Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 2012, nr 3(73), s. 5–35

Eter oktabromodifenylowy – mieszanina izomerów 2,2′,3,3′,4,4′,5′,6-, 2,2′,3,3′,4,4′,6,6′- i 2,2′,3,4,4′,5,5′,6- – frakcja wdychalna

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego[1,2]

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

NDS: 0,1 mg/m^3
NDSCh: –
NDSP: –
DSB: –
Ft – substancja działająca toksycznie na płód

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 4.10.2011 r.
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 21.12.2011 r.

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

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

Streszczenie

Eter oktabromodifenylowy (OktaBDE) jest białym ciałem stałym otrzymywanym przez bromowanie eteru difenylowego. Najczęstszą postacią w jakiej występował eter oktabromodifenylowy były mieszanki techniczne (handlowe). Składały się one ze związków o różnym stopniu ubromowania.
Eter oktabromodifenylowy jest substancją zmniejszającą palność, najczęściej stosowaną w połączeniu z tritlenkiem antymonu przy produkcji takich syntetycznych polimerów, jak: ABS, HIPS i PBT, wykorzystywanych w przemyśle: samochodowym, elektrycznym i elektronicznym.
Ze względu na swoje właściwości fizykochemiczne (m.in. słabą rozpuszczalność w wodzie, stabilność termiczną i chemiczną) oraz zdolność do kumulacji, eter oktabromodifenylowy zaliczono do trwałych zanieczyszczeń organicznych (*persistent organic pollutants*, POPs). W 2004 r. wprowadzono zakaz produkcji

[1] Wartość NDS eteru oktabromodifenylowego przyjęta przez Międzyresortową Komisję ds. Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy została w 2011 r. przedłożona (wniosek 84) ministrowi pracy i polityki społecznej w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 część A wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

[2] Wykaz stosowanych skrótów w dokumentacji zamieszczono na stronie 34.

i stosowania eteru oktabromodifenylowego.
Eter oktabromodifenylowy może dostawać się do środowiska w wyniku: użytkowania, składowania odpadów oraz recyklingu urządzeń zawierających ten związek. Stężenia eteru oktabromodifenylowego w powietrzu hali, w której demontowano sprzęt komputerowy dochodziły do 6600 pg/m^3 (gdy stężenia wszystkich polibromowanych difenyloeterów wynosiły 170 000 pg/m^3).
W dostępnym piśmiennictwie nie ma informacji o zatruciach eterami oktabromodifenylowymi ludzi.
Eter oktabromodifenylowy w doświadczeniach na zwierzętach wykazywał małą toksyczność. Średnie dawki śmiertelne (DL_{50}) dla szczurów po podaniu dożołądkowym przekraczały 5000 mg/kg masy ciała. Związek nie działał także drażniąco na skórę i oczy oraz nie powodował uczuleń.
Zarówno w doświadczeniach krótkoterminowych, jak i po podawaniu wielokrotnym eteru oktabromodifenylowego u zwierząt obserwowano podobne skutki toksyczne. Najbardziej istotne znaczenie w toksycznym działaniu eteru oktabromodifenylowego mają zmiany czynnościowe w wątrobie i tarczycy, a po narażeniu inhalacyjnym także zmiany w układzie oddechowym.
W badaniach krótkoterminowych (po 4 ÷ 14 dniach podawania dożołądkowego) pierwsze objawy toksyczności (zwiększenie względnej masy wątroby, wzrost aktywności PROD w wątrobie) stwierdzono po 4 dniach podawania dawki 10 mg/kg/dzień eteru oktabromodifenylowego. Po większych dawkach (30 ÷ 100 mg/kg/dzień) skutki te się nasilały, a ponadto dochodziło do zaburzeń funkcjonowania tarczycy (obniżenie poziomów T_3 i T_4 w surowicy). Po 14-dniowym podawaniu dawki 80 mg/kg/dzień związku zaobserwowano znaczne przyspieszenie metabolizmu wątrobowego.
Po wielokrotnym (28- i 90-dniowym) dożołądkowym narażeniu szczurów na dawki wynoszące około 7 ÷ 8 mg/kg/dzień eteru oktabromodifenylowego obserwowano pierwsze obawy toksyczne, jakimi było zwiększenie względnej masy wątroby i zmiany histopatologiczne w wątrobie. Pierwsze niekorzystne objawy działania związku zanotowano po dawkach około 70 ÷ 80 mg/kg/dzień, gdy po 28 dniach stwierdzono umiarkowaną hiperplazję tarczycy, a po 90 dniach – zwiększenie masy tarczycy i zaburzenia jej funkcji (obniżenie poziomu T_4 w surowicy). Po większych dawkach eteru oktabromodifenylowego (około 700 ÷ 1000 mg/kg/dzień) skutki te się nasilały.
Po podprzewlekłym (90-dniowym) inhalacyjnym narażeniu szczurów na eter oktabromodifenylowy o stężeniu 1,1 mg/m^3 nie zanotowano toksyczności układowej, obserwowano jedynie nieznaczne powiększenie komórek kubkowych w błonie śluzowej nosa (toksyczność miejscowa). Po narażeniu na związek o stężeniu 16 mg/m^3 stwierdzono ponadto: zmiany zapalne w płucach, rozrost hepatocytów i zaburzenia funkcjonowania tarczycy (zwiększenie poziomu TSH i zmniejszenie stężenia T_4 w surowicy). Po narażeniu na związek o stężenie 202 mg/m^3 objawy te się nasiliły, a dodatkowo zaobserwowano zaburzenia rozrodczości (brak ciałka żółtego u 30% samic i brak prawidłowych komórek w kanalikach nasiennych samców lub obecność w kanalikach nasiennych komórek nieprawidłowych).
Eter oktabromodifenylowy nie wykazywał działania mutagennego i genotoksycznego. U zwierząt laboratoryjnych wpływał niekorzystnie na rozwój płodów, powodując m.in.: zwiększenie liczby przypadków resorpcji późnych, zmniejszenie masy urodzeniowej płodów, zmiany kostnienia oraz zaburzenia rozwojowe kości kończyn, żeber i mostka.
Eter oktabromodifenylowy nie jest klasyfikowany jako kancerogen dla ludzi, a w Environmental Protection Agency (EPA) zaliczono go do klasy D.
Mechanizm toksycznego działania polibromowanych difenyloeterów (PBDEs), w tym również eteru oktabromodifenylowego, jest związany z indukcją enzymów mikrosomalnych w wątrobie, co może prowadzić do zmian w metabolizmie ksenobiotyków. Indukcja enzymów mikrosomalnych, głównie CYP 1A1 i CYP 1A2 (EROD) oraz CYP 2B (PROD), wskazuje na wiązania z receptorem Ah i CAR. Zmiany metabolizmu mogą mieć wpływ na homeostazę hormonów tarczycy, powodując tym samym zaburzenia rozwoju ośrodkowego układu nerwowego, głównie u młodych osobników.
Dotychczas nie ustalano na świecie wartości normatywów dla eteru oktabromodifenylowego w środowisku pracy. Istnieje jedynie propozycja SCOEL (2010), by wartość OEL wynosiła 0,2 mg/m^3. Podstawą do proponowanej wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) są dane w piśmiennictwie dotyczące toksyczności po 90-dniowym narażeniu inhalacyjnym szczurów. Za podstawę do wyliczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) proponujemy przyjąć wartość NOAEL dla toksyczności układowej równą 1,1 mg/m^3. Po określeniu współczynników niepewności proponujemy przyjąć stężenie 0,1 mg/m^3 za wartość NDS eteru oktabromodifenylowego. Nie ma podstaw do wyznaczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) eteru oktabromodifenylowego. Proponujemy także wprowadzenie oznakowania eteru oktabromodifenylowego literami „Ft" oznaczającymi substancje fetotoksyczne.

Summary

Octabromodiphenyl ether (octaBDE) is a white solid obtained by bromination of diphenyl ether. The most common form in which octabromodiphenyl ethers occurred were the technical (commercial) mixtures. These consisted of compounds of varying degrees of bromination.

Octabromodiphenyl ether was used as a flame retardant, often in combination with antimony trioxide. OctaBDE was used in the production of synthetic polymers such as ABS, HIPS and PBT, which were used in the automotive, electrical and electronic equipment industries.

Octabromodiphenyl ether, due to its physicochemical properties (such as a weak water solubility, thermal and chemical stability) and the ability to accumulate is a POP (persistent organic pollutant). The ban on the production and use of octaBDE was introduced in 2004.

Octabromodiphenyl ether has been found in the environment as a result of using and recycling equipment containing this compound. Concentrations of 6600 pg/m^3 in the air were detected in a hall where hardware was dismantled (concentrations of the sum of polybrominated diphenyl ethers were 170 000 pg/m^3).

So far, there have been no cases of people being poisoned.

Octabromodiphenyl ether in experiments on animals showed low acute toxicity. The mean lethal dose (LD_{50}) for rats after oral administration was 5000 mg/kg body weight. This compound did not irritate the skin or eyes, and did not cause sensitization.

The toxic effects observed after short-term experiments and repeated administration of octaBDE to animals were similar. The most important role in the toxic effects of octabromodiphenyl ether are functional changes in the liver and thyroid, and after inhalation exposure - changes in the respiratory tract.

In short-term exposure (4-14 days of intragastric administration), the first symptoms of the toxicity (increase in relative liver weight, induction of PROD activity in the liver) were observed after 4-day exposure to octaBDE at 10 mg/kg/day. After higher doses (30 to 100 mg/kg/day) these effects are intensified. In addition, there were signs of the disturbance of thyroid function (decrease in the levels of T_3 and T_4 in the serum). A significant acceleration of hepatic metabolism was noted after 14-day administration of octaBDE at 80 mg/kg/day.

After repeated (28- and 90-day) intragastric exposure of rats to doses of 7–8 mg/kg/day the first symptoms of toxicity (increase in relative liver weight and histopathological changes in the liver) were observed. The 28 doses of 70-80 mg/kg/day caused a moderate hyperplasia of the thyroid, and after 90 days an increase in thyroid weight and its impaired function (reduction T_4 levels in the serum). After higher doses of octabromodiphenyl ether (about 700 – 1000 mg/kg/day) the effects were intensified.

After subchronic (90 days) inhalation exposure of rats to octaBDE at the concentration of 1.1 mg/m^3, no systemic toxicity was observed, only a slight increase in goblet cells in nasal mucosa (topical toxicity). Due to exposure to the compound at the concentration of 16 mg/m^3, inflammation in the lungs, hyperplasia of hepatocytes and thyroid dysfunction (increase in TSH levels and decrease in T_4 levels in the serum) were found. These symptoms were intensified after exposure to the compound at the concentration of 202 mg/m^3; additionally, reproduction disorders were observed (absence of the corpus luteum in 30% of females and no normal cells in the seminiferous tubules or the presence of abnormal cells in the seminiferous tubules in the male).

Octabromodiphenyl ether was not mutagenic and genotoxic. In laboratory animals, adverse effects on fetal development were observed; causing, among other things, higher incidence of late resorptions, decreased fetal birth weight, changes in ossification and developmental disorders of limb bones, ribs and sternum.

Octabromodiphenyl ether is not classified as a carcinogen for humans, and the Environmental Protection Agency (EPA) classified it in Class D.

The mechanism of toxicity of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), including octabromodiphenyl ether, is associated with induction of hepatic microsomal enzymes, which may lead to changes in the metabolism of xenobiotics. Induction of microsomal enzymes, especially CYP 1A1 and CYP 1A2 (EROD) and CYP 2B (PROD), points to the Ah receptor binding and CAR. Changes in metabolism can affect thyroid hormone homeostasis, causing abnormal development of the central nervous system, mainly in young persons.

There is only a SCOEL proposal (2010) that the value was 0.2 mg/m^3 OEL. The basis for the proposed value of the maximum admissible concentration (MAC) are literature data on the toxicity of 90-day inhalation exposure of rats. To calculate the MAC, we propose the NOAEL for systemic toxicity equal to 1.1 mg/m^3. After determining the coefficients of uncertainty, adaption of the concentration of 0.1 mg/m^3 for the MAC TWA value for octabromodiphenyl ether has been proposed. No MAC-STEL (NDSCh) values have been established. A "Ft" (fetotoxic substances) notation was recommended.

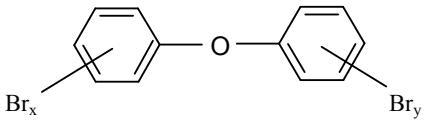
CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka eteru oktabromodifenylowego (EU RAR 2003; DGUV IFA 2008; ESIS; IPCS 1994; IUCLID 2000; *Masten* 2001; NIOSH 2004; UNEP 2007):

– wzór sumaryczny $C_{12}H_2Br_8O$

– wzór strukturalny



x + y = 8

– nazwy zwyczajowe: pochodne oktabromowe eteru difenylowego; eter oktabromodifenylowy (produkt techniczny); oktabromodifenylowy eter

– nazwy CAS: diphenyl ether, octabromo derivative; 1,1'-oxybisoctabromobenzene

– nazwy IUPAC: eter difenylowy pochodna oktabromowa, eter oktabromodifenylowy (octabromobisphenyl ether)

– numer CAS 32536-52-0 (eter oktabromodifenylowy – produkt techniczny)

– numr RTECS DD 6626666

– numer EINECS (WE) 251-087-9

– numer indeksowy 602-094-00-4

– synonimy: 1,1'-oksybis-oktabromobenzen, tlenek oktabromodifenylowy, tlenek oktabromobisfenylowy, oktabromofenoksybenzen

– nazwy preparatów handlowych: Bromkal 79-8DE, DE-79^{TM}, FR 143, FR 1208, Adine 404, Saytex 111, Tardex 80, CD 79, EB-8.

Spośród dwunastu możliwych izomerów eteru oktabromodifenylowego (klasyfikowanych według IUPAC jako BDE-194 do BDE-205), komercyjne preparaty zawierały zwykle trzy z nich:

– BDE-196 2,2',3,3',4,4',5',6-OktaBDE (CAS: 446255-38-5)

– BDE-197 2,2',3,3',4,4',6,6'-OktaBDE (CAS: 117964-21-3)

– BDE-203 2,2',3,4,4',5,5',6-OktaBDE (CAS: 337513-72-1).

Zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12. 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (tzw. rozporządzenie CLP) eter oktabromodifenylowy ma zharmonizowaną na poziomie unijnym klasyfikację i oznakowanie zgodnie z tabelą 3.1. załącznika VI do wymienionego wcześniej rozporządzenia, które przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie eteru oktabromodifenylowego zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/208

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
				klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
602--094--00-4	diphenylether, octabromo derivate	251--087-9	32536-52-0	Repr. 1B	H360Df	GHS08 Dgr	H360Df		

Objaśnienia:
– Repr. 1B – działanie szkodliwe na rozrodczość
– H360Df – może działać szkodliwie na dziecko w łonie matek. Podejrzewa się, że działa szkodliwie na płodność.

GHS08

Rys. 1. Kod hasła ostrzegawczego: „Niebezpieczeństwo”. Działanie szkodliwe na rozrodczość, kategoria zagrożeń 1.B. Piktogramy określone w załączniku do rozporządzenia WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

Ponieważ do dnia 1.06.2015 r. istnieje prawny obowiązek jednoczesnego podawania klasyfikacji substancji wg dotychczasowych zasad i kryteriów, poniżej podano klasyfikację eteru oktabromodifenylowego zamieszczoną w tabeli 3.2. załącznika VI do rozporządzenia CLP:

– Repr. Cat. 2. substancje, które rozpatruje się jako działające szkodliwie na funkcje rozrodcze u człowieka
– substancja toksyczna (T): może działać na dziecko w łonie matki (R61)
– Repr. Cat. 3. substancje, które wzbudzają uwagę ze względu na możliwość szkodliwego działania na funkcje rozrodcze u człowieka.
– substancja szkodliwa (Xn): możliwe ryzyko upośledzenia płodności (R61).

