/kg mc./dzień: – zmniejszenie masy najądrza – zmniejszenie głowy plemników	NTP 1995
Szczur Wistar (6 ♂/grupę), dozylądtkowo: 250, 500, 1000 mg/kg mc., 15 dni	LOAEL: 250 mg/kg mc.	250 mg/kg mc.: – zmiany zanikowe w obrębie gonad (5% kanalików nasiennych) >500 mg/kg mc.: – zmniejszenie masy jąder	Srivastava i in. 1990
Szczur F344 (5 ♂/grupę), z paszą: 0, 61, 225, 1535 mg/kg mc./dzień, 4 tygodnie	NOAEL: 225 mg/kg mc./dzień	1535 mg/kg mc./dzień: – zwyrodnienie kanalików nasiennych – zmniejszenie liczby i ruchliwości plemników – wakuolizacja spermatogonii – zmiany morfologiczne w plemnikach	Tsutsumi i in. 2004
Szczur Wistar (24 ♂), dozylądtkowo: 200, 400, 600 mg/kg mc./dzień, 15 dni	–	≥200 mg/kg mc./dzień: – zmniejszenie masy jąder, liczby i ruchliwości plemników – zmniejszenie poziomu testosteronu i hormonu folikulotropowego – zmniejszenie poziomu dehydrogenazy mleczanowej związanej z aktywnością jąder – zmiany degeneracyjne w jądrach – brak plemników w niektórych kanalikach nasiennych (200 mg/kg mc./dzień) ≥400 mg/kg mc./dzień: – degeneracja i zahamowanie spermatogenezy w większości kanalików nasiennych ≥600 mg/kg mc./dzień: – martwica części kanalików nasiennych	Aly i in. 2015

cd. tab. 10 / Table 10 cont.

Gatunek (liczba zwierząt w grupie, wiek), droga podania i czas trwania eksperymentu	Wartość NOAEL/LOAEL/BMDL	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury Sprague-Dawley (♂), dozowałkowo: 250 mg/kg mc./dzień, 4, 8 i 12 tygodni	-	250 mg/kg mc./dzień: - zmniejszenie liczby plemników (po 4 tyg., następnie powrót do wartości prawidłowych) - zwiększenie częstości występowania nieprawidłowości w budowie plemników - wakuolizacja komórek Sertolego przy najdłuższym okresie narażenia - zwiększenie stężenia testosteronu we krwi - względna masa jąder, najądrzy i przyrost masy ciała bez zmian	Cheri i in. 2011
Szczur F344 (9 ♂/grupe, 10-tygodniowe), dozowałkowo: 0; 31,25; 125; 500 mg/kg mc./dzień, 4 tygodnie	LOAEL: 31,25 mg/kg mc./dzień BMDL dla zwiększenia częstości występowania nieprawidłowych plemników: 1,5 mg/kg mc./dzień	31,25 mg/kg mc./dzień: - znaczące zwiększenie odsetka nieprawidłowych plemników - atrofia jąder - brak dalszej toksyczności ogólnonarządowej 125 mg/kg mc./dzień: - zwiększenie względnej masy wątroby i nerek 500 mg/kg mc./dzień: - zmniejszenie przyrostu masy ciała - testosteron w surowicy, liczba plemników i ruchliwość plemników w normie	Hartwig 2010; Mitsuhashi i in. 2004
Mysz C57BL/6J ♂ (liczby zwierząt nie podano), 1 ÷ 500 mg/kg mc./dzień, 10 dni	LOAEL: ≥ 1 mg/kg mc./dzień	≥ 1 mg/kg mc./dzień: - zmniejszenie masy jąder - opóźnienie spermatogenezy - zaburzenia dojrzewania komórek Sertolego 500 mg/kg mc./dzień: - testosteron w surowicy i aktywność androgenów jąder zmniejszona	Moody i in. 2013

Objaśnienia:

♂ – samce.

NOAEL – największy poziom, przy którym nie obserwuje się skutków szkodliwych (no observed adverse effect level).

LOAEL – najmniejszy poziom, przy którym obserwuje się skutki szkodliwe (lowest observed adverse effect level).

Tabela 11. Działanie embriotoksyczne i teratogenne ftalanu dibutyli w zwierzętach
Table 11. Embryotoxic and teratogenic effects of dibutyl phthalate in animals

Warunki doświadczenia	Wartość NOAEL/LOAEL	Szczury	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury Holtzman, po 6 ÷ 8 ciężarnych ♀, podawanie zgębnikiem: 0, 500, 1000 lub 2000 mg ftalanu dibutyli/kg mc./dzień od 1. do 8. dnia ciąży, zwierzęta zabijano 9. dnia ciąży	NOAEL: 2000 mg/kg mc./dzień (toksyczność dla matek)	–	masa jajników, masa macicy z miotem, liczba implantacji, stężenie progesteronu we krwi – bez zmian	Cummings, Gray 1987
Szczury ciężarne ♀, pojedyncza dawka 1500 mg ftalanu dibutyli/kg mc., dozołdkowo przez kolejne dni od 6. do 16. dnia ciąży, 20. dnia ciąży samice zabijano w celu oceny występowania wad rozwojowych u młodych	–	–	– zmniejszenie przyrostu masy ciała samic – zwiększenie częstości występowania wad rozwojowych po narażeniu w 8. (znieszkodzenie szyjnego odcinka kręgosłupa), 9. (znieszkodzenie szyjnego i piersiowego odcinka kręgosłupa, zeber oraz poszerzenie miedniczek nerkowych) i w 15. (rozszerzenie podniebienia i zrośnięcie mostka) dniu ciąży	Emai in. 1997
Szczury Sprague-Dawley, ciężarne ♀, pojedyncze dawki: 0, 500, 1000, 1500 lub 2000 mg/kg mc., dozołdkowo w 14. dniu ciąży, 21. dnia ciąży samice zabijano	–	–	≥1000 mg/kg mc.: – zwiększenie częstości występowania wad rozwojowych szkieletu ≥1500 mg/kg mc.: – statystycznie istotne zmniejszenie przyrostu masy ciała samic – statystycznie istotne zmniejszenie masy macicy – zwiększenie częstości resorpcji – zmniejszona masa płodów 2000 mg/kg mc.: – zmniejszona liczba żywych płodów	Saillerfait i in. 1998
Szczury Sprague-Dawley, 17 ♂ i ♀/grupę, badanie dwupokoleniowe, podawanie z paszą: 1, 4, 10, 30, 100, 1000, 10 000 ppm (ok.: 0,1; 0,4; 1; 3; 10; 100; 1000 mg/kg mc.)	NOAEL: 1000 mg/kg mc./dzień (toksyczność układowa, działanie na plemniki) NOAEL: 100 mg/kg mc./dzień (embriotoksyczność)	–	1000 mg/kg mc./dzień: pokolenie F ₁ ♂: – opóźnione oddzielenie napletka – zmniejszenie odległości pęciowo-odbytniczej – opóźnione zstąpienie jąder	MAK 2013; NTP 2002
Szczury Wistar, ciężarne ♀, podawanie ftalanu dibutyli dozołdkowo zgębnikiem w 7. ÷ 9., 10. ÷ 12. i 13. ÷ 15. dniu ciąży, dawki: 750, 1000 lub 1500 mg/kg mc.	LOAEL: 750 mg/kg mc./dzień (działanie teratogenne)	–	≥750 mg/kg mc.: – znaczące zwiększenie częstości wad rozwojowych szkieletu (znieszkodzenia kręgosłupa i żeber) – u młodych samic narażanych w 7. ÷ 9. dniu ciąży; – znaczące zwiększenie częstości występowania wad rozwojowych układu szkieletowego, również tych widocznych na zewnątrz, np.: rozszerzenie podniebienia – u młodych samic narażanych pomiędzy 13. a 15. dniem ciąży; zmiany częstości występowania wad rozwojowych były zależne od dawki – istotne statystycznie zwiększenie częstości strat poimplantacyjnych ≥1500 mg/kg mc.: – całkowita strata poimplantacyjna (u wszystkich samic bez względu na okres ciąży, w jakim były narażane)	Emai in. 1994

cd. tab. 11 / Table 11 cont.

Warunki doświadczenia	Wartość NOAEL/LOAEL	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury ciężarne ♀, podawanie ftalanu dibutyłu dożołądkowo zgłębnikiem między 7. a 15. dniem ciąży, dawki: 500, 630, 750 lub 1000 mg/kg mc.	LOAEL: 500 mg/kg mc./dzień (toksyczność dla matek oraz embriotoksyczność) NOAEL: 500 mg/kg mc./dzień (działanie teratogenne)	<ul style="list-style-type: none"> ≥500 mg/kg mc./dzień: – zmniejszenie przyrostu masy ciała matek (zmiana istotna statystycznie od 630 mg/kg mc.) – całkowita resorpcja u 18, 17, 83 i 100% samic odpowiednio w kolejnych dawkach (w kontroli nie wystąpiły resorpcje) – zmniejszenie masy ciała płodów (zmiana istotna statystycznie od 750 mg/kg mc.) ≥630 mg/kg mc./dzień: – zwiększenie liczby martwych płodów – zwiększenie częstości występowania wad rozwojowych (głównie rozszczep podniebienia), (zmiana istotna statystycznie od 750 mg/kg mc. tylko u młodych samców) 1000 mg/kg mc./dzień: – 2 samice padły – liczba implantacji pozostała bez zmian 	Emai i in. 1993
Szczury Sprague-Dawley, grupy po 13 ÷ 25 ♂ F ₁ , podawanie ciężarnym ♀ zgłębnikiem 0; 500 mg/kg mc./dzień od 12. do 20. dnia ciąży	–	<ul style="list-style-type: none"> – pokolenie F₁ ♂: – zmiany zanikowe w jądrach – rozrost komórek Sertolego 	Klymenova i in. 2005
Szczury Sprague-Dawley, grupy po 3 ÷ 4 ciężarne ♀, podawanie zgłębnikiem 0; 500 mg/kg mc./dzień od 12. do 21. dnia ciąży – badanie jąder u potomstwa	–	<ul style="list-style-type: none"> – rozrost komórek śródmiąższowych – zmniejszenie liczby spermatocytów – zmiany w najądrzach – zmiany zwyrodnieniowe nabłonka plemnikotwórczego – zanik kanalików nasiennych 	Barlow, Foster 2003
Szczury Wistar, grupy po 10 ♂ F ₁ , podawanie ciężarnym ♀ zgłębnikiem 0; 500 mg/kg mc./dzień od 13. do 21. dnia ciąży	–	<ul style="list-style-type: none"> – pokolenie F₁ ♂: – u >60% wnętrstwo, spodziectwo, nieprawidłowości w budowie jąder (zblizone do obserwowanych u ludzi z zespołem dysgenetycznych jąder – TDS) – niedorozwój komórek Sertolego 	Fisher i in. 2003
Szczury Sprague-Dawley, ciężarne ♀, ftalan dibutyłu podawano dożołądkowo zgłębnikiem w dawce 500 mg/kg mc. w 17. (20 ♀) lub w 18. dniu ciąży (35 ♀), zwierzęta zabijano po 2, 4, 6 lub 24 h lub podano kolejną dawkę i zabito po 48 h od podania pierwszej dawki	–	<ul style="list-style-type: none"> – w jądrach męskich płodów zaobserwowano występowanie wielojądrazstych komórek rozdrodczych po upływie 4 ÷ 6 h od narażenia w 18. dniu ciąży (w 17. dniu ciąży nie obserwowano zmian) – zwiększenie średnicy nasieniowodów – zwiększenie liczby martwych komórek 	Spadei i in. 2015

cd. tab. 11 / Table 11 cont.

Warunki doświadczenia	Wartość NOAEL/LOAEL	Skutki narazenia	Piśmiennictwo
Szczury Sprague-Dawley, grupy po 10 ciężarnych ♀, dozołdkowo z głębokim: 0, 250, 500 lub 750 mg/kg mc. od 3. dnia ciąży przez okres karmienia do 20. dnia życia młodych, samice zabito po upływie okresu karmienia (21. dnia po porodzie), młode po osiągnięciu dojrzałości (100. ÷ 105. dzień życia)	brak możliwości określenia wartości NOAEL	<p>≥250 mg/kg mc.:</p> <ul style="list-style-type: none"> wady rozwojowe zewnętrznych i wewnętrznych narządów rozrodczych (po osiągnięciu dojrzałości): spodziectwo u 3, 21 i 43% młodych oraz niedorozwój lub całkowite niewykształcenie najądrzy u 9, 50 i 70% młodych urodzonych przez samice narazane odpowiednio na 250, 500 i 750 mg ftalanu dibutyłu/kg mc. <p>≥500 mg/kg mc.:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmniejszenie masy macicy u samców F₁ – zmniejszenie odległości płciowo-odbytniczej bezpośrednio po urodzeniu niedorozwój lub całkowite niewykształcenie nasieniowodów <p>750 mg/kg mc.:</p> <ul style="list-style-type: none"> znaczące zmniejszenie liczby żywo urodzonych młodych na miot zmniejszenie przeżywalności młodych w okresie karmienia zmniejszenie masy prostaty oraz średniej masy nerek <p>U samic z pokolenia F₁ skutki działania ftalanu dibutyłu na układ rozrodczy były nieznaczne. Masa ciała matek oraz ilość spożywanej paszy pozostały bez zmian.</p>	Mylchreest i in. 1998
Szczury ciężarne ♀, dozołdkowo z głębokim dawki: 100, 250 lub 500 mg ftalanu dibutyłu/kg mc. od 12. do 21. dnia ciąży	-	<p>≥100 mg/kg mc.:</p> <ul style="list-style-type: none"> opóźnienie oddzielenia napletka u samców F₁ <p>≥250 mg/kg mc.:</p> <ul style="list-style-type: none"> wady rozwojowe narządów rozrodczych u samców F₁ (niezanimięcie brodawek sutkowych piersiowych i zmniejszenie odległości płciowo-odbytniczej) <p>500 mg/kg mc.:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmniejszenie masy ciała 1 samicy po 18. dniu ciąży i urodzenie martwych lub wycieńczonych młodych spodziectwo, wnetrostwo, niedorozwój prostaty, najądrzy i nasieniowodów, zwyrodnienie nabłonka plemnikowtórczego oraz rozrost komórek śródmiąższowych jąder (u 5 zwierząt z 2 miotów); u 2 samców F₁ pojawiły się gruczolaki jądra z komórek śródmiąższowych <p>U samic F₁ nie obserwowano nieprawidłowości związanych z rozwojem narządów rozrodczych i nerek.</p>	Mylchreest i in. 1999

cd. tab. 11 / Table 11 cont.

Warunki doświadczenia	Wartość NOAEL/LOAEL	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury Wistar, ciężarne ♀, podawanie ftalanu dibutyłu dożołądkowo zgębnikiem w dawkach: 0, 4, 20, 100, 500 mg/kg mc. od 13,5 dnia ciąży do 20,5 lub 21,5 dnia	-	<p>pokolenie F₁:</p> <ul style="list-style-type: none"> ≥100 mg/kg mc.: - zmniejszenie poziomu testosteronu w jądrach - istotne statystycznie zwiększenie występowania wielojądrazastych gonocytów - zmiany rozkładu komórek Leydiga <p>500 mg/kg mc.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmniejszenie płodności u samców pokolenia F₁ - zwiększenie częstości występowania wnętrza u samców pokolenia F₁ - istotne statystycznie zmniejszenie masy jąder 	Mahood i in. 2007
Szczury Charles River COBS CD, badanie dwupokoleniowe, podawanie z paszą dawek: 0, 5, 50 lub 500 mg/kg mc./dzień 60 (♂) i 14 (♀) dni przed krzyżowaniem, (prior to mating), a następnie podczas krzyżowania, ciąży i laktacji; pięć narażana krzyżowana z nienarażaną, młode F ₁ pochodzące od narażanych samic narażano przez kolejne 7 tygodni po zakończeniu laktacji (warunki analogiczne do narażenia matek) (zgodne z GLP)	<p>NOAEL: 500 mg/kg mc./dzień (reprotokacyjność u samców i dla działania embriotoksycznego po narażeniu ojców)</p> <p>NOAEL: 50 mg/kg mc./dzień (toksycyckość ukladowa u matek oraz embriotoksycyckość po narażeniu matek)</p>	<p>pokolenie F₁ ♂:</p> <ul style="list-style-type: none"> ≥5 mg/kg mc./dzień: - nieznaczne zwiększenie względnej masy nerek (histopatologia w normie) <p>500 mg/kg mc./dzień:</p> <ul style="list-style-type: none"> - istotne statystycznie zwiększenie względnej i bezwzględnej masy wątroby i nerek <p>pokolenie F₁ ♀:</p> <ul style="list-style-type: none"> 500 mg/kg mc./dzień: - zmniejszenie przyrostu masy ciała w okresie ciąży i laktacji (zmiana istotna statystycznie w 7, 9, i 11. tyg.) - istotne statystycznie zwiększenie względnej masy nerek (histopatologia w normie) <p>pokolenie F₁ po samicach narażanych na 500 mg/kg mc.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmniejszenie masy urodzeniowej oraz przyrostu masy ciała młodych w okresie laktacji (u młodych nienarażanych i narażanych po laktacji) - wśród młodych nieotrzymujących ftalanu dibutyłu, ale pochodzących od matek z grupy największej dawki, zmiany zwyrodnieniowe w jądrach wystąpiły u 2/9 ♂ - w grupie młodych otrzymującej 500 mg ftalanu dibutyłu/kg mc. po upływie 7 tygodni stwierdzono zmniejszoną masę jąder, a histopatologia wykazała zmiany w jądrach u 6/10 szczurów (u 2 – jednostronne ziarninaki, u 1 – zanik jednego jądra, u 1 – średnie zmiany zwyrodnieniowe w obu jądrach, u 2 – minimalne zmiany zwyrodnieniowe w obu jądrach) 	IRDC 1984
Szczury Sprague-Dawley, 9 ciężarnych ♀, ftalan dibutyłu podawano dożołądkowo co drugi dzień w dawce 500 mg/kg mc./dzień od 14,5 dnia ciąży do 6. dnia laktacji	-	<p>pokolenie F₁:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dysgenезja gonad (jednostronne wnętrzo brzuszne, jednostronne anorchizm) - nieznaczne zmniejszenie odległości piciowo-odbytowej u ♂ - modyfikacja specyficznej ekspresji genów komórek Leydiga 	Ivell i in. 2013

cd. tab. 11 / Table 11 cont.

