

prof. dr hab. JADWIGA A. SZYMAŃSKA
dr BARBARA FRYDRYCH
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
90-150 Łódź
ul. J. Muszyńskiego 1

2,2-Bis(4-hydroksyfenylo)- propan – pyły

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 5 mg/m³

NDSch: 10 mg/m³

NDSP: –

DSB: –

I – substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 27.06.2002

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 20.12.2002

Słowa kluczowe: bisfenol-A, działanie drażniące, wartości NDS i NDSCh.

Key words: bisphenol-A, irritation, MAC (TWA) and MAC (STEL) values.

2,2-Bis(4-hydroksyfenylo)propan (bisfenol-A, BPA) jest substancją stałą, występuje w postaci płatków lub kryształków, ma delikatny zapach fenolu. Otrzymywany jest w reakcji fenolu z acetonem, przebiegającej w niskim pH, wysokiej temperaturze i z udziałem katalizatorów. Związek ten znalazł zastosowanie w produkcji różnego rodzaju żywic, środków uniepalniających i jako fungicyd. Narażenie zawodowe na BPA może być związane z jego produkcją i stosowaniem.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji o zatruciach samobójczych lub przypadkowych, spowodowanych przyjęciem bisfenolu-A drogą pokarmową lub przez skórę. Jedyną informacją o działaniu toksycznym BPA po krótkim czasie narażenia dotyczy narażenia ludzi drogą inhalacyjną. Osoby narażone uskarżały się na gorzki smak w ustach, ból głowy i nudności. Długotrwałe narażenie na BPA może powodować powstawanie dermatoz.

Toksyczność ostra BPA dla zwierząt jest mała. Wartość DL₅₀ tej substancji mieści się w granicach 1,6÷5,2 g/kg masy ciała. Głównym objawem działania toksycznego BPA po podaniu dużych dawek królikom było podrażnienie oczu i skóry o różnym stopniu nasilenia. U myszy i szczurów obserwowano depresję OUN i przekrwienie bierne różnych narządów wewnętrznych.

Wielokrotne inhalacyjne narażenie szczurów na BPA powodowało wystąpienie odwracalnych zmian w górnych drogach oddechowych. Hiperplazja nabłonka górnych dróg oddechowych wystąpiła przy stężeniach 50÷150 mg/m³.

* Wartość NDS 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu jest zgodna z rozporządzeniem ministra gospodarki i pracy z dnia 10 października 2005 r. DzU nr 212, poz. 1769.

Metoda oznaczania stężeń 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propanu w powietrzu na stanowiskach pracy jest opublikowana w *Podstawach i Metodach Oceny Środowiska Pracy* 2003 nr 4(38).

Stężenie 10 mg/m^3 , przy którym nie obserwowano zmian, przyjęto jako wartość NOAEL. Toksyczność przewlekła była badana na kilku gatunkach zwierząt – myszach, szczurach i psach. Podanie dożołądkowe BPA powodowało przede wszystkim zahamowanie przyrostu masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną, zwiększenie masy wątroby, a także zaburzenia oddychania, odwodnienie, biegunki i śmierć.

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat rakotwórczego działania BPA u ludzi. Dane na temat takiego działania u zwierząt dotyczą jednego eksperymentu. Przeprowadzony on został na myszach i szczurach obu płci. Narażenie trwające 103 tygodnie nie wykazało żadnych zmian świadczących o działaniu kancerogennym BPA. Negatywne wyniki uzyskano również w testach dotyczących działania mutagennego.

Według wielu autorów główne działanie toksyczne BPA polega na szkodliwym wpływie tej substancji na rozrodczość. Jest to związane z mechanizmem działania BPA. Na podstawie badań *in vitro* stwierdzono, że BPA łączy się z receptorami estrogenowymi. Jednak dane dotyczące działania embriotoksycznego i wpływu na rozrodczość nie są jednoznaczne.

Bisfenol-A w organizmie zwierząt jest metabolizowany do glukoronidu i w tej postaci wydalanany z moczem. Główną drogą wydalania jest jednak kał – tą drogą wydalana się (bez względu na drogę podania) w postaci niezmienionej 50-80% podanej dawki.

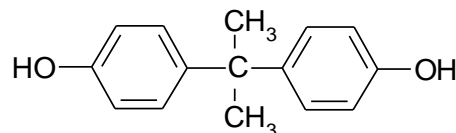
Wartość NDS bisfenolu-A na poziomie 5 mg/m^3 (pył) ustalono na podstawie działania toksycznego związku na nabłonek górnych dróg oddechowych zwierząt doświadczalnych. Wartość NDSch bisfenolu-A ustalono na poziomie 10 mg/m^3 . Normatywy oznakowano symbolem „I” (substancja o działaniu drażniącym).

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólne informacje charakteryzujące 2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan (Merck Index 1983, ACGIH 2000):

- wzór sumaryczny
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna
- nazwa chemiczna
- numer CAS
- numer WE
- numer indeksowy
- numer RTECS
- synonimy

2,2-bis(4-hydroksyfenylo)propan
4,4'- Isopropylidenediphenol
80-05-7

201-245-8
604-030-00-0
SL6300000

bisphenol, bisphenol A (OSHA), bisferol-A, 2,2-bis-4'-hydroxyfenylpropan, bis(4-hydroxyphenyl)dimethylmethane, bis(4-hydroxyphenyl)propane, beta,beta'-bis(p-hydroxyphenyl)propane, 2,2-bis(p-hydroxyphenyl)propane, 2,2-bis(4-hydroxyphenyl)propane, p,p'- bisphe-
nol A, 4,4'-bisphenol A, DIAN, DIANO, p,p'-
dihydroxydiphenyldimethylmethane, 4,4'-di-
hydroxydiphenyldimethylmethane, p,p'-dihy-
droxydiphenylpropane, 2,2-(4,4'-dihydroxydi-

phenyl)propane, 4,4'-dihydroxydiphenylpropane, 4,4'-dihydroxydiphenyl-2,2-propane, dimethylmethylenep,p'-diphenol, beta-Di-p-hydroxyphenylpropane, 2,2-di(4-hydroxyphenyl)propane, dimethyl bis(p-hydroxyphenyl)methane, diphenylolpropane, 2,2-di(4-phenylol)propane, IPOGNOX 88, isopropylidenebis(4-hydroxybenzene), p,p'-isopropylidene-bisphenol, 4,4'-isopropylidenebisphenol, p,p'-isopropylidenediphenol, 4,4'-isopropylidene-diphenol, 4,4'-(1-methylethylidene)bisphenol, NCI-C50635, PARABIS A, phenol,4,4'-dimethylmethylenedi-, phenol,4,4'-isopropylidenedi-, phenol,4,4'-(1-methylethylidene)bis-, 4,4'-dimethylmethylenedi-, propane,2,2-bis(p-hydroxyphenyl)-, PLURACOL 245, rikabanol, ucar bisphenol A, ucar bisphenol HP

Zgodnie z rozporządzeniem ministra zdrowia z 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem (DzU nr 201 poz. 1674) bisfenol A został sklasyfikowany jako substancja działająca szkodliwie na rozrodczość (Repro. Kat. 3, R62), drażniąca (Xi) z przypisanym zwrotem określającym zagrożenie „działa drażniąco na drogi oddechowe” (R37), „ryzyko poważnego uszkodzenia oczu” (R41) oraz „może powodować uczulenie w kontakcie ze skórą” (R43).