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne eteru oktabromodifenylowego (EU RAR 2003; DGUV IFA 2008; ESIS; IPCS 1994; IUCLID 2000; *Masten* 2001; NIOSH 2004; UNEP 2007):

– wygląd	biała lub prawie biała, niepalna substancja o charakterystycznym zapachu
– masa cząsteczkowa	801,38
– temperatura wrzenia	brak dokładnych danych, najczęściej podawane to: 167 ÷ 257 ^{o}C (Ethyl Corporation), 130 ÷ 155 ^{o}C (Dead Sea Bromine Corporation), 70 ÷ 150 ^{o}C (Ambemarle); w temperaturze powyżej 330 ^{o}C około 2% substancji ulega rozkładowi, a w temperaturze 395 ^{o}C – około 40%
– temperatura topnienia	85 ÷ 89 ^{o}C
– gęstość względna (masa właściwa) d_4^{20}	2,63 ÷ 2,9 g/cm^3

– gęstość par	brak danych
– prężność par	$6{,}59 \cdot 10^{-6}$ Pa
– temperatura zapłonu	niepalny
– temperatura samozapłonu	brak danych
– granice wybuchowości	brak danych
– współczynnik podziału oktanol/woda	Log K_{ow} 5,5; 6,29; 8,35 ÷ 8,9
– rozpuszczalność w wodzie	< 0,5 μg/l
– rozpuszcza się w:	metanolu (2 ÷ 7 g/l), benzenie (200 g/l), toluenie (190 ÷ 353 g/l), styrenie (250 g/l), acetonie (20 ÷ 122 g/l), chlorku metylenu (110 g/l)
– współczynniki przeliczeniowe (w temp. 20 °C, ciśn. 101,3 kPa)	1 ppm = 33,3 mg/m^3 (SCOEL 2010); 0,030 ppm = 1 mg/m^3.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Eter oktabromodifenylowy (OktaBDE) otrzymuje się przez bromowanie eteru difenylowego w reakcji Friedla-Craftsa. Syntezę prowadzi się w obecności Al_2Cl_6/Al_2Br_6 we wzrastającej temperaturze 85 ÷ 135 °C, w nadmiarze bromu (EU RAR 2003; IPCS 1994; *Masten* 2001).

Eter oktabromodifenylowy należy do bromowych związków aromatycznych stosowanych jako substancje zmniejszające palność (antypireny, *fire retardants, flame retardants*). Spośród 350 związków o właściwościach przeciwpalnych, opisanych w literaturze światowej, w użyciu komercyjnym jest ponad 200. W 1998 r. bromowe związki aromatyczne stanowiły 39% używanych antypirenów. Wśród bromopochodnych dużą grupę stanowiły trzy etery: penta-, okta- i dekabromodifenylowy. Roczna światowa produkcja eterów polibromodifenylowych (PBDEs) wzrosła z 40 000 t w 1992 r. do 67 125 t w 1999 r. W latach 90. XX wieku eter oktabromodifenylowy stanowił 15% wszystkich eterów polibromodifenylowych (PBDEs), czyli 6000 t rocznie, zaś przed 2004 r. stosowanie związku ograniczono do poniżej 500 t (IPCS 1994; EU RAR 2003). Oszacowano, że całkowite zużycie eteru oktabromodifenylowego, który stosowano od lat 70. XX wieku do 2004 r. wynosiło około 180 000 t (przy założeniu stosowania go w ilości około 6000 t rocznie), (UNEP 2007).

Eter oktabromodifenylowy należy do grupy antypirenów addytywnych, które nie wiążą się trwale z materiałem polimeru. Istnieje więc zagrożenie przedostawania się tego związku do środowiska naturalnego i środowiska pracy (EU… 2003).

Najczęstszą postacią, w jakiej występował eter oktabromodifenylowy, były mieszanki techniczne (handlowe). Składały się one ze związków o różnym stopniu ubromowania. W skład komercyjnych związków nazywanych „eterem oktabromodifenylowym" lub „eterami oktabromodifenylowymi" wchodziły najczęściej: eter pentabromodifenylowy (poniżej 0,5%), eter heksabromodifenylowy (5,5 ÷ 12%), eter heptabromodifenylowy (42,3÷ 62%), eter oktabromodifenylowy (25,3 ÷ 36,1%), eter nonabromodifenylowy (6,7 ÷ 14%) oraz eter dekabromodifenylowy (do 3%). Mieszanki handlowe w zależności od wytwórcy i numeru serii produkcyjnej różniły się między sobą procentową zawartością powyższych eterów (i ich różnych izomerów), (IPCS 1994; EU… 2003; *Masten* 2001).

Eter oktabromodifenylowy był produkowany w: Izraelu, Japonii, Stanach Zjednoczonych, Kanadzie i państwach Unii Europejskiej: Francji, Norwegii, Wielkiej Brytanii i Holandii (EU… 2003). Ze względu na swoje właściwości fizykochemiczne (m.in. słabą rozpuszczalność w wodzie, stabilność termiczną i chemiczną) oraz zdolność do kumulacji, eter oktabromodifenylowy zaliczono do tzw. trwałych zanieczyszczeń organicznych (*persistent organic pollutants*, POPs). Z uwagi na możliwość kontaminacji środowiska, produkcja i stosowanie eteru oktabromodifenylowego zostały zabronione w 2004 r. (directive 2003/11/EC).

Eter oktabromodifenylowy najczęściej był stosowany w połączeniu z tritlenkiem antymonu. W Europie około 95% produkcji wykorzystywano do wytwarzania polimeru ABS (akrylonitryl-butadien-styren), w którego skład wchodził eter oktabromodifenylowy w ilości 12 ÷ 18%. Pozostałe 5% produkowanego eteru oktabromodifenylowego wykorzystywano do produkcji HIPS (*high impact polystyrene*), PBT (*polybutylene terephthalate*) i polimerów poliamidowych, w których ten antypiren mógł stanowić 12 ÷ 15% ostatecznej masy tworzywa. Niewielkie ilości eteru oktabromodifenylowego

wykorzystywano także do produkcji: nylonu, polietylenu o niskiej gęstości, poliwęglanu, żywic fenolowo-formaldehydowych i nienasyconych poliestrów. Wszystkie te substancje były wykorzystywane do produkcji tworzyw sztucznych stosowanych w przemyśle: samochodowym, elektrycznym i elektronicznym (EU… 2003; IPCS 1994; UNEP 2007).

Największe ilości eteru oktabromodifenylowego produkowano i stosowano w latach 70. ÷ 90. XX wieku. Związek ten stanowił wówczas około 15% produkcji wszystkich eterów polibromodifenylowych, których zużycie wzrosło od 1970 r. do 2000 r. ponad 40 razy (BSEF 2000; *Choi* i in. 2002).

Eter oktabromodifenylowy może dostawać się do środowiska w wyniku: użytkowania, składowania odpadów oraz recyklingu urządzeń zawierających ten związek. Eter oktabromodifenylowy jest związkiem o niskiej wartości ciśnienia par ($6{,}59 \cdot 10^{-6}$ Pa w temperaturze 21 ^{o}C), a obliczona wartość stężenia par nasyconych (SVC) wynosi 30 $\mu g/m^3$. Narażenie na pary nie będzie więc przekraczało stężenia 30 $\mu g/m^3$ w temperaturze pokojowej, dlatego narażenie na pyły przez drogi oddechowe i skórę jest dominującą drogą narażenia w warunkach pracy.

Etery polibromodifenylowe (PBDEs) mogą być uwolnione z urządzeń elektrycznych i elektronicznych, co jest przyczyną ich obecności w kurzu pomieszczeń mieszkalnych (*Frederiksen* i in. 2009; *Lorber* 2008). Podstawowym źródłem narażenia na etery polibromodifenylowe w warunkach przemysłowych jest praca w spalarniach odpadów komunalnych oraz przy utylizacji sprzętu elektrycznego i elektronicznego (dokładniejsze dane na ten temat przedstawiono w rozdziale: „Badania epidemiologiczne"). W populacji generalnej głównym źródłem narażenia na etery polibromodifenylowe (w tym również na eter oktabromodifenylowy) jest pokarm, z którym może dostać się do organizmu około 0,9 ÷ 1,3 ng PBDEs/kg m.c./dzień. Na etery polibromodifenylowe są narażone szczególnie niemowlęta karmione w sposób naturalny, które z mlekiem matki mogą przyjmować nawet dawkę 15 ng/kg m.c./dzień (*Zuurbier* i in. 2006). Prawdopodobnie z dietą dzieci w Europie dostaje się do organizmu 2 ÷ 3 ng PBDEs/kg masy ciała/dzień, a narażenie w USA może być 10 ÷ 100 razy większe (*Lorber* 2008; *Schecter* i in. 2010; *Zuurbier* i in. 2006). Spożycie eterów polibromodifenylowych z pokarmem maleje z wiekiem, co jest związane ze zmniejszeniem ilości mleka i jego przetworów w diecie dorosłych (*Lorber* 2008; *Schecter* i in. 2006; 2010).

W Polsce zawodowe narażenie ludzi na eter oktabromodifenylowy nie jest znane. Według raportu opublikowanego przez Instytut Badań nad Gospodarką Rynkową (2010) w Polsce w 2008 r. działały firmy zajmujące się recyklingiem (82 podmioty gospodarcze) i przetwarzaniem (123 podmioty gospodarcze) sprzętu elektrycznego i elektronicznego. Nie jest więc wykluczone, że robotnicy pracujący w tych firmach mogą być narażeni na etery polibromodifenylowe, w tym również eter oktabromodifenylowy.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

Dotychczas nie odnotowano żadnych przypadków zatrucia ostrego eterami oktabromodifenylowymi (OktaBDE) u ludzi.

Obserwacje kliniczne. Zatrucia przewlekłe

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji o przewlekłych zatruciach ludzi, spowodowanych zawodowym narażeniem na etery oktabromodifenylowe (OktaBDE).

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono wyników badań epidemiologicznych dotyczących eterów oktabromodifenylowych (OktaBDE). Stężenia eterów oktabromodifenylowych nie były określane w analizach wykonywanych w środowisku życia populacji generalnej. Dostępne w piśmiennictwie informacje odnoszą się zwykle do sumy eterów polibromodifenylowych, bez konkretnego określenia, jakimi związkami one były i z jakich stosowanych komercyjnie mieszanin eterów pochodziły.

Dane dotyczące stężeń eterów polibromodifenylowych w powietrzu (tab. 2.) przedstawiają poziomy

tych związków w środowisku osób nienarażonych i narażonych w warunkach przemysłowych. Wyniki przeprowadzonych analiz wskazują, że środowiskowe narażenie na etery polibromodifenylowe w powietrzu (na otwartej przestrzeni) – niezależnie od rozwoju przemysłowego i rejonu świata – są małe i wynoszą od 1 do 150 pg/m^3 (*de Wit* 2002; *de Wit* i in. 2010; *Frederiksen* i in. 2009; *Lorber* 2008). Znacznie większe stężenia eterów oktabromodifenylowych, na które była narażona ogólna populacja, wynika z faktu, że związki te mogą być uwalniane w czasie pracy urządzeń elektrycznych i elektronicznych, co jest przyczyną ich obecności w powietrzu i kurzu pomieszczeń zamkniętych, gdzie stężenia eterów oktabromodifenylowych mogą dochodzić do 3600 pg/m^3, a w samochodach nawet do ponad 8100 pg/m^3 (*Frederiksen* i in. 2009).

Tabela 2.

Stężenia eterów oktabromodifenylowych (OktaBDE) w powietrzu

Państwo	Stężenia, pg/m^3				Piśmiennictwo
	suma PBDEs	OktaBDE	BDE-196	BDE-197	
Poziomy środowiskowe – powietrze					
Grenlandia (2005)	1,14±0,81				*de Wit* i in. 2010
Arktyka/Kanada	7,7				*de Wit* i in. 2010
Arktyka	0,3 ÷ 68 (śr. 17,3)				*de Wit* i in. 2010
Szwecja	1 ÷ 8				*de Wit* 2002
Wielka Brytania	6 ÷ 69				*de Wit* 2002
USA	2 ÷ 5,3				*de Wit* i in. 2010
Azja Wschodnia	58,3				*de Wit* i in. 2010
Norwegia (2000-2002)	0,8 ÷ 1,6				*Frederiksen* i in. 2009
Wielka Brytania (2000-2002)	1,1 ÷ 2,5				*Frederiksen* i in. 2009
Kanada (2002-2003)	< 0,1 ÷ 4,4				*Frederiksen* i in. 2009
USA	154,3				*Lorber* 2008
Poziomy środowiskowe – pomieszczenia					
Szwecja (mieszkania)	31 ÷ 411				*Frederiksen* i in. 2009
Wielka Brytania (mieszkania, 2003-2005)	4 ÷ 245				*Frederiksen* i in. 2009
Kanada (mieszkania, 2002-2003)	2 ÷ 3600				*Frederiksen* i in. 2009
USA (mieszkania, 2006)	224 ÷ 3538				*Frederiksen* i in. 2009
USA (mieszkania)	432				*Lorber* 2008
Europa (mieszkania)	4 ÷ 411				*Frederiksen* i in. 2009
Wielka Brytania (samochód, 2003-2005)	11 ÷ 8184				*Frederiksen* i in. 2009
Narażenie zawodowe					
Wielka Brytania (biuro, 2003-2005)	10 ÷ 1416				*Frederiksen* i in. 2009
Szwecja (demontaż elektroniki)	6900 ÷ 170000		200 ÷ 6600	200 ÷ 1600	*Pettersson-Julander* i in. 2004
Szwecja (inni pracownicy)	9200 ÷ 43000		220 ÷ 740	470 ÷ 1900	
Szwecja (nienarażeni bezpośrednio)	4400 ÷ 4800		70	200	

W powietrzu środowiska pracy stężenia eterów polibromodifenylowych mogą wynosić 1400 ÷ 4800 pg/m^3 (praca biurowa), a przy demontażu i utylizacji urządzeń elektronicznych – nawet 170 000 pg/m^3. Stężenia eterów oktabromodifenylowych (BDE-196 i BDE-197) mogą stanowić około 1 ÷ 4,4% poziomu wszystkich eterów polibromodifenylowych (*Pettersson-Julander* i in. 2004), (tab. 2.).

W surowicy robotników narażanych na etery polibromodifenylowe stwierdzono nawet 40-krotnie

większe stężenia tych związków (tab. 3.) niż w populacji ogólnej, nienarażonej zawodowo (*Bi* i in. 2007; *Frederiksen* i in. 2009; *Wang* i in. 2010b). Przy demontażu urządzeń elektronicznych obserwowano w surowicy robotników nawet 8500 ng PBDEs/g tłuszczu, w tym stężenie eteru oktabromodifenylowego (BDE-196, BDE-197 i BDE-203) wynosiło około 157 ng/g tłuszczu (*Bi* i in. 2007; *Wang* i in. 2010b).

Tabela 3.