Warunki doświadczenia	Wartość NOAEL/LOAEL	Skutki narazenia	Piśmiennictwo
Szczury Sprague-Dawley, ciężarne ♀, podawanie ftalanu dibutyli dożładowo zglebnikiem w dawce 500 mg/kg mc./dzień od 12. do 21. dnia ciąży	-	<p>pokolenie F₁:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmniejszenie poziomu testosteronu w jądrach płodów - zmniejszenie steriodogenezy w jądrach 	Schultz in. 2001
Szczury Sprague-Dawley, grupy po 3 ÷ 4 ciężarne ♀, podawanie zglebnikiem 0; 500 mg/kg mc./dzień od 12. do 21. dnia ciąży	-	<ul style="list-style-type: none"> - zmiany zanikowe w jądrach - zmniejszenie stężenia testosteronu - rozrost komórek śródmięzdzyszowych 	Mykhreest in. 2002
Szczury WiStar, ciężarne ♀, ftalan dibutyli z pasza, dawki: -0, 331, 555 lub 661 mg/kg mc. od 11. do 21. dnia ciąży	NOAEL: 331 mg/kg mc./dzień	<p>≥555 mg/kg mc.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - istotne zmniejszenie liczby spożywanej paszy i przyrostu masy ciała - zwiększona częstość przypadków wnetrostwa oraz zmniejszenie odległości płciowo-odbytniczej u ♂ F₁ <p>661 mg/kg mc.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmniejszenie masy ciała młodych (♀, ♂) - zwiększenie częstości występowania rozszepu podniebienia i zrosnięcia mostka. <p>Częstość strat poimplantacyjnych, liczba żywo urodzonych młodych, liczba resorpcji, odległość płciowo-odbytnicza u ♀ F₁ porównywalne z kontrolą.</p>	Emai in. 1998
Szczury Long-Evans i Sprague-Dawley, badanie wielopokoleniowe, grupy po 10 ÷ 12 ♂ i ♀ (P ₀), podawanie zglebnikiem dawek: 0; 250 lub 500 mg/kg mc./dzień, dodatkowa grupa ♂ – 1000 mg/kg mc., P ₀ narazane od momentu odstawienia od matek do okresu krzyżowania i laktacji, pokolenie F ₁ , nienarazane	LOAEL: 250 mg/kg mc./dzień (płodność, działanie embriotoksyczne)	<p>pokolenie P₀:</p> <ul style="list-style-type: none"> - opóźnienie procesu dojrzewania u samców <p>≥500 mg/kg mc./dzień:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmniejszenie płodności u samców (zmiany zanikowe w jądrach, zmniejszona produkcją plemników) - zmniejszenie płodności u samic (zwiększona częstość późnych resorpcji) <p>pokolenie F₁:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wady rozwojowe, w tym nie w pełni rozwinięte najądrza, spodziectwo, niezstąpienie jąder, przemieszczenie jąder (u samców) oraz nie w pełni rozwinięte nerki (u samców i samic) - zmniejszona liczba produkowanych plemników - obniżona płodność – stosunek liczby młodych z pokolenia F₁ do liczby młodych w pokoleniu F₀ wynosił: 24/179, 10/76 i 4/20 odpowiednio dla dawek: 0, 250, 500 mg ftalanu dibutyli/kg mc. - kilka przypadków wrodzonej anoftalmii - zmniejszenie odległości płciowo-odbytniczej (500 mg/kg mc./dzień) 	Wolff in. 1999

cd. tab. 11/ Table 11 cont.

Warunki doświadczenia	Wartość NOAEL/LOAEL	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury Long Evans, grupy po 12 ÷ 13 ciężarnych ♀ (narażenie od 20. dnia życia), podawanie z paszą: 0, 250, 500, 1000 mg/kg mc./dzień	NOAEL: 250 mg/kg mc./dzień (płodność samic F ₀)	≥500 mg/kg mc.: – zmniejszenie płodności samic z pokolenia F ₁ – zmniejszenie liczebności miotów u samic F ₀ – zmniejszenie stężenia progesteronu we krwi u samic F ₀ – zwiększona produkcja estradiolu u samic F ₀	Gray i in. 2006
Szczury, 10 ciężarnych ♀, ftalan dibutyłu podawano dożołądkowo zgłębnikiem w dawce 100 mg/kg mc./dzień od 12. dnia ciąży do 21. dnia laktacji, młode zabijano po osiągnięciu dojrzałości (90. dzień)	–	– poziom testosteronu – bez zmian – metabolizacja komórek nabłonka gruczołu krokowego	Scarano i in. 2009
Szczury Wistar, ciężarne ♀, podawanie ftalanu dibutyłu dożołądkowo zgłębnikiem w dawkach: 0, 100, 500 mg/kg mc./dzień w 1., 7. i 14. dniu ciąży	–	≥100 mg/kg mc.: F ₁ – istotne zmniejszenie gęstości, ruchliwości i liczby plemników nieprawidłowości w budowie morfologicznej plemników – zmniejszenie poziomu testosteronu w surowicy – zmniejszenie poziomu aktywności enzymów steroidogennych w jądrach	Giribabu i in. 2014
Szczury Sprague-Dawley, ciężarne ♀, ftalan dibutyłu podawano dożołądkowo zgłębnikiem w dawkach: 33, 50, 100, 300, 600 mg/kg mc./dzień od 8. do 18. dnia ciąży	NOAEL: 100 mg/kg mc./dzień	≥300 mg/kg mc.: – zmniejszenie poziomu testosteronu w płodzie	Howdeshell i in. 2008
Szczury Sprague-Dawley, 4 ciężarne ♀, ftalan dibutyłu podawano dożołądkowo w dawce 100 mg/kg mc./dzień od 12. do 21. dnia ciąży, młode samce zabijano w 20. tygodniu życia	–	– zmniejszenie wagi i rozmiaru jąder w 20. tygodniu życia młodych samców – obszary hiperplazji komórek Leydiga – różne stopnie degeneracji kanalików nasiennych i komórek Sertolego (w kilku kanalikach nasiennych doszło również do zakłócenia procesu spermatogenezy) – nieznacznie zmniejszony poziom testosteronu jądrowego – nieznacznie zwiększony poziom hormonu luteinizującego	Wakui i in. 2013
Szczury Wistar, 10 ciężarnych ♀, ftalan dibutyłu podawano dożołądkowo przez zgłębnik w dawce 100 mg/kg mc./dzień od 12. dnia ciąży do 21. dnia laktacji, 5 ♀ zabijano w 20. dniu ciąży, 5 młodych ♂ zabijano w 90. dniu życia	–	– nieznaczne, niestożne statystycznie zmniejszenie odległości piciowo-odbytniczej – w jądrach płodów zaobserwowano skupiska komórek Leydiga i wielojądrazystych komórek rozrodczych	Scarano i in. 2010

cd. tab. 11 / Table 11 cont.

Warunki doświadczenia	Wartość NOAEL/LOAEL	Skutki narazenia	Piśmiennictwo
Szczury Sprague-Dawley, 20 ciężarnych ♀, ftalan dibutyli podawano dożyłkowo w dawkach: 10, 30, 50 lub 100 mg/kg mc./dzień od 12. do 21. dnia ciąży	-	100 mg/kg mc./dzień: - istotne statystycznie zmniejszenie masy jąder młodych samców w 9. tygodniu życia - znaczące zwiększenie liczby komórek Leydiga - zmniejszenie poziomu testosteronu między 5. a 17. tygodniem życia - zmniejszenie poziomu hormonu luteinizującego między 5. a 7. tygodniem życia oraz jego zwiększenie w 9. ÷ 17. tygodniu życia (w porównaniu do grupy kontrolnej)	Shirai i in. 2013
Szczury Wistar, ciężarne ♀, ftalan dibutyli podawano dożyłkowo zglebnikiem w dawce 100 lub 500 mg/ml od 15. dnia ciąży do 21. dnia laktacji, młode zabijano w 220. dniu życia	-	- zmniejszenie odległości płciowo-odbytniczej u nowo narodzonych samców (większa różnica w porównaniu z grupą kontrolną była u samców otrzymujących dawkę 500 mg/ml) - wzrost przedziału nabłonkowego gruczołu krokowego - metaplazja/dysplazja płata grzbietowo-bocznego prostaty - zwiększenie częstości występowania śródnapłonkowego raka prostaty u samców, które otrzymały większą dawkę ftalanu dibutyli (500 mg/ml)	Peixoto i in. 2016
Szczury CD, ciężarne ♀, przez zglebnik: 0, 0.5, 5, 50 lub 100 mg/kg mc./dzień (n = 19 ÷ 20) lub 500 mg/kg mc./dzień (n = 11) od 12. do 21. dnia ciąży	NOAEL: 50 mg/kg mc./dzień LOAEL: 100 mg/kg mc./dzień	Zahamowanie wykształcenia otoczki lub brodawki sutkowej występowało odpowiednio u 31 i 90% samców przy dawkach 100 i 500 mg/kg mc./dzień. 500 mg/kg mc./dzień: - u męskiego potomstwa zmniejszona odległość anogenitalna - spodziectwo u 5/58 szczurów (4/11 miotów) - nieobecne lub częściowo rozwinięte najądrza (23/58 szczurów w 9/11 miotów), nasieniowody (16/58 zwierząt w 9/11 miotów), pęcherzyki nasienne (4/58 szczurów w 4/11 miotów) i prostata brzusna (1/58 zwierząt) - u 110-dniowych samców F ₁ zmniejszyły się masy jąder, najądrzy, prostaty grzbietowo-bocznej i brzusznej, pęcherzyków nasiennych i mięśnia dźwigacza - rozległe zwyrodnienie kanalików nasiennych u 25/58 szczurów (w 9/11 miotów), ogniskowy przerost komórek śródmiąższowych u 14/58 szczurów (w 5/11 miotów) i gruczolaka śródmiąższowego u 1/58 szczurów (w 1/11 miotów)	Kavlock i in. 2002; Mylchreest i in. 2000
Szczury Sprague-Dawley, badanie dwupokoleniowe, grupy po 20 ♂ i 20 ♀ (kontrola 40 ♂ i 40 ♀), podawanie z dietą dawek: 0, 52, 256 lub 509 mg/kg mc./dzień (♂) i 0, 80, 385 lub 794 mg/kg mc./dzień (♀), pokolenie F ₁ narazane analogicznie	LOAEL: 52/80 mg/kg mc./dzień (♂/♀), (działanie embriotoksyczne) NOAEL: 385 mg/kg mc./dzień (toksyczność dla matek)	pokolenie P ₀ : ≥80 mg/kg mc./dzień: - zmniejszenie masy ciała - zmniejszenie liczby żywych płodów w miocie 794 mg/kg mc./dzień: - zwiększenie względnej masy wątroby i nerek - niższa masa urodzeniowa młodych F ₁	NTP 1995; Wine i in. 1997

cd. tab. 11 / Table 11 cont.

Warunki doświadczenia	Wartość NOAEL/LOAEL	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
		<p> <u>pokolenie F_{1, ♂}</u>: 509 mg/kg mc./dzień: – zwiększenie względnej masy wątroby i nerek – zwiększenie względnej masy ogona prawego jądra Parametry odnoszące się do nasienia i przebieg cyklu rujowych w pokoleniu F₀ pozostały bez istotnych zmian. </p> <p> <u>pokolenie F_{1, ♀}</u>: ≥52 mg/kg mc./dzień: – brak najądrzy lub nie w pełni wykształcone jądra (1/20 ♂) </p> <p> ≥256 mg/kg mc./dzień: – znaczące zwiększenie względnej masy nerek – brak najądrzy lub nie w pełni wykształcone jądra (1/20 ♂) – zmiany zanikowe w jądrach (1/20 ♂) – zwyrodnienie kanalików nasiennych u 3/10 ♂ </p> <p> 509 mg/kg mc./dzień: – zmniejszenie masy ciała i zmniejszenie względnej masy wszystkich narządów rozrodczych, zwiększenie względnej masy nerek i wątroby – brak najądrzy lub nie w pełni wykształcone jądra (12/20 ♂) – zmiany zanikowe w jądrach (4/20 ♂) – zwyrodnienie kanalików nasiennych u 8/10 ♂ – istotne statystycznie zmniejszenie liczby wytwarzanych plemników – wnętrostwo (3/20), nie w pełni rozwinięte pęcherzyki nasienne (4/20) oraz nie w pełni rozwinięty penis lub napletek (4/20) </p> <p> <u>pokolenie F_{2, ♂}</u>: 794 mg/kg mc./dzień: – istotne statystycznie zmniejszenie masy ciała i zmniejszenie bezwzględnej masy prawego jądnika, wątroby i nerek U samic F₁ nie wystąpiły zmiany w częstotliwości i długości cyklu rujowego. </p> <p> <u>pokolenie F_{2, ♀} żywo urodzone metode (♂, ♀)</u>: – niższa masa urodzeniowa we wszystkich grupach dawkowania (różnica istotna statystycznie) </p>	

cd. tab. 11 / Table 11 cont.