Właściwości fizykochemiczne

2,2-Bis(4-hydroksyfenylo)propan charakteryzują następujące właściwości (*Ash i Ash* 1995, *Staples* 1998):

– wygląd i zapach	ciało stałe występujące w postaci białych płatków lub kryształków, o delikatnym zapachu fenolu
– masa cząsteczkowa	228,28 C – 78,92% H – 7,07% O – 14,02%
– rozpuszczalność	nierozpuszczalny w wodzie, słabo rozpuszczalny w CCl ₄ , dobrze rozpuszczalny w alkoholu i eterze
– gęstość	1,195 g/l (w temp. 25 °C)
– temperatura topnienia	153 °C
– temperatura wrzenia	398 °C (760 mmHg)
– temperatura zapłonu (flash pt.)	79,4 °C
– ciężar właściwy	1,060÷1,195 g/cm ³ (w temp. 20÷25 °C)
– prężność par	0,0008 mmHg (w temp. 20÷25 °C)
log P _{oktanol-woda}	2,20÷3,82
pKa	9÷10,2
– współczynniki przeliczeniowe	

(temp. 25 °C), (CHEMINFO 2002) 1 ppm \approx 9,32 mg/m³; 1 mg/m³ \approx 0,107 ppm.

Zastosowanie, narażenie zawodowe

Bisfenol-A jest otrzymywany w reakcji 2 moli fenolu i jednego mola acetonu. Mieszanina reakcyjna jest nasycana gazowym chlorowodorem. Reakcja przebiega w niskim pH, wysokiej temperaturze i wymaga zastosowania katalizatorów.

Związek ten znajduje następujące zastosowanie:

- do produkcji żywic epoksydowych (40–50% produkcji), poliwęglanowych (30–50% produkcji) i polisulfonowych
- jako środek zmniejszający palność
- jako substancja wyjściowa do produkcji innych uniepalniaczy, np. tetrabromobisfenolu-A (TBBP-A) i jego analogów
- jako fungicyd.

Ilościowe dane na temat rocznej produkcji bisfenolu-A dotyczą Japonii. Szacuje się, że produkcja związku w tym kraju w 1994 r. wynosiła 200 000 ton, w 1997 r. – 267 000 ton, a w 1999 r. wzrosła do 351 000 ton (*Hanioka i in.* 2000).

W Polsce bisfenol-A stosuje się jako:

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

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra u ludzi

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji o zatruciach samobójczych lub przypadkowych spowodowanych wchłanianiem bisfenolu-A drogą pokarmową lub przez skórę. Jedyna informacja o działaniu toksycznym BPA po krótkim czasie narażenia dotyczy narażenia ludzi drogą inhalacyjną.

Osoby pracujące przez 1–2 h w warunkach narażenia na BPA o stężeniu 20÷800 mg/m³ (średnio 240 mg/m³) uskarżały się na gorzki smak w ustach, ból głowy i nudności (CHEMINFO 2002). Narażenie na pył BPA może być przyczyną podrażnienia górnych dróg oddechowych i kaszlu.

Toksyczność przewlekła u ludzi

Długotrwałe narażenie na BPA może powodować powstawanie zmian skórnych: zaczerwienienie, obrzęk, wysypki i fotodermatozy. Brak informacji o czasie i wielkości narażenia (CHEMINFO 2002, *Maquire* 1988).

Freeman i Warin (1984) oraz *Estrander i współpracownicy* (1999) donoszą o dermatozach u 2 osób zawodowo narażonych na półsyntetyczne woski i różnego rodzaju żywice. W obydwu przypadkach jednym ze składników tych preparatów był bisfenol-A. Badania przeprowadzono za pomocą testu naskórnego. *Jolanki i współpracownicy* (1995) opisali dermatozy na rękach technika dentystycznego, który pracował z żywicami zawierającymi bisfenol-A. *Angelini i współpracownicy* (1996) badali, stosując test naskórny, działanie uczu-

lające różnych związków chemicznych, w tym również BPA. Badana grupa liczyła 10 osób, u wszystkich osób test na działanie uczulające BPA wypadł ujemnie.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat badań epidemiologicznych.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Bisfenol-A jest substancją o niskiej toksyczności ostrej. Miarą tej toksyczności jest DL_{50} , które dla tej substancji mieści się w granicach $1,6 \div 5,2$ g/kg masy ciała (tabela 1). Według klasyfikacji działania toksycznego bisfenol-A należy do 4 klasy toksyczności (związek nie podlega klasyfikacji).

Tabela 1.

Wartości stężeń i dawek letalnych bisfenolu-A u zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartość DL_{50} , g/kg	Piśmiennictwo
Szczur, samce	pokarmowa	4,1	HSDB 2002
Szczur, samice	pokarmowa	3,3	HSDB 2002
Szczur	pokarmowa	$3,2 \div 5$	BUA 1997
Mysz, samce	pokarmowa	5,28	HSDB 2002
Mysz, samice	pokarmowa	4,1	HSDB 2002
Mysz	pokarmowa	2,5	HSDB 2002
Mysz	pokarmowa	1,6	BUA 1997
Królik	naskórnica	$3 \div 6,4$	BUA 1997
—	inhalacyjna	$> 170 \text{ mg/m}^3/6 \text{ h}$ (pyły)	BUA 1997

Toksyczność przewlekła

Skutki inhalacyjnego narażenia na BPA badano na szczurach. Zwierzęta narażano na pyły BPA (aerazol) o stężeniach 10, 50 lub 150 mg/m^3 przez 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu. Narażenie trwało 9 dni lub 13 tygodni. W obu przypadkach efektem działania BPA o stężeniach $50 \div 150 \text{ mg/m}^3$ było wystąpienie odwracalnych zmian w górnych drogach oddechowych (hiperplazji nabłonka górnych dróg oddechowych o różnym stopniu nasilenia). Zmiany te ustępowały w 12 tygodniu po zakończeniu narażenia. Przy stężeniu BPA 10 mg/m^3 zmiany takie nie wystąpiły. Autorzy badania wartość 10 mg/m^3 przyjęli za wartość NOAEL (BUA 1997).