Poziomy sumy eterów polibromodifenylowych (PBDEs) i eterów oktabromodifenylowych (OktaBDE, BDE-196, BDE-197, BDE-203) w surowicy krwi populacji generalnej i osób narażonych zawodowo

Państwo	Lata	Stężenia w surowicy, ng/g tłuszczu						Piśmiennictwo
		suma PBDes	OktaBDE	BDE-196	BDE-197	BDE-203	Uwagi	
Osoby nienarażone zawodowo (populacja generalna)								
Norwegia	1988-1991	1,5 ÷ 5,1						*Frederiksen* i in. 2009
Norwegia	2000-2001	4 ÷ 41,6 (śr. 22,8)						*Frederiksen* i in. 2009
Norwegia	2002-2003	5,8 ÷13,8 (śr. 9,8)						*Frederiksen* i in. 2009
USA	1985-1989	4,6 ÷ 74						*Frederiksen* i in. 2009
USA	1999-2001	5,3 ÷ 320						
USA	2000-2002	47 ÷ 160						
Korea	2001-2002	9,86 ÷ 27,9						
Hiszpania	2003-2004	4,2 ÷ 82 (śr. 15)						*Wang* i in. 2010b
Hiszpania (matki)	2003-2004	3,9 ÷ 63 (śr. 10)						*Wang* i in. 2010b
Hiszpania (dzieci)	2003-2004	3,8 ÷ 74 (śr. 11)						*Wang* i in. 2010b
USA (matki)	2001	15 ÷ 580						*Frederiksen* i in. 2009
USA (dzieci)	2001	14 ÷ 460						
Chiny (matki)		1,6 ÷ 17						
Chiny (dzieci)		1,5 ÷ 12						
Osoby narażone zawodowo								
Szwecja	1997	3,3					pracownicy szpitala	*Frederiksen* i in. 2009
Szwecja	1997	4,1					obsługa komputera	
Szwecja	1997	26					demontaż elektroniki	
Szwecja	1999	7,02					technicy komputerowi	
Szwecja	2000-02	47,8					produkcja gumy	
Szwecja	2000-02	31,8				3,2	produkcja kabli elektrycznych	*Wang* i in. 2010b
Korea	2001-2002	6 ÷ 47,2					palacz kotłowy	*Frederiksen* i in. 2009
Chiny	2005	140 ÷ 8500 (śr. 600)	do 20	do 5	157 10 ÷ 130	do 8	demontaż elektroniki	*Wang* i in. 2010b; *Bi* i in 2007
Chiny	2005	16 ÷ 490 (śr. 170)			74		rybołówstwo	*Wang* i in. 2010b

Na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat zaszły znaczne zmiany w wielkościach stężeń eterów polibromodifenylowych w mleku kobiet karmiących (tab. 4.). Według szwedzkich badań w latach 1972-1997 w mleku kobiet stężenia tych związków podwajały się co 5 lat (od 0,07 ng/g tłuszczu w 1972 r. do 4,02 ng/g tłuszczu w 1997 r.). W obserwowanych 25 latach stężenia eterów polibromodifenylowych w mleku kobiet wzrosły 57 razy (*Vos* i in. 2003; *Costa, Giordano* 2007).

Tabela 4.

Poziomy sumy eterów polibromodifenylowych (PBDEs) i eterów oktabromodifenylowych (BDE-196, BDE-197, BDE-203) w mleku kobiet karmiących w populacji generalnej i narażonych zawodowo

Państwo	Lata	Stężenia w mleku matek, ng/g tłuszczu					Piśmiennictwo
		suma PBDEs	BDE-196	BDE-197	BDE-203	Uwagi	
Osoby nienarażone zawodowo							
Szwecja	1972	0,07					*Vos* i in. 2003
Szwecja	1997	4,02					
Szwecja	2000	2,8					
Szwecja	1996-1999	0,91 ÷ 28,2 (śr. 3,15)					*Costa, Giordano* 2007; *Costa* i in. 2008
Szwecja	2000-2001	1,2 ÷ 8,07 (śr. 2,9)					
Finlandia	1994-1998	0,88 ÷ 5,89 (śr. 2,25)					*Costa, Giordano* 2007; *Costa* i in. 2008
Włochy	1998-2001	1,6 ÷ 4,1					
Japonia	1999-2004	0,1 ÷ 294					*Costa* i in. 2008
Japonia		2,8					*Talsness* 2008
Niemcy	2001-2003	0,8 ÷ 24,6					*Costa* i in. 2008
Kanada	2001-2005	0,9 ÷ 956					
Kanada/USA	2003	6,34 ÷ 321 (śr. 50,4)					*Frederiksen* i in. 2009; *Costa, Giordano* 2007
USA		93,7					*Lorber* 2008
USA	2004-2005	6,2 ÷ 418 (śr. 30,1)					*Costa, Giordano* 2007; *Talsness* 2008;
USA (Teksas)	2004-2005	8,9 ÷ 246 (śr. 43)					
USA (Nowy Jork)		9630					*Costa, Giordano* 2007
USA	2004	0,06 ÷ 1914 (śr. 19,8)					*Frederiksen* i in. 2009
Hiszpania	2002	1 ÷ 606					*Frederiksen* i in. 2009
Hiszpania	2005-2006	1,2 ÷ 111 (śr. 6,2)					
Polska	2004	0,8 ÷ 8,4 (śr. 2)					*Costa* i in. 2008
Czechy	2003	0,3 ÷ 1,4					
Francja	2005	1,4 ÷ 11,6					
Indonezja	2001-2003	0,5 ÷ 13					*Costa* i in. 2008
Australia	2002-2003	6,4 ÷ 18,7					
Tajwan		3,42	0,037	0,249	0,076		*Chao* i in. 2010
Chiny	2007-2008	3,59±1,07					
Chiny		1,5 ÷ 17					*Costa* i in. 2008
Chiny		1 ÷ 3,56 (śr. 2,06)					*Wang* i in. 2010b
Osoby narażone zawodowo							
Chiny		8,89 ÷ 457 (śr. 117)				demontaż elektroniki	*Wang* i in. 2010b

Stężenia eterów polibromodifenylowych w mleku kobiet pochodzących z Europy, nienarażanych zawodowo, były mniejsze (wynosiły średnio 2,25 ÷ 6,2 ng/g tłuszczu) niż żyjących w USA, gdzie stężenia dochodziły do 20 ÷ 94 ng/g tłuszczu (tab. 4.). U matek karmiących w Chinach i pracujących przy demontażu urządzeń elektronicznych stężenia eterów polibromodifenylowych w mleku wynosiły średnio 117 ng/g tłuszczu, podczas gdy u kobiet nienarażonych zawodowo – 2,06 ng/g tłuszczu (*Wang* i in. 2010b).

Duże stężenia eterów polibromodifenylowych w mleku kobiet karmiących (szczególnie narażonych zawodowo) wpływają na znaczne ilości tych związków spożywane przez noworodki. U niemowląt dodatkowym źródłem narażenia jest kurz pomieszczeń mieszkalnych, w którym związki te mogą osiągać średnie stężenia 350 ÷ 680 ng/g suchej masy (Hiszpania, Szwecja), a nawet 4250 ng/g (USA). Według tych samych badań eter oktabromodifenylowy (BDE-196, BDE-197 i BDE-203) może występować o stężeniach 45 ÷ 86 ng/g suchej masy kurzu (*Frederiksen* i in. 2009). Stężenia eterów polibromodifenylowych w kurzu pomieszczeń, w których prowadzono demontaż urządzeń elektrycznych, wynosiły 227 ÷ 160 000 ng/g suchej masy (średnio 7315 ng/g), a eterów oktabromodifenylowych dochodziły do 11,2 ÷ 1891 ng/g suchej masy (średnio 190 ng/g), (*Wang* i in. 2010a).

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych w USA wykazano, że przyjęcie eterów polibromodifenylowych z dietą u dorosłych może wynosić 7,7 ng/kg m.c./dzień, a u dzieci w wieku od roku do 5 lat – 49,3 ng/kg m.c./dzień. U małych dzieci ilość ta może być zwiększona przez przyjęcie z kurzem nawet 50 ÷ 100 ng/kg/dzień (*Lorber* 2008).

Analiza danych epidemiologicznych wskazuje, że narażenie populacji generalnej (nienarażanej zawodowo) na etery polibromodifenylowe jest związane głównie z dietą i kurzem pomieszczeń mieszkalnych. U osób pracujących przy demontażu i utylizacji urządzeń elektrycznych i elektronicznych dochodzi dodatkowo wchłanianie eterów drogą inhalacyjną.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Eter oktabromodifenylowy (OktaBDE) w doświadczeniach na zwierzętach wykazywał małą toksyczność. Średnie dawki śmiertelne (DL_{50}) eteru oktabromodifenylowego dla szczurów po podaniu dożołądkowym wahały się w granicach od ponad 5000 do 28 000 mg/kg masy ciała (Great… 1987; Ethyl … 1984a; Chem… 1982), (tab. 5.). Jedynymi objawami toksycznego działania, jakie opisano po podaniu dawki 5000 mg/kg eteru oktabromodifenylowego, było zmniejszenie aktywności ruchowej, utrzymujące się przez godzinę po podaniu związku (Ethyl… 1983a).

Tabela 5.
Mediana dawek (DL_{50}) i stężeń (CL_{50}) śmiertelnych eteru oktabromodifenylowego (OktaBDE) dla zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartość DL_{50}, mg/kg	Wartość CL_{50},mg/m^3	Piśmiennictwo
Szczur	dożołądkowa dożołądkowa	> 5000 > 5000		IPCS 1994; Great … 1987 Ethyl… 1983a
Szczur, ♂ Charles River CD	dożołądkowa	> 5000		Great … 1987; RTECS 2003
Szczur	dożołądkowa (Saytex 111)	> 10 000		Ethyl … 1984a
Szczur	dożołądkowa	> 28 000		Chem. … 1982
Szczur ♂, ♀ Charles River	inhalacyjna (1 h)		> 52,8 mg/l (> 52 800 mg/m^3)	Ethyl… 1984b; RTECS 2003
Królik ♂, ♀	naskórna	> 2000		Great… 1975a ; RTECS 2003

Inhalacyjne, godzinne narażenie szczurów spowodowało padnięcie połowy z nich (CL_{50}) po narażeniu na eter oktabromodifenylowy o stężeniu powyżej 52,8 mg/l (52 800 mg/m^3). Po godzinnym narażeniu na związek o stężeniu 2 lub 60 mg/l (2000 lub 60 000 mg/m^3) zanotowano: zmniejszenie aktywności ruchowej, rumień i występowanie zeza (po 2 mg/l) oraz przyspieszony oddech (po 60 mg/l), (Great…1975b). Po godzinnym narażeniu szczurów na Saytex 111 o stężeniu 17,3 mg/l (17 300 mg/m^3) stwierdzono występowanie strupów wokół oczu (u jednej samicy) i nosa (u jednego samca) dzień po narażeniu. W badaniach sekcyjnych zanotowano: obrzęk błony śluzowej nosa, zatok przynosowych, oskrzeli i płuc (Ethyl… 1984b).

W badaniach wykonanych na albinotycznych królikach (New Zealand), którym podano na skórę dawkę 500 mg eteru oktabromodifenylowego, tylko u jednego zwierzęcia (na sześcioro zwierząt) zaobserwowano niewielki obrzęk (1. stopnia), (Great… 1975c). W innym badaniu oceniającym działanie drażniące preparatu Saytex 111 (500 mg) na skórę królików zanotowano podobny wynik (Ethyl… 1983b). Po podaniu eteru oktabromodifenylowego do worka spojówkowego oka królika (100 mg) nie stwierdzono zmian rogówki i tęczówki (Ethyl... 1983c; Great…1975d). Nieznaczne zaczerwienienie spojówek (1. stopnia) obserwowano tylko po godzinie od podania związku (Ethyl... 1983c). W doświadczeniu wykonanym przez Great Lakes (1975d) po 24 h od podania stwierdzono obecność niewielkiej ilości wydzieliny z oka u dwóch królików (na sześcioro zwierząt) i nieznaczne zaczerwienienie spojówek (1. stopień) u jednego królika. Producenci komercyjnych preparatów eteru oktabromodifenylowego jednoznacznie stwierdzili, że produkowany przez nich związek nie działał drażniąco na błonę śluzową oczu i nosa.

Ocena działania uczulającego wykonana na świnkach morskich zgodnie z zaleceniami OECD (wytyczne 406) nie wykazała, by eter oktabromodifenylowy wykazywał skutki uczulające (Chemical …1996b).

W eksperymentach wykonanych na młodych myszach (samice, samce NMRI) badacze skupili się na ocenie wpływu eteru oktabromodifenylowego na funkcje układu nerwowego (*Viberg* i in. 2006; *Viberg* 2009). Obserwacje wykonywano po jednorazowym, dożołądkowym podaniu czystego związku (BDE-203) myszom w 3. lub 10. dniu ich życia. Podana dawka BDE-203 wynosiła 21 µmol/kg m.c. (16,8 mg/kg m.c.). Obserwacje zachowania się młodych zwierząt prowadzono u 2-miesięczych myszy. Z doświadczeń tych wynika, że BDE-203 wywołał zmiany behawioralne oraz zaburzał funkcje układu nerwowego, co przejawiało się m.in.: zwiększeniem aktywności ruchowej, zmniejszeniem zdolności uczenia się i zapamiętywania. Skutki te były bardziej widoczne, gdy BDE-203 podano w 10. dniu życia (*Viberg* i in. 2006).

Badania toksyczności eteru oktabromodifenylowego rozszerzono o doświadczenie oceniające wpływ BDE-203 na poziomy białek ważnych dla prawidłowego rozwoju układu nerwowego młodych myszy (*Viberg* 2009). W eksperymencie tym BDE-203 podano myszom jednorazowo, dożołądkowo w dawce 16,8 mg/kg w 10. dniu życia, a po 24 h zwierzęta zabijano. Na podstawie wyników badań biochemicznych nie wykazano zmian w korze mózgowej, a w hipokampie stwierdzono: wzrost poziomu białka CaMKII (*calcium/calmodulin-dependent protein kinase* II – wskaźnika rozwoju układu sympatycznego) i synaptofyzyny (*synaptophysin* – wskaźnika rozwoju aksonalnej części neuronu) oraz brak zmian w poziomach białka Tau (wskaźnik rozwoju neuronu) i GAP-43 (*growth associated protein*-43 – wskaźnik rozwoju aksonu), (*Viberg* 2009).

W badaniach przeprowadzonych w warunkach in vitro na hodowlach izolowanych komórek mózgu szczurów stwierdzono, że DE-79 stosowany o stężeniach do 30 µg/ml (10 ÷ 30 µg/ml) nie wpływał na komórki układu nerwowego (*Kodavanti, Ward* 2005).

W doświadczeniach krótkoterminowych – trwających od 4 do 14 dni – oceniano wpływ eteru oktabromodifenylowego na wątrobę i tarczycę (tab. 6.). Po 4-krotnym, dożołądkowym podawaniu szczurom dawek 0,3 ÷ 3 mg/kg/dzień DE-79 nie stwierdzono żadnych zmian. Po dawce 10 mg/kg/dzień zanotowano zwiększenie względnej masy wątroby, zwiększenie (25-krotne) aktywności PROD w wątrobie oraz zmniejszenie (o 30%) stężenia T_4 w surowicy. Po większych dawkach (30 ÷ 100 mg/kg/dzień) objawy te nasiliły się, a ponadto zaobserwowano wzrost aktywności innych enzymów mikrosomalnych (EROD, UDPGT) w wątrobie i zmniejszenie stężenia T_3 w surowicy (*Zhou* i in. 2001), (tab. 6.).

Tabela 6.

Objawy toksyczności eteru oktabromodifenylowego (OktaBDE) po krótkoterminowym narażeniu zwierząt laboratoryjnych

Gatunek zwierząt	Preparat	Dawka, mg/kg m.c./dzień	Czas narażenia	Objawy działanie toksycznego	Piśmiennictwo
		Podawanie dożołądkowe			
Szczur, ♂ Long Evans	DE-79 (30,7% okta- i 34,1% hepta-)	0,3		bez zmian	
		1			
		3			
		10	4 dni	zmniejszenie stężenia T_4 (o 30%) w surowicy; wzrost aktywności PROD (25-krotny) w wątrobie; zwiększenie względnej masy wątroby	*Zhou* i in. 2001
		30		zmniejszenie stężenia T_4 (o 55%) i T_3 (o 20%) w surowicy; wzrost aktywności: UDPGT (o 50%), EROD (3-krotny) i PROD (36-krotny) w wątrobie; zwiększenie względnej masy wątroby	
		60		zmniejszenie stężenia T_4 (o 80%) i T_3 (o 25 ÷ 30%) w surowicy; wzrost aktywności: UDPGT (2 ÷ 2,4 razy), EROD (5 ÷ 8 razy) i PROD (35 razy) w wątrobie; zwiększenie względnej masy wątroby	
		100			
Szczur, ♂ Sprague--Dawley	komercyjny OktaBDE	około 80 (0,1 mmol/kg)	14 dni	zwiększenie względnej masy wątroby (o 45%), zwiększenie aktywności NADPH-reduktazy cytochromu c (o 86%), wzrost poziomu cyt. P-450 (2-krotny) i aktywności UDPGT (o około 66%) i ponad 2-krotne przyspieszenie metabolizmu wątrobowego	*Carlson* 1980b

Gatunek zwierząt	Preparat	Stężenie, mg/m^3 nominalne	Stężenie, mg/m^3 faktyczne	Czas narażenia	Objawy działanie toksycznego	Piśmiennictwo
		Narażenie inhalacyjne				
Szczur, ♂,♀ Charles River CD (*n* = 5 na grupę)	komercyjny OktaBDE	1,2	0,6	14 dni 8 h/dzień	brak zmian w: układzie oddechowym, masie ciała, wskaźnikach hematologicznych i parametrach moczu; wartość NOAEL	Great … 1978
		12	3,7		brak zmian w: układzie oddechowym, masie ciała, wskaźnikach hematologicznych i parametrach moczu; zwiększenie względnej masy wątroby, zmiany histopatologiczne w wątrobie (rozrost hepatocytów, obszary martwicze)	

cd. tab. 6.