Warunki doświadczenia	Wartość NOAEL/LOAEL	Skutki narazenia	Piśmiennictwo
Szczury Sprague-Dawley, ciężarne ♀, podawanie ftalanu dibutylo dozołdkowo zgłębnikiem w dawkach: 0, 50, 250, 500 mg/kg mc./dzień od 1. dnia ciąży do 21. dnia laktacji	NOAEL: 50 mg/kg mc./dzień	<ul style="list-style-type: none"> ≥250 mg/kg mc.: – zmniejszenie przyrostu masy ciała u ♀ F₁ – zmniejszenie odległości płciowo-odbytniczej u ♂ F₁ – zmniejszenie masy najądrzy (w 70. dniu życia) – znaczące zmniejszenie masy prostaty – nieprawidłowo rozwinięte najądrza lub ich brak – niezstąpione jądra, zanik jąder – zmniejszona liczba i ruchliwość plemników 500 mg/kg mc.: <ul style="list-style-type: none"> – zwiększenie liczby martwych płodów 	Zhang i in. 2004a; 2004b
Szczury Sprague-Dawley, grupy po 11 ciężarnych ♀, podawanie zgłębnikiem dawek: 0; 0,1; 1; 10; 30; 50; 100 i 500 mg/kg mc./dzień od 12. do 19. dnia ciąży	NOAEL: 30 mg/kg mc./dzień (zmniejszenie stężenia testosteronu)	<ul style="list-style-type: none"> ≥50 mg/kg mc.: – istotne statystycznie zmniejszenie średniego stężenia testosteronu w jądrach młodych (61%) 	Lehmann i in. 2004
Szczury, ciężarne ♀, ftalan dibutylo podawano dozołdkowo zgłębnikiem w dawkach: 2, 10 i 50 mg/kg mc. od 14. dnia ciąży do porodu	–	<ul style="list-style-type: none"> ≥10 mg/kg mc.: – znaczne zmniejszenie masy urodzeniowej ♂ F₁ – zmniejszenie odległości płciowo-odbytniczej u ♂ F₁ – zmniejszenie poziomu testosteronu u dorosłych ♂ F₁ 50 mg/kg mc.: <ul style="list-style-type: none"> – zmniejszenie masy ciała ♂ F₁ – nieznaczne zmniejszenie masy najądrzy i prostaty u ♂ F₁ 	Ahmad i in. 2014
Szczury ♀, podawanie z paszą: 0, 20, 200, 2000 i 10 000 ppm, tj. 0, 1,5 ÷ 3,0; 15 ÷ 30; 150 ÷ 3000; 750 mg/kg mc. w okresie od późnej ciąży (15. dzień) do 21. dnia po porodzie (PND)	LOAEL: 1,5 ÷ 3,0 mg/kg mc./dzień dla toksyczności rozwojowej	<ul style="list-style-type: none"> 1,5 ÷ 3,0 mg/kg mc. (20 ppm): – w 21. dniu po urodzeniu: – redukcja rozwoju spermatocytów jąder u męskiego potomstwa – zmiany histopatologiczne w gruczole sutkowym u obu płci: zwyrodnienie i zanik pęcherzyków gruczołu sutkowego – zwiększenie względnej masy przysadki u samców >15 ÷ 30 mg/kg mc. (200 ppm): <ul style="list-style-type: none"> – zmniejszenie hormonu folikulotropowego (FSH) >150 ÷ 3000 mg/kg mc. (2000 ppm): <ul style="list-style-type: none"> – zmiany immunoreaktywnych hormonów przysadki przy podobnym wzroście odsetka hormonu luteinizującego (LH) 10 000 ppm: <ul style="list-style-type: none"> – zmniejszenie liczby komórek produkujących prolaktynę u obu płci 	Lee i in. 2004

cd. tab. 11 / Table 11 cont.

Warunki doświadczenia	Wartość NOAEL/LOAEL	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
		<p>Badanie histopatologiczne: ≥1,5 ÷ 3,0 mg/kg mc. (20 ppm): – degeneracja i zanik pęcherzyków gruczołu sutkowego</p> <p>200 i 2000 ppm: – zwiększenie względnej masy przysadki u samic w PNW 11</p> <p>ok. 750 mg/kg mc. (10 000 ppm): – zwiększenie względnej masy przysadki u samic w PNW 11</p> <p>10 000 ppm: – męskie potomstwo wykazywało zmniejszoną odległość odbytu-ociową i niedorozwój brodawek sutkowych (PND 14)</p>	
Myszy			
<p>Myszy Pzh: Sfis, grupa 20 ♂, podawanie z paszą: 500, 2000 mg/kg mc./dzień, 3 razy w tygodniu przez 8 tygodni</p>	–	<p>– pokolenie F₁ po samcach narażanych na 500 mg/kg mc.:</p> <ul style="list-style-type: none"> – opóźnienie wzrostu – niemal dwukrotne zwiększenie liczby urodzeń samców w stosunku do liczby urodzeń samic – pogorszenie jakości spermy – opóźnienie otwarcia pochwy (2,5 dnia) u samic F₁ <p>– pokolenie F₁ po samcach narażanych na 2000 mg/kg mc.:</p> <ul style="list-style-type: none"> – zniekształcenia głowy plemników 	<p>Dobrzyńska i in. 2011</p>
<p>Myszy, grupy po 15 ciężarnych ♀, od 1. do 18. dnia ciąży podawanie z paszą dawek: 80, 180, 350, 660 lub 2100 mg/kg mc.</p>	<p>NOAEL: 350 mg/kg mc./dzień (embriotoksyczność) NOAEL: 660 mg/kg mc./dzień (toksyczność dla matek)</p>	<p>– ≥80 mg/kg mc./dzień: – zmniejszona masa ciała płodów (zmiana istotna statystycznie od 660 mg/kg mc.)</p> <p>– zwiększona częstość występowania dodatkowych żeber u płodów</p> <p>– istotne statystycznie opóźnienie kostnienia</p> <p>– ≥180 mg/kg mc./dzień: – zwiększenie liczby resorpcji oraz liczby martwych płodów (zmiana istotna statystycznie przy 2100 mg/kg mc.)</p> <p>2100 mg/kg mc./dzień: – zmniejszenie przyrostu masy ciała matek</p> <p>– tylko 3 żywe płody (u 2 samic), z czego u 2 przepuklina mózgowa</p> <p>Śmiertelność, zachowanie zwierząt, liczba ciałek żółtych, liczba implantacji</p> <p>– bez zmian.</p>	<p>Shiota i in. 1980</p>

cd. tab. 11 / Table 11 cont.

Warunki doświadczenia	Wartość NOAEL/LOAEL	Skutki narazenia	Piśmiennictwo
Myszy CD-1, badania jednopokoleniowe, grupy po 20 ♂ i ♀ (kontrola po 40 ♂ i ♀), podawanie z paszą dawek: 0, 40, 420, 1410 mg/kg mc./dzień 7 dni przed krzyżowaniem, a następnie podczas krzyżowania i ciąży, krzyżowanie narażonych ♀ z narażonymi ♂, następnie krzyżowano każdą pięć narażoną na największą dawkę z kontrolą	NOAEL: 420 mg/kg mc./dzień (wpływ na płodność oraz toksyczność układowa u rodziców; działanie embriotoksyczne)	1410 mg/kg mc./dzień: – zmniejszenie przyrostu masy ciała (♂) – zwiększenie względnej masy wątroby (samice) – istotne statystycznie zmniejszenie średniej liczby żywych młodych w miocie oraz zmniejszenie liczby młotów na parę Krzyżowanie z kontrolą wykazało szkodliwe działanie ftalanu dibutyłu na rozród - część samic, a nie samców. W grupie par samców z kontroli i narażonych samic obserwowano zmniejszenie płodności, zmniejszenie liczby żywych płodów/młot, zmniejszenie liczby żywych urodzeń oraz zmniejszenie masy urodzeniowej.	Lambi i in. 1987; Morissey i in. 1989
Myszy p53+/-, ciężarne ♀, podawanie ftalanu dibutyłu dożołądkowo zgłębnikiem w dawkach: 250 lub 500 mg/kg mc./ od 12. dnia ciąży do porodu	–	≥250 mg/kg mc./dzień: – wielojądrazte komórki rozrodcze w jądrach młodych samców – nieprawidłowe komórki rozrodcze przylegają do błony podstawnej kanałków nasiennych	Saffarini i in. 2012

Objaśnienia:

NOAEL – największy poziom, przy którym nie obserwuje się skutków szkodliwych (no observed adverse effect level).

LOAEL – najmniejszy poziom, przy którym obserwuje się skutki szkodliwe (lowest observed adverse effect level).

♂ – samce

♀ – samice

Komisja Europejska umieściła ftalan dibutyłu na liście substancji podejrzewanych o zaburzenie gospodarki hormonalnej. Istnieją doniesienia potwierdzające jego słabe działanie estrogenne w badaniach w warunkach *in vitro* (Harris i in. 1997; Jobling i in. 1995; Zacharewski i in. 1998). Wyniki badań w warunkach *in vivo* na gryzoniach nie potwierdzają estrogennego działania ftalanu dibutyłu, co sugeruje, że ftalan dibutyłu jest prawdopodobnie hydrolizowany przez esterazy do ftalanu monobutyłu (MBP), który nie wykazuje działania estrogennego w testach *in vitro* (Ema i in. 2000a;

Mylchreest i in. 1998; Wolf i in. 1999; Zacharewski i in. 1998). Z większości badań wynika antyandrogenne działanie ftalanu dibutyłu (Ema i in. 1998; 2000b; Mylchreest i in. 1999; NTP 1995) związane z opóźnionym oddzieleniem napletka, obniżoną płodnością, zmianami zwyrodnieniowymi w jądrach, zmniejszeniem liczebności plemników oraz przejawiające się wadami rozwojowymi obserwowanymi u młodych samców (zmniejszenie odległości płciowo-odbytniczej, spodziectwo, wnętrostwo).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Ftalan dibutyłu wchłania się w 100% z przewodu pokarmowego oraz drogą inhalacyjną, a drogą dermalną – w 10% (RAC 2012).

Szybkość wchłaniania ftalanu dibutyłu przez skórę u ludzi określono na poziomie $1,7 \div 1,9 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ (Mint i in. 1993). W badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania ftalanu dibutyłu w lakierach do paznokci po 7 dniach od nałożenia związku na płytkę paznokciową pozyskaną od zmarłych dawców stwierdzono, że średnia szybkość wchłaniania wynosi $3 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ (Jackson 2007).

Szybkość wchłaniania ftalanu dibutyłu przez skórę u szczurów określono na poziomie $39,2 \div 43,2 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ (Mint i in. 1993).

W badaniach na szczurach i chomikach otrzymujących ^{14}C -ftalan dibutyłu stwierdzono, że związek łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego. U szczurów $63 \div 97\%$ podanej dawki zostało wydalone z moczem w ciągu 24 h, a $85 \div 100\%$ dawki w ciągu 48 h. Wydalone ilości świadczą o wielkości i szybkości wchłaniania ftalanu dibutyłu z przewodu pokarmowego (Foster i in. 1983; Tanaka i in. 1978; Williams, Blanchfield 1975). Ftalan dibutyłu jest słabo wydalany z kałem ($1 \div 8,2\%$), (Tanaka i in. 1978). Podobnie u chomików 73% podanej dawki zostało wydalone z moczem w ciągu 24 h (Foster i in. 1983). Wyniki badań w warunkach *in vitro* wskazują, że formą, która głównie wchłania się w jelicie cienkim, jest metabolit ftalanu dibutyłu – ftalan monobutyłu (MBP), (Lake i in. 1977; Takahashi, Tanaka 1989).

Po podaniu dożołądkowym samcom szczurów Wistar pojedynczej dawki 0,27 lub 2,31 g ^{14}C -ftalanu dibutyłu/kg mc. nie obserwowano kumulacji związku w organizmie. Rozmieszczenie było podobne po obu dawkach – po 4 h najmniejszą aktywność znacznika stwierdzono w mózgu (0,03% dawki), największą w nerkach (0,66%). Po 48 h w tkankach pozostały jedynie śladowe ilości znacznika (<0,01%). Do 24 h od podania we krwi zwierząt stwierdzono 0,4% dawki (w przypadku obu dawek), (Williams, Blanchfield 1975). Po 24 h od podania dożołądkowego szczurom 60 mg ^{14}C -ftalanu dibutyłu/kg mc. również nie stwierdzono kumulacji w żadnej z 14 badanych tkanek. W mózgu, sercu, płucach, śledzionie, prostatie, jądrach i grasicy nie stwierdzono obecności znacznika; śladowe ilości oznaczono w wątrobie (0,06%), nerkach (0,02%), mięśniach (0,3%), tkance tłuszczowej (0,7%), jelitach (1,53%), żołądku (0,01%) i krwi (0,02%). Podobnie w badaniach, w których szczury otrzymwały ftalan dibutyłu z paszą do 12 tygodni, nie stwierdzono kumulacji związku w żadnej z badanych tkanek (śledziona, nerki, tkanka tłuszczowa, jądra, mięśnie szkieletowe, serce, płuca, mózg), (Williams, Blanchfield 1975).

Siedem dni po podaniu na skórę szczura 43,7 mg ^{14}C -ftalanu dibutyłu/kg mc. w etanolu $0,5 \div 1,5\%$ podanej dawki oznaczono w tkankach (tkanka tłuszczowa – 0,41%; skóra – 1,4%; mięśnie – 1,1%). Łącznie w mózgu, płucach, wątrobie, jelicie cienkim, nerkach, jądrach, rdzeniu kręgowym i krwi stwierdzono mniej niż 0,5% dawki, natomiast 33% dawki pozostało w miejscu aplikacji (Elsisi i in. 1989).

Po narażeniu inhalacyjnym szczurów na stężenie 50 mg/m³ 6 h/dzień przez 3 ÷ 6 miesięcy oznaczony poziom ftalanu dibutyłu w tkankach był następujący: mózg: 0,42 ÷ 0,68 mg/kg mc. po 3 miesiącach, 0,54 ÷ 1,46 mg/kg mc. po 6 miesiącach, płuca: ≤0,03 ÷ 0,27 mg/kg mc. po 3 miesiącach, 0,57 ÷ 0,65 mg/kg mc. po 6 miesiącach, wątroba: 0,25 ÷ 0,29 mg/kg mc. po 3 miesiącach, 0,10 ÷ 0,29 mg/kg mc. po 6 miesiącach, nerki: 0,05 ÷ 0,17 mg/kg mc. po 3 miesiącach, 0,13 ÷ 0,32 mg/kg mc. po 6 miesiącach, jądra: 0,09 ÷ 0,16 mg/kg mc. po 3 miesiącach, ≤0,03 ÷ 0,31 mg/kg mc. po 6 miesiącach. Po narażeniu na mniejsze stężenie ftalanu dibutyłu (0,5 mg/m³) związek oznaczono w mózgu (≤0,03 ÷ 0,19 mg/kg mc. po 3 miesiącach i 0,37 ÷ 0,64 mg/kg mc. po 6 miesiącach). W płucach po 3 miesiącach ftalan dibutyłu był niewykrywalny (próg oznaczalności – 0,03 mg/kg mc.), a po 6 miesiącach oznaczono 0,14 mg/kg mc. u 1 zwierzęcia. W wątrobie po 3 miesiącach oznaczono 0,10 mg/kg mc. u 1 ze zwierząt, u pozostałych poziom ftalanu dibutyłu w wątrobie pozostawał poniżej oznaczalności. W nerkach również tylko u 1 zwierzęcia oznaczono 0,05 mg/kg mc. po 6 miesiącach od narażenia. W jądrach po 3 miesiącach oznaczono ≤0,03 ÷ 0,07 mg/kg mc., a po 6 miesiącach ≤0,03 ÷ 0,26 mg/kg mc. (u 1 osobnika), (Kawano 1980).

Ciężarnym samicom szczurów Sprague-Dawley podano pojedyncze dawki ftalanu dibutyłu: 500 lub 1500 mg ¹⁴C-ftalanu dibutyłu/kg mc. w 14. dniu ciąży. Poziom radioaktywności po 48 h od narażenia w tkankach płodów nie przekraczał 0,12 ÷ 0,15% dawki podanej matkom i stanowił mniej niż 1/3 poziomu radioaktywności stwierdzonej we krwi matek. Potwierdzono zdolność ftalanu dibutyłu oraz jego metabolitów (MBP i glukuronid-MBP) do pokonania bariery krew-łożysko. Nie stwierdzono kumulacji znakowanego ftalanu dibutyłu w tkankach płodów i matek (Saillenfait i in. 1998).