Efektem 41-dniowego narażenia myszy na BPA o stężeniach $200 \div 700 \text{ mg/m}^3$ było zahamowanie rozwoju (autorzy opracowania nie podają dokładniejszych informacji), zaburzenie oddechu i śmierć zwierząt. Sekcja wykazała uszkodzenie wątroby, nerek i płuc (CHEMINFO 2002), (tabela 2).

Tabela 2.

Skutki działania toksycznego bisfenolu-A u zwierząt w wyniku narażenia wielokrotnego

Gatunek zwierząt	Stężenie BPA	Czas narażenia	Objawy	Piśmiennictwo
Narażenie inhalacyjne				
Szczur	10 mg/m ³ 50÷150 mg/m ³	5 dni/tydz. 6 h/dzień 9 dni	brak zmian odwracalne zmiany w błonach śluzowych górnych dróg oddechowych	BUA 1997
Szczur	50÷150 mg/m ³	5 dni/tydz. 6 h/dzień 13 tygodni	– zależna od stężenia hiperplazja górnych dróg oddechowych – spadek masy ciała	BUA 1997
Mysz	200÷700 mg/m ³	41 dni	– zaburzenie ogólnego rozwoju – uszkodzenie wątroby, nerek, płuc – zaburzenie oddychania – śmierć	CHEMINFO 2002
Narażenie drogą pokarmową				
Mysz	25 mg/kg	90 dni	zmiany w wątrobie i nerkach	BUA 1997
Szczur	540 mg/kg	10 tygodni	spadek masy ciała bez zmian makroskopowych	HCN 1996
Królik	180 mg/kg			
Szczur	1000 mg/kg	12 dni	– spadek masy ciała – zaburzenia oddychania – przekrwienie wszystkich narządów wewnętrznych – biegunka – obniżona liczba erytrocytów – małe stężenie hemoglobiny – obrzęk i zaczerwienienie skóry	CHEMINFO 2002
Królik				
Pies	2000÷12000 ppm (z paszą)	14 dni	ogniskowe zmiany błony śluzowej przewodu pokarmowego	HSDB 2002
Pies	450 mg/kg 1350 mg/kg	90 dni	brak zmian zwiększenie masy wątroby bez zmian histopatologicznych	BUA 1997
Pies	1950 mg/kg 3900 mg/kg 7800 mg/kg	14 dni	– spadek masy ciała – odwodnienie – biegunki – trudności w oddychaniu – drgawki – letarg – śmierć 6/8 zwierząt	CHEMINFO 2002

Na podstawie takich parametrów, jak masa ciała i objawy kliniczne po 14-dniowym narażeniu zwierząt na BPA dodany do karmy, określono wartość NOEL dla szczurów na poziomie 100 mg/kg masy ciała na dzień, dla psów – 300 mg/kg masy ciała na dzień oraz dla myszy – 1750 mg/kg masy ciała dziennie (BUA 1997).

Psom (obu płci) podawano w paszy BPA o stężeniach: 2000, 4000, 8000 lub 12000 ppm (300, 600, 1200, 1800 mg/kg/dzień) przez 14 dni. Nie stwierdzono zmian w masie ciała, zachowaniu i wyglądzie zewnętrznym. Obserwowano jedynie ogniskowe zmiany błony śluzowej przewodu pokarmowego (przekrwienia), (HSDB 2002). Zmiany te wystąpiły również (sporadycznie) w grupie kontrolnej. W dłuższym (90-dniowym) narażeniu psów obu płci na trzy różne dawki bisfenolu-A były oceniane następujące parametry:

- zachowanie i wygląd zewnętrzny
- masa ciała
- ilość spożywanego pokarmu
- parametry biochemiczne
- histopatologia gruczołów ślinowych, języka, żołądka, jelit, pęcherzyka żółciowego, wątroby, nerek, nadnerczy, pęcherza moczowego, tarczycy, przytarczyc, płuc, mózgu, nerwu wzrokowego.

Jedynie zaobserwowane w tym doświadczeniu zmiany dotyczyły masy wątroby – po podaniu BPA o najwyższym stężeniu (w paszy) stwierdzono zwiększenie masy wątroby (BUA 1997), (tabela 2).

BPA podawano drogą pokarmową szczurom (samcom) w dziennych dawkach 0÷540 mg/kg masy ciała i królikom w dziennych dawkach 0÷180 mg/kg masy ciała. W tym doświadczeniu oceniano masę ciała, makro- i mikroskopowo zmiany narządów wewnętrznych oraz przewod pokarmowy. Jedynie obserwowane zmiany dotyczące spadku masy ciała zwierząt wystąpiły po podaniu bisfenolu-A w największych dawkach. Żadnych skutków nie wywołało natomiast podanie szczurom BPA w dawce 180 mg/kg masy ciała dziennie oraz królikom w dawce 60 mg/kg masy ciała dziennie, co zostało uznane za wartość LOAEL (HCN 1996), (tabela 2).

W 14-dniowym eksperymencie przeprowadzonym na myszach podawano BPA w wodzie pitnej (najprawdopodobniej w postaci emulsji, autorzy opracowania nie podają szczegółów przygotowania preparatu). Przy dziennej dawce 1950 mg/kg masy ciała zaobserwowano spadek masy ciała, przy 3900 mg/kg masy ciała u zwierząt wystąpiły: trudności w oddychaniu, odwodnienie, biegunka, drgawki, letarg, a dzienna dawka 7800 mg/kg masy ciała spowodowała śmierć 6 zwierząt z grupy o liczebności 8 (CHEMINFO 2002), (tabela 2).

U szczurów narażanych przez 12 dni na BPA w dawce 1000 mg/kg masy ciała na dzień obserwowano: spadek masy ciała, zaburzenia oddechu, biegunki, obniżenie liczby erytrocytów oraz poziomu hemoglobiny we krwi, przekrwienie wszystkich narządów wewnętrznych. Dawka ta spowodowała również śmierć 2 szczurów w grupie o liczebności 10 (CHEMINFO 2002), (tabela 2).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych dotyczących mutagennego działania bisfenolu-A u ludzi i zwierząt w testach *in vivo*. Brak takiego działania obserwowano w kilku testach *in vitro* z użyciem komórek ssaków i bakterii. Badania te wykazały, że BPA nie indukuje mutacji genowych, nie powoduje też zmian genów w drożdżach. Negatywne wyniki uzyskano także w testach oceniających aberracje chromosomowe i w testach wymiany chromatyd siostrzanych przeprowadzonych na komórkach ssaków.