Gatunek zwierząt	Preparat	Stężenie, mg/m^3 nominalne	Stężenie, mg/m^3 faktyczne	Czas narażenia	Objawy działanie toksycznego	Piśmiennictwo
		120 1200	23,9 165,2		bez zmian w: układzie oddechowym, masie ciała, wskaźnikach hematologicznych i parametrach moczu; zwiększenie względnej masy wątroby, zmiany histopatologiczne w wątrobie (rozrost hepatocytów, obszary martwicze bez istotnych zmian w aktywnościach AspAT i AlAT w surowicy)	
Szczur, ♂,♀ Crl:CD(SD)IGS BR (*n* = 5/grupę)	komercyjny OktaBDE	1 10 100 250	1 10 110 250	14 dni 6 h/dzień 5 dni/tyg.	bez zmian: klinicznych, masy ciała, spożycia paszy po wszystkich stężeniach zależne od stężenia zwiększenie masy wątroby (o 21% po stężeniu 110 mg/m^3 i o 44% po 250 mg/m^3), zależna od stężenia hipertrofia hepatocytów, hipertrofia i/lub hiperplazja komórek nabłonkowych nosa	Great … 2000

Ponad dwukrotne przyspieszenie metabolizmu wątrobowego zanotowano po 14-dniowym, dożołądkowym podawaniu szczurom dawki 0,1 mmol/kg m.c./dzień (około 80 mg/kg/dzień) eteru oktabromodifenylowego. Stwierdzono także m.in. zwiększenie: względnej masy wątroby i aktywności enzymów mikrosomalnych (NADPH-reduktazy cytochromu c, cytochromu P-450, UDPG- -transferazy), (*Carlson* 1980b), (tab. 6.).

Po 14-dniowym narażeniu inhalacyjnym szczurów na eter oktabromodifenylowy o stężeniach 0,6 ÷ 1 mg/m^3 nie stwierdzono żadnych zmian (tab. 6.). Po większych stężeniach (3,7 ÷ 250 mg/m^3) zaobserwowano niekorzystne zmiany w wątrobie (zmiany histopatologiczne i zwiększenie względnej masy wątroby), (Great… 1978; 2000). W doświadczeniu wykonanym w 2000 r. stwierdzono także (tab. 6.) zależne od wielkości stężenia (w granicach 10 ÷ 250 mg/m^3) zmiany komórek nabłonkowych nosa (hiperplazja i/lub hipertrofia), (Great… 2000).

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Informacje o toksycznym działaniu komercyjnego eteru oktabromodifenylowego (OktaBDE) po wielokrotnym podawaniu związku zwierzętom laboratoryjnym (szczurom) pochodzą głównie z doświadczeń wykonanych przez producentów – Great Lakes Chemical Corporation i Dow. Chemical Company (tab. 7., 8.).

W eksperymentach miesięcznych (28 ÷ 30 dni) eter oktabromodifenylowy o stężeniach 100 ÷ 10 000 ppm był podawany szczurom w paszy (tab. 7.). Po podawaniu związku w dawkach około 8 ÷ 10 mg/kg m.c./dzień (100 ppm w paszy) obaj producenci stwierdzili zwiększenie względnej masy wątroby oraz zmiany histopatologiczne w wątrobie (przerost komórek centralnej i pośredniej strefy zrazików), (Great…1976a; 1977; Dow. Chem. Co. 1971). Dow Chem. Co. (1971) zanotował ponadto zmiany w kanalikach nerkowych i przerost tarczycy. Po dawkach 82 ÷ 106 mg/kg/dzień (1000 ppm w paszy) zmiany w wątrobie i tarczycy nasilały się (Great… 1976a; 1977). Zaobserwowano także zależny od wielkości dawki (100; 1000 ppm w diecie) wzrost poziomu bromu w wątrobie (Great… 1976a). Po największej z podawanych dawek – około 1000 mg/kg m.c./dzień (10 000 ppm w paszy) – zanotowano także: pojedyncze przypadki martwicy hepatocytów, jasną barwę wątroby oraz zmniejszenie liczby erytrocytów we krwi (Great… 1977; Dow… 1971), (tab. 7.).

Tabela 7.

Objawy toksyczności eteru oktabromodifenylowego (OktaBDE) po miesięcznym, dożołądkowym narażeniu szczurów

Gatunek zwierząt	Preparat	Dawka		Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
		ppm w diecie	mg/kg m.c./dzień			
Szczur, ♀ ♂ Charles River CD (*n* = 10 na grupę)	komercyjny OktaBDE	100	8,1 ÷ 8,4	28 dni	bez zmian w: wyglądzie, zachowaniu, masie ciała, spożyciu paszy; zwiększenie względnej masy wątroby u samic; wartość LOAEL = 100 ppm (8,1 mg/kg/dzień)	Great … 1976a
		1000	82,2 ÷ 88,3		bez zmian w: wyglądzie, zachowaniu, masie ciała, spożyciu paszy; zwiększenie względnej masy wątroby ♀ i ♂, zmiany histopatologiczne w wątrobie (przerost komórek centralnej i pośredniej strefy zrazików, obecność eozynofili), niewielka do umiarkowanej hiperplazja tarczycy; zależny od dawki wzrost (6- ÷ 137-krotny) poziomu bromu w wątrobie	
Szczur, ♀ ♂ Charles River CD (*n* = 10 na grupę)	komercyjny OktaBDE	100	9,8 ÷ 9,9	28 dni	bez zmian w: wyglądzie, zachowaniu, spożyciu paszy; zmiany histopatologiczne w wątrobie (przerost komórek centralnej i pośredniej strefy zrazików, obecność eozynofili); wartość LOAEL = 100 ppm (9,8 mg/kg/dzień)	Great …. 1977
		1000	97 ÷ 106		bez zmian w wyglądzie, zachowaniu, spożyciu paszy; zmiany histopatologiczne w wątrobie (przerost komórek centralnej i pośredniej strefy zrazików, obecność eozynofili), zwiększenie względnej masy wątroby	
		10000	1003 ÷ 1007		bez zmian w wyglądzie, zachowaniu, spożyciu paszy; zmiany histopatologiczne w wątrobie (przerost komórek centralnej i pośredniej strefy zrazików, obecność eozynofili), zwiększenie względnej masy wątroby, pojedyncze przypadki martwicy hepatocytów, jasna barwa wątroby; zależny od dawki wzrost poziomu bromu w wątrobie	
Szczur, Spague--Dawley (*n* = 5 na grupę)	komercyjny OktaBDE	100	9,8 ÷ 9,9	30 dni	zwiększenie względnej masy wątroby, zmiany histopatologiczne w wątrobie (rozrost hepatocytów) i nerkach (zmiany w kanalikach), przerost tarczycy	Dow… 1971
		1000	97 ÷ 106			
		10 000	1003 ÷ 1007		zwiększenie względnej masy wątroby, śledziony i nerek, zmiany histopatologiczne w wątrobie (rozrost hepatocytów) i nerkach (zmiany w kanalikach), przerost tarczycy; zmniejszenie liczby erytrocytów	

Ocenę toksyczności podprzewlekłej komercyjnego eteru oktabromodifenylowego przeprowadzono po dożołądkowym i inhalacyjnym narażeniu szczurów (tab. 8.). Po 90-dniowym podawaniu dawek 0,62 ÷ 20,04 mg/kg m.c./dzień związku drogą dożołądkową zaobserwowano indukcję enzymów mikrosomalnych w wątrobie, która po większych dawkach (5,01 ÷ 20,04 mg/kg/dzień) była istotna statystycznie i utrzymywała się przez 30 ÷ 60 dni po zakończeniu narażenia (*Carlson* 1980a).

Tabela 8.

Objawy toksyczności eteru oktabromodifenylowego (OktaBDE) po podprzewlekłym narażeniu zwierząt laboratoryjnych

Gatunek zwierząt	Preparat	Dawka		Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
		ppm w diecie	mg/kg m.c./dz.			
Podawanie dożołądkowe						
Szczur, ♀♂ Charles River CD (n = 25 na grupę)	komercyjny OktaBDE	100	7,2 ÷ 8,3	13 tygodni	bez zmian w: wyglądzie i zachowaniu; zwiększenie względnej masy wątroby, zmiany histopatologiczne w wątrobie; wartość LOAEL = 100 ppm (7,2 mg/kg/dzień)	Great… 1977
		1000	73,7 ÷ 85,6		bez zmian w: wyglądzie i zachowaniu; zmniejszenie przyrostu masy ciała, zwiększenie względnej masy wątroby i tarczycy, zmiany histopatologiczne w wątrobie (stłuszczenia, ogniska martwicy, zwłóknienie), nasilenie metabolizmu i wydalania T_4, nasilenie powstawania TSH, rozrost tarczycy	
		10000	781 ÷ 834		bez zmian w wyglądzie i zachowaniu; zmniejszenie przyrostu masy ciała, zwiększenie względnej masy wątroby, nerek i tarczycy, zmiany histopatologiczne w wątrobie (stłuszczenia, ogniska martwicy, zwłóknienie) i tarczycy (przerost), niewielki spadek poziomu glukozy i zwiększenie aktywności AlAT i AspAT w surowicy, zmiany w kanalikach nerkowych, obniżenie poziomu T_3 i T_4 w surowicy; zależny od dawki wzrost poziomu bromu w wątrobie; pomarańczowy mocz (utrzymujący się do 6 miesięcy po narażeniu)	
Szczur, Spague--Dawley	komercyjny OktaBDE		0,62 1,25 2,51 5,01 10,02 20,04	90 dni	po wszystkich dawkach indukcja enzymów mikrosomalnych, po dawkach większych (od 5,01 mg/kg/dzień) istotna statystycznie, utrzymująca się przez 30 ÷ 60 dni po zakończeniu narażenia; bez zmian histopatologicznych po dawkach mniejszych (do 2,51 mg/kg/dzień); wartość NOAEL = 2,51 mg/kg/dzień	*Carlson* 1980a
Gatunek zwierząt	Preparat	Stężenie, mg/m^3		Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
		nominalne	faktyczne			
Narażenie inhalacyjne						
Szczur, ♀♂ Crl:CD(SD) IGS BR (n = 10/grupę); zgodnie z GLP (OECD 413)	komercyjny OktaBDE	1	1,1	90 dni 6 h/dzień 5 dni/tyg.	bez zmian: klinicznych, masy ciała, spożycia paszy po wszystkich stężeniach; nieznaczne powiększenie komórek kubkowych w błonie śluzowej nosa u 90%♂ i 60%♀ (w grupach kontrolach u 40%♂ i 20%♀), zmiany histopatologiczne (pęcherzykowa histocytoza) u 50% zwierząt (w grupach kontrolach u 30%♂); wartość LOAEL dla działania miejscowego, wartość NOAEL dla działania układowego	Great … 2001
		15	16		nieznaczne powiększenie komórek kubkowych w błonie śluzowej nosa u 60%♂ i 40%♀, zmiany histopatologiczne (pęcherzykowa histocytoza) u 50%♂ i 20%♀, przewlekłe stany zapalne w płucach u 20%♂ i 10%♀; rozrost hepatocytów w centralnej strefy zrazików (u 30% ♂ i ♀), zwiększenie poziomu TSH (2-krotne) u ♂ i zmniejszenie stężenia T_4 w surowicy u 30%♂ i 16%♀; wartość LOAEL dla działania układowego	

cd. tab. 8.

Gatunek zwierząt	Preparat	Stężenie, mg/m^3		Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
		nominalne	faktyczne			
		200	202		powiększenie komórek kubkowych w błonie śluzowej nosa u 100%♂ i 80%♀, zmiany histopatologiczne (pęcherzykowa histocytoza) i przewlekłe stany zapalne w płucach u wszystkich zwierząt; zwiększenie względnej masy płuc; zwiększenie względnej masy nerek i wątroby, rozrost hepatocytów (u 100%♂ i 60%♀), zwiększenie poziomu cholesterolu i TSH (2-krotne) w surowicy samic, zmniejszenie stężenia T_4 w surowicy (u 68%♂ i 61%♀), brak ciałka żółtego u 30% samic	

Gdy komercyjny eter oktabromodifenylowy podawano w dawkach 7,2 ÷ 834 mg/kg m.c./dzień (100 ÷ 10 000 ppm w paszy) przez 13 tygodni, stwierdzono niekorzystny wpływ związku na wątrobę i tarczycę. Po dawkach 7,2 ÷ 8,3 mg/kg/dzień (100 ppm w diecie) zaobserwowano zwiększenie względnej masy wątroby i zmiany histopatologiczne (Great…1977). Po większych dawkach (73,7 ÷ 85,6 mg/kg/dzień) zanotowano ponadto zmiany w tarczycy (zwiększenie względnej masy tarczycy, nasilenie metabolizmu i wydalania T_4, rozrost tarczycy). Po największej dawce (781 ÷ 834 mg/kg/dzień, czyli 10 000 ppm w paszy) objawy nasiliły się. Zaobserwowano także: niewielki spadek poziomu glukozy, wzrost aktywności AlAT i AspAT w surowicy, obniżenie poziomów T_3 i T_4 w surowicy (Great…1977), (tab. 8.).

Jeden z producentów komercyjnego eteru oktabromodifenylowego (Great… 2001) przeprowadził także doświadczenie, w którym przez 90 dni narażano szczury drogą inhalacyjną (Great… 2001). Po narażeniu zwierząt na eter oktabromodifenylowy o wszystkich zastosowanych stężeniach (1,1; 16 i 202 mg/m^3) nie zaobserwowano u zwierząt zmian: klinicznych, w masie ciała czy w spożyciu paszy. Po narażeniu szczurów na eter oktabromodifenylowy o stężeniu 1,1 mg/m^3 stwierdzono nieznaczne powiększenie komórek kubkowych w błonie śluzowej nosa u 90% samców i 60% samic. Skutki te zanotowano również u zwierząt w nienarażonej grupie kontrolnej (u 40% samców i 20% samic). Narażenie szczurów na związek o stężeniu 1,1 mg/m^3 spowodowało także wystąpienie niewielkich zmian histopatologicznych (pęcherzykowa histocytoza) u połowy zwierząt (a w grupie kontrolnej u 30% samców), (Great… 2001). Stężenie 1,1 mg/m^3 eteru oktabromodifenylowego uznano za wartość LOAEL dla toksyczności miejscowej (powiększenie komórek kubkowych w błonie śluzowej nosa), (SCOEL 2008; 2010; Great…2001). Producent preparatu (Great… 2001) stężenie 1,1 mg/m^3 przyjął za wartość NOAEL dla toksyczności układowej. Po narażeniu na eter oktabromodifenylowy o stężeniu 16 mg/m^3 zaobserwowano u zwierząt, oprócz powiększenia komórek kubkowych w błonie śluzowej nosa (u 60% samców i 40% samic): zmiany zapalne w płucach (u 20% samców i 10% samic), rozrost hepatocytów, zwiększenie poziomu TSH i zmniejszenie stężenia T_4 w surowicy. Po narażeniu na eter oktabromodifenylowy o największym stężeniu (202 mg/m^3) zaobserwowano zmiany w: wątrobie (zwiększenie względnej masy wątroby, rozrost hepatocytów), układzie oddechowym (przewlekłe stany zapalne płuc, mikroskopowe zmiany w oskrzelach, powiększenie komórek kubkowych w błonie śluzowej nosa) i funkcjonowaniu tarczycy (zwiększenie poziomu TSH oraz zmniejszenie stężenia T_4 w surowicy). U 30% samic stwierdzono brak ciałka żółtego oraz brak komórek w kanalikach nasiennych samców lub obecność w nich komórek nieprawidłowych, co wskazywałoby na możliwość zaburzenia rozrodu (Great… 2001), (tab. 8.).