Metabolizm i wydalanie

Ftalan dibutyłu po podaniu dożołądkowym w pierwszym etapie biotransformacji jest hydrolyzowany do ftalanu monobutyłu (MBP) i alkoholu n-butyłowego. Hydrolyza ftalanu dibutyłu przebiega w jelicie cienkim, gdzie jest katalizowana przez nieswoiste lipazy trzustkowe i esterazy obecne w śluzówce jelita oraz w wątrobie (Albro, Moore 1974; Lake i in. 1977; Rowland i in. 1977; Tanaka

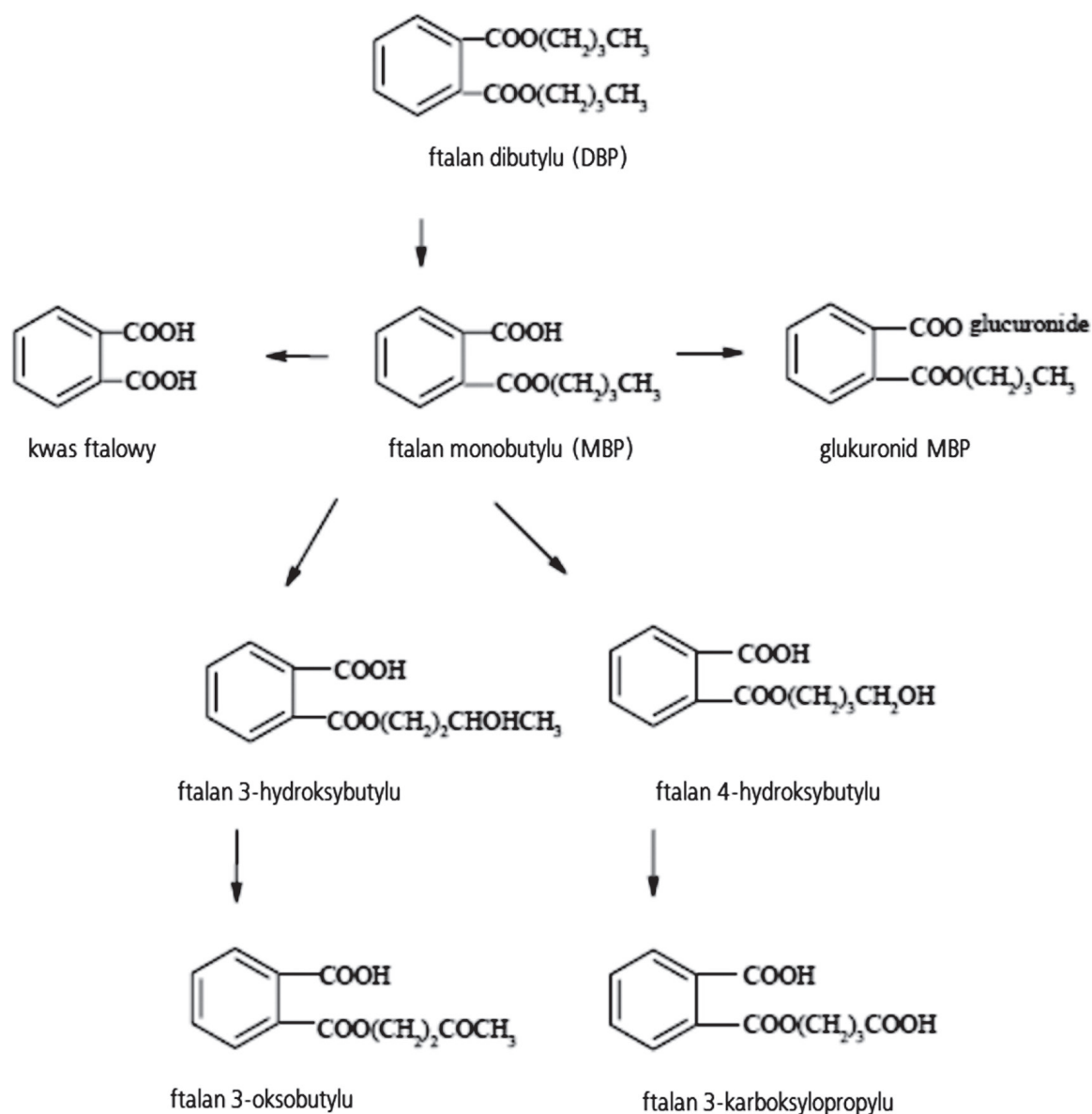
i in. 1978; White i in. 1980). Świadczą o tym wyniki badań na homogenatach lub skrawkach jelit szczura, pawiana, norki i człowieka. Największą aktywność hydrolazy katalizującej rozpad ftalanu dibutyłu stwierdzono w przypadku wątroby pawiana, mniejszą u szczura, a najmniejszą u norki.

Przemiany MBP w wątrobie obejmują sprzężenie z kwasem glukuronowym, oksydację lub deestryfikację do alkoholu butylowego i kwasu ftalowego (Tanaka i in. 1978), (ryc. 2). Wolny i sprzężony ftalan monobutyłu są głównymi metabolitami ftalanu dibutyłu (90 ÷ 95% całości), do 3% wszystkich metabolitów stanowi kwas ftalowy, do 10% produkty oksydacji ftalanu dibutyłu oraz do 3% niezmienny ftalan dibutyłu (Silva i in. 2003).

Wyniki badań na szczurach wskazują, że po narażeniu dożołądkowym 63 ÷ 97% podanej dawki zostało wydalone z moczem w ciągu 24 h, a 85 ÷ 99% dawki w ciągu 48 h. Pozostała część dawki została wydalona z kałem (1 ÷ 8,2%). Po 48 h z organizmu zostało wydalone 100% podanej dawki (Foster i in. 1983; Tanaka i in. 1978; Williams, Blanchfield 1975). Foster i in. (1983) opisali różnice międzygatunkowe w proporcji wydalanych metabolitów ftalanu dibutyłu w moczu. U szczurów 14% podanej dawki zostało wydalone w formie niesprężonej, podczas gdy u chomików tylko 3,5% dawki wydalono jako niesprężony ftalan monobutyłu, czym zdaniem autorów można uzasadnić fakt, że ftalan dibutyłu powodował poważniejsze uszkodzenia w obrębie jąder u szczurów niż u chomików.

Po podaniu 43,7 mg/kg mc. ¹⁴C-ftalanu dibutyłu w etanolu na skórę szczurów samców dziennie z moczem było wydalone 10 ÷ 12% podanej dawki. Około 60% dawki zostało wydalone z moczem w ciągu 7 dni. Z kałem w ciągu 24 h został wydany 1% dawki, w sumie 12% dawki w ciągu 7 dni (Bronaugh i in. 1982; Elsis i in. 1989).

Anderson i in. (2001) porównywali wydalanie ftalanu monobutyłu i monobenzylu na 3 grupach ochotników (po 7 osób w grupie) po podaniu dożołądkowym ftalanu dibutyłu lub ftalanu benzylu butyłu (BBP). Po podaniu ¹³C-ftalanu dibutyłu wśród metabolitów wydalonych z moczem po 24 h ftalan monobutyłu stanowił 64 i 73% odpowiednio w grupie otrzymującej małą (255 µg) i dużą dawkę (510 µg). Koch i in. (2012) podali dożołądkowo ftalan dibutyłu w dawce 5,038 mg/kg mc. 1 ochotnikowi (mężczyzna, 36 lat, 87 kg). Okres poło-



Rycina 2. Schemat metabolizmu ftalanu dibutyłu (Pałaszewska-Tkacz, Czerczak 2012)

Figure 2. Diagram of dibutyl phthalate metabolism (Pałaszewska-Tkacz, Czerczak 2012)

wicznego wydalania ftalanu monobutyłu w moczu wynosił 2,6 h, jednakże dla utlenionych metabolitów był on dłuższy (2,9 ÷ 6,9 h).

Brak jest w dostępnym piśmiennictwie danych dotyczących metabolizmu i wydalania ftalanu dibutyłu po narażeniu inhalacyjnym.

Modelowanie toksykokinetyczne

Wydalanie ftalanu monobutyłu można wykorzystać do określenia narażenia na ftalan dibutyłu, jednakże istnieją wątpliwości co do związku między

narażeniem zewnętrznym (środowiskowym) a wewnętrznym (w miejscu pracy). Marsee i in. (2006) porównali 2 metody matematyczne szacowania zawartości ftalanu dibutyłu na podstawie stężeń MBP w moczu u ludzi. Autorzy stwierdzili między zaproponowanymi metodami rozbieżność wynoszącą około 20%. Mediana 16,2 µg MBP/l moczu i 20,6 µg MBP/g kreatyniny była skorelowana z oszacowanymi wartościami narażenia 0,67 lub 0,84 µg/kg/dzień ftalanu dibutyłu w zależności od zastosowanego modelu narażenia. Cahill i in. (2003)

zastosowali fizjologiczny model farmakokinetyczny (PBPK) do oszacowania ilości MBP zatrzymanego w organizmie szczurów 24 h po doustnym narażeniu na 100 mg ftalanu dibutyłu/kg (nieskoniugowany: 0,1 ÷ 4,9%, skoniugowany: 0,1 ÷ 5,1%, każdy podany jako zakres 5 ÷ 95 percentyli). Wydalanie z moczem zostało oszacowane na poziomie 86 ÷ 99% w zależności od przyjętej dawki, jednakże nie określono ilości ftalanu dibutyłu.

Niektórzy naukowcy rozważali możliwość mierzenia metabolitów ftalanu dibutyłu w mleku matki oraz w płynie owodniowym (*Calafat* i in. 2006), nadal jednak nie można jednoznacznie określić bezpośredniej zależności między zewnętrznym a wewnętrznym narażeniem na ftalan dibutyłu.

Według *Aylward* i in. (2009) wydalanie MBP z moczem jako markera narażenia na ftalan dibutyłu powinno być stosowane z pewną dozą ostrożności, ponieważ ten metabolit może być wytwarzany zarówno jako główny metabolit związku, jak i niewielki metabolit ftalanu benzylu butyłu. Ilość MBP potencjalnie przypisywaną ftalanowi benzylu butyłu należy wziąć pod uwagę przy ocenie stężenia MBP jako markera narażenia na ftalan dibutyłu. Czas półtrwania wydalania ftalanu monobutyłu wynosił 2,6 h (*Koch* i in. 2012).

W odniesieniu do narażenia na ftalan dibutyłu w środowisku zewnętrznym (poza miejscem pracy) próbki moczu 19 dorosłych osób z ogólnej populacji niemieckiej były analizowane pod kątem wydalania MBP. Wartości wahały się w grani-

cach 35,1 ÷ 184 µg MBP/l moczu, z medianą 91,8, a wartość 166 µg MBP/l moczu dotyczyła 95% populacji. Jeśli chodzi o kreatyninę, zakres wynosił 48,1 ÷ 149 µg MBP/g kreatyniny, a mediana 79,3 (*Koch* i in. 2005). Na podstawie badania przeprowadzonego na grupie 1461 uczestników (*Silva* i in. 2004a) wyznaczono medianę 23 µg MBP/l moczu, a dla 95% populacji – 142 µg MBP/l moczu. Należy zauważyć, że przytoczone wartości wyznaczono na podstawie poziomów narażenia na ftalan dibutyłu około 2000 r. i dlatego mogły się one zmienić. Odpowiednio mniejsze wartości odnotowano w populacji ogólnej Stanów Zjednoczonych w ramach Narodowego Badania Zdrowia i Odżywiania (NHANES): w 1914 próbkach uzyskanych w latach 2009-2010 wartości 68,9 µg MBP/l moczu i 50,9 µg MBP/g kreatyniny dotyczyły 95% populacji (CDC 2013). Dane przedstawione w tym badaniu wskazują, że stężenie MBP w moczu różni się znacznie w zależności od płci i wieku. W związku z tym danych źródłowych dostępnych w Szwecji (*Jönsson* i in. 2005) i Niemczech (*Wittassek* i in. 2007 oraz *Göen* i in. 2011) nie można wykorzystać jako podstawę do wyznaczenia DSB, ponieważ badania te dotyczą konkretnych populacji.

W SCOEL (2016) zaproponowano przyjąć wartość 70 µg MBP/l moczu jako wartość DSB dla narażenia zawodowego na ftalan dibutyłu.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Głównym skutkiem działania ftalanu dibutyłu (zarówno przedłużonego, jak i przewlekłego) jest uszkodzenie jąder, za które zdaniem wielu autorów odpowiada MBP (*Fukuoka* i in. 1995; *Zhou* i in. 1990), główny metabolit związku po podaniu dożołądkowym (*Cater* i in. 1977; *Ema* 2002; *Lake* i in. 1977; *Takahashi*, *Tanaka* 1989).

Fukuoka i in. przeprowadzili serię badań mających na celu wyjaśnienie mechanizmu uszkodzenia jąder przez ftalan dibutyłu (*Fukuoka* i in. 1989; 1990; 1993; 1994; 1995; *Zhou* i in. 1990). Jednym z zaproponowanych mechanizmów było zaburzenie dojrzewania plemników przez wpływ na metabolizm komórek Sertolego. Narażenie na ftalan

dibutyłu wiąże się z uwalnianiem żelaza z hemoglobiny w śledzionie i wątrobie oraz w konsekwencji zmniejszeniem jego poziomu we krwi i jądrach. Zmniejszenie ilości dostępnego żelaza skutkuje zmniejszeniem aktywności dehydrogenazy bursztynianowej w komórkach Sertolego i zaburzeniem komunikacji międzykomórkowej z dojrzewającymi plemnikami. Autorzy opisywali zmniejszenie poziomu sorbitolu, fruktozy i glukozy w jądrach po 3 ÷ 12 h od podania ftalanu dibutyłu, a 2 dni po narażeniu obserwowano istotne zmniejszenie aktywności dehydrogenazy sorbitolowej i bursztynianowej oraz zmniejszenie poziomu żelaza i cynku. Innym z zaproponowanych mechani-

zmów szkodliwego działania na jądra w przypadku wszystkich ftalanów jest zaburzenie wychwyty follikulostymuliny przez receptor FSH na komórkach Sertolego (NTP 2000).

Lehmann i in. (2004) i *Thompson* i in. (2004; 2005) jako mechanizm powstawania wad rozwojowych układu rozrodczego (najczęściej obserwowanych u młodych samców narażonych na ftalan dibutyłu w życiu płodowym) opisali hamowanie transportu cholesterolu i syntezy testosteronu w komórkach Leydiga płodu. W dodatkowych badaniach stwierdzono hamowanie ekspresji genów związanych z metabolizmem i transportem cholesterolu oraz biosyntezą testosteronu (*Barlow, Foster* 2003; *Drake* i in. 2009; *Fisher* i in. 2003; *Lehmann* i in. 2004; *Liu* i in. 2005; *Plummer* i in. 2005; *Shultz* i in. 2001; *Thompson* i in. 2004; 2005). Opisane mechanizmy działania ftalanu dibutyłu zaproponowano na podstawie badań na szczurach, jednakże wydaje się prawdopodobne, że podobne mechanizmy mogą zachodzić również w organizmie ludzkim (*Foster* 2005; 2006). Hydroлиза do ftalanu monobutyłu po narażeniu dożołąd-

kowym, wchłanianie MBP oraz zdolność przenikania przez łożysko są potwierdzone u ludzi. Zarówno wolny, jak i sprzężony MBP oznaczano w moczu i tkankach ludzi (*Anderson* i in. 2001; *Silva* i in. 2003; 2004a; 2004b; 2005). Także proces biosyntezy testosteronu z cholesterolu jest u ludzi analogiczny jak u szczura. Testosteron ma krytyczne znaczenie w prawidłowym rozwoju układu rozrodczego u wszystkich gatunków. „Syndrom ftalanowy” przejawiający się wnetrostwem i spodziectwem – podstawowe skutki działania reprotoksycznego ftalanu dibutyłu obserwowane u szczurów – należy do najczęściej obserwowanych wad u ludzkich noworodków. *Swan* (2006) opisała związek pomiędzy zwiększonym stężeniem monoestrów ftalanowych w moczu matek a zmniejszoną odległością płciowo-odbytniczą u nowo narodzonych chłopców. Skutek ten był również często obserwowany u szczurów po narażeniu w życiu płodowym. *Main* i in. (2006) obserwowali związek pomiędzy zmniejszonym stężeniem testosteronu we krwi nowo narodzonych chłopców a zwiększonym stężeniem monoestrów ftalanu w mleku matek.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Milkov i in. (1973) przeprowadzili badanie stanu zdrowia 147 osób (87 kobiet, 60 mężczyzn) narażonych na pary lub aerozole plastyfikatorów ftalanowych, głównie ftalanu dibutyłu i wyższych ftalanów alkilowych (DAP-789) oraz okresowo na: ftalan dioktylu (DOP), ftalan diizooktylu (DIOP) i ftalan benzylu butylu (BBP). Stężenie mieszaniny estrów w powietrzu środowiska pracy wynosiło $1,7 \div 66 \text{ mg/m}^3$. Wśród badanych 75% osób miało nie więcej niż 40 lat. Staż pracy w narażeniu na plastyfikatory wynosił $0,5 \div 5$ lat u 54 pracowników, $6 \div 10$ lat u 28 pracowników i $10 \div 19$ lat u 65 osób. U badanych stwierdzano jedynie lekkie objawy zapalenia wielonerwowego, którego częstość i nasilenie zwiększały się ze stażem pracy. Zaburzenia czucia, które obserwowano, obejmowały wczesne stadium zmniejszania pobudliwości receptorów węchowych oraz receptorów narządu przedśionkowego i czucia skórniego.

Gilioli i in. (1978) opisali badanie skriningowe obejmujące występowanie objawów neurologicznych u mężczyzn zatrudnionych przy produkcji

ftalanów, w tym ftalanu dibutyłu. Na ftalany narażonych było 23 pracowników, 6 na bezwodnik ftalowy i 9 na alkohole. Średnie stężenie ftalanów na stanowisku pracy wynosiło $1 \div 5 \text{ mg/m}^3$, stężenia chwilowe nie przekraczały 61 mg/m^3 . Wśród 23 narażonych na ftalany mężczyźni 12 miało stwierdzone polineuropatie, 7 obustronne zmniejszenie czucia skórniego skóry dłoni i stóp, a 3 zmniejszenie zdolności odczuwania wibracji.