Po przemianie pod wpływem czynnika utleniającego lub aktywacji metabolicznej, BPA zdolny jest jednak do tworzenia adduktów z dezoksyguanozyno-3'-monofosforanem (dGMP) lub DNA wątroby szczurów. Jednorazowa dootrzewnowa lub powtarzana dożołąd-

kowa dawka BPA (200 mg/kg/dzień) powodowała jedynie w niewielkim stopniu tworzenie adduktów z DNA w wątrobie szczurów (BUA 1997, HCN 1996, CHEMINFO 2002, HSDB 2002).

Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat rakotwórczego działania bisfenolu-A u ludzi. Dane na temat takiego działania u zwierząt dotyczą jednego eksperymentu. Został on przeprowadzony na szczurach szczepu F344 (po 50 zwierząt obu płci) i myszach szczepu B6C3F1 (również w grupach po 50 osobników obu płci). Grupę kontrolną stanowiły równe liczbowo grupy szczurów i myszy każdej płci. Szczury narażono na BPA w dawkach 1000 lub 2000 ppm (co odpowiada dawkom 150 lub 300 mg/kg/ dzień), natomiast myszy – na dawki 5000 lub 10000 ppm (750 lub 1500 mg/kg/dzień). Eksperyment prowadzono przez 103 tygodnie i nie wykazano żadnych ewidentnych zmian świadczących o kancerogennym działaniu bisfenolu-A (HSDB 2002). Brak klasyfikacji przez IARC.

Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne, wpływ na rozrodczość

Na temat embriotoksycznego i teratogennego działania BPA u zwierząt oraz wpływu tej substancji na rozrodczość istnieje wiele danych literaturowych. Jednak te dane nie pozwalają na wysunięcie jednoznacznych wniosków, jaka dawka BPA może mieć wpływ na rozrodczość zwierząt. W odniesieniu do ludzi związek ten został zakwalifikowany do substancji o możliwym szkodliwym działaniu na funkcje rozrodcze (kategoria 3), z przypisanym zwrotem R62 (możliwe ryzyko upośledzenia płodności). Taki kierunek badań w odniesieniu do BPA jest dość częsty ze względu na sugerowany mechanizm działania tej substancji. BPA jest zaliczany do związków działających na układ hormonalny (EDs). Badania, realizowane w różnych ośrodkach, przeprowadzono na myszach i szczurach, którym podawano BPA w dawkach: 0,0002÷0,2 mg/kg masy ciała (*Vom Saal* i in. 1998, *Cagen* i in. 1999, *Emm* i in. 2001) oraz 100÷1250 mg/kg masy ciała.

Vom Saal i współpracownicy (1998) badali wpływ BPA na rozwój samców myszy szczepu CF-1, których matki przez okres od 11 do 17 dnia ciąży dostawały wraz z pożywieniem badany związek w dawkach 0,002 lub 0,02 mg/kg/dzień. Wykazali oni, że płodowe narażenie zwierząt na BPA w dawce 0,002 mg/kg/dzień powodowało obniżenie masy najądrzy, a wyższa dawka (0,02 mg/kg/dzień) zaburzała (osłabiała) proces spermatogenezy. Wyniki te są jednak wewnętrznie sprzeczne, na granicy znamienności (tabela 3). Obserwacje te nie zostały potwierdzone przez innych autorów.

Cagen i współpracownicy (1999) oceniali wpływ BPA na organy płciowe samców myszy, których matki (szczepu CF-1) były narażone na badany związek w dawkach 0,0002; 0,002; 0,02 lub 0,2 mg/kg/dzień, podawany w oleju kukurydzianym. BPA podawano drogą pokarmową (mikropipetą) przez okres od 11 do 17 dnia ciąży. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że BPA nie powoduje zmian w budowie i funkcjach męskich organów płciowych u myszy. Podobne doświadczenie zostało przeprowadzone również na szczurach szczepu Wistar (*Cagen* i in. 1999b). Samice otrzymywały BPA w postaci emulsji (wraz z wodą pitną) w dawkach 0,01; 0,1, 1 lub 10 ppm (0,0015; 0,015; 0,15; 1,5 mg/kg/dzień) codziennie przez 10 tygodni. Narażenie szczurów rozpoczęto na 2 tygodnie przed zapłodnieniem i utrzymywano przez okres ciąży i laktacji. Autorzy tego eksperymentu nie stwierdzili negatywnych skutków działania BPA ani u matek, ani u potomstwa płci męskiej (tabela 3).

Tabela 3.

Skutki działania embrio- i fetotoksycznego bisfenolu-A

Gatunek zwierząt	Stężenie BPA	Czas narażenia	Objawy	Piśmiennictwo
Mysz CF-1 (n = 7/grupę)	0,002 0,02 mg/kg/dzień	11÷17 dzień ciąży	– zmniejszenie masy naja- drzy – zmniejszenie masy naja- drzy i osłabienie spermatogonezy	<i>Vom Saal</i> i in. 1998
Mysz CF-1 (n = 28/grupę)	0,0002 0,002 0,02 0,2 mg/kg/dzień	11÷17 dzień ciąży	brak zmian w budowie i funkcjach organów płciowych u potomstwa płci męskiej	<i>Cagen</i> i in. 1999
Szczur Wistar (n = 28/grupę) cd. tab. 3.	0,01 0,1 1,0 10 ppm/dzień	7 dni/tydzień 10 tygodni	brak zmian u narażonych matek oraz potomstwa płci męskiej	<i>Cagen</i> i in. 1999b
Szczur (n = 25/grupę)	0,0002 0,002 0,02 0,2 mg/kg/dzień	brak informacji	brak jakichkolwiek zmian w każdym z badanych pokoleń (F ₀ , F ₁ , F ₂)	<i>Ema</i> i in. 2001
Szczur Sprague-Dawley	100 300 i 1000 mg/kg/dzień	1 ÷ 20 dzień ciąży	brak zmian samice: – spadek masy ciała – zwiększona liczba poronień płody: – zahamowanie przyrostu masy ciała – zaburzenia kostnienia – zwiększona śmiertelność	<i>Kim</i> i in. 2001
Mysz	500 750 1000 1250 mg/kg/dzień	6 ÷ 15 dzień ciąży	– spadek masy ciała – powiększenie wątroby – podwyższona śmiertelność i liczba resorpcji płodów	CHEMINFO 2002
Szczur			– spadek masy ciała – spadek masy macicy	