Na podstawie wyników opisanych w piśmiennictwie wydaje się, że największe znaczenie ma niekorzystne działanie eteru oktabromodifenylowego na wątrobę i tarczycę, co w doświadczeniach podprzewlekłych u zwierząt laboratoryjnych przejawiało się m.in. zmniejszeniem stężenia T_3 i T_4 w surowicy oraz indukcją enzymów mikrosomalnych w wątrobie. Po narażeniu inhalacyjnym dodatkowym skutkiem toksycznym były zmiany w układzie oddechowym.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Ocenę aktywności mutagennej eteru oktabromodifenylowego (OktaBDE) przeprowadzali głównie jego producenci w doświadczeniach wykonanych m.in. na szczepach testowych *Salmonella* Typhimurium: TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 i TA 1538 z dodatkiem i bez dodatku aktywatora – frakcji S9 wątroby szczura (tab. 9.). Po stosowanych w badaniach dawkach wynoszących 0,25 ÷ 10 000 µg/płytkę nie stwierdzono mutagennego działania eteru oktabromodifenylowego (Great…1976b; EPA/OTC Doc.; Chemical… 1996a).

Genotoksycznego działania eteru oktabromodifenylowego nie zanotowano również w doświadczeniach w warunkach in vitro wykonanych na: fibroblastach ludzkich (test naprawy/nieplanowej syntezy DNA, stosowane stężenia związku 60 ÷ 300 µg/ml), komórkach jajnika chomika chińskiego (wymiana chromatyd siostrzanych SCE, stosowane stężenia 7,5 ÷ 750 µg/ml), (Great… 1982; 1983), (tab. 9.).

Tabela 9.
Wyniki badań mutagenności i genotoksyczności eteru oktabromodifenylowego (OktaBDE)

Rodzaj testu	Organizm	Gatunek/ szczep/typ	Stężenia	Wynik	Piśmiennictwo
Badania w warunkach in vitro					
Mutacje powrotne	bakterie	*Salmonella* Typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538	0,25 ÷ 50 µg/płytkę	– (+S9) – (-S9)	Great… 1976 b
		Salmonella Typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535	2 ÷ 2000 µg/płytkę	– (+S9)	EPA/OTS, Doc# 86-9000004040 i
		Salmonella Typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535	50 ÷ 5000 µg/płytkę	– (-S9)	Doc# 86-90000402
		Salmonella Typhimurium TA 98, TA 100, TA 1536	50 ÷ 5000 µg/płytkę	– (+S9) – (-S9)	EPA/OTS, Doc# 86-90000403
		Salmonella Typhimurium TA 100	2500 ÷ 10000 µg/płytkę	– (+S9)	
		Salmonella Typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537	do 5000 µg/płytkę	– (+S9) – (-S9)	Chemical … 1996 a
Wymiana chromatyd siostrzanych (SCE)	komórki jajnika chomika chińskiego		7,5; 25; 75; 250; 750 µg/ml	– (-S9) – (+S9)	Great … 1982
Naprawa/ nieplanowa synteza DNA	fibroblasty ludzkie WI-38		60 ÷ 300 µg/ml	– (+S9) – (-S9)	Great …1983

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

W badaniach cytotoksyczności przeprowadzonych na limfocytach ludzkich stwierdzono, że eter oktabromodifenylowy o stężeniach 125 i 250 µg/ml (bez aktywacji metabolicznej przez dodanie frakcji S-9 wątroby) nie wykazuje takiego działania. Związek o stężeniach większych: 500 i 1000 µg/ml spowodował odpowiednio: 32 i 43% inhibicji mitotycznej. Po aktywacji metabolicznej cytotoksyczności nie stwierdzono po narażeniu na eter oktabromodifenylowy o stężeniach wynoszących 32 i 63 µg/ml, a związek o stężeniu 125 µg/ml spowodował 51% inhibicji mitotycznej (Great… 1999).

Cytotoksyczności eteru oktabromodifenylowego nie stwierdzono w badaniach wykonanych na kulturach komórek nerwowych (mózgu szczura), które poddano działaniu DE-79 o stężeniach do 50 µg/ml (*Kodavanti, Ward* 2005).

Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat doświadczeń oceniających działanie rakotwórcze eteru oktabromodifenylowego (OktaBDE), wykonanych na zwierzętach laboratoryjnych. EPA zaliczyło eter oktabromodifenylowy do klasy D, czyli związków nieklasyfikowanych jako kancerogen dla ludzi (IRIS 2003). Eter oktabromodifenylowy nie był oceniany przez IARC.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Silnie lipofilne etery polibromodifenylowe (PBDEs) są opisywane w piśmiennictwie jako związki zaliczane do „*endocrine disruptors*", które zaburzają prawidłowe działanie układu hormonalnego (*Darnerud* 2008; *Smeds, Saukko* 2003). Należałoby więc przypuszczać, że również eter oktabromodifenylowy może wpływać niekorzystnie na rozrodczość.

Wyniki badań rozrodczości wskazują, że dawki 781 ÷ 834 mg/kg m.c./dzień (10 000 ppm w diecie) komercyjnego eteru oktabromodifenylowego (DE-79) podawane dożołądkowo szczurom przez 13 tygodni nie spowodowały zmian histopatologicznych w: jądrach, prostacie, jajnikach i macicy. U 30% samców zanotowano zwiększenie względnej masy jąder (tab. 10.), (Great… 1977).

Tabela 10.
Wyniki badań rozrodczości zwierząt laboratoryjnych po narażeniu na eter oktabromodifenylowy (OktaBDE)

Gatunek zwierząt	Preparat	Dawka/ stężenie	Czas narażenia	Objawy działania	Piśmiennictwo
Podawanie dożołądkowe					
Szczur, ♀, ♂	DE-79	10 000 ppm w diecie (781 ÷ 834 mg/kg/dzień)	13 tygodni *p.o.*	bez zmian histopatologicznych w: jądrach, prostacie, jajnikach i macicy; zwiększenie względnej masy jąder (o 30%) u samców	Great … 1977
Narażenie inhalacyjne					
Szczur, ♀, ♂ Crl:CD(SD)IGS BR (*n* = 5/grupę)	komercyjny OktaBDE	1 mg/m^3 10 mg/m^3 110 mg/m^3 250 mg/m^3	14 dni 6 h/dzień 5 dni/tyg.	bez zmian w układzie rozrodczym samic i samców	Great … 2000
Szczur, ♀, ♂ Crl:CD(SD)IGS BR (*n* = 10/grupę) zgodnie z GLP (OECD 413)	komercyjny OktaBDE	1,1 mg/m^3 16 mg/m^3 202 mg/m^3	90 dni 6 h/dzień 5 dni/tyg.	bez zmian; wartość NOAEL = 16 mg/m^3 brak ciałka żółtego i zmniejszenie masy jajników u 30% samic, brak lub niewłaściwe komórki w kanalikach nasiennych samców; propozycja zakwalifikowania OktaBDE do Repr. Kat. 3., R62 (Repr. Kat. 3. – substancja działająca szkodliwie na rozrodczość o możliwym szkodliwym działaniu na funkcje rozrodcze u człowieka; R62 – możliwe ryzyko upośledzenia płodności)	Great … 2001

Po inhalacyjnym, 14-dniowym narażeniu szczurów na komercyjny eter oktabromodifenylowy o stężeniach 1 ÷ 250 mg/m^3 nie stwierdzono żadnych zmian w układzie rozrodczym samic i samców (Great… 2000), (tab. 10.). Toksyczności eteru oktabromodifenylowego nie zaobserwowano także po 90-dniowym narażeniu na związek o stężeniach 1,1 oraz 16 mg/m^3. Po narażeniu na eter oktabromodifenylowy o stężeniu 202 mg/m^3 zanotowano niekorzystny wpływ związku na rozrodczość szczurów, który przejawiał się brakiem ciałka żółtego i zmniejszeniem masy jajników (u 30% samic) oraz brakiem lub niewłaściwie ukształtowanymi komórkami w kanalikach nasiennych jąder (Great… 2001), (tab. 10.).

Ocenę działania embriotoksycznego i teratogennego przeprowadzono w latach 80. XX w. w doświadczeniach wykonanych na szczurach przez

trzech producentów komercyjnego eteru oktabromodifenylowego: Saytex 111, FR-1208, DE-79 (tab. 11.). Dwóch z nich – Ethyl Corp. i Dead Sea Bromine Co., podawało eter oktabromodifenylowy samicom szczurów między 6. a 15. dniem ciąży w dawkach od 2,5 do 25 mg/kg/dzień. Nawet po największej dawce (25 mg/kg/dzień) nie stwierdzono żadnych zmian u matek, co może sugerować, by dawkę tę przyjąć za wartość NOAEL (Ethyl…1985; Dead … 1987), (tab. 11.). Wartością NOAEL dla płodów może być dawka 2,5 mg/kg/dzień. Po większej dawce (10 mg/kg/dzień) zaobserwowano zmniejszenie masy płodów i zwiększenie liczby resorpcji późnych. W doświadczeniu wykonanym przez Dead Sea Bromine Co (1987) skutki obserwowane u płodów po dawce 25 mg/kg/dzień były podobne do tych, jakie notowano po dawce 10 mg/kg/dzień. Badanie przeprowadzone przez Ethyl Corp. (1985) wykazały: zaburzenia kostnienia (szkieletu, czaszki, kręgów, żeber, miednicy) oraz wady rozwojowe (łopatek, kończyn) i przerost serca u płodów. Po dawce 25 mg/kg/dzień zanotowano także: zmniejszenie masy ciała płodów, zwiększenie liczby przypadków padnięć zwierząt i resorpcji późnych płodów (tab. 11.).

Doświadczenia przeprowadzone przez Great Lakes (1986) nie wykazały, by DE-79 w dawkach 2,5 ÷ 25 mg/kg/dzień był toksyczny dla matek i płodów. Dopiero dawka 50 mg/kg/dzień spowodowała wyraźne zmiany u matek (zmniejszenie masy ciała, wzrost poziomu cholesterolu w surowicy) i płodów (zwiększenie liczby resorpcji późnych, zmniejszenie masy ciała, zaburzenia rozwojowe – jednostronny brak 13. pary żeber, opóźnienia kostnienia, wygięte kości kończyn, żeber), (tab. 11.).

W doświadczeniach wykonanych na samicach królików, którym Saytex 111 podawano między 7. a 19. dniem ciąży, nie zaobserwowano działania toksycznego związku dla matek (z wyjątkiem niewielkiego zmniejszenia przyrostu masy ciała i zwiększenia względnej masy wątroby po największej dawce – 15 mg/kg/dzień), (tab. 11.). Po najmniejszej dawce (2 mg/kg/dzień) nie zanotowano również, by związek był toksyczny dla płodów. Pierwsze objawy toksyczności rozwojowej: zwiększenie liczby resorpcji późnych, zmniejszenie masy ciała płodów, opóźnienie kostnienia mostka stwierdzono po dawce 5 mg/kg/dzień. Po dawce 15 mg/kg/dzień objawy te się nasiliły. Na podstawie wyników tego eksperymentu zaproponowano, by eter oktabromodifenylowy zakwalifikowano jako: Repr. Kat. 2., R61, co oznacza: Repr. Kat. 2. – substancja działająca szkodliwie na rozrodczość, którą rozpatruje się jako szkodliwą na funkcje rozrodcze człowieka; R61 – może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki (*Breslin* i in. 1989), (tab. 11.).

Tabela 11.

Wyniki badań embriotoksyczności i teratogenności eteru oktabromodifenylowego (OktaBDE) po dożołądkowym podawaniu zwierzętom laboratoryjnym

Gatunek zwierząt	Preparat	Dawka, mg/kg m.c./dzień	Czas narażenia	Objawy działania	Piśmiennictwo
Szczur, ♀ Charles River Crl:COBS CD(SD)BR (*n* = 100, 25/grupę)	Saytex 111	2,5 10 25	między 6. a 15. dniem ciąży, *p.o.*	bez zmian u matek i płodów; wartość NOAEL dla płodów bez zmian u matek; zmniejszenie masy ciała płodów (o 4%) bez zmian u matek (wartość NOAEL dla matek); u płodów: zmniejszenie masy ciała (o 38%), wzrost liczby przypadków resorpcji późnych, zmniejszenie liczby płodów (o 40%); zaburzenia kostnienie szkieletu, wady rozwojowe kończyn (skrócenie i/lub niekompletne kości udowe, piszczelowe i/lub strzałkowe), zaburzenia w kostnieniu: czaszki, kręgów, żeber i miednicy; wady rozwojowe łopatek; zwiększenie liczby przypadków płodów z przerostem serca	Ethyl … 1985
Szczur, ♀ Sprague--Dawley CD (*n* = 141)	FR-1208	2,5 10 25	między 6. a 15. dniem ciąży, *p.o.*	bez zmian u matek i płodów; wartość NOAEL dla płodów bez zmian u matek; zwiększenie liczby resorpcji późnych (do 5,9% w porównaniu do 4,4% w grupie kontrolnej) bez zmian u matek (wartość NOAEL); zwiększenie liczby resorpcji późnych (do 6% w porównaniu do 4,4% w grupie kontrolnej); brak zależnych od dawki zaburzeń rozwojowych szkieletu	Dead … 1987

cd. tab. 11.

Gatunek zwierząt	Preparat	Dawka, mg/kg m.c./dzień	Czas narażenia	Objawy działania	Piśmiennictwo
Szczur, ♀ Charles River Crl:COBS	DE-79	2,5 10 15 25 50	między 6. a 15. dniem ciąży, *p.o.*	bez zmian u matek i płodów u matek: brak zmian aktywności AspAT, AlAT, alkalicznej fosfatazy, całkowitej bilirubiny w surowicy; wzrost ilości bromu w surowicy; bez zmian histopatologicznych w wątrobie i tarczycy; bez zmian u płodów (wartość NOAEL) u matek: zmniejszenie masy ciała między 16. a 20. dniem ciąży, wzrost poziomu cholesterolu w surowicy; u płodów: zwiększenie liczby resorpcji późnych (o 50%) i zmniejszenie masy ciała płodów (o 40%), puchlina płodu i łożyska (*fetal anasarca*), jednostronny brak 13. pary żeber, osłabienie kostnienia kości czaszki oraz objawy niezaliczone jako wady rozwojowe: zagięte żebra i kości kończyn	Great … 1986
Królik, ♀ New Zealand (*n* = 26)	Saytex 111	2 5 15	między 7. a 19. dniem ciąży, *p.o.*	bez zmian u matek i płodów; wartość NOAEL dla płodów bez zmian u matek; u płodów: pierwsze objawy toksyczności rozwojowej u 1 królika (zwiększenie liczby resorpcji późnych), niewielkie zmniejszenie masy ciała płodów, opóźnienie kostnienia mostka u matek: zmniejszenie przyrostu masy ciała i zwiększenie względnej masy wątroby; u płodów: objawy toksyczności rozwojowej u 2 królików (zwiększenie liczby resorpcji późnych), zmniejszenie masy ciała płodów, opóźnienie kostnienia mostka; zaproponowano klasyfikację: Repr. Kat. 2., R61 (Repr. Kat. 2 .– substancja działająca szkodliwie na rozrodczość, którą rozpatruje się jako działającą szkodliwie na funkcje rozrodcze u człowieka; R61 – może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki)	*Breslin* i in. 1989

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono dokładnych informacji o losach eteru oktabromodifenylowego (OktaBDE) w organizmie. Na podstawie właściwości fizykochemicznych – wysoki log Kow (6,29), mała rozpuszczalność w wodzie (poniżej 0,5 µg/l) i duża masa cząsteczkowa (801 g/mol) – oraz analogii do polichlorowanych bifenyli (PCBs) można przypuszczać, że wchłanianie eteru oktabromodifenylowego przez skórę będzie niewielkie (maksymalnie 4,5% dawki), (EU… 2003).