W obu powyżej opisanych badaniach nie zastosowano odpowiedniej grupy kontrolnej, liczebność badanych populacji była niewielka, a badani byli narażeni na mieszaninę ftalanów, dlatego badań tych nie można wykorzystać do jednoznacznej oceny toksyczności ftalanu dibutyłu w warunkach narażenia zawodowego.

Janjua i in. (2007) przez 5 dni aplikowali ochotnikom (26 mężczyzn) na skórę całego ciała krem zawierający po 2% ftalanu dietylu (DEP), ftalanu dibutyłu i butyloparabenu (BP), (2 mg kremu/cm^2 , tj. $34 \div 48 \text{ g kremu/ochotnika}$, średnio 40 g). Celem badania było określenie wpływu ww. zwią-

ków na poziom hormonów płciowych i tarczycy we krwi badanych. Nie stwierdzono istotnych, wynikających z narażenia zmian w stężeniu FSH, LH, testosteronu, estradiolu, inhibiny B oraz hormonów tarczycy (TSH, FT4, T3).

W badaniu działania uczulającego ftalanu dibutyłu przy zastosowaniu metody testów płatkowych z wykorzystaniem mieszaniny ftalanów dibutyłu (2%), dietyłu (2%) i dimetyłu (2%) w wazelinie uzyskano 1 pozytywną reakcję w grupie 1532 badanych osób (Schulsinger, Møllgaard 1980). Podobnie testy płatkowe zastosowane w badaniach Kaabera i in. (1979) nie wykazały działania uczulającego ftalanu dibutyłu.

Chen i in. (2011) badali wpływ narażenia łącznego na ftalan dibutyłu i benzo[a]piren (BaP) na siłę ich szkodliwego działania na rozrodczość. Szczurom Sprague-Dawley podawano oddzielnie ftalan dibutyłu (250 mg/kg mc.), BaP (5 mg/kg mc.) oraz łącznie oba związki przez 4, 8 i 12 tygodni. U zwierząt otrzymujących ftalan dibutyłu oraz łącznie ftalan dibutyłu i BaP obserwowano

zwiększenie liczby plemników po 4 tygodniach od narażenia, natomiast po 8 i 12 tygodniach liczba plemników była porównywalna z wynikami grupy kontrolnej. U szczurów narażanych na BaP przez 12 tygodni liczba plemników była znacząco mniejsza niż w grupie kontrolnej. Zwiększenie częstości występowania nieprawidłowości w budowie plemników obserwowano we wszystkich grupach zwierząt narażanych na ftalan dibutyłu (zmiany nieistotne statystycznie) oraz u szczurów narażanych na BaP oraz łącznie na ftalan dibutyłu i BaP przez 8 ÷ 12 tygodni (przy narażeniu 12-tygodniowym – różnica istotna statystycznie). Zwiększenie stężenia testosteronu we krwi obserwowano u szczurów otrzymujących ftalan dibutyłu przez 12 tygodni oraz u szczurów otrzymujących BaP przez 4 ÷ 8 tygodni (zmiany istotne statystycznie). Przy narażeniu łącznym nie obserwowano zmian w poziomie testosteronu we krwi narażanych szczurów. Autorzy badania nie stwierdzili działania addytywnego badanych związków po narażeniu łącznym.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W tabelach 4 i 8 przedstawiono zależność skutku toksycznego od wielkości narażenia zwierząt doświadczalnych na ftalan dibutyłu. Wartości NOAEL w poszczególnych badaniach wahają się w przedziale 176 ÷ 353 mg/kg mc./dzień po podaniu dożołądkowym ftalanu dibutyłu (zmiany parametrów morfologicznych i biochemicznych krwi, zwiększenie względnej masy wątroby i nerek, zmniejszenie przyrostu masy ciała) oraz 19,9 ÷ 104 mg/kg mc./dzień (dla zwiększenia aktywności enzymów PCoA (palmito-CoA) oraz liczby peroksydomów w wątrobie). W badaniu toksyczności inhalacyjnej ftalanu dibutyłu u szczurów wartość NOAEC określono na poziomie 509 mg/m³ dla toksyczności układowej (BASF AG 2000 cyt. za: MAK 2013; Gamer i in. 2000 cyt. za: MAK 2013; 2016).

Wartość LOAEL dla działania na rozrodczość manifestującego się istotnym i zależnym od dawki zwiększeniem częstości występowania morfologicznie nieprawidłowych plemników u szczurów wynosi 31 mg/kg mc./dzień (Mitsuhashi i in.

2004). Obliczona na podstawie tego badania dawka wyznaczająca (*benchmark dose*) BMDL wynosi 1,5 mg/kg mc./dzień (95% CI). Z kolei Moody i in. (2013) obserwowali zmniejszenie masy jąder, opóźnienie spermatogenezy oraz zaburzenia dojrzewania komórek Sertolego przy dawce ≥ 1 mg/kg mc./dzień. Najmniejsza opublikowana wartość LOAEL dla toksyczności rozwojowej ftalanu dibutyłu wynosi 1,5 ÷ 3,0 mg/kg mc./dzień dla szczurów, którym podawano związek z paszą.

Chociaż ftalan dibutyłu nie jest urzędowo zaklasyfikowany jako substancja drażniąca, w dostępnym piśmiennictwie istnieją opisy badań, w których obserwowano objawy wskazujące na takie działanie u zwierząt (BASF AG 2000; BIBRA 1987; BUA 1987; Gamer i in. 2000 cyt. za: MAK 2013; 2016; Voronin 1975). W badaniu toksyczności inhalacyjnej ftalanu dibutyłu wyznaczono wartość LOAEC na poziomie 1,18 mg/m³ dla zmian miejscowych obserwowanych w nabłonku nosa (BASF AG 2000 cyt. za: MAK 2013; Gamer i in. 2000 cyt. za: MAK 2013; 2016).

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

Istniejące wartości NDS i DSB i ich podstawy

W Polsce wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) i najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) ftalanu dibutyli ustalono w 1995 r. na poziomie 5 i 10 mg/m³. Wartości normatywów zostały przyjęte przez analogię do ftalanu dimetyli (*Rolecki, Majka 1995*). W 2012 r. przyjęto wartość NDS równą 5 mg/m³ (*Pałaszewska-Tkacz, Czerczak 2012*). Nie ustalono wartości

najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh). Podstawę do wyliczenia wartości NDS stanowiła wartość NOAEL (30 mg/kg mc./dzień) wyznaczona w badaniach rozrodczości u szczurów (zmniejszenie średniego stężenia testosteronu w jądrach). Normatywy higieniczne ftalanu dibutyli obowiązujące w innych krajach przedstawiono w tabeli 12.

Tabela 12. Istniejące normatywy higieniczne ftalanu dibutyli (ACGIH 2019; GESTIS 2018; List of MAK and BAT Values 2017; Rozporządzenie... 2018; RTECS 2014; SCOEL 2016)

Table 12. Existing hygiene standards for dibutyl phthalate (ACGIH 2019; GESTIS 2018; List of MAK and BAT Values 2017; Rozporządzenie ... 2018; RTECS 2014; SCOEL 2016)

Państwo (rok wydania)	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³
Austria (2011)	5	–
Australia (2011)	5	–
Belgia (2014)	5	–
Dania (2011)	3	6
Francja (2012)	5	–
Hiszpania (bd.)	5	–
Irlandia (2011)	5 15-minutowy okres odniesienia	–
Japonia (2012)	5	–
Kanada (bd.)	5	–
Korea Południowa (2006)	5	–
Łotwa (2015)	0,5	–
Meksyk (2004)	5	10
Niemcy (AGS 2006, DFG 2009)	0,58 – wdychany aerozol i pary (podstawa: podrażnienie górnych dróg oddechowych), (<i>Pregnancy Risk Group C</i> ; <i>Carcinogenicity Category 3B</i>)	1,16 – wdychany aerozol i pary 15-minutowy okres odniesienia
Nowa Zelandia (2002)	5	–
Norwegia (2011)	3	–
Polska (1999)	5	–
Rumunia	2 15-minutowy okres odniesienia	5
Singapur	5	–
Szwecja (2011)	3	5 15-minutowy okres odniesienia
Szwajcaria (2015)	0,8	1,16
USA – NIOSH	5	–
USA – OSHA	5	–

cd. tab. 12 / Table 12 cont.

Państwo (rok wydania)	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³
USA – ACGIH	5 (podstawa: uszkodzenie jąder; podrażnienie oczu i górnych dróg oddechowych)	
Wielka Brytania (2005)	5	10
Propozycja SCOEL (2016)	0,58 (pary i aerozole), (podstawa: podrażnienie dróg oddechowych i reprotoksyczność)	–

Objaśnienie:

bd. – brak danych.

Uzasadnienie niemieckie

Niemcy w 2009 r. zaproponowali wartość MAK jako średnią ważoną 8 h na poziomie 0,58 mg/m³ na podstawie 28-dniowego badania inhalacyjnego na szczurach, przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi OECD 41. Częstość występowania metaplastji nabłonka w krtani szczurów była zwiększona w sposób zależny od stężenia i występowała już w najmniejszym stężeniu aerozolu ftalanu dibutyli 1,18 mg/m³. Obserwowano rozrost komórek kubkowych w jamie nosowej (patrz rozdział „Toksyčność ostra i przedłużona”; BASF AG 2000 cyt. za: MAK 2013; *Gamer* i in. 2000 cyt. za: MAK 2013; 2016). Choć skutki te mogą być postrzegane jako skutki adaptacyjne, gdyż są jedynie niewielkie, nie można obecnie wyjaśnić, czy są odwracalne. W wyniku płaskiej zależności krzywej dawka-odpowiedź skutki są mniej zaznaczone w stężeniu ftalanu dibutyli wynoszącym 500 mg/m³. Powyżej stężenia nasycenia pary około 1 mg/m³ (0,086 ml/m³, obliczonego na podstawie ciśnienia pary nasyconej) ftalan di-n-butyli jest obecny w powietrzu w postaci aerozolu. Na podstawie wartości LOAEC 1,18 mg/m³ ustalono wartość MAK 0,05 ml/m³ (0,58 mg/m³). Wartości NOAEL nie można wyprowadzić z eksperymentów toksyczności układowej. Wartość LOAEL dla najbardziej wrażliwego skutku, tj. istotne i zależne od dawki zwiększenie częstości występowania morfologicznie nieprawidłowych plemników u szczurów, wynosiła 31 mg/kg mc./dzień (*Mitsuhashi* i in. 2004). Obliczona dawka wyznaczająca (*benchmark dose*) BMDL wynosi 1,5 mg/kg mc./dzień. Przy założeniu, że masa ciała człowieka wynosi 70 kg, a objętość wdychanego powietrza w czasie 8 h zmiany roboczej 10 m³, obliczono stężenie ftalanu dibutyli odpowiadają-

ce BMDL – 10 mg/m³. Dlatego nie należy oczekiwać skutków układowych przy stężeniu ftalanu dibutyli 0,05 ml/m³ (0,58 mg/m³). Ponieważ krytyczne skutki są skutkami miejscowymi działania ftalanu dibutyli, substancję zaklasyfikowano do kategorii I i zaproponowano wartość krótkoterminową 1,16 mg/m³ (cyt. za: MAK 2013; 2016).

Uzasadnienie ACGIH

W ACGIH w 2001 r. podano jako podstawę do wyznaczenia wartości TLV działanie drażniące aerozolu ftalanu dibutyli na układ oddechowy i oczy oraz wpływ na rozrodczość u zwierząt (ACGIH 2001).

Uzasadnienie SCOEL

Ekspert SCOEL przyjęli za skutek krytyczny działanie drażniące ftalanu dibutyli na drogi oddechowe oraz działanie szkodliwe na rozrodczość. Wartość dopuszczalną zarówno dla par, jak i aerozolu związku ustalono na poziomie 0,58 mg/m³ (SCOEL 2016), powołując się na wyniki badania wykonanego w 2000 r. przez *Gamera* i in. W SCOEL za punkt wyjścia przyjęto wartość LOAEC 1,2 mg/m³ oraz uwzględniono płaski kształt krzywej dawka-odpowiedź. Ekspert SCOEL nie znaleźli uzasadnienia dla wyznaczenia wartości krótkoterminowej (STEL), ponieważ skutki wskazujące na działanie drażniące ftalanu dibutyli obserwowano wyłącznie w badaniach toksyczności przedłużonej, a nie jako skutek narażenia ostrego. Ekspert SCOEL nie rekomendowali notacji wskazującej na wchłanianie substancji przez skórę. Oszacowano, że wkład absorpcji przez skórę jest niewielki (*Hartwig* 2010). Opisano kilka przypadków uczuleń na ftalan dibutyli. Z powodu ograniczonej jakości badań i sprzecznych

wyników dane dotyczące ludzi nie są wystarczające do wyciągnięcia ostatecznego wniosku (European Chemicals Bureau 2003). Stąd nie zaproponowano notacji wskazującej działanie uczulające ftalanu dibutyłu. Ftalan monobutyłu (MBP), główny metabolit ftalanu dibutyłu, jest markerem do monitorowania biologicznego narażenia na związek. Należy jednak wziąć pod uwagę, że MBP jest także metabolitem ftalanu benzylu butylu, co może być istotne w przypadku jednoczesnego narażenia na oba związki. Nie ma też dostępnych badań, które ilościowo łączą wartości biologiczne ze środowiskowym narażeniem inhalacyjnym na ftalan dibutyłu. Niemniej jednak istnieją pewne dane dotyczące narażenia osób dorosłych w Niemczech i Stanach Zjednoczonych. Otrzymano ostatnio wartości 95 percentyla wynoszące odpowiednio 68,9 µg MBP na litr moczu jako wartość referencyjną (CDC 2013). W związku z tym stężenie w moczu przekraczające 70 µg/l może wskazywać na narażenie zawodowe, a tę wartość uznano za biologiczną wartość orientacyjną (tzw. BGV). Należy zauważyć, że stężenie ftalanu dibutyłu w moczu kobiet może być większe niż u mężczyzn.

W projekcie dyrektywy ustalającej piątą wykaz dopuszczalnych wskaźnikowych wartości narażenia zawodowego (stan na 11 lipca 2018 r.) w UE zaproponowano wartość wskaźnikową dla frakcji wdychalnej ftalanu dibutyłu na poziomie 0,58 mg/m³ (0,05 ppm) jako wartość średnią ważoną 8-godzinnym czasem zmiany roboczej. Nie zaproponowano wartości krótkoterminowej. Nie zastosowano też notacji wskazującej na wchłanianie przez skórę. Ftalan dibutyłu nie został ujęty w dyrektywie Komisji (UE) 2019/1831 z dnia 24 października 2019 r. ustanawiającej piątą wykaz wskaźnikowych dopuszczalnych wartości narażenia zawodowego zgodnie z dyrektywą Rady 98/24/WE oraz zmieniającą dyrektywę Komisji 2000/39/WE.

Podstawy proponowanych wartości NDS i NDSch

Za skutek krytyczny działania ftalanu dibutyłu przyjęto działanie drażniące na drogi oddechowe oraz na rozrodczość.

Jako podstawę wyliczenia wartości NDS przyjęto wyniki 4-tygodniowego doświadczenia na szczurach Wistar (OECD guidelines No. 412 i 407, cyt. za: MAK2013;2016), w którym zwierzęta

narażano inhalacyjnie na ftalan dibutyłu (aerozol) o stężeniach: 0; 1,18; 5,57; 49,3 lub 509 mg/m³ 6 h dziennie przez 5 dni w tygodniu. Zależne od dawki objawy podrażnienia górnych dróg oddechowych (rozrost nabłonka nosa oraz zanik nabłonka płaskiego krtani) obserwowano we wszystkich grupach badanych, dlatego autorzy eksperymentu uznali stężenie 1,18 mg/m³ za wartość NOAEL dla miejscowego działania drażniącego na drogi oddechowe.

Wartość NDS ftalanu dibutyłu obliczono na podstawie wzoru:

$$NDS = \frac{NOAEL}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E}$$

i otrzymano następujący wynik:

$$NDS = \frac{1,18}{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1} = 0,58 \text{ mg/m}^3.$$

Do wyznaczenia wartości NDS ftalanu dibutyłu przyjęto następujące wartości współczynników niepewności:

- A = 2, współczynnik związany z wrażliwością osobniczą człowieka,
- B = 1, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi (szczur jako gatunek bardziej wrażliwy),
- C = 1, współczynnik związany z czasem trwania badań (miejscowe działanie drażniące),
- D = 1, zastosowanie wartości NOAEL (krzywa zależności dawka-odpowiedź była płaska),
- E = 1, współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny eksperta o kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych – ftalan dibutyłu jest związkiem działającym szkodliwie na rozrodczość, jednak skutki takiego działania obserwowano przy dawkach większych od zaproponowanej wartości NDS).

