Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 2026, nr 3(129), s. 83–133 DOI: 10.54215/PiMOSP/3.129.2026
Nadesłano: 14.04.2025 r.
Przyjęto do druku: 25.05.2026 r.
https://www.ciop.pl/pimosp_strona PRACA PRZEGLĄDOWA

Kwas tereftalowy – frakcja wdychalna
Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego[1,2]

Terephthalic acid – inhalable fraction
Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

MAŁGORZATA KUPCZEWSKA-DOBECKA
https://orcid.org/0000-0001-9633-9428
e-mail: malgorzata.dobecka@imp.lodz.pl

Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera w Łodzi
Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland

NDS	5 mg/m^3
NDSCh	nie ustalono
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 25-27.09.2025 r.
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 25.03.2026 r.

Streszczenie

Kwas tereftalowy (TPA) jest organicznym związkiem chemicznym występującym w postaci białych kryształów lub proszku. Nie ma zharmonizowanej klasyfikacji według CLP. W Polsce produkowany jest od 2011 r. i stosowany głównie do wytwarzania: włókien poliestrowych, barwników oraz politereftalanu etylenu (PET). W dostępnej literaturze nie opisano przypadków ostrego zatrucia TPA u ludzi. Krótkotrwałe narażenie na kwas może powodować mechaniczne podrażnienie oczu i dróg oddechowych. Badania pracowników narażonych zawodowo na substancję koncentrowały się głównie na ocenie wpływu TPA na układy oddechowy i moczowy. Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka kamicy nerkowej ani nowotworów pęcherza moczowego. Obserwowano natomiast spadek stężenia albuminy w surowicy oraz wzrost poziomu ß2-mikroglobuliny w moczu. W większości badań nie wykazano istotnych zaburzeń funkcji płuc, poza pojedynczymi doniesieniami o niewielkim pogorszeniu parametrów oddechowych. U zwierząt skutki działania TPA zależały od dawki i drogi narażenia. Po podaniu doustnym wysokich dawek obserwowano zmniejszenie masy ciała, tworzenie kamieni w pęcherzu moczowym oraz zwiększoną częstotliwość występowania nowotworów pęcherza. Narażenie inhalacyjne na aerozol TPA w stężeniach do 10 mg/m^3 nie powodowało istotnych zmian toksycznych. Nie wykazano działania mutagennego ani genotoksycznego TPA.

[1] Wartość NDS kwasu tereftalowego została w dniu 25.03.2026 r. przyjęta na 113. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji ds. Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i następnie została przedłożona ministrowi właściwemu ds. pracy (wniosek nr 129) w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy.

[2] Zrealizowano na podstawie wyników VI etapu programu wieloletniego pn. „Rządowy Program Poprawy Bezpieczeństwa i Warunków Pracy", finansowanego w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Projekt nr III.PN.04 pt.: „Opracowanie dokumentacji dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego dla 30 czynników chemicznych szkodliwych dla zdrowia, w tym rakotwórczych". Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

Za skutek krytyczny po narażeniu inhalacyjnym uznano działanie na drogi oddechowe. Na podstawie wartości NOAEC 10 mg/m³ zaproponowano wartość NDS dla frakcji wdychalnej na poziomie 5 mg/m³, bez ustalania NDSCh i bez oznakowania „skóra".

Słowa kluczowe: kwas tereftalowy, najwyższe dopuszczalne stężenie, narażenie zawodowe, kamica dróg moczowych, nowotwory pęcherza moczowego, działanie na drogi oddechowe.

Abstract

Terephthalic acid (TPA) is an organic compound occurring as white crystals or powder. It has no harmonized classification under the CLP Regulation. Since 2011, it has been produced in Poland and is mainly used in the production of polyester fibers, dyes, and polyethylene terephthalate (PET). No cases of acute TPA poisoning in humans have been described in the available literature. Short-term exposure may cause mechanical irritation of the eyes and respiratory tract. Studies of workers occupationally exposed to TPA have focused mainly on its effects on the respiratory and urinary systems. No increased risk of kidney stones or bladder cancer was found. However, decreased serum albumin levels and increased urinary β2-microglobulin levels were observed. Most studies did not demonstrate significant impairment of lung function, except for isolated reports of slight deterioration in respiratory parameters. In animals, the effects of TPA depended on the dose and route of exposure. Oral administration of high doses resulted in reduced body weight, formation of bladder stones, and an increased incidence of bladder tumors. Inhalation exposure to TPA aerosol at concentrations up to 10 mg/m³ did not produce significant toxic effects. No mutagenic or genotoxic effects of TPA were demonstrated. The critical effect following inhalation exposure was considered to be respiratory tract irritation. Based on the NOAEC value of 10 mg/m³, an occupational exposure limit (OEL) of 5 mg/m³ for the inhalable fraction was proposed, without establishing a short-term exposure limit (STEL) and without a "skin" notation.