W doświadczeniu opisanym przez *Huwe* i in. (2008), w którym po 21-krotnym dożołądkowym podawaniu dawek 6 ÷ 8 µg/kg m.c./dzień eterów polibromodifenylowych (mieszanina zawierała DE-71, DE-79 i DE-83R w proporcjach 16:1:25) zaobserwowano (po 24 h od ostatniego podania) dużą biodostępność BDE-197 – wynoszącą ponad 42% podanej dawki eteru oktabromodifenylowego. Dla innego wykrytego kongeneru – BDE-196 – biodostępność wynosiła 11,7%. Eter BDE-197 – w porównaniu z BDE-196 i BDE-203 – wykazywał relatywnie dużą retencję w tkankach. Obecność eteru oktabromodifenylowego stwierdzono m.in. w: układzie pokarmowym (0,5 ÷ 2,7% podanej dawki) i najądrzach (0,1 ÷ 1,5% dawki). Autorzy badań (*Huwe* i in. 2008) sugerują, że oznaczanie BDE-197 może być wykorzystane jako potencjalny wskaźnik narażenia na eter oktabromodifenylowy lub DekaBDE (BDE-209, po wcześniejszej debrominacji).

Obecność eteru oktabromodifenylowego stwierdzono w tkankach tłuszczowych zwierząt (EU… 2003) i ludzi (70 ÷ 8000 pg/g tkanki), (*Stanley* i in. 1991). Poziomy eteru oktabromodifenylowego w tkance tłuszczowej są wyższe u ludzi młodych (0 ÷

14 lat) niż starszych (*Masten* 2001). O rozmieszczeniu eteru oktabromodifenylowego w wątrobie szczurów po 4-tygodniowym podawaniu związku w paszy (dawki 100 i 1000 ppm) świadczył 6- ÷ 40-krotny wzrost poziomu bromu w tym narządzie (Great…1976a). Po 14-dniowym inhalacyjnym narażeniu szczurów na eter oktabromodifenylowy stężenie bromu w płucach i tkance tłuszczowej były odpowiednio 1,5 raza i 12,5 razy większe niż w wątrobie (Great… 1978).

Na podstawie analogii do innych eterów polibromodifenylowych można by sądzić, że eter oktabromodifenylowy może się silne kumulować w tkance tłuszczowej i ulegać biomagnifikacji w łańcuchu pokarmowym. O ile jednak TetraBDE i PentaBDE są związkami o wysokim współczynniku biologicznej kumulacji (5000 ÷ 35 000), o tyle dla wysokoubromowanych difenylowych eterów: eter oktabromodifenylowy i DekaBDE, współczynnik ten wynosi od 5 do poniżej 50 (*Masten* 2001). W badaniach wykonanych w Japonii stwierdzono, że dla eteru oktabromodifenylowego współczynnik biokumulacji w 8-tygodniowych eksperymentach na karpiach wynosił < 4 (*Hardy* 2002; IPCS 1994).

Metabolizm i wydalanie

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji o metabolizmie eteru oktabromodifenylowego (OktaBDE). Wiadomo jednak, że eter oktabromodifenylowy może podlegać debrominacji, a niżej bromowane etery polibromodifenylowe (np. PentaBDE, TetraBDE) – także hydroksylacji (IPCS 1994). Nie jest więc wykluczone, że podobnym przemianom mógłby podlegać także eter oktabromodifenylowy.

Okres półtrwania BDE-203 w surowicy robotników oszacowano na 37 dni (inne kongenery mogą przebywać w organizmie dłużej), (*Thuresson* i in. 2006). Eter oktabromodifenylowy może być wydalany z mlekiem matki (EU… 2003). Ze względu na bardzo dużą masę cząsteczkową (801 g/mol) należy przypuszczać, że związek ten w znacznie większym stopniu będzie się wydalać z kałem niż z moczem (EU… 2003).

U ludzi pracujących przy demontażu produktów elektrycznych (*e-waste*) w południowych Chinach stwierdzono w surowicy obecność eterów polibromodifenylowych głównie DekaBDE. Zidentyfikowano także hydroksylowe pochodne eteru oktabromodifenylowego (OH-OktaBDEs, 6-OH-BDE-196, 6-OH-BDE-199) i NonaBDEs (OH-NonaBDEs, 6'-OH-BDE-206), które mogą być produktami degradacji DekaBDE (*Yu* i in. 2010).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat mechanizmu działania toksycznego eteru oktabromodifenylowego (OktaBDE). Wiadomo jednak, że związek ten należy do polibromowanych difenyloeterów (PBDEs), które powodują indukcję enzymów mikrosomalnych wątroby oraz zaburzają równowagę hormonalną (m.in. tarczycy), co wpływa na układ rozrodczy i rozwój neurobehawioralny. Indukcja enzymów mikrosomalnych w wątrobie może prowadzić do zmian w metabolizmie ksenobiotyków, zaś polibromowane difenyloetery pobrane w dużych ilościach powodują zmiany w wątrobie (*Hernik* i in. 2007). Polibromowane difenyloetery (od tetra- do heptaBDE) mogą oddziaływać z cytozolowym receptorem Ah. Związane jest to z indukcją enzymów mikrosomalnych, głównie CYP 1A1 i CYP 1A2. Wzrost aktywności EROD w wątrobie jest wskaźnikiem wiązania z AhR (*Darnerud* i in. 2001; *Peters* i in. 2006; *Vos* i in. 2003; *Talsness* 2008). Wpływ PBDEs na receptor CAR (*constitutive androstane receptor*) przejawia się wzrostem aktywności CYP 2B (PROD) w wątrobie (*Talsness* 2008).

Indukcja enzymów mikrosomalnych w wątrobie, m.in. EROD, PROD, UDPGT, przyspiesza metabolizm – także hormonów tarczycy. Zmniejszenie stężenia T_4 w surowicy, na skutek nasilonego metabolizmu i wydalania, powoduje wzrost poziomu TSH w surowicy (*Talsness* 2008). Hydroksylowe pochodne polibromowanych difenyloeterów (PBDEs) wykazują strukturalne podobieństwo do hormonów tarczycy: 3,5-dijodotyroniny (T_2), 3,3,5-trijodotyroniny (T_3) i 3,3,5,5-tetrajodotyroniny (T_4). Wykazano, że łączą się one z receptorami tarczycy *alfa* i *beta*. Podobnie jak polichlorowane bifenyle (PCBs) zmieniają równowagę hormonów tarczycy, zaburzając tym samym prawidłowe funkcjonowanie mózgu. Wiążą się również z białkami

osocza, transportującymi hormony tarczycy. Poszczególne kongenery, dzięki strukturalnemu podobieństwu do hormonów tarczycy, mogą powodować wzrost/spadek ich poziomów lub pobudzenie ich aktywności biologicznej (*Darnerud* i in. 2001; *Hernik* i in. 2007; IPCS 1994; *Talsness* 2008).

Polibromowane difenyloetery (PBDEs) zaburzając homeostazę hormonów tarczycy, mogą wpływać na rozwój ośrodkowego układu nerwowego (*Hernik* i in. 2007). Niekorzystne skutki narażenia na etery polibromowane są największe w przypadku dzieci i młodzieży – grupy najbardziej podatnej na występowanie dysfunkcji rozwojowych. Pojedyncza, dożołądkowa dawka eteru oktabromodifenylowego podana w 10. dniu życia myszy zaburzała odruchy behawioralne, osłabiała pamięć i zdolność do uczenia się (*Viberg* i in 2006).

Etery polibromodifenylowe (PBDEs) zaburzają także działanie hormonów estrogennych. Podejrzewa się, że ich duża aktywność estrogenna jest związana z obecnością dwóch podstawników –Br w pozycjach *orto*- w jednym pierścieniu fenylowym i co najmniej jednego bromu w pozycji *para*- oraz niepodstawionych pozycji *orto*- i *meta*- lub *meta*- w drugim pierścieniu fenylowym (*Hernik* i in. 2007; *Smeds, Saukko* 2003; *Vos* i in. 2003). Wykazano, że niektóre hydroksylowe polibromowane difenyloetery, jak i polibromowane difenyloetery są agonistami zarówno *alfa*, jak i *beta* receptorów estrogennych i stymulują w warunkach in vitro aktywność lucyferazy za pośrednictwem receptora estrogennego (ER), (*Hernik* i in. 2007; *Meerts* i in. 2001).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji, które dotyczą łącznego narażenia w warunkach przemysłowych na eter oktabromodifenylowy (OktaBDE) i inne związki, niebędące polibromowanymi difenyloetarami.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Dane w piśmiennictwie informujące o toksyczności eteru oktabromodifenylowego (OktaBDE) są bardzo ograniczone. Doświadczenia oceniające niekorzystny wpływ związku na zwierzęta laboratoryjne wykonywali głównie producenci komercyjnych mieszanin eteru oktabromodifenylowego, w których eter ten stanowił około 25 ÷ 36% wszystkich eterów (zawierających od 5 do 10 atomów bromu w cząsteczce). Dokładne wyniki tych eksperymentów nie były publikowane. Najobszerniejsze streszczenia tych badań są dostępne w raporcie przygotowanym dla Unii Europejskiej (EU… 2003).

Doświadczenia, w których badano toksyczność ostrą eteru oktabromodifenylowego, dotyczyły tylko wyznaczenia wartości DL_{50} i CL_{50} (Ethyl…1983a; 1984a; 1984b; Great… 1975a; 1987; Chem… 1982). Związek nie działał drażniąco na skórę i oczy oraz nie powodował uczuleń.

Informacje o toksyczności eteru oktabromodifenylowego po narażeniu krótkoterminowym (4 ÷ 14 dni) i po narażeniu wielokrotnym (28 ÷ 90 dni) wyraźnie wskazują na podobny charakter objawów niepożądanych, do których można zaliczyć niekorzystny wpływ związku na: wątrobę, tarczycę i układ oddechowy (po narażeniu inhalacyjnym). Zaobserwowano także zaburzenia rozrodczości u szczurów i królików.

W badaniach krótkoterminowych (4 ÷ 14 dni), w których eter oktabromodifenylowy podawano szczurom dożołądkowo, najmniejszą dawką, po której stwierdzono działanie toksyczne związku, była dawka 10 mg/kg/dzień (narażenie 4-dniowe), (*Zhou* i in. 2001). Zanotowano wówczas: zwiększenie względnej masy wątroby, indukcję enzymów mikrosomalnych (25-krotny wzrost aktywności PROD) i zmniejszenie stężenia T_4 (o 30%) w surowicy. Po większych dawkach (10 ÷ 100 mg/kg/dzień) skutki te się nasilały, a ponadto dochodziło do zwiększenia aktywności innych enzymów mikrosomalnych (EROD, UDPGT), (*Zhou* i in. 2001). Znaczne przyspieszenie metabolizmu wątrobowego zaobserwowano także po 14-dniowym, dożołądkowym podawaniu dawki 80 mg/kg/dzień eteru oktabromodifenylowego szczurom (*Carlson* 1980b).

Po 14-dniowym narażeniu inhalacyjnym na eter oktabromodifenylowy pierwsze objawy toksyczności (zwiększenie względnej masy wątroby i zmiany

histopatologiczne w wątrobie) obserwowano po narażeniu na związek o stężeniu 3,7 mg/m^3 (Great… 1978). Po większych stężeniach (23,9 i 165,2 mg/m^3) objawy te nasilały się (Great… 1978; 2000). Po narażeniu szczurów na związek o stężeniach 10 ÷ 250 mg/m^3 zanotowano także zmiany w układzie oddechowym (hipertrofię i/lub hiperplazję komórek nabłonkowych nosa), (Great… 2000).

Po 28-dniowym podawaniu szczurom dawek 8 ÷ 10 mg/kg/dzień eteru oktabromodifenylowego zaobserwowano toksyczne działanie związku na wątrobę (zwiększenie względnej masy i zmiany histopatologiczne). Po dawce 10 razy większej (około 80 ÷ 100 mg/kg/dzień) zmiany te nasilały się (Great… 1976a; 1977), a ponadto zanotowano umiarkowaną hiperplazję tarczycy (Great…1976a; Dow… 1971). Podobne zmiany stwierdzono po podawaniu dawek około 1000 mg/kg/dzień eteru oktabromodifenylowego (Great … 1977; Dow… 1971).

W badaniach toksyczności podprzewlekłej (90 dni) pierwsze objawy działania eteru oktabromodifenylowego na wątrobę szczurów zanotowano po dawce 5 ÷ 7 mg/kg/dzień (Great… 1977; *Carlson* 1980a). Niekorzystne skutki (zwiększenie względnej masy i zmiany histopatologiczne wątroby, indukcja enzymów mikrosomalnych) nasilały się po większych dawkach, dochodzących do 20 mg/kg/dzień (*Carlson* 1980a). Po podawaniu szczurom dawek 73,7 ÷ 834 mg/kg/dzień eteru oktabromodifenylowego zaobserwowano ponadto zwiększenie aktywności AlAT i AspAT w surowicy oraz objawy toksycznego działania związku na tarczycę: nasilenie metabolizmu i wydalania T_4, nasilenie powstawania TSH, obniżenie poziomu T_3 i T_4 w surowicy, rozrost tarczycy (Great… 1977).

Po 90-dniowym, inhalacyjnym narażeniu szczurów na eter oktabromodifenylowy o stężeniu 1,1 mg/m^3 stwierdzono nieznaczne powiększenie komórek kubkowych w błonie śluzowej nosa i niewielkie zmiany histopatologiczne w oskrzelach (Great… 2001). Według zaleceń SCOEL (2010) należałoby zatem stężenie to przyjąć za wartość LOAEL (tab. 12.). Po narażeniu na związek o stężeniu 16 mg/m^3 obserwowano pierwsze objawy toksyczności układowej: zmiany zapalne w układzie oddechowym, rozrost hepatocytów, zaburzenia funkcjonowania tarczycy. Po narażeniu na związek o stężeniu 202 mg/m^3 skutki te nasiliły się, a ponadto stwierdzono zaburzenia funkcji rozrodczych: brak ciałka żółtego u 30% samic oraz brak komórek w kanalikach nasiennych samców lub obecność w nich komórek nieprawidłowych (Great… 2001).

Eter oktabromodifenylowy nie wykazywał działania: mutagennego, genotoksycznego i rakotwórczego. Powodował jednak skutki odległe w postaci uszkodzenia płodów. Zmiany takie zaobserwowano u szczurów i królików, którym podawano związek w okresie organogenezy. Najmniejszą dawką (LOAEL) eteru oktabromodifenylowego, po której notowano niekorzystne skutki działania związku na płód, była dawka 5 mg/kg/dzień dla królików (*Breslin* i in. 1989) i 10 mg/kg/dzień dla szczurów (Ethyl… 1985). Obserwowano wtedy wzrost liczby resorpcji późnych u obu gatunków zwierząt i opóźnienie kostnienia u królików. Po większych dawkach (25 ÷ 50 mg/kg/dzień) u szczurów zanotowano: zaburzenia rozwojowe kości kończyn, czaszki, mostka i żeber (Ethyl… 1985; Great…1986).

Z badań oceniających wpływ eteru oktabromodifenylowego na rozwój układu nerwowego u młodych myszy stwierdzono, że BDE-203 (podany jednorazowo w 10. dniu życia) spowodował: zwiększenie aktywności ruchowej, zmniejszenie zdolności do zapamiętywania i uczenia się w 2. miesiącu życia (*Viberg* i in. 2006) oraz zaburzał w hipokampie poziom niektórych białek (CaMKII, synaptofyzyna) ważnych dla rozwoju układu nerwowego (*Viberg* 2009).