Do ustalenia wartości NDS można także wykorzystać dane z doświadczenia wykonanego na samcach myszy, którym ftalan dibutyłu podawano dożołądkowo przez 10 dni w dawkach 1 ÷ 500 mg/kg mc./dzień (Moody i in. 2013). U zwierząt zanotowano wtedy zmniejszenie masy jąder, opóźnienie spermatogenezy oraz zaburzenia dojrzewania komórek Sertolego przy dawce ≥1 mg/kg mc./dzień. Wartość 1 mg/kg mc. można przyjąć za wartość LOAEL. Równoważne tej

dawce stężenie w powietrzu dla człowieka należy obliczyć wg wzoru:

$$D_h = \frac{D_w \cdot W_h}{V_h},$$

gdzie:

- D_h – równoważne stężenie ftalanu dibutyłu w powietrzu dla człowieka,
- D_w – dawka podana szczerom *per os*,
- W_h – masa ciała człowieka (70 kg),
- V_h – objętość powietrza wdychanego przez człowieka w ciągu 8 h (10 m^3).

Po podstawieniu odpowiednich wartości otrzymano następujący wynik:

$$D_h = \frac{(1 \text{ mg/kg mc.} \cdot 70 \text{ kg})}{10 \text{ m}^3} = 7 \text{ mg/m}^3.$$

Do wyznaczenia wartości NDS ftalanu dibutyłu przyjęto następujące wartości współczynników niepewności:

- $A = 2$, współczynnik związany z wrażliwością osobniczą człowieka,
- $B = 2$, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi i drogą podania (podanie dawki dożołądkowo),
- $C = 2$, przejście do badań przewlekłych,
- $D = 2$, do wycieńzeń przyjęto wartość LOAEL,
- $E = 1$, współczynnik modyfikacyjny.

Po podstawieniu przyjętych wartości współczynników do wzoru:

$$\text{NDS} = \frac{D_h}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E}$$

otrzymano:

$$\text{NDS} = \frac{7}{2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 1} = 0,44 \text{ mg/m}^3.$$

Na podstawie przeprowadzonych obliczeń zaproponowano przyjęcie stężenia $0,6 \text{ mg/m}^3$ jako wartości NDS ftalanu dibutyłu. Biorąc pod uwa-

gę najmniejsze opisane w dostępnej literaturze wartości NOAEL, szacuje się, że zaproponowana wartość NDS powinna zabezpieczać również przed innymi skutkami działania toksycznego ftalanu dibutyłu na narządy oraz działania reprotoksykacyjnego. Najmniejsza opisywana wartość NOAEL ($1 \text{ mg/kg mc./dzień}$) odpowiada równoważnemu dla człowieka stężeniu ftalanu dibutyłu w powietrzu równemu 7 mg/m^3 . Oszacowana wartość BMDL ($1,5 \text{ mg/kg mc./dzień}$) odpowiada równoważnemu stężeniu ftalanu dibutyłu 10 mg/m^3 .

Nie znaleziono uzasadnienia dla wyznaczania wartości chwilowej, NDSCz ze względu na to, że skutki wskazujące na działanie drażniące ftalanu dibutyłu obserwowano wyłącznie w badaniach toksyczności przedłużonej, a nie jako skutek narażenia ostrego – podobne stanowisko przyjęli eksperci SCOEL (2016). Zaleca się oznakowanie substancji w wykazie literami „Ft” oraz „I” oznaczającymi odpowiednio substancję o działaniu szkodliwym na rozrodczość oraz działającą drażniąco na drogi oddechowe. Substancja nie spełnia kryteriów zastosowania notacji wskazującej na wchłanianie przez skórę. Należy podkreślić, że kobiety w wieku rozrodczym nie powinny być zatrudniane przy pracy z tą substancją. Przeciwwskazanie to powinno być ujęte w rozporządzeniu ministra zdrowia w sprawie przeprowadzania badań lekarskich pracowników, zakresu profilaktycznej opieki zdrowotnej nad pracownikami oraz orzeczeń lekarskich wydawanych do celów przewidzianych w kodeksie pracy.

Podstawy proponowanej wartości DSB

Brak podstaw do zaproponowania wartości dopuszczalnego stężenia ftalanu dibutyłu w materiale biologicznym.

Brak danych dotyczących wartości referencyjnych głównego metabolitu ftalanu dibutyłu, tj. ftalanu monobutyłu (MBP), na obszarze Polski.

PIŚMIENNICTWO

Abe S., Sasaki M. (1977). Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster cells exposed to various chemicals. *J. Natl. Cancer Inst.* 58(6), 1635–1641.

ACGIH (2001). Dibutyl phthalate. Documentation of the TLVs and BEIs with other worldwide occupational exposure values.

ACGIH (2019). TLVs and BEIs threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices.

Ahmad R., Gautam A.K., Verma Y. i in. (2014). Effects of in utero di-butyl phthalate and butyl benzyl phthalate exposure

- on offspring development and male reproduction of rat. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 21, 3156–3165.
- Albro P.W., Moore B.* (1974). Identification of the metabolites of simple phthalate diesters in rat urine. *J. Chromatogr.* 94, 209–218.
- Aly H.A.A., Hassan M.H., El-Beshbishy H.A.* i in. (2015). Dibutyl phthalate induces oxidative stress and impairs spermatogenesis in adult rats. *Toxicol. Ind. Health* doi: 10.1177/0748233714566877.
- Agarwal D.K., Lawrence W.H., Nunez L.J.* i in. (1985). Mutagenicity evaluation of phthalic acid esters and metabolites in Salmonella typhimurium cultures. *J. Toxicol. Environ. Health* 16, 61–69.
- Aldyeva M.V., Klimova T.S., Iziumova A.S.* i in. (1975). [The effect of phthalate plasticizers on the generative function]. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 12, 25–29 [cyt. za: IPCS 1997].
- Anderson W.A., Castle L., Scotter M.J.* i in. (2001). A biomarker approach to quantify human dietary exposure to phthalates, risk assessment and communication for food safety [Abstract]. Presented at the first joint CSL/JIFSAN symposium on food safety and nutrition 20–22 June 2000, Central Science Laboratory, Sand Hutton, York, UK [cyt. za: RAR 2004].
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), (2001). Toxicological profile for di-n-butylphthalate. Update, US Department of Health & Human Services, Public Health Service, Atlanta, GA, USA.
- Aylward L.L., Hays S.M., Gagné M.* i in. (2009). Derivation of biomonitoring equivalents for di-n-butyl phthalate (DBP), benzylbutyl phthalate (BzBP), and diethyl phthalate (DEP). *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 55(3), 259–267.
- Barber E.D., Astill B.D., Moran E.J.* i in. (1987). Peroxisome induction studies on seven phthalate esters. *Toxicol. Ind. Health* 2, 7–24.
- Barlow N.J., Foster P.M.* (2003). Pathogenesis of male reproductive tract lesions from gestation through adulthood following in utero exposure to di(n-butyl) phthalate. *Toxicol. Pathol.* 31, 397–410.
- BASF (1957). Confidential report. Abteilung Toxikologie, unveroeffentlichte Untersuchung, V/282. Dated 11.04.1957 [cyt. za: RAR 2004].
- BASF (1961). Confidential data. Bericht über die toxikologische Prüfung von Palatinol C, IC, AH, DN und VII/3-6. IX/418. Dated 10.01.1961 [cyt. za: RAR 2004].
- BASF (1990a). Confidential report. Report on the acute dermal irritation/corrosivity to the intact dorsal skin of dibutylphthalate in white rabbits. Project No.: 18H0449/892113. Dated 12.02.1990 [cyt. za: RAR 2004].
- BASF (1990b). Confidential report. Report on the acute irritation to the eye of dibutylphthalate in white rabbits. Project No.: 11H0449/892114. Dated 12.02.1990 [cyt. za: RAR 2004].
- BASF (1990c). Confidential report. Report on the maximization test for sensitizing potential of dibutylphthalate in guinea pigs. Project No. 30H0449/892115. Dated 1 March 1990 [cyt. za: RAR 2004].
- BASF (1990d). Confidential report. Department Toxicology. Cytogenetic study in vivo of dibutylphthalate in mice micronucleus test. Single oral administration. Project No.: 26M0449/894382. Dated 3 April 1990 [cyt. za: RAR 2004].
- BASF AG (2000). Di-n-butyl phthalate – subacute inhalation study in Wistar rats. 20 Exposures as a liquid aerosol. Project No. 4010486/98063, 09 February 2000, BASF Aktiengesellschaft, Experimental Toxicology and Ecology, Ludwigshafen/Rhein, unpublished report [cyt. za: MAK 2013].
- BIBRA (1986). Confidential report to Chemical Manufacturers Association. Project No. 3.0495/3/85. Report No. 0495/3/85. CMA Ref. PE 28.0-BT-BIB. A 21-day feeding study of di-n-butylphthalate to rats: effects on the liver and liver lipids. Dated February 1986 [cyt. za: RAR 2004].
- BIBRA (1987). Toxicity profile on dibutyl phthalate (DBP), dated March 1987 [cyt. za: RAR 2004].
- BIBRA (1990). Confidential Report. BIBRA Project No. 3.0826. BIBRA Report No. 826/2/90. An investigation of the effect of dibutyl phthalate (DBP) on rat hepatic peroxisomes. Dated January 1990 [cyt. za: RAR 2004].
- Bronaugh R.L., Stewart R.F., Congdon E.R.* i in. (1982). Methods for in vitro percutaneous absorption studies. I. Comparison with in vivo results. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 62, 474–480.
- BUA (1987). German Chemical Society. GDCh-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance. Dibutylphthalate, BUA-Report 22, December 1987 [cyt. za: RAR 2004].
- Cagianut B.* (1954). Keratitis erosiva und Nephritis toxica nach Einnahme von Dibutylphthalat. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 84, 1243–1244 [cyt. za: RAR 2004].
- Cahill T.M., Cousins I., Mackay D.* (2003). Development and application of a generalized physiologically based pharmacokinetic model for multiple environmental contaminants. *Environ. Toxicol. Chem.* 22, 26–34.
- Calafat A.M., Ye X., Silva M.J.* i in. (2006). Human exposure assessment to environmental chemicals using biomonitoring. *Int. J. Androl.* 29, 166–171.
- Calnan C.D.* (1975). Dibutyl phthalate. Contact Dermatitis 1, 388.
- Cater B.R., Cook M.W., Gangolli S.D.* i in. (1977). Studies on dibutylphthalate-induced testicular atrophy in the rat: effect on zinc metabolism. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 41(3), 609–618.
- CDC (2013). Fourth National Report on human exposure to environmental chemicals, updated tables. Atlanta: Center for Disease Control.
- Chen X., An H., Ao L.* i in. (2011). The combined toxicity of dibutyl phthalate and benzo(a)pyrene on the reproductive

- system of male Sprague Dawley rats in vivo. *J. Hazard Mater.* 186(1), 835–841.
- COM (2001). Commission of the European Communities (COM (2001) 262). Communication from the Commission to the Council and the European Parliament on the implementation of the Community Strategy for Endocrine Disruptors – a range of substances suspected of interfering the hormone systems of humans and wildlife (COM (1999) 706). Brussels, 14.06.2001.
- Committee on the Health Risks of Phthalates, National Research Council (2008). Phthalates and Cumulative Risk Assessment The Task Ahead. Washington [<http://www.nap.edu/catalog/12528.html>], dostę: 13.06.2019].
- Cummings A.M., Gray L.E. Jr. (1987). Dibutyl phthalate: maternal effects versus fetotoxicity. *Toxicol. Lett.* 39, 43–50.
- Dobrzyńska M.M., Tyrkiel E.J., Pachocki K.A. (2011). Developmental toxicity in mice following paternal exposure to di-n-butyl phthalate (DBP). *Biomed. Environ. Sci.* 24(5), 569–578.
- Dobrzyńska M.M. (2016). Phthalates – widespread occurrence and the effect on male gametes. Part 2. The effects of phthalates on male gametes and on the offspring. *Rocz. Państw. Zakł. Hig.* 67(3), 209–221.
- Drake A.J., van den Driesche S., Scott H.M. i in. (2009). Glucocorticoids amplify dibutyl phthalate-induced disruption of testosterone production and male reproductive development. *Endocrinology* 150(11), 5055–5064.
- Duty S.M., Silva M.J., Barr D.B. i in. (2003). Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology* 14(3), 269–277.
- Duty S.M., Calafat A.M., Silva M.J. i in. (2005). Phthalate exposure and reproductive hormones in adult men. *Hum. Reprod.* 20, 604–610.
- ECHA (2008). Dibutyl phthalate. Member State Committee support document for identification of dibutyl phthalate (DBP) as a substance of very high concern. Adopted on 1 October 2008.
- ECHA (2010). Evaluation of new scientific evidence concerning the restrictions contained in Annex XVII to regulation (EC) NO 1907/2006 (REACH) review of new available information for dibutyl phthalate (DBP) CAS NO 84-74-2 EINECS NO 201-557-4 – review report [https://echa.europa.eu/documents/10162/13641/dbp_echa_review_report_2010_6_en.pdf], dostę: 13.06.2019].
- ECHA (2019). Dibutyl phthalate Registration Dossier [<https://echa.europa.eu/pl/information-on-chemicals/registered-substances/-/disreg/substance/100.001.416>], dostę: 13.06.2019].
- Elsisi A.E., Carter D.E., Sipes I.G. (1989). Dermal absorption of phthalate diesters in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 12, 70–77.
- Emm M. (2002). Antiandrogenic effects of dibutyl phthalate and its metabolite, monobutyl phthalate, in rats. *Congenit. Anom.* 42, 297–308.
- Emm M., Amano H., Itami T. i in. (1993). Teratogenic evaluation of di-n-butylphthalate in rats. *Toxicol. Lett.* 69, 197–203.
- Emm M., Amano H., Ogawa Y. (1994). Characterization of the developmental toxicity of di-n-butyl phthalate in rats. *Toxicology* 86, 163–174.
- Emm M., Harazono A., Miyawaki E. i in. (1997). Developmental effects of di-n-butyl phthalate after a single administration in rats. *J. Appl. Toxicol.* 17(4), 223–229.
- Emm M., Miyawaki E., Kawashima K. (1998). Further evaluation of developmental toxicity of di-n-butyl phthalate following administration during late pregnancy of rats. *Toxicol. Lett.* 98, 87–93.
- Emm M., Miyawaki E., Kawashima K. (2000a). Critical period for adverse effects on development of reproductive system in male offspring of rats given di-n-butyl phthalate during late pregnancy. *Toxicol. Lett.* 111, 271–278.
- Emm M., Miyawaki E., Kawashima K. (2000b). Effects of dibutyl phthalate on reproductive function in pregnant and pseudo-pregnant rats. *Reprod. Toxicol.* 14, 13–19.
- European Chemicals Bureau (2003). European Union Risk Assessment Report, Dibutyl Phthalate (84-74-2) 1st Priority List Vol 29 p. 96 Report 003 (<https://echa.europa.eu/documents/10162/fcd6797a-395c-4f40-83b5-38653200f6cb>), dostę: 13.06.2019].
- Farombi E.O., Abarikwu S.O., Adedara I.A. i in. (2007). Curcumin and kolaviron ameliorate di-n-butylphthalate-induced testicular damage in rats. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 100, 43–48.
- Fisher J.S., Macpherson S., Marchetti N. i in. (2003). Human ‘testicular dysgenesis syndrome’: a possible model using in-utero exposure of the rat to dibutyl phthalate. *Hum. Reprod.* 18, 1383–1394.
- Foster P.M. (2005). Mode of action: impaired fetal Leydig cell function – effects on male reproductive development produced by certain phthalate esters. *Crit. Rev. Toxicol.* 35, 713–719.
- Foster P.M. (2006). Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. *Int. J. Androl.* 29, 140–147.
- Foster P.M., Cook M.W., Thomas L.V. i in. (1983). Differences in urinary metabolic profile from di-n-butylphthalate-treated rats and hamsters: a possible explanation for species differences in susceptibility to testicular atrophy. *Drug Metabol. Disp.* 11(1), 59–61.
- Fukuoka M., Tanimoto T., Zhou Y. i in. (1989). Mechanism of testicular atrophy induced by di-n-butyl phthalate in rats. Part 1. *J. Appl. Toxicol.* 9(4), 277–283.
- Fukuoka M., Zhou Y., Tanaka A. i in. (1990). Mechanism of testicular atrophy induced by di-n-butyl phthalate in rats. Part 2. The effects on some testicular enzymes. *J. Appl. Toxicol.* 10(4), 285–293.