Ema i współpracownicy (2001) oceniali wpływ BPA na rozrodczość 2 pokoleń szczurów. Badanie przeprowadzono na szczurach obu płci (25 zwierząt w grupie), którym BPA podawano dożołądkowo w dawkach 0,0002; 0,002; 0,02 lub 0,2 mg/kg/dzień. Narażenie rozpoczęto na 2 tygodnie przed zapłodnieniem i kontynuowano przez okres ciąży, laktacji aż do drugiego pokolenia. W żadnym z pokoleń badanych zwierząt (F₀, F₁, F₂) nie odnotowano zmiany masy ciała, zmniejszenia spożycia pokarmu ani zmian klinicznych. Na podstawie takich wskaźników jak: stężenie hormonów płciowych, liczba zapłodnień, liczba poronień, in-

deks płci, stwierdzono, że dożołądkowe podanie BPA w dawkach 0,0002÷0,2 mg/kg przez 2 pokolenia nie wpływa na parametry świadczące o zaburzeniu rozwoju i zdolności do rozmnażania (tabela 3).

Kim i współpracownicy (2001) badali wpływ BPA podawanego w pierwszym okresie ciąży zarówno na ciężarne samice szczurów (szczepu Sprague-Dawley) jak i ich potomstwo. BPA podawano dożołądkowo od 1 do 20 dnia ciąży w dawkach 100, 300 lub 1000 mg/kg. Narażenie na dawki 300 lub 1000 mg/kg spowodowało u matek obniżenie masy ciała oraz zwiększenie liczby poronień, natomiast u płodów stwierdzono zahamowanie przyrostu masy ciała, opóźnienia rozwoju (zaburzenia procesu kostnienia) oraz zwiększoną śmiertelność (tabela 3).

Ocenę embriotoksycznego działania BPA przeprowadzono równocześnie na samicach myszy i szczurów. Zwierzęta te były narażone na działanie tego związku w dawkach 500, 750, 1000 lub 1250 mg/kg w czasie od 6 do 15 dnia ciąży. Wynikiem takiego narażenia myszy (wszystkie stosowane dawki) było obniżenie masy ciała, zwiększenie masy wątroby, zwiększenie śmiertelności i wyższa liczba resorpcji płodów (statystycznie znamienne tylko dla dawki 1250 mg/kg). Natomiast u szczurów jedynymi objawami takiego narażenia było zmniejszenie masy ciała i zmniejszenie masy macicy. BPA nie zwiększał liczby resorpcji płodów, a badanie potomstwa nie wykazało żadnych zmian zewnętrznych, wewnętrznych i szkieletowych (CHEMINFO 2002), (tabela 3).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

W warunkach narażenia zawodowego najbardziej prawdopodobną drogą wchłaniania BPA do organizmu jest droga inhalacyjna i dermalna (HSDB 2002). Z badań na zwierzętach wynika, że może się on także wchłaniać drogą pokarmową. W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych ilościowych na temat wchłaniania bisfenolu-A.

Rozmieszczenie

Badania zaniku BPA z krwi zwierząt zostały przeprowadzone przez Upmeyer i współpracowników (2000) na szczurach, samicach rasy DA/Han, którym jednorazowo, dożylnie podano BPA w dawce 10 mg/kg. Okazało się, że największe (maksymalne) stężenie tego związku (15 µg/ml) w osoczu wystąpiło bezpośrednio po iniekcji. W ciągu 0,5 h stężenie spadło do około 700 ng/ml, a po 2 h wynosiło 100 ng/ml.

Proces ten przebiegał trójfazowo, zgodnie z równaniem:

$$C = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t} + C \cdot e^{-\gamma t}$$

w którym:

$$\begin{array}{ll} A = 16012 & \alpha = 0,1344 \\ B = 1440 & \beta = 0,001447 \\ C = 4,206 & \gamma = 0,00030. \end{array}$$

Czas połowicznego zaniku ($t_{0,5}$) dla ostatniej fazy wynosił 38,5 h. Zmiana drogi podania (przy tym samym poziomie dawkowania) na dożołądkową zmieniła początkowy obraz rozmieszczania BPA w osoczu. Maksymalne stężenie (wynoszące 30 ng/ml) odnotowano po 1,5 h od podania. Po 2,5 h nastąpiło obniżenie stężenia tego związku i ponowny wzrost (do

około 40 ng/kg) po 6 h (2 maksimum w osoczu). Wydłużenie czasu pomiarowego wykazało już tylko systematyczny spadek.

Po dożoładkowym podaniu BPA, w dziesięciokrotnie większej dawce (100 mg/kg), obserwowano w osoczu (podobnie jak po podaniu dootrzewnowym) wahania stężenia tego związku, jednak mierzone wartości liczbowe były na niższym poziomie. Na podstawie uzyskanych wyników wykazano, że wydajność wchłaniania (wyrażona jako procent podanej dawki) BPA podawanego dożoładkowo maleje wraz ze wzrostem dawki: dla dawki 10 mg/kg wynosi 16,4%, a dla większej dawki (100 mg/kg) wynosi 5,6%. Autorzy przypuszczają, że różnice te są związane ze słabą rozpuszczalnością BPA w przewodzie pokarmowym.

Podobne rezultaty uzyskał *Pottenger* (2000), który badał wpływ drogi podania na biodostępność BPA. Przeprowadził eksperymenty na szczurach F-344 (obu płci), którym podawał ^{14}C -BPA w dawkach 10 lub 100 mg/kg trzema drogami: dożoładkowo, dootrzewnowo i podskórnie. Pomiar radioaktywności w tkankach wykonany po 7 dniach wykazywał różnice w zależności od drogi podania:

- dla podania dożoładkowego: $0,03 \div 0,26\%$ podanej dawki
- dla podania dootrzewnowego: $0,65 \div 0,85\%$ podanej dawki
- dla podania podskórnego: $1,03 \div 1,29\%$ podanej dawki.

Biodostępność BPA po podaniu drogą pokarmową była niższa niż po podaniu podskórnym i dootrzewnowym. Natomiast nie znaleziono istotnych różnic w rozmieszczeniu tkankowym BPA, związanych z płcią i poziomem dawkowania.