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Dotychczas nie ustalano w żadnym państwie wartości dopuszczalnych normatywów higienicznych dla eteru oktabromodifenylowego (OktaBDE) w środowisku pracy. SCOEL (2008) przedstawił do dyskusji dokumentację, w której zaproponowano, aby za wartość OEL (8 h TWA) przyjąć stężenie 0,1 mg/m^3. Za podstawę do wyznaczenia tego normatywu zaproponowano przyjęcie danych z do-

świadczenia, w którym po inhalacyjnym, 90-dniowym narażeniu szczurów na eter oktabromodifenylowy o stężeniu 1,1 mg/m^3, zanotowano nieznaczne powiększenie komórek kubkowych w błonie śluzowej nosa (Great… 2001). Przyjmując to stężenie za wartość LOAEL i stosując współczynnik niepewności 10, w 2008 r. w SCOEL zaproponowano wartość OEL wynoszącą 0,1 mg/m^3. W 2010 r. w końcowej wersji dokumentacji i po uwzględnieniu uwag ekspertów, SCOEL przyjął za dopuszczalne stężenie wartość 0,2 mg/m^3 eteru oktabromodifenylowego (SCOEL 2010). W uzasadnieniu proponowanej wartości OEL zwrócono także uwagę na wpływ eteru oktabromodifenylowego na układ rozrodczy samic i samców szczurów po 90-dniowym, inhalacyjnym narażeniu. Szkodliwego skutku w tym względzie nie stwierdzono po narażeniu na związek o stężeniu 16 mg/m^3 (NOAEL), (EU… 2003). Niewielkie skutki toksyczne u płodów zanotowano po dożołądkowym podawaniu dawki 5 mg/kg m.c./dzień związku ciężarnym królikom (*Breslin* i in. 1989).

Zaproponowana przez SCOEL (2010) wartość OEL wynosząca 0,2 mg/m^3 dla komercyjnej mieszaniny, zawierającej około 50% eteru oktabromodifenylowego, wskazuje, że stężenie samego eteru oktabromodifenylowego nie powinno przekraczać 0,1 mg/m^3.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Z danych w piśmiennictwie wynika, że najwięcej informacji o toksyczności eteru oktabromodifenylowego pochodzi z doświadczeń wykonanych po dożołądkowym podawaniu związku szczurom przez okres od 1 miesiąca do 3 miesięcy. W eksperymentach tych skupiono się na określeniu niekorzystnych skutków działania eteru oktabromodifenylowego na wątrobę i tarczycę (Great… 1976a; 1977; Dow… 1971; *Carlson* 1980a).

W 2001 r. jeden z producentów komercyjnego eteru oktabromodifenylowego (firma Great Lakes Chemical Corporation) wykonał eksperyment, w którym badano toksyczność związku po 90-dniowym narażeniu inhalacyjnym szczurów. W doświadczeniu tym stwierdzono, że niewielkie powiększenie komórek kubkowych w błonie śluzowej nosa u 90% samców i 60% samic wystąpiło już po narażeniu zwierząt na komercyjny eter oktabromodifenylowy o stężeniu 1,1 mg/m^3. Należy jednak zauważyć, że również w nienarażonej grupie kontrolnej skutek taki obserwowano u 40% samców i 20% samic. Wartość stężenia równą 1,1 mg/m^3 można przyjąć za wartość LOAEL dla działania miejscowego (zmiany w błonie śluzowej nosa), (tab. 12.). Po narażeniu na związek o tym stężeniu nie obserwowano niekorzystnych skutków działania eteru oktabromodifenylowego na wątrobę i tarczycę, więc zaproponowano przyjęcie stężenia 1,1 mg/m^3 za wartość NOAEL dla toksyczności układowej. Wyliczona wartość NDS eteru oktabromodifenylowego wynosiłaby wtedy:

$$\mathrm{NDS} = \frac{\mathrm{NOAEL}}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{1{,}1\ \mathrm{mg/m^3}}{2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2} = \frac{1{,}1\ \mathrm{mg/m^3}}{8} = 0{,}14\ \mathrm{mg/m^3} \approx 0{,}1\ \mathrm{mg/m^3},$$

gdzie:

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

B = 2 – różnice międzygatunkowe i droga podania,

C = 1 – przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych,

D = 1 – zastosowanie wartości NOAEL,

E = 2 – współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny kompletności danych na temat toksyczności oraz potencjalnych długoterminowych skutków narażenia ludzi ze względu na zmiany rozrodczości, zaburzenia hormonalne w młodych organizmach oraz działanie embriotoksyczne i teratogenne).

Tabela 12.

Proponowane wartości NOAEL i LOAEL eteru oktabromodifenylowego (OktaBDE), (dane na podstawie wyników doświadczeń pochodzących z piśmiennictwa)

Gatunek zwierząt	Czas narażenia	Wartość NOAEL	LOAEL		Piśmiennictwo
			wartość	objawy działania toksycznego dla LOAEL	
Narażenie drogą pokarmową – doświadczenia krótkoterminowe					
Szczur, ♀ ♂	4 · *p.o.*	3 mg/kg	10 mg/kg	zwiększenie względnej masy wątroby i zwiększenie aktywności PROD (25-krotne) w wątrobie	*Zhou* i in. 2001

cd. tab. 12.

Gatunek zwierząt	Czas narażenia	Wartość NOAEL	LOAEL		Piśmiennictwo
			wartość	objawy działania toksycznego dla LOAEL	
Narażenie drogą inhalacyjną – doświadczenia krótkoterminowe					
Szczur, ♀ ♂	14 dni	0,6 mg/m^3	3,7 mg/m^3	zwiększenie względnej masy wątroby, zmiany histopatologiczne w wątrobie	Great… 1978
Szczur, ♀ ♂	14 dni	1 mg/m^3	10 mg/m^3	zwiększenie względnej masy wątroby, zmiany histopatologiczne w wątrobie, hipertrofia i/lub hiperplazja komórek nabłonkowych nosa	Great … 2000
Narażenie drogą pokarmową – doświadczenia podprzewlekłe					
Szczur, ♀ ♂	28 · *p.o.*		8,1 mg/kg	zwiększenie względnej masy wątroby	Great… 1976a
Szczur, ♀ ♂	28 · *p.o.*		9,8 mg/kg	zmiany histopatologiczne w wątrobie	Great … 1977
Szczur, ♀ ♂	30 · *p.o.*		9,8 mg/kg	zwiększenie względnej masy wątroby, zmiany histopatologiczne w wątrobie, przerost tarczycy	Dow … 1971
Szczur, ♀ ♂	90 · *p.o.*		7,2 mg/kg	zwiększenie względnej masy wątroby, zmiany histopatologiczne w wątrobie	Great … 1977
Szczur, ♀ ♂	90 · *p.o.*	2,51 mg/kg	5,01 mg/kg	indukcja enzymów mikrosomalnych w wątrobie	*Carlson* 1980 a
Narażenie drogą inhalacyjną – doświadczenia podprzewlekłe					
Szczur, ♀ ♂	90 dni	1,1 mg/m^3	16 mg/m^3	dla toksyczności układowej: zmiany histopatologiczne w wątrobie, zwiększenie poziomu TSH i zmniejszenie T_4 w surowicy	Great … 2001
Szczur, ♀ ♂	90 dni		1,1 mg/m^3	dla toksyczności miejscowej: nieznaczne powiększenie komórek kubkowych nosa	
Wpływ na rozrodczość					
Szczur, ♀ ♂	90 x p.o.		781 mg/kg	zwiększenie masy jąder	Great … 1977
Szczur, ♀ ♂	14 dni	250 mg/m^3			Great … 2000
Szczur, ♀ ♂	90 dni	16 mg/m^3	202 mg/m^3	brak ciałka żółtego i zmniejszenie masy jajników u samic, brak komórek lub niewłaściwe komórki w nasieniowodach u samców	Great … 2001
Działanie embriotoksyczne i teratogenne – narażenie drogą pokarmową (w okresie organogenezy)					
Szczur, ♀	10 · *p.o.*	2,5 mg/kg 25 mg/kg	10 mg/kg	dla płodów – zmniejszenie masy ciała dla matek – brak ustalonej wartości LOAEL	Ethyl … 1985
Szczur, ♀	10 · *p.o.*	2,5 mg/kg 25 mg/kg	10 mg/kg	dla płodów – zwiększenie liczby resorpcji późnych dla matek – brak ustalonej wartości LOAEL	Dead … 1987
Szczur, ♀	10 · *p.o.*	25 mg/kg	50 mg/kg	dla matek – zmniejszenie przyrostu masy ciała, zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy; dla płodów – zwiększenie liczby resorpcji późnych, zmniejszenie masy ciała, zaburzenia kostnienia, wady rozwojowe	Great … 1986
Królik, ♀	15 · p.o.	2 mg/kg	5 mg/kg	dla płodów – zwiększenie liczby resorpcji późnych, zmniejszenie masy ciała, opóźnienie kostnienia	*Breslin* i in. 1989
		5 mg/kg	15 mg/kg	dla matek – zmniejszenie przyrostu masy ciała, zwiększenie względnej masy wątroby	

Za wartość NDS eteru oktabromodifenylowego proponujemy przyjąć stężenie 0,1 mg/m^3. Wartość ta powinna zabezpieczać pracowników przed niekorzystnym działaniem związku na układ oddechowy oraz funkcjonowanie wątroby i tarczycy. Nie ma podstaw dla wyznaczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) eteru oktabromodifenylowego.

Ze względu na europejską zharmonizowaną klasyfikację zagrożenia (Repr. 1B – działanie szkodliwe na rozrodczość oraz H360Df – może działać szkodliwie na dziecko w łonie matek), proponujemy przyjąć także oznakowanie eteru oktabromodifenylowego literami „Ft" oznaczającymi substancję toksyczną dla płodu.

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

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie.
Badania pomocnicze: w zależności od wskazań.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie.
Badania pomocnicze: w zależności od wskazań.

Częstotliwość badań okresowych: co 3 ÷ 4 lata.

U w a g a

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

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie.
Badania pomocnicze: w zależności od wskazań.

Narządy (układy) krytyczne

Ze względu na brak w dostępnej dokumentacji informacji na temat następstw zdrowotnych narażenia na etery oktabromodifenylowe u ludzi, nie jest możliwe ustalenie narządów (układów) krytycznych.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Ze względu na brak w dostępnej dokumentacji informacji na temat następstw zdrowotnych narażenia na etery oktabromodifenylowe u ludzi, nie jest możliwe ustalenie przeciwwskazań lekarskich do zatrudnienia.

U w a g a

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.

PIŚMIENNICTWO

Bi X., Thomas G.O., Jones K.C., Qu W., Sheng G., Martin F.L., Fu J. (2007) Exposure of electronics dismantling workers to polybrominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, and organochloride pesticides in South China. Environ. Sci. Technol. 41, 5647–5653.

Breslin W.J., Kirk H.D., Zimmer M.A. (1989) Teratogenic evaluation of polybromodiphenyl oxide mixture in New Zealand White rabbits following oral exposure. Fundam. Appl. Toxicol. 12, 151–157 [cyt. za: IPCS 1994; EU… 2003; IUCLID 2000; *Masten* 2001; *Darnerud* i in. 2001; *Hardy* 2002; *Darnerud* 2008].

BSEF, Bromine Science and Environmental Forum, (2000) An introduction to brominated flame retardants Brussels, Belgium.

Carlson G.P. (1980a) Introduction of xenobiotic metabolism in rats by brominated diphenyl ethers administered for 90 days. Toxicol. Lett. 6, 207–215 [streszczenie, cyt. za: Toxnet 2003].

Carlson G.P. (1980b) Introduction of xenobiotic metabolism in rats by short-term administration of brominated diphenyl ethers. Toxicol. Lett. 5, 19–25. [cyt. za: EU… 2003; Toxnet 2003; IRIS 2003; *Hardy* 2002].

Chao H.R., Shy C.G., Wang S.L., Chen S.C.C., Koh T.W., Chen F.A., Chang-Chien G.P., Tsou T.C. (2010) Impact of non-occupational exposure to polybrominated diphenyl ethers on menstruation characteristics of reproductive-age females. Environ. Int. 36(7), 728–735.

Chem. Fabrik Kalk (1982) CFK Bromkal – fire protection equipment. Chemische Fabrik Kalk, Information sheet 3000-7/82. Cologne, Germany (in German) [cyt. za: EU… 2003 IPCS 1994].

Chemical Manufacturers Association (1996a). Bacterial reverse mutation assay (octabromodiphenyl oxide). Final Report. Lab: Microbiological Associates, Inc. Arlington, VA [cyt. za: EU… 2003].

Chemical Manufacturers Association (1996b). Maximalization test in guinea pigs (octabromodiphenyl oxide). Final Report. Lab: Microbiological Associates, Inc. Arlington, VA [cyt. za: EU… 2003; *Masden* 2001].

Choi J.-W., Fujimaki S., Kitamura K., Hashimoto S., Ito H., Suzuki N., Sakai S., Morita M. (2002) Polybrominated dibenzo-p-dioxins (PBDDs), dibenzofurans (PBDFs) and diphenyl ethers (PBDEs) in Japanese human adipose tissue. Organohalogen Comp. 58, 169–171.

Costa L.G., Giordano G. (2007) Developmental neurotoxicity of polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants. NeuroToxicology 28, 1047–1067.

Costa L.G., Giordano G., Tagliaferri S., Caglieri A. Mutti A. (2008) Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants: environmental contamination, human body burden and potential adverse health effects. Acta Biomed. 79, 172–183.

Darnerud P.O. (2008) Brominated flame retardants as possible endocrine disrupters. Inter. J. Androl. 31, 152-160.

Darnerud P.O., Eriksen G.S., Johannesson T., Larsen P.B., Viluksela M. (2001) Polybrominated diphenyl ethers: occurrence, dietary exposure, and toxicology. Environ. Health Persp. 109, 49–68.

De Wit C.A. (2002) An overview of brominated flame retardants in the environment. Chemosphere 46, 583–624.

De Wit C.A., Herzke D., Vorkamp K. (2010) Brominated flame retardants in the Arctic environment – trends and new candidates. Sci. Total Environ. 408(15), 2885–2918.

Dead Sea Bromide Co Ltd. (1987) Teratology study in the rat (FR-1208). Unpublished Laboratory Report. Life Sciences Research Ltd. (EPO/OTS Doc//40-8793278) [cyt. za: EU… 2003; *Masten* 2001].

DGUV IFA (2008) Institut für Arbeitschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung. Octabromodiphenol ether.

Directive 2003/11/EC of the European Parliament and of the Council of 6 February 2003 amending for the 24th time Councile Directive 76/769/EEC relating to restrictions on the marketing and use of certain dangerous substances and preparations (pentabromodiphenyl ether and octabromodiphenyl ether). Dyrektywa 2003/11/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 lutego 2003 r. zmieniająca po raz dwudziesty czwarty dyrektywę Rady 76/769/EWG w sprawie ograniczeń we wprowadzaniu do obrotu i stosowaniu niektórych substancji u preparatów niebezpiecznych (eter pentabromodifenylu, eter oktabromodifenylu).

Dow Chem Comp. (1971) (Dow Chemical Company) (Authors: Sparschu G.L., Kociba R.J., Clashman A.) Results of 30 day rat dietary studies on octabromodiphenyl SA-1902 and decabromodiphenyl oxide SA-1892.1 with cover letter dated 030890 and attachments. TSCATS (Unpublished Health and Safety Studies submitted by EPA). Microfische No. 0522265. Chemical Information System NISC Record I.D.TS-00032842 [cyt. za: *Masten* 2001].

EPA/OTS. Ames metabolic activation test to assess the potential mutagenic effect of MUSTER 13 with cover letter dated 031290. Unpublished Laboratory Report, Huntingdon Research Ctr. Doc#86-900004040 [cyt. za: EU… 2003].

EPA/OTS. Ames metabolic activation test to assess the potential mutagenic effect of MUSTER 82 with cover letter dated 031290. Unpublished Laboratory Report, Huntingdon Research Ctr. Doc#86-90000403 [cyt. za: EU… 2003].

EPA/OTS. Ames metabolic activation test to assess the potential mutagenic effect of MUSTER 84 with cover letter dated 031290. Unpublished Laboratory Report, Huntingdon Research Ctr. Doc#86-90000402 [cyt. za: EU… 2003].

ESIS (European Chemical Substances Information System) Result for CAS#32536-52-0: diphenylether, octabromo derivate.