- Fukuoka M., Kobayashi T., Zhou Y. i in. (1993). Mechanism of testicular atrophy induced by di-n-butyl phthalate in rats. Part 4. Changes in the activity of succinate dehydrogenase and the levels of transferrin and ferritin in the Sertoli and germ cells. *J. Appl. Toxicol.* 13(4), 241–246.
- Fukuoka M., Kobayashi T., Hayakawa T. (1994). Mechanism of testicular atrophy induced by di-n-butyl phthalate in rats. VI. A possible origin of testicular iron depletion. *Biol. Pharm. Bull.* 17(12), 1609–1612.
- Fukuoka M., Kobayashi T., Hayakawa T. (1995). Mechanism of testicular atrophy induced by di-n-butyl phthalate in rats. Part 5. Testicular iron depletion and levels of ferritin, haemoglobin and transferrin in the bone marrow, liver and spleen. *J. Appl. Toxicol.* 15(5), 379–386.
- Gallinger Z., Nguyen G.C. (2013). Presence of phthalates in gastrointestinal medications: is there a hidden danger? *World J. Gastroenterol.* 19(41), 7042–7047.
- Gamer A.O. i in. (2000). Di-n-butyl phthalate – subacute inhalation study in Wistar rats. 20 Exposures as a liquid aerosol. Confidential report from BASF Aktiengesellschaft, Experimental Toxicology and Ecology, Ludwigshafen/Rhein, Germany. Project No. 4010486/98063, dated February 09, 2000 [cyt. za: MAK 2013; 2016; RAR 2004; SCOEL 2016].
- GESTIS (2018). Komputerowa baza danych, aktualizacja: kwiecień 2018 [https://limitvalue.ifa.dguv.de/WebForm_ueliste2.aspx, dostęp: 27.05.2019].
- Gilioli R., Bulgherain C., Terrana T. i in. (1978). Horizontal and longitudinal study of a population employed in the production of phthalates. *Med. Lav.* 69, 620–631.
- Giribabu N., Sainath S.B., Sreenivasula Reddy P. (2014). Prenatal di-n-butyl phthalate exposure alters reproductive functions at adulthood in male rats. *Environ. Toxicol.* 29(5), 534–544.
- Göen T., Dobler L., Koschorreck J. i in. (2011). Trends of the internal phthalate exposure of young adults in Germany – follow-up of a retrospective human biomonitoring study. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 215(1), 36–45.
- Gray T.J., Rowland I.R., Foster P.M. i in. (1982). Species difference in the testicular toxicity of phthalate esters. *Toxicol. Lett.* 11, 141–147.
- Gray L.E. Jr, Laskey J.W., Ostby J. i in. (1983). The effects of dibutyl phthalate on the reproductive tract of the male and female rat and hamster. *Toxicologist* 3, 22.
- Gray L.E. Jr, Laskey J., Ostby J. (2006). Chronic di-n-butyl phthalate exposure in rats reduces fertility and alters ovarian function during pregnancy in female Long Evans hooded rats. *Toxicol. Sci.* 93, 189–195.
- Greenough R.J. i in. (1981). Confidential Report from Inveresk Research International to Hüls AG. Report No. 1956. Safety tests of Vestinol C Dibutylphthalate. IRI Project No. 416746. Dated February 1981 [cyt. za: RAR 2004].
- Hallmark N., Walker M., McKinnell C. i in. (2007). Effects of monobutyl and di(n-butyl) phthalate in vitro on steroidogenesis and Leydig cell aggregation in fetal testis explants from the rat: comparison with effects in vivo in the fetal rat and neonatal marmoset and in vitro in the human. *Environ. Health Perspect.* 115(3), 390–396.
- Harris C.A., Henttu P., Parker M.G. i in. (1997). The estrogenic activity of phthalate esters in vitro. *Environ. Health Perspect.* 105(8), 802–811.
- Hartwig A. (red.), (2010). Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch medizinische Begründungen von MAK-Werten, 48. Lieferung, Di-n-butylphthalat, Wiley-VCH, Weinheim.
- Hauser R., Meeker J.D., Duty S. i in. (2006). Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Epidemiology* 17(6), 682–691.
- Healthy Stuff (2014-2019). A project of the Ecology Center. Phthalates: Toxic Chemicals in Vinyl Plastic [https://www.ecocenter.org/healthy-stuff/reports/vinyl-floor-tiles/flooring_phthalate_hazards, dostęp: 17.06.2019].
- Higuchi T.T., Palmer J.S., Gray L.E. Jr i in. (2003). Effects of dibutyl phthalate in male rabbits following in utero, adolescent, or postpubertal exposure. *Toxicol. Sci.* 72, 301–313.
- Howdeshell K.L., Wilson V.S., Furr J. i in. (2008). A mixture of five phthalate esters inhibits fetal testicular testosterone production in the Sprague-Dawley rat in a cumulative, dose-additive manner. *Toxicol. Sci.* 105(1), 153–165.
- HSDB (2019). Hazardous Substances Data Bank – komputerowa baza danych [<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/922>, dostęp: 13.06.2019].
- Husain S.L. (1975). Dibutyl phthalate sensitivity. *Contact Dermatitis* 1(6), 395 [cyt. za: IPCS 1997].
- IRIS (1987). Integrated Risk Information System. U.S. Environmental Protection Agency, National Center for Environmental Assessment. Dibutyl phthalate.
- IRDC (1984). International Research and Development Corporation. Confidential Report to Monsanto Chemical Company provided by Hüls AG. Test Article: Dibutyl Phthalate. Subject: Study of Fertility and General Reproductive Performance in Rats (IR-83-145). Dated: December 3, 1984 [cyt. za: RAR 2004].
- Ishidate M. Jr, Odashima S. (1977). Chromosome tests with 134 compounds on Chinese hamster cells in vitro – a screening for chemical carcinogens. *Mutat. Res.* 48, 337–354.
- Ivell R., Heng K., Nicholson H. i in. (2013). Brief maternal exposure of rats to the xenobiotics dibutyl phthalate or diethylstilbestrol alters adult-type Leydig cell development in male offspring. *Asian J. Androl.* 15, 261–268.
- Izmerov N.F., Sanotsky I.V., Sidorov K.K. (1982). Toxicometric parameters of industrial toxic chemicals under single exposure. UNEP/IRPTC. Centre of Intern. Proj. Moscow 44. [In:] D.E. Mulder i in. (1986). Review of literature on

- diethylphthalate, dibutylphthalate and benzylbutylphthalate [cyt. za: RAR 2004].
- Jackson E.M. (2007). Subungual penetration of dibutyl phthalate in human fingernails. *Skin Pharmacol. Physiol.* 2008, 21, 10–14.
- Janjua N.R., Mortensen G.K., Andersson A.M. i in. (2007). Systemic uptake of diethyl phthalate, dibutyl phthalate, and butyl paraben following whole-body topical application and reproductive and thyroid hormone levels in humans. *Environ. Sci. Technol.* 41, 5564–5570.
- Jansen E.H.J.M. i in. (1993). Confidential Report from the National Institute of Public Health and Environmental Protection (RIVM), the Netherlands to the Dutch Chief Inspectorate of Health Protection. Report nr. 618902013 [cyt. za: RAR 2004].
- Jobling S., Reynolds T., White R. i in. (1995). A variety of environmentally persistent chemicals, including some phthalate plasticizers, are weakly estrogenic. *Environ. Health Perspect.* 103(6), 582–587.
- Jönsson B.A., Richthoff J., Rylander L. i in. (2005). Urinary phthalate metabolites and biomarkers of reproductive function in young men. *Epidemiology* 16, 487–493.
- Kaaber S., Thulin H., Nilsen E. (1979). Skin sensitivity to denture base materials in the burning mouth syndrome. *Contact Dermatitis* 5(2), 90–96.
- Kavlock R., Boekelheide K., Chapin R. i in. (2002). NTP Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction: phthalates expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of di-n-butyl phthalate. *Reprod. Toxicol.* 16, 489–527.
- Kawano M. (1980). [Toxicological studies on phthalate esters. 2. Metabolism, accumulation and excretion of phthalate esters in rats]. *Jap. J. Hyg.* 35(4), 693–701.
- Kim T., Shin J., Lee S. i in. (2004). Effects of in utero exposure of diethylstilbestrol and dibutyl phthalate on the testis descent in rat offspring. *Toxicologist* 78, 118.
- Kleymenova E., Swanson C., Boekelheide K. i in. (2005). Exposure in utero to di(n-butyl) phthalate alters the vimentin cytoskeleton of fetal rat Sertoli cells and disrupts Sertoli cell-gonocyte contact. *Biol. Reprod.* 73, 482–490.
- Koch H.M., Preuss R., Drexler H. i in. (2005). Exposure of nursery school children and their parents and teachers to di-n-butylphthalate and butylbenzylphthalate. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 78, 223–229.
- Koch H.M., Christensen K.L., Harth V. i in. (2012). Di-n-butyl phthalate (DnBP) and diisobutyl phthalate (DiBP) metabolism in a human volunteer after single oral doses. *Arch. Toxicol.* 86, 1829–1839.
- Kurata H. (1975). Studies on the mutagenic effects of phthalates. Report to Ministry of Health and Welfare (Japan), Scientific Research on Food Hygiene Program. [W:] Y. Omori. Recent progress in safety evaluation studies on plasticizers and plastics and their controlled use in Japan. *Environ. Health Perspect.* 1976, 17, 203–209 [cyt. za: RAR 2004].
- Kwack S.J., Kim K.B., Kim H.S. i in. (2009). Comparative toxicological evaluation of phthalate diesters and metabolites in Sprague-Dawley male rats for risk assessment. *J. Toxicol. Environ. Health A.* 72(21–22), 1446–1454.
- Lake B.G., Philips J.C., Linnell J.C. i in. (1977). The in vitro hydrolysis of some phthalate diesters by hepatic and intestinal preparations from various species. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 39, 239–248.
- Lamb J.C. IV, Chapin R.E., Teague J. i in. (1987). Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 88, 255–269.
- Latini G., Del Vecchio A., Massaro M. i in. (2006). Phthalate exposure and male infertility. *Toxicology* 226(2–3), 90–98.
- Lee K.Y., Shibutani M., Takagi H. i in. (2004). Diverse developmental toxicity of di-n-butyl phthalate in both sexes of rat offspring after maternal exposure during the period from late gestation through lactation. *Toxicology* 203(1–3), 221–238.
- Lehmann K.P., Phillips S., Sar M. i in. (2004). Dose-dependent alterations in gene expression and testosterone synthesis in the fetal testes of male rats exposed to di (n-butyl) phthalate. *Toxicol. Sci.* 81, 60–68.
- List of MAK and BAT Values (2017) [<http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/9783527812110>, dostep: 13.06.2019].
- Litton Bionetics (1985). Confidential Report to Chemical Manufacturers Association. Evaluation of 1C in the in vitro transformation of Balb/3T3 cells assay. Final Report. LBI Project No.: 20922. Report Date: April 1985 [cyt. za: RAR 2004].
- Liu K., Lehmann K.P., Sar M. i in. (2005). Gene expression profiling following in utero exposure to phthalate esters reveals new gene targets in the etiology of testicular dysgenesis. *Biol. Reprod.* 73, 180–192.
- Mahood I.K., Scott H.M., Brown R. i in. (2007). In utero exposure to di(n-butyl) phthalate and testicular dysgenesis: Comparison of fetal and adult end points and their dose sensitivity. *Environ. Health Persp.* 115(Suppl 1), 55–61.
- Main K.M., Mortensen G.K., Kaleva M.M. i in. (2006). Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environ. Health Perspect.* 114, 270–276.
- MAK (2013). Di-n-butyl phthalate. The MAK-Collection Part I, MAK Value Documentations 2013 DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft © 2013 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA [<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/3527600418.mb8474yole4813>, dostep: 27.05.2019] (English).
- MAK (2016). Di-n-butylphthalat. The MAK Collection for Occupational Health and Safety 2017, Vol. 2, No. 1 [<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/3527600418.mb8474yold0062>, dostep: 13.06.2019] (German).

- Marsee K., Woodruff T.J., Axelrad D.A. i in. (2006). Estimated daily phthalate exposures in a population of mothers of male infants exhibiting reduced anogenital distance. *Environ. Health Perspect.* 114(6), 805–809.
- Men'shikova T.A. (1971). [Hygienic evaluation of dibutyl-phthalate in relation to the use of polymer finishes in ship-board living quarters]. *Hyg. Sanit.* 36, 349–353.
- Metoda OECD TG 412 Toksyczność podostra – narażenie inhalacyjne: badanie 28-dniowe. [W:] Rozporządzenie Komisji (UE) Nr 260/2014 z dnia 24 stycznia 2014 r. zm., w celu dostosowania do postępu technicznego, rozporządzenie (WE) nr 440/2008 ustalające metody badań zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH).
- Milkov L.E., Aldyreva M.V., Popova T.B. i in. (1973). Health status of workers exposed to phthalate plasticizers in the manufacture of artificial leather and films based on PVC resins. *Environ. Health Perspect.* 3, 175–178.
- Mitsubishi M., Morimura K., Wanibuchi H. i in. (2004). Di-n-butyl phthalate is toxic to the male reproductive system and its toxicity is enhanced by thioacetamide induced liver injury. *J. Toxicol. Pathol.* 17, 177–185.
- Moody S., Goh H., Bielawicz A. i in. (2013). Prepubertal mouse testis growth and maturation and androgen production are acutely sensitive to di-n-butyl phthalate. *Endocrinology* 154(9), 3460–3475.
- Morissev R.E., Lamb J.C. IV, Morris R.W. i in. (1989) Results and evaluation of 48 continuous breeding reproduction studies conducted in mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 13, 747–777.
- Mylchreest E., Cattley R.C., Foster P.M. (1998). Male reproductive tract malformations in rats following gestational and lactational exposure to di(n-butyl) phthalate: an antiandrogenic mechanism? *Toxicol. Sci.* 43, 47–60.
- Mylchreest E., Sar M., Cattley R.C. i in. (1999). Disruption of androgen-regulated male reproductive development by di(n-butyl) phthalate during late gestation in rats is different from flutamide. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 156, 81–95.
- Mylchreest E., Wallace D.G., Cattley R.C. i in. (2000). Dose-dependent alteration in androgen-regulated male reproductive development in rats exposed to di(n-butyl) phthalate during late gestation *Toxicol. Sci.* 55, 143–151.
- Mylchreest E., Sar M., Wallace D.G. i in. (2002). Fetal testosterone insufficiency and abnormal proliferation of Leydig cells and gonocytes in rats exposed to di(n-butyl) phthalate. *Reprod. Toxicol.* 16, 19–28.
- Nassan F.L., Coull B.A., Skakkebaek N.E. i in. (2016). A cross-over-crossback prospective study of dibutyl-phthalate exposure from mesalamine medications and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Environ. Int.* 95, 120–130.
- Nassan F.L., Korevaar T.I.M., Coull B.A. i in. (2019). Dibutyl-phthalate exposure from mesalamine medications and serum thyroid hormones in men. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 222, 201–210.
- NIOSH (2011). NIOSH Pocket Guide.
- NTP (1995). National Toxicology Program. Toxicity Report Series Number 30. by D.S. Marsman. NTP Technical Report on toxicity studies of dibutyl phthalate (CAS No. 84-74-2). Administered in feed to F344/N rats and B6C3F1 mice. NIH Publication 95-3353. US Department of Health and Human Services. Public Health Service. National Institutes of Health. Dated April 1995.
- NTP (2000). NTP-CERHR expert panel report on di-n-butyl phthalate. Alexandria, VA: Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction, U.S. Department of Health and Human Services, National Toxicology Program. NTP-CERHR-DBP-00 [https://www.academia.edu/18726458/NTP_Center_for_the_Evaluation_of_Risks_to_Human_Reproduction_phthalates_expert_panel_report_on_the_reproductive_and_developmental_toxicity_of_di_n_butyl_phthalate, dostęp: 13.06.2019].
- NTP (2002). Dibutyl phthalate (CAS No. 84-74-2): Multigenerational reproductive assessment by continuous breeding when administered to Sprague-Dawley rats in the diet. NTP Report # RACB97003, US Department of Health and Human Services. Public Health Service. National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA (abstrakt).
- Oishi S., Hiraga K. (1980). Testicular atrophy induced by phthalic acid esters: effect on testosterone and zinc concentrations. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 53, 35–41.
- Oliwiecki S., Beck M.H., Chalmers R.J. (1991). Contact dermatitis from spectacle frames and hearing aid containing diethyl phthalate. *Contact Dermatitis* 25, 264–265.
- Pałaszewska-Tkacz A., Czerczak S. (2012). Ftalan dibutyli – frakcja wdychalna. Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. *Podst. Metod. Ocen. Srod. Pr.* 3(73), 37–70.
- Peixoto A.R., Santos T.M., Brandt J.Z. i in. (2016). Gestational and lactational exposition to Di-N-butyl-phthalate (DBP) increases inflammation and preneoplastic lesions in prostate of Wistar rats after carcinogenic N-methyl-N-nitrosourea (MNU) plus testosterone protocol. *Environ. Toxicol.* 31, 1185–1195.
- PETI Committee (2019). Endocrine Disruptors: from scientific evidence to human health protection. Petitions. March, 2019.
- Plummer S., Hallmark N., Sharpe R. i in. (2005). Identification of gene clusters and signaling pathways affected by dibutyl phthalate – nuclear receptor interactions in foetal rat testes. *Toxicologist* 79, 463.
- Projekt dyrektywy KE. Dyrektywa delegowana Komisji (UE) .../... z dnia 31.03.2015 r. zmieniająca załącznik II do dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2011/65/UE w odniesieniu do wykazu substancji objętych ograniczeniem [http://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/3/2015/PL/3-2015-2067-PL-F1-1.PDF, dostęp: 17.06.2019].