Wydalanie

Dane literaturowe jednoznacznie wskazują, że główną drogą wydalania BPA z organizmu szczurów był kał. Ocena całkowitego bilansu ^{14}C przeprowadzona przez *Snydera* i współpracowników (2000) po jednorazowym, dożoładkowym podaniu szczurom BPA wykazała, że ponad 91% podanej dawki przypadało na kał i mocz, natomiast tylko około 1% zostało zatrzymane w organizmie szczurów (największe stężenia dotyczyły wątroby). Inne badania potwierdzają również, że tą drogą, bez względu na drogę podania, płęć czy masę szczurów, wydalą się 50–80% podanej dawki (*Pottenger* 2000, *Upmeier* i in. 2000). Analiza kału za pomocą HPLC wykazała obecność kilku pików, z których największy (86–93% radioaktywności) został zidentyfikowany jako niezmieniony BPA.

Drugą drogą eliminacji BPA z organizmu szczurów jest mocz. Tą drogą wydalą się 10–40% podanej dawki. Analiza próbek moczu techniką HPLC wykazała, że oprócz macierzystego związku (który stanowi 2%) z moczem wydalany jest metabolit BPA (stanowił on 81–89%). Identyfikacja metabolitów w moczu wykazała obecność BPA w postaci związanej z kwasem glukuronowym (*Snyder* i in. 2000, *Pottenger* 2000).

Metabolizm

BPA u zwierząt laboratoryjnych jest metabolizowany do glukuronidu i w tej postaci wydalany z moczem. *Nakagawa* i *Tayama* (2000) określili, że około 30% BPA podawanego dożoładkowo szczurom wydalą się z moczem przede wszystkim jako glukuronid. BPA ulega glukuronizacji pod wpływem UDP-glukuronosulfotransferazy. Powstający kompleks jest nieaktywny biologicznie. Inni autorzy (*Atkinson* i *Roy* 1995) uważają, że BPA ulega częściowej przemianie pod wpływem cytochromu P-450 do 5-hydroksybisfenolu, który jest wbudowywany do DNA przez formę bisfenol-o-semichinon i/lub bisfenol-o-chinon.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Bisfenol-A wykazuje dwójakiego rodzaju działanie:

- drażniące: BPA został sklasyfikowany jako substancja działająca drażniąco na drogi oddechowe (R37) oraz jako substancja mogąca powodować uczulenie w kontakcie ze skórą (R 43)
- estrogenne: BPA jest zaliczany do grupy związków o działaniu na układ hormonalny (ang. Endocrine disruptors – EDs).

EDs są definiowane jako substancje egzogenne powodujące niekorzystne skutki zdrowotne w organizmie bądź u jego potomstwa w efekcie zaburzeń wywołanych w układzie hormonalnym (*Struciński* i in. 2000). Według *Ashby'ego* (2001) wyniki badania estrogennego działania BPA, wykonanego na zwierzętach, cechuje niespójność i brak dobrze udokumentowanych wartości kontrolnych poszczególnych mierzonych parametrów. Wpływ BPA na układ hormonalny szczurów zależy od wielu czynników, między innymi od szczepu zwierząt, np. szczury F-344 są zwierzętami wrażliwymi na działanie BPA, natomiast Sprague-Dawley – nie. Na podstawie badań *in vitro* stwierdzono, że BPA łączy się z receptorami estrogenowymi (ER), (*Heinrich-Hirsch* i in. 2001). Według różnych autorów BPA działa od $2 \cdot 10^{-3}$ do $5 \cdot 10^{-7}$ razy słabiej niż estradiol (*Fürhacker* i in. 2000). W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych o prawdopodobnym działaniu estrogennym BPA u ludzi.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Jedyna dostępna informacja na temat działania łącznego bisfenolu-A dotyczy łącznego dożyłkowego narażenia myszy na BPA wraz z etanolem. Wynikiem takiego narażenia jest podwyższona toksyczność bisfenolu-A. Informacja ta nie zawiera bardziej szczegółowych danych (CHEMINFO 2002).

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD POZIOMU NARAŻENIA

Informacje o zależności efektu toksycznego u zwierząt od poziomu narażenia zostały zamieszczone w rozdziale „Działanie toksyczne na zwierzęta”.

Skutki działania toksycznego BPA zależą od wielu czynników, nie tylko od wielkości podanej dawki. Zależność efektu toksycznego od poziomu narażenia można prześledzić w obrębie poszczególnych eksperymentów (tabela 2. i 3.). Niestety, nie można przeprowadzić takiej analizy dla wielu eksperymentów, w których zastosowano różne poziomy dawkowania. Z jednej strony, *Vom Saal* i współpracownicy (1998) opublikowali dane dotyczące skutków podania szczurom bardzo małych dawek BPA – 0,002 lub 0,02 mg/kg masy ciała. Po tych dawkach obserwowano zmiany wskazujące na toksyczne działanie BPA na narządy rozrodcze (tabela 3). Jednak badania późniejsze, przeprowadzone przez *Cagena* i współpracowników (1999) oraz *Emm* i współpracowników (2001), w których BPA podawano również w bardzo małych dawkach, nie potwierdziły obserwacji *Vom Saala* i współpracowników (1998). Z drugiej strony, we wcześniejszych badaniach dawkę 50 mg/kg masy ciała (25 000 razy większą niż opisano powyżej) przyjmowano jako dawkę (LOEL) niewywołującą toksycznych skutków u zwierząt doświadczalnych. Jedynie w badaniach inhalacyjnych przeprowadzonych na szczurach (tabela 2., BUA 1997) i w badaniach, gdzie BPA podawano drogą pokarmową szczurom, królikom i myszom (tabela 2., CHEMINFO 2002), zanotowano występowanie skutków działania BPA w zależności od podanej dawki. Taka zależność wynika również z badań skutków działania embrio- i fetotoksycznego BPA, opisanych przez *Kima* (2001), (tabela 3).

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Jedynie w dwóch państwach ustalono normatywy higieniczne bisfenolu-A. W Niemczech bisfenol-A jest klasyfikowany jako substancja o właściwościach fotouczulających (SP) oraz działająca szkodliwie na rozrodczość (grupa C), dla której MAK ustalono na poziomie 5 mg/m^3 (MAK 2004). W Holandii wartość TWA wynosi 5 mg/m^3 (dla frakcji respirabilnej) i 10 mg/m^3 (dla pyłu całkowitego). Podstawą wyliczenia tych wartości była hiperplazja nabłonka górnych dróg oddechowych, obserwowana u szczurów narażonych drogą inhalacyjną na BPA o stężeniach 10, 50 lub 150 mg/m^3 , i zmiana masy ciała (efekt krytyczny) oraz narządów wewnętrznych królików, obserwowane po podaniu drogą pokarmową w dawkach do 180 mg/kg masy ciała. Na podstawie badań inhalacyjnych wartość 10 mg/m^3 przyjęto za wartość NOAEL, a na podstawie zmian obserwowanych po narażeniu drogą pokarmową jako wartość NOAEL przyjęto wartość 60 mg/kg/dzień (ACGIH 2000, BUA 1997, HCN 1996).