Ethyl Corporation (1983a) Toxicity data on OBDPO (Saytex 111). Acute oral toxicity study in rats (14 days).Unpublished Laboratory Report, Pharmakon Res. Int. Inc., Baton Rouge, LA. [cyt. za: EU… 2003].

Ethyl Corporation (1983b) Toxicity data on OBDPO (Saytex 111). Primary dermal irritation study in rabbits. Unpublished Laboratory Report, Pharmakon Res. Int. Inc., Baton Rouge, LA. [cyt. za: EU … 2003; IUCLID 2000].

Ethyl Corporation (1983c) Toxicity data on OBDPO (Saytex 111). Acute eye irritation test in rabbits. Unpublished Laboratory Report, Pharmakon Res. Int. Inc., Baton Rouge, LA. [cyt. za: EU… 2003].

Ethyl Corporation (1984a) Toxicity data on OBDPO (Saytex 111). Acute oral toxicity study. Unpublished Laboratory Report, Pharmakon Res. Int. Inc., Baton Rouge, LA. [cyt. za: EU… 2003; IUCLID 2000; SCOEL 2010].

Ethyl Corporation (1984b) Toxicity data on OBDPO (Saytex 111). One hour acute dust inhalation toxicity study in rats of Saytex 111 (unmilled). Unpublished Laboratory Report, ToxiGenics, Baton Rouge, LA. [cyt. za: EU RAR 2003].

Ethyl Corporation (1985) Toxicity data on OBDPO (Saytex 111). Embryo-fetal toxicity and teratogenic potential. Study of Saytex 111 administered orally via gavage to presumed pregnant rats. Unpublished Laboratory Report, Argus Research Laboratories, Inc., Baton Rouge, LA. [cyt. za: EU… 2003; IUCLID 2000; *Masten* 2001; *Darnerud* i in. 2001].

EU RAR, European Union Risk Assessment Report (2003) (EU 2000) Diphenyl ether, octabromo derivative (octabromodiphenyl ether). CAS No.: 32536-52-0, EINCES No.: 251-087-9. Risk Assessment. Institute for Health and Consumer Protection. European Chemicals Bureau. Eurepean Communities, United Kingdom, 2003.

Frederiksen M., Vorkamp K., Thomsen M., Knudsen L.E. (2009) Human internal and external exposure to PBDEs – a review of levels and sources. Int. J. Hyg. Environ. Health 212, 109-134.

Great Lakes Chemical Corporation (1975a). Toxicity data on OBDPO (DE-79). Acute dermal toxicity in albino rabbits. Unpublished Laboratory Report, International Research and Development Corporation [cyt. za: EU… 2003; IUCLID 2000].

Great Lakes Chemical Corporation (1975b). Toxicity data on OBDPO (DE-79). Acute inhalation toxicity in albino rat. Unpublished Laboratory Report, International Research and Development Corporation [cyt. za: EU… 2003; IUCLID 2000].

Great Lakes Chemical Corporation (1975c). Toxicity data on OBDPO (Saytex 111). Primary skin irritation in albino rabbits. Unpublished Laboratory Report, International Research and Development Corporation [cyt. za: EU… 2003; IUCLID 2000].

Great Lakes Chemical Corporation (1975d). Toxicity data on OBDPO. Eye irritation in albino rabbits. Unpublished Laboratory Report, International Research and Development Corporation [cyt. za: EU … 2003; IUCLID 2000].

Great Lakes Chemical Corporation (1976a). Toxicity data on OBDPO (DE-79). Twenty-eight day toxicity study in rats. Unpublished Laboratory Report, International Research and Development Corporation [cyt. za: EU RAR 2003; IPCS 1994; *Masten* 2001; *Darnerud* i in. 2001].

Great Lakes Chemical Corporation (1976b). Toxicity data on OBDPO (DE-79). Mutagenicity evaluation of compound 345-78A.Final Report. Unpublished Laboratory Report, Litton Bionetics, West Lafayette, IN [cyt. za: EU… 2003].

Great Lakes Chemical Corporation (1977). Toxicity data on OBDPO (DE-79). Thirteen week feeding study in rats. Unpublished Laboratory Report, International Research and Development Corporation [cyt. za: EU RAR 2003; IUCLID 2000; IPCS 1994; *Masten* 2001; *Darnerud* i in. 2001; *Hardy* 2002].

Great Lakes Chemical Corporation (1978). Toxicity data on OBDPO (DE-79). Subacute inhalation toxicity study in rats. Unpublished Laboratory Report, International Research and Development Corporation, West Lafayette, IN [cyt. za: EU… 2003; IUCLID 2000; IPCS 1994; *Masten* 2001; *Hardy* 2002].

Great Lakes Chemical Corporation (1982). Toxicity data on OBDPO (DE-79). In vitro sister chromatid exchange in Chinese Hamster Ovary cell with OBDPO (DE-79). Final Report. Unpublished Laboratory Report, Hazleton Laboratories, West Lafayette, IN [cyt. za: EU… 2003].

Great Lakes Chemical Corporation (1983). Toxicity data on OBDPO (DE-79). Unscheduled DNA synthesis assay compound DE-79. Final Report. Unpublished Laboratory Report, Hazleton Laboratories, West Lafayette, IN [cyt. za: EU… 2003].

Great Lakes Chemical Corporation (1986). Toxicity data on OBDPO (DE-79). A range-finding teratology study in rats with DE-79. Final Report. Unpublished Laboratory Report, Wil. Research Laboratories Inc., West Lafayette, IN [cyt. za: EU… 2003; IPCS 1994; IUCLID 2000; *Masten* 2001; *Darnerud* i in. 2001].

Great Lakes Chemical Corporation (1987). Toxicity data on OBDPO (DE-79). Acute oral toxicity in the male albino rat. Unpublished Laboratory Report, International Research and Development Corporation, West Lafayette, IN [cyt. za: EU… 2003; IUCLID 2000; IPCS 1994].

Great Lakes Chemical Corporation (1999). Toxicity data on OBDPO. *In vitro* mammalian chromosome aberration test. Final Report. Unpublished Laboratory Report, BioReliance, West Lafayette, IN [cyt. za: EU RAR 2003].

Great Lakes Chemical Corporation (2000). A 2-week inhalation toxicity range-finding study of octabromodiphenyl oxide in albino rats. Unpublished Laboratory Report, WIL Research laboratories Inc., West Lafayette, IN [cyt. za: EU… 2003].

Great Lakes Chemical Corporation (2001). A 90 day inhalation toxicity study of octabromodiphenyl oxide in albino rats. Unpublished Laboratory Report, WIL Research laboratories Inc., West Lafayette, IN [cyt. za: EU RAR 2003; Toxicological profile… 2004].

Hardy M.L. (2002) The toxicology of the three commercial polybrominated diphenyl oxide (ether) flame retardants. Chemosphere 46, 757–777.

Hernik A., Góralczyk K., Czaja K., Struciński P., Korcz W., Ludwicki J.K. (2007) Polibromowane difenyloetery (PBDE) – nowe zagrożenia ? Roczn. PZH 58(2), 403–415.

Huwe J.K., Hakk H., Birnbaum L.S. (2008) Tissue distribution of polybrominated diphenyl ethers in male rats and implications for biomonitoring. Environ. Sci. Technol. 42(18), 7018–7024.

Instytut Badań nad Gospodarką Rynkową (2010) Funkcjonowanie i nieprawidłowości w systemie zarządzania zużytym sprzętem elektrycznym i elektronicznym (ZSEE) w Polsce. Raport wykonany na zlecenie Multi Communications Sp. z o.o., Warszawa.

IPCS, International Programme on Chemical Safety (1994) Brominated Diphenyl Ethers. Environmental Health Criteria 162. Geneva, World Health Organization.

IRIS, Integrated Risk Information System (2003) Octabromodiphenyl ether [komputerowa zintegrowana baza].

IUCLID (2000) Diphenyl ether, octabromo derivative. IUCLID Dataset, European Commission, European Chemicals Bureau.

Kodavanti P.R.S., Ward T.R.. (2005) Differential effects of commercial polybrominated diphenyl ether and polychlorinated biphenyl mixtures on intracellular signaling in rat brain in vitro. Toxicol. Sci. 85, 952–962.

Lorber M. (2008) Exposure of Americans to polybrominated diphenyl ethers. J. Exp. Sci. Environ. Epidem.18, 2–19.

Masten S. (2001) Technical pentabromodiphenyl ether (32534-81-9), technical octa-bromodiphenyl ether (32536-52-0), 2,2’,4,4’-tetrabromodiphenyl ether (5436-43-1), 2,2’,4,4’,5-pentabromodiphenyl ether (60348-60-9), 2,2’,4,4’,5,5’-hexabromodiphenyl ether (68631-49-2). Review of toxicological literature. Research Trigle Park, North Carolina.

Meerts I.A.T.M., Letcher R.J., Hoving S., Marsh G., Bergman A., Lemmen J.G., van der Burg B., Brouwer A. (2001) *In vitro* estrogenicity of polybrominated diphenyl ethers, hydroxylated PBDEs, and polybrominated bisphenol a compounds. Environ. Health Persp. 109(4), 399–407.

NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (2004) The Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. Benzene,1,1’-oxybis-, octabromo deriv.

Peters A.K., Nijmeijer S., Gradin K., Backlund M., Bergman A., Poellinger L., Denison M.S., van den Berg M. (2006) Interactions of polybrominated diphenyl ethers with the aryl hydrocarbon receptor pathway. Toxicol. Sci. 92(1), 133–142.

Pettersson-Julander A., van Bavel B., Engwall M., Westberg H. (2004) Personal air sampling and analysis of polybrominated diphenyl ethers and other bromine containing compounds at an electronic recycling facility in Sweden. J. Environ. Monit. 6, 874–880.

RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2003) Cincinnati, National Institutes for Occupational Safety and Health.

Schecter A., Calacino J., Patel K., Kannan K., Yun S.H., Haffner D., Harris T.R., Birnbaum L. (2010) Polybrominat-

ed diphenyl ether levels in foodstuffs collected from three locations from the United States. Toxicol. Appl. Pharmacol. 243, 217–224.

Schecter A.J., Päpke O., Harris T.R., Tung K.C., Musumba A., Olson J., Birnbaum L. (2006) Polybrominated diphenyl ether (PBDE) levels in an expanded market basket survey of U.S. food and estimated PBDE dietary intake by age and sex. Environ. Health Persp. 114(10), 1515–1520.

SCOEL (2008) SCOEL/SUM/148C. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for diphenyl ether, octabromoderivative.

SCOEL (2010) SCOEL/SUM/148 final. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for diphenyl ether, octabromoderivative (commercial mixture), 2nd round of consultation.

Smeds A., Saukko P. (2003) Brominated flame retardants and phenolic endocrine disrupters in Finnish human adipose tissue. Chemosphere 53, 1123–1130.

Stanley J.S., Cramer P.H., Thornburg K.R., Remmers J.C., Breen J.J., Schwenberger J. (1991) Mass spectral confirmation of chlorinated and brominated diphenylethers in human adipose tissues. Chemosphere 23, 1185–1195 [cyt. za: SCOEL 2010].

Talsness C.E. (2008) Overview of toxicological aspects of polybrominated diphenyl ethers: a flame-retardant additive in several consumer products. Environ. Res. 108, 158–167.

Thuresson K., Högland P., Hagmar L., Sjödin A., Bergman A., Jakobsson K. (2006) Apparent half-lives of hepa- to decabrominated diphenyl ethers in human serum as determined in occupationally exposed workers. Environ. Health Perspect. 114(2), 176–181 [cyt. za: SCOEL 2010].

Toxicological profile for polybrominated biphenyls and polybrominated diphenyl ethers (2004), U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Sevice, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Appendix A: Minimal Risk Level (MRL) worksheet.

Toxnet (komputerowa baza danych). Octabromodiphenyl ether. [http://toxnet.nlm.nih.gov].

UNEP, United Nations Environment Programme (2007) Draft risk management evaluation: commercial oktabromodiphenyl ether. Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants. UNEP/POPS/POPRC.3/14, Geneva.

Viberg H. (2009) Exposure to polybrominated diphenyl ethers 203 and 206 during the neonatal brain growth spurt affects proteins important for normal neurodevelopment in mice. Toxicol. Sci. 109(2), 306–311.

Viberg H., Johansson N., Fredriksson A., Eriksson J., Marsh G., Eriksson P. (2006) Neonatal exposure to higher brominated diphenyl ethers, hepta-, octa-, or nonabromodiphenyl ether, impairs spontaneous bahavior and learning and memory functions of adult mice. Toxicol. Sci. 92(1), 211–218.

Vos J.G., Becher G., van der Berg M., de Boer J., Leonards P.E.G. (2003) Brominated flame retardants and endocrine disruption. Pure Appl. Chem. 75(11–12), 2039–2046.

Wang H. Zhang Y., Liu Q., Wang F. Nie J., Qian Y. (2010a) Examining the relationship between brominated flame retardants (BFR) exposure and changes of thyroid hormone levels around e-waste dismantling sites. Int. J. Hyg. Environ. Health 213, 369–380.

Wang J., Ma Y.J., Chen S.J., Tian M., Luo X.J., Mai B.X. (2010b) Brominated flame retardants in house dust from e-waste recycling and urban areas in South China: implications on human exposure. Environ. Int. 36, 535–541.

Yu Z., Zheng K., Ren G., Zheng Y., Ma S., Peng P., Wu M., Sheng G., Fu J. (2010) Identification of hydroxylated octa- and nona-bromodiphenyl ethers in human serum from electronic waste dismanting workers. Environ. Sci. Technol. 44(10), 3979–3985.

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

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

[2] Wykaz skrótów stosowanych w dokumentacji

ABS akrylonitryl-butadien-styren (syntetyczny polimer)
AhR receptor węglowodorów aromatycznych
BDE-196 2,2',3,3',4,4',5',6-OktaBDE
BDE-197 2,2',3,3',4,4',6,6'-OktaBDE
BDE-203 2,2',3,4,4',5,5',6-OktaBDE
Bromkal 79 komercyjny OktaBDE
Bromkal 79-8DE komercyjny OktaBDE
CAR constitutive androstane receptor
DE-71 komercyjny PentaBDE
DE-79 komercyjny OktaBDE
DE-83R komercyjny DekaBDE
DekaBDE eter dekabromodifenylowy
ER receptor estrogenny

EROD	*O*-dealkilaza 7-etoksyrezorufiny, monooksygenazy związanej z CYP 1A
FR-1208	komercyjny OktaBDE
HIPS	high impact polystyrene (tworzywo sztuczne)
NonaBDE	eter nonabromodifenylowy
OECD	Organization for Economic Cooperation and Development (Organizacja Współpracy Ekonomicznej i Rozwoju)
OEL	occupational exposure limit (TWA) – wielkość narażenia w środowisku pracy, pojęciowo odpowiada polskiemu określeniu: najwyższe dopuszczalne stężenie
OktaBDE	eter oktabromodifenylowy
p.o.	podanie dożołądkowe
PBDEs	etery polibromodifenylowe; polibromowane difenyloetery
PBT	polybutylene terephthalate (tworzywo sztuczne)
PCBs	polichlorowane bifenyle
PentaBDE	eter pentabromodifenylowy
POPs	persistent organic pollutants, trwałe organiczne zanieczyszczenia środowiska
PROD	*O*-dealkilaza 7-pentoksyrezorufiny, monooksygenazy związanej z CYP 2B
SCOEL	Komitet Naukowy ds. Dopuszczalnych Norm Zawodowego Narażenia na Oddziaływanie Czynników Chemicznych
Saytex 111	komercyjny OktaBDE
SVC	stężenie par nasyconych
T_3	trijodotyronina
T_4	tyroksyna
Tardex 80	komercyjny OktaBDE
TetraBDE	eter tetrabromodifenylowy
TSH	tyreotropina
TWA	*time weighted average* (stężenie średnie ważone dla standardowego, 8-godzinnego dnia pracy (TLV, PEL) oraz 40-godzinnego tygodnia pracy)
UDPGT	UDP-glukuronylotransferaza.