- Pugh G. Jr, Isenberg J.S., Kamendulis L.M. i in. (2000). Effects of di-isononyl phthalate, di-2-ethylhexyl phthalate, and clofibrate in cynomolgus monkeys. *Toxicol. Sci.* 2000, 181–188.
- Queiroz E.K., Waissmann W. (2006). Occupational exposure and effects on the male reproductive system. *Cad. Saude Publica* 22(3), 485–493 [abstrakt].
- RAC, Committee for Risk Assessment (2012). Opinion on Annex XV dossier proposing restrictions on four phthalates. ECHA/RAC/RES-O-0000001412-86-07/F.
- RAR, Risk Assessment Report (2004). Dibutyl phthalate, 1st Priority List Vol. 29 [https://echa.europa.eu/documents/10162/04f79b21-0b6d-4e67-91b9-0a70d4ea7500, dostęp: 13.06.2019].
- Rhodes C., Orton T.C., Pratt I.S. i in. (1986). Comparative pharmacokinetics and subacute toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in rats and marmosets: extrapolation of effects in rodents to man. *Environ. Health Perspect.* 65, 299–308.
- Rolecki R., Majka J. (1995). Dwubutylo ftalan. Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego. *Podst. Metod. Ocen. Srod. Pr.* 13, 169–192.
- Rowland I.R., Cottrell R.C., Phillips J.C. (1977). Hydrolysis of phthalate esters by the gastro-intestinal contents of the rat. *Food Cosmet. Toxicol.* 15, 17–21.
- Rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 z dnia 18 grudnia 2006 r. w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH) i utworzenia Europejskiej Agencji Chemikaliów, zmieniającej dyrektywę 1999/45/WE oraz uchylającą rozporządzenie Rady (EWG) nr 793/93 i rozporządzenie Komisji (WE) nr 1488/94, jak również dyrektywę Rady 76/769/EWG i dyrektywę Komisji 91/155/EWG, 93/67/EWG, 93/105/WE i 2000/21/WE (ze zmianami), (Dz. Urz. UE L 396 z 30.12.2006).
- Rozporządzenie Komisji (UE) nr 143/2011 z dnia 17 lutego 2011 r. zmieniające załącznik XIV do rozporządzenia (WE) nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady REACH (Dz. Urz. L 44 z 18.02.2011).
- Rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (DzU 2018, poz. 1286 ze zm. Rozporządzenie MRPiPS z dnia 9.01.2020 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie NDS i NDN, DzU 2020, poz. 61 i Rozporządzenie MRPiPS z dnia 18.02.2021 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie NDS i NDN (DzU 2021, poz. 325).
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywę 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie WE nr 1907/2006 (Dz. Urz. UE L 353 z 31.12.2008 r. str. 1) z 1 ATP (Dz. Urz. UE L 235 z 5.09.2009 r.).
- RTECS (2014). Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. National Institute for Occupational Safety and Health – komputerowa baza danych.
- Saffarini C.M., Heger N.E., Yamasaki H. i in. (2012). Induction and persistence of abnormal testicular germ cells following gestational exposure to di-(n-butyl) phthalate in p53-null mice. *J. Androl.* 33(3), 505–513.
- Saillenfait A.M., Payan J.P., Fabry J.P. i in. (1998). Assessment of the developmental toxicity, metabolism and placental transfer of Di-n-butyl phthalate administered to pregnant rats. *Toxicol. Sci.* 45(2), 212–224.
- Scarano W.R., de Toledo F.C., Guerra M.T. i in. (2009). Long-term effects of developmental exposure to di-n-butyl-phthalate (DBP) on rat prostate: proliferative and inflammatory disorders and a possible role of androgens. *Toxicology* 262, 215–223.
- Scarano W.R., Toledo F.C., Guerra M.T. i in. (2010). Functional and morphological reproductive aspects in male rats exposed to di-n-butyl phthalate (DBP) in utero and during lactation. *J. Toxicol. Environ. Health A* 73, 972–984.
- Schultz V.D., Phillips S., Sar M. i in. (2001). Altered gene profiles in fetal rat testes after in utero exposure to di(n-butyl) phthalate. *Toxicol. Sci.* 64(2), 233–242.
- SCOEL (2016). European Commission, Directorate-General for Employment, Social Affairs and Inclusion, Hartwig A., Klein C., Papameletiou D. SCOEL/REC/143 Di-n-butyl phthalate: recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits, Publications Office, 2017 [https://data.europa.eu/doi/10.2767/27130, dostęp: 13.06.2019].
- Schilling K., Deckard K., Kaufmann W. i in. (1992). Confidential Report from BASF, Department of Toxicology. Study of the oral toxicity of dibutyl phthalate in Wistar rats. Administration via the diet over 3 months. Project No. 31S0449/89020. Dated 23.03.1992 [cyt. za: RAR 2004].
- Schulsinger C., Møllgaard K. (1980). Polyvinyl chloride dermatitis not caused by phthalates. *Contact Dermatitis* 6, 477–480.
- Seed J.L. (1982). Mutagenic activity of phthalate esters in bacterial liquid suspension assays. *Environ. Health Perspect.* 45, 111–114.
- Shahin M.M., Von Borstel R.C. (1977). Mutagenic and lethal effects of α -benzene hexachloride, dibutyl phthalate and trichloro ethylene in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat. Res.* 48, 173–180.
- Shiota K., Chou M.J., Nishimura H. (1980). Embryotoxic effects of di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) and di-n-butyl phthalate (DBP) in mice. *Environ. Res.* 22, 245–253.
- Shirai M., Wakui S., Wempe M.F. i in. (2013). Male Sprague-Dawley rats exposed to in utero di(n-butyl) phthalate: dose dependent and age-related morphological changes in Leydig cell smooth endoplasmic reticulum. *Toxicol. Path.* 41, 984–991.
- Short R.D., Robinson E.C., Lington A.W. i in. (1987). Metabolic and peroxisome proliferation studies with di(2-ethylhexyl)phthalate in rats and monkeys. *Toxicol. Ind. Health* 3(2), 185–195.

- Shultz V.D., Phillips S., Sar M. i in. (2001). Altered gene profiles in fetal rat testes after in utero exposure to di(n-butyl) phthalate. *Toxicol. Sci.* 64, 233–242.
- Silva M.J., Barr D.B., Reidy J.A. i in. (2003). Glucuronidation patterns of common urinary and serum monoester phthalate metabolites. *Arch. Toxicol.* 77, 561–567. Erratum in: *Arch. Toxicol.* 2005, 79, 302.
- Silva M.J., Barr D.B., Reidy J.A. i in. (2004a). Urinary levels of seven phthalate metabolites in the U.S. population from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2000. *Environ. Health Perspect.* 112, 331–338.
- Silva M.J., Reidy J.A., Herbert A.R. i in. (2004b). Detection of phthalate metabolites in human amniotic fluid. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 72, 1226–1231.
- Silva M.J., Reidy J.A., Samandar E. i in. (2005). Detection of phthalate metabolites in human saliva. *Arch. Toxicol.* 11, 647–652.
- Smith C.C. (1953). Toxicity of butyl stearate, dibutyl sebacate, dibutyl phthalate and methoxyethyl oleate. *AMA Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 7, 310–318.
- Sneddon I.B. (1972). Dermatitis from dibutyl phthalate in an aerosol antiperspirant and deodorant. *Contact Dermatitis Newsl.* 12, 308.
- Spade D.J., Hall S.J., Wilson S. i in. (2015). Di-n-butyl phthalate induces multinucleated germ cells in the rat fetal testis through a nonproliferative mechanism. *Biol. Reprod.* 93(5), 110, 1–10.
- Srivastava S.P., Srivastava S., Saxena D.K. i in. (1990). Testicular effects of di-n-butyl phthalate (DBP): biochemical and histopathological alterations. *Arch. Toxicol.* 64, 148–152.
- Swan S.H. (2006). Prenatal phthalate exposure and anogenital distance in male infants. *Environ. Health Perspect.* 114, A88–A89.
- Takahashi T., Tanaka A. (1989). Biochemical studies on phthalic esters. V. Comparative studies on in vitro hydrolysis of di-n-butyl phthalate isomers in rats. *Arch. Toxicol.* 63, 72–74.
- Tanaka A., Matsumoto A., Yamaha T. (1978). Biochemical studies on phthalic esters. III. Metabolism of dibutyl phthalate (DBP) in animals. *Toxicology* 9, 109–123.
- Thompson C.J., Ross S.M., Gaido K.W. (2004). Di(n-butyl) phthalate impairs cholesterol transport and steroidogenesis in the fetal rat testis through a rapid and reversible mechanism. *Endocrinology* 145, 1227–1237.
- Thompson C.J., Ross S.M., Hensley J. i in. (2005). Differential steroidogenic gene expression in the fetal adrenal gland versus the testis and rapid and dynamic response of the fetal testis to di(n-butyl) phthalate. *Biol. Reprod.* 73, 908–917.
- Tsutsumi T., Ichihara T., Kawabe M. i in. (2004). Renal toxicity induced by folic acid is associated with the enhancement of male reproductive toxicity of di(n-butyl) phthalate in rats. *Reprod. Toxicol.* 18, 35–42.
- Vidović R., Kansky A. (1985). Contact dermatitis in workers processing polyvinyl chloride plastics. *Derm. Beruf. Umwelt.* 33(3), 104–105.
- Voronin A.P. (1975). Toxicological and hygienic characteristics of the plastifier dibutyl phthalate. In: *Toxicology and Hygiene of the Petrochemical and Oil-Refining Products (The Second All-Union Conference)*, Yaroslav, 1972, 83–88 [cyt. za: RAR 2004].
- Wakui S., Takahashi H., Mutou T. i in. (2013). Atypical Leydig cells hyperplasia in adult rats with low T and high LH induced by prenatal di(n-butyl) phthalate exposure. *Toxicol. Pathol.* 41, 480–486.
- Walseth F., Nilsen O.G. (1984). Phthalate esters. II. Effects of inhaled dibutylphthalate on cytochrome P-450 mediated metabolism in rat liver and lung. *Arch. Toxicol.* 55, 132–136.
- Weuve J., Sánchez B.N., Calafat A.M. i in. (2006). Exposure to phthalates in neonatal intensive care unit infants: urinary concentrations of monoesters and oxidative metabolites. *Environ. Health Perspect.* 114(9), 1424–1231.
- White R.D., Carter D.E., Earnest D. i in. (1980). Absorption and metabolism of three phthalate diesters by the rat small intestine. *Food Cosmet. Toxicol.* 18, 383–386.
- Williams D.T., Blanchfield B.J. (1975). The retention, distribution, excretion and metabolism of dibutyl phthalate-7-14C in the rat. *J. Agric. Food Chem.* 23(5), 854–858.
- Wine R.N., Li L.H., Barnes L.H. i in. (1997). Reproductive toxicity of di-n-butylphthalate in a continuous breeding protocol in Sprague-Dawley rats. *Environ. Health Perspect.* 105(1), 102–107.
- Wittassek M., Wiesmüller G.A., Koch H.M. i in. (2007). Internal phthalate exposure over the last two decades – a retrospective human biomonitoring study. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 210, 319–333.
- Wolf C. Jr, Lambright C., Mann P. i in. (1999). Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlozolinate, p,p'-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl- and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat. *Toxicol. Ind. Health* 15(1–2), 94–118.
- Zacharewski T.R., Meek M.D., Clemons J.H. i in. (1998). Examination of the in vitro and in vivo estrogenic activities of eight commercial phthalate esters. *Toxicol. Sci.* 46, 282–293.
- Zeiger E., Haworth S., Mortelmans K. i in. (1985). Mutagenicity testing of di(2-ethylhexyl)phthalate and related chemicals in Salmonella. *Environ. Mutagen.* 7, 213–232.
- Zhang Y., Chen B., Ding X. i in. (2004a). [Reproductive and developmental toxicity of F1 male rats treated with DBP in

utero and during lactation]. Wei Sheng Yan Jiu [Journal of Hygiene Research] 33, 9–14 [cyt. za: SCOEL 2016].

Zhang Y., Jiang X., Chen B. (2004b). Reproductive and developmental toxicity in F1 Sprague-Dawley male rats exposed to di-n-butyl phthalate in utero and during lactation and determination of its NOAEL. *Reprod. Toxicol.* 18, 669–676.

Zhou Y., Fukuoka M., Tanaka A. (1990). Mechanisms of testicular atrophy induced by di-n-butyl phthalate in rats. Part 3. Changes in the activity of some enzymes in the Sertoli and germ cells, and in the levels of metal ions. *J. Appl. Toxicol.* 10(6), 447–453.

Zhou D., Wang H., Zhang J. i in. (2010). Di-n-butyl phthalate (DBP) exposure induces oxidative damage in testes of adult rats. *Sys. Biol. Reprod. Med.* 56, 413–419.

Zimmermann F.K., von Borstel R.C., von Halle E.S. i in. (1984). Testing of chemicals for genetic activity with *Saccharomyces cerevisiae*: a report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. *Mutat. Res.* 133, 199–244.

Adres do korespondencji/Contact details:

mgr inż. MAŁGORZATA KUPCZEWSKA-DOBECKA
e-mail: Malgorzata.Dobecka@imp.lodz.pl
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź, ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8
POLAND

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA FTALAN DIBUTYLU

dr hab. n. med. Marta Wiszniewska
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: rozrodczość, drogi oddechowe, układ nerwowy, wątrobę i tarczycę.

Badania pomocnicze: spirometria, AST, ALT, bilirubina.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: rozrodczość, drogi oddechowe, układ nerwowy, wątrobę i tarczycę.

Badania pomocnicze: spirometria, AST, ALT, bilirubina.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 – 3 lata.

U w a g a

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

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: rozrodczość, drogi oddechowe, układ nerwowy, wątrobę i tarczycę.

Badania pomocnicze: spirometria, AST, ALT, bilirubina.

Narządy (układy) krytyczne

Narządami (układami) krytycznymi podczas pracy w narażeniu na ftalan dibutyli są:

- układ oddechowy,
- układ rozrodczy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami do zatrudnienia w narażeniu na ftalan dibutyli są:

- przewlekły nieżyt górnych dróg oddechowych, zwłaszcza błony śluzowej nosa,
- przewlekła obturacyjna choroba płuc,
- schorzenia przebiegające z włóknieniem płuc,
- ciąża,
- zaburzenia reprodukcji u mężczyzn (m.in. oligospermia, azospermia).

U w a g a

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

Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny być zatrudniane przy pracy z ftalanem dibutyli.

W badaniu wstępnym należy poszerzyć badanie podmiotowe o wywiad ginekologiczno-położniaczy ukierunkowany na występowanie wad rozwojowych u potomstwa i zaburzenia reprodukcji u mężczyzn. Pracownicy powinni być informowani o embrio- i fetotoksycznym działaniu ftalanu dibutyli i jego wpływie na rozrodczość.