Podstawy proponowanej wartości NDS

Bisfenol-A wykazuje działanie wielokierunkowe:

- jest sklasyfikowany jako substancja działająca szkodliwie na rozrodczość
- działa drażniąco na drogi oddechowe oraz uszkodzająco na oczy
- może powodować uczulenie w kontakcie ze skórą
- na podstawie badań na zwierzętach i badań *in vitro* jest zaliczany do substancji o działaniu estrogennym (Eds). Brak dowodów na takie działanie u ludzi.

Z tym mechanizmem działania może być związany negatywny wpływ BPA na rozrodczość zwierząt. Badania na myszach i szczurach prowadzono na dwóch różnych poziomach dawkowania:

- $0,0002 \div 0,2 \text{ mg/kg}$ masy ciała (*Vom Saal* i in. 1998, *Cagen* i in. 1999, *Ema* i in. 2001)
- $100 \div 250 \text{ mg/kg}$ masy ciała.

Zmiany po podaniu BPA w małych dawkach (tj. spadek masy ciała, osłabienie spermatogenezy i masy najądrzy) obserwowano tylko w badaniach *Vom Saala* i współpracowników (1998). Badania przedstawione przez *Cagena* i współpracowników (1999) oraz *Ema* i współpracowników (1999) nie potwierdziły tych spostrzeżeń. Natomiast wyraźne zmiany (zahamowanie rozwoju płodu, zaburzenia rozwojowe, wzrost liczby resorpcji płodów) stwierdzano po podaniu BPA w dużych dawkach ($300 \div 1250 \text{ mg/kg}$), (*Kim* 2001, CHEMINFO 2002).

Jak wynika z przedstawionych informacji, dane dotyczące embriotoksycznego działania BPA i jego wpływu na rozrodczość nie są jednoznaczne.

Za podstawę do wyliczenia proponowanych wartości NDS przyjęto działanie pyłów bisfenolu-A na nabłonek górnych dróg oddechowych po narażeniu inhalacyjnym. Badania takie przeprowadzono na szczurach. Zwierzęta narażano przez 6 h/dzień, 5 dni/tydzień, przez 9 dni lub 13 tygodni. Przy stężeniach $50 \div 150 \text{ mg/m}^3$ obserwowano rozrost nabłonka górnych dróg oddechowych i spadek masy ciała zwierząt. Stężenie 10 mg/m^3 nie powodowało tych zmian i może być przyjęte jako wartość NOAEL (BUA 1997, HCN 1996). Tak więc wartość NDS otrzymuje się z równania:

$$\text{NDS} = \frac{\text{NOAEL}}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} \quad \text{NDS} = \frac{10 \text{ mg/m}^3}{2} = 5 \text{ mg/m}^3$$

w którym:

- $A = 2$, współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi
- $B = 1$, związany z drogą podania (*per os*) i różnicami międzygatunkowymi
- $C = 1$, badanie przewlekłe
- $D = 1$, stosowanie NOAEL
- $E = 1$, współczynnik modyfikacyjny, uwzględniający potencjalne efekty odległe działania związku.

Nie zastosowano „współczynnika przejścia z wyników uzyskanych na zwierzętach na wartości dopuszczalne dla człowieka”, ponieważ szczur jest bardziej wrażliwy niż człowiek na działanie drażniące substancji (na nabłonek górnych dróg oddechowych). Wywołanie hiperplazji nabłonka górnych dróg oddechowych jest łatwiejsze niż u człowieka.

Do wyprowadzenia wartości NDSCh, niezbędnej do ustalenia ze względu na działanie drażniące bisfenolu-A, przyjęto równanie:

$$\log \text{NDSCh} = \log \text{NDS} + u(P) \cdot \log S_g$$

$$\text{NDSCh} = \text{NDS} \cdot S_g^{u(P)}$$

w którym:

- $u(P)$ – współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krótkoterminowej, równy 1,53
- S_g – standardowe geometryczne odchylenie (w granicach 1,5÷2,0)
- $\log S_g$ – w granicach 0,18÷0,30
- uFs – współczynnik niepewności.

Tak więc wartość NDSCh wynosi:

$$\text{NDSCh} = 1,859 \cdot \text{NDS} \div 2,888 \cdot \text{NDS}$$

$$\text{NDSCh} = 1,859 \cdot 5 \text{ mg/m}^3 \div 2,888 \cdot 5 \text{ mg/m}^3$$

$$\text{NDSCh} = 9,295 \div 14,44 \text{ mg/m}^3$$

Na podstawie przedstawionych danych przyjęto wartość NDS bisfenolu-A na poziomie 5 mg/m^3 , a wartość NDSCh na poziomie 10 mg/m^3 ze względu na działanie drażniące związku. Normatywy oznakowano symbolem „I” (substancja o działaniu drażniącym).

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE ORAZ PRZECIWWSKAZANIA DO ZATRUDNIENIA

dr BOŻENA NOWAKOWSKA
specjalista medycyny pracy
Instytut Medycyny Pracy
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe, skórę i spojówki.
 Badanie dermatologiczne – w zależności od wskazań.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe, skórę i spojówki.
Badanie dermatologiczne – w zależności od wskazań.

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 i pracownika.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe, skórę i spojówki.
Badanie dermatologiczne – w zależności od wskazań.

Narządy (układy) krytyczne

Błony śluzowe górnych dróg oddechowych, spojówki i skóra.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

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

U w a g a

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

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

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2002) Annual Reports of the Committees on Threshold Limit Values (TLVs) and Biological Exposure Indices (BEIs).

Angelini G. i in. (1996) Occupational sensitization to epoxy resin and reactive diluents in marble workers. Contact Dermatitis, 35, 11-16.

Ash M., Ash I. (1995) Handbook of plastic and rubber additives. Wyd. Gower.

- Ashby J. (2001) Testing for endocrine disruption post-EDSTAC: extrapolation of low dose rodent effects to humans. *Toxicol. Lett.*, 120, 233-242.
- Atkinson A., Roy D. (1995) In vivo DNA adduct formation by bisphenol A. *Environ. Mol. Mutagen.*, 26, 60-66.
- BUA (1997) (Beratergremium fuer umweltrelevante Altstoffe): Bisphenol A (2,2-Bis-(4-Hydroxyphenyl) Propan). 203, 124 (cyt. za TOXLINE).
- Cagen S.Z. i in. (1999) Normal reproductive organ development in Wistar rats exposed to bisphenol A in the drinking water. *Ragul. Toxicol. Pharmacol.*, 30, 130-139.
- Cagen S.Z. i in. (1999) Normal reproductive organ development in CF-1 mice following prenatal exposure to bisphenol A. *Toxicol. Sci.*, 50, 36-44.
- CHEMINFO (2002) Canadian Centre for Occupational Health and Safety. Database.
- Emm M. i in. (2001) Rat two-generation reproductive toxicity study of bisphenol A. *Reprod. Toxicol.* 15, 505-523.
- Estrander T., Jolanki R., Henriks-Eckerman M.L., Kanerva L. (1999) Occupational contact allergy to bisphenol A. *Contact Dermatitis*, 40, 52-53.
- Freeman K., Warin A.P. (1984) Contact dermatitis due to Bisphenol-A in semi-synthetic waxes. *Contact Dermatitis*, 11, 259-260.
- Fürhacker M., Scharf S., Weber H. (2000) Bisphenol A: emissions from point sources. *Chemosphere*, 41, 751-756.
- Hanioka N. i in. (2000) Interaction of bisphenol A with rat hepatic cytochrome P450 enzymes. *Chemosphere*, 41, 973-978.
- HCN (1996) Health Council of the Netherlands (Gezondheidsraad): Bisphenol A and its Diglycidylether. Health based recommended occupational exposure limits. 2, 89 (cyt. za TOXLINE).
- Heinrich-Hirsch B., Madle S., Oberemm A., Gundert-Remy U. (2001) The use of toxicodynamics in risk assessment. *Toxicol. Lett.*, 120, 131-141.
- HSDB (2002) Hazardous Substances Data Bank. National Library of Medicine, Bethesda, Maryland.
- Jolanki R., Kanerva L., Estlander T. (1995) Occupational allergic contact dermatitis caused by epoxy diacrylate in ultraviolet-light-cured paint, and bisphenol A in dental composite resin. *Contact Dermatitis*, 33, 94-99.
- Kim J.C. (2001) Evaluation of developmental toxicity in rats exposed to the environmental estrogen bisphenol A during pregnancy. *Life Sci.*, 69, 2611-2625.
- Maguire H.C.Jr. (1988) Experimental photoallergic contact dermatitis to bisphenol A. *Acta Derm. Venereol.*, 68, 408-412.
- MAK (1996) List of MAK and BAT Values. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Report No 32.
- MAK (2004) List of MAK and BAT Values. Deutsche Forschungsgemeinschaft.
- Merck Index (1983) 10 ed., Ranway, New Jersey.
- Nakagawa Y., Tayama S. (2000) Metabolism and cytotoxicity of bisphenol A and bisphenols in isolated rat hepatocytes. *Arch. Toxicol.*, 74, 99-105.
- Pottenger L.H. (2000) The relative bioavailability and metabolism of bisphenol A in rats is dependent upon the route of administration. *Toxicol. Sci.*, 54, 3-18.
- Snyder R.W., Maness S.C., Gaido K.W. Welsch F., Sumner S.C.J., Fennell T.R. (2000) Metabolism and disposition of bisphenol A in female rats. *Toxicol. App. Pharmacol.*, 168, 225-234.
- Staples C.A. (1998) A review of the environmental fate, effects, and exposures of bisphenol A. *Chemosphere*, 36, 2149-2173.

Struciński P., Ludwicki J.K., Góralczyk K., Czaja K. (2000) Wybrane aspekty działania ksenoestrogenów z grupy persystentnych związków chloroorganicznych. Roczn. PZH, 51, 211-228.

Upmeier A. i in. (2000) Toxicokinetics of bisphenol A in female DA/Han rats after a single i.v. and oral administration. Arch. Toxicol., 74, 431-436.

Vom Saal F.S. i in. (1998) A physiologically based approach to the study of bisphenol A and other estrogenic chemicals on the size of reproductive organs, daily sperm production, and behavior. Toxicol. Ind. Health., 14, 1239-260.

JADWIGA A. SZYMAŃSKA, BARBARA FRYDRYCH

2,2-Bis(4-hydroxyphenyl)propane

A b s t r a c t

2,2-Bis (4-hydroxyphenyl) propane (Bisphenol-A, BPA) is a solid substance found in the form of flakes or crystals of delicate phenol odour. It is obtained in the reaction of phenol with acetone, at low pH, at high temperature and with catalysts. This compound is used in the production of different kinds of resins, fire retardants and as fungicide. Occupational exposure to BPA can be associated with its production and application.

In the available literature there are no data on suicidal or accidental intoxication caused by application of bisphenol-A through the alimentary tract or by skin. The only information on the toxic action of BPA after short exposure concerns only subjects exposed by inhalation. These subjects complained of a bitter taste in the mouth, headache and nausea. Long-term exposure to BPA may cause the development of dermatoses.

Acute toxicity of BPA in animals is low. The DL_{50} value of this substance is within the limit of 1.6-5.2 g/kg b.w. Exposure of rabbits to high doses of BPA resulted in eye and skin irritation of different intensity. In mice and rats PNS depression and passive hyperaemia of various internal organs were observed.

Repeated inhalatory exposure of rats to BPA resulted in reversible lesions in upper airways. Hyperplasia of upper airway epithelium was observed at the concentrations 50-150 mg/m³. The concentration of 10 mg/m³, when changes were not observed, was accepted as a NOAEL value. Chronic toxicity was investigated in a few animal species: mice, rats and dogs. Intra-gastric administration of BPA caused, first of all, inhibition of the increase of body weight as compared to the control group, increase in liver mass, breathing disorders, dehydration, diarrhoea and death.

In the available literature there is no on the carcinogenic activity of BPA in humans. The data on such activity in animals were found only in one experiment. Exposure lasting 103 weeks did not demonstrate any changes proving carcinogenic activity of BPA. Negative results were also obtained in tests estimating mutagenic activity.

According to numerous authors, the main toxic action of BPA lies in the harmful effect of this substance on reproduction. It is associated with the mechanism of BPA action. Basing on *in vitro* studies BPA was found to bind with estrogenic receptors; however, data concerning embryotoxic action and the effect on reproduction are not explicit.

Bisphenol-A is metabolised in animal bodies to glucuronide and in this form it is eliminated with urine. However, faeces are the main route of elimination – in this way (regardless of the way of administration) 50-80% of the dose is excreted in an unchanged form.

Bisphenol-A MAC value at the level of 5 mg/m³ was established on the basis of the toxic action of the compound on upper airway epithelium of laboratory animals. The bispheno-A MAC (STEL) value was determined at the level of 10 mg/m³. The standard values were marked "I" – a substance of irritating activity.