Keywords: terephthalic acid, maximum admissible concentration, occupational exposure, urinary tract calculi, bladder cancer, effect on the respiratory tract.

Adres do korespondencji/Contact details: Małgorzata Kupczewska-Dobecka, Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera, 91-348 Łódź, ul. Świętej Teresy od Dzieciątka Jezus 8, e-mail: malgorzata.dobecka@imp.lodz.pl

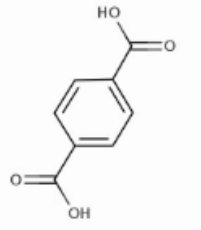
CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Kwas tereftalowy (TPA) to organiczny związek chemiczny z grupy dikarboksylowych kwasów aromatycznych. Występuje w postaci białych igieł, kryształów lub proszku o lekko kwasowym zapachu (ECHA 2026; EPA 2020; *Luttrell* 2016; PubChem 2024). Zbudowany jest z pierścienia benzenu z grupami karboksylowymi na węglach 1 i 4.

Ogólna charakterystyka TPA (ECHA 2026):

- nazwa chemiczna kwas tereftalowy
- wzór sumaryczny $C_8H_6O_4$ | $C_6H_4(COOH)_2$
- wzór strukturalny



- masa cząsteczkowa 166,13
- numer w rejestrze CAS 100-21-0
- numer w rejestrze WE 202-830-0
- nazwa w rejestrze CAS terephthalic acid
- nazwa wg IUPAC: benzene-1,4-dicarboxylic acid (ECHA 2026); kwas 1,4-dibenzeno--karboksylowy
- synonimy: kwas benzeno-1,4--dikarboksylowy; kwas *p*-ftalowy
- nazwy handlowe: 1,4-benzenedicarboxylic acid (9CI); 1,4-dicarboxy benzene; terephtalic acid; benzene 1,4--dicarboxylic acid; *p*-benzenedicarboxylic acid; *p*-carboxybenzoic

acid; *p*-dicarboxybenzene;
p-phthalic acid;
p-benzene dicarbolic acid;
AE-2030; AE2130;
AE-2150; AE-2230;
GC-0700; GC-0730;
TPA; TA; TA33.

Kwas tereftalowy nie ma zharmonizowanej klasyfikacji zgodnie z tabelą 3 załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji oraz mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006 z dnia 31.12.2008 r. (Dz. Urz. WE L 353 z 31.12.2008), zwanego rozporządzeniem CLP. Według danych zamieszczonych na stronie ECHA (ECHA 2026) przez większość (1046) rejestrujących nie został sklasyfikowany do żadnej klasy zagrożeń. Kolejnych 220 rejestrujących zaklasyfikowało tę substancję pod kątem stwarzanych zagrożeń, a najczęściej stosowaną przez nich klasyfikację umieszczono w tabeli 1. Piktogram stosowany na oznakowaniu przedstawiono na rycinie 1.

Tabela 1. Klasyfikacja i oznakowanie kwasu tereftalowego przez rejestrujących zgodnie z danymi ECHA (ECHA 2026)
Table 1. Classification and labelling of terephthalic acid by registrants according to ECHA data (ECHA 2026)

Nazwa chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie			Specyficzne stężenia graniczne, współczynniki „M" oraz ATE[a)]	Uwagi
			klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	dodatkowe kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
Kwas tereftalowy	204-650-8	100-21-0	Skin Irrit. 2 Eye Irrit. 2 STOT SE 3	H315 H319 H335 (Respira-tory tract)	GHS07 Wng	–	–	–	–

Objaśnienia:
Hasło ostrzegawcze: Wng – *warning* – ostrzeżenie.
Skin Irrit. 2 – ddziałanie drażniące na skórę, kategoria 2.
Eye Irrit. 2 – poważne uszkodzenie oczu/działanie drażniące na oczy, kategoria 2.
STOT SE 3 – działanie toksyczne na narządy docelowe – narażenie jednorazowe, kategoria 3.
H315 – powoduje podrażnienie skóry.
H319 – powoduje poważne podrażnienie oka.
H335 – może powodować podrażnienia dróg oddechowych.



GHS07

Rycina 1. Piktogram wskazujący rodzaj zagrożenia (rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1272/2008)
Figure 1. Hazard pictogram (Regulation of the European Parliament and of the Council No. 1272/2008)

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne kwasu tereftalowego (ECHA 2026):

- stan skupienia (w temp. 20°C) – stały
- temperatura topnienia – sublimuje w temp. 402 ÷ 404°C pod ciśnieniem atmosferycznym; topnienie następuje w temp. 427°C
- temperatura wrzenia – 341°C (w dokumentacji rejestracyjnej ECHA nie określono temperatury wrzenia)
- temperatura zapłonu (metoda Micro-Cleveland, otwarty tygiel) – 271°C
- temperatura samozapłonu – nie określono
- gęstość (w temp. 25°C) – 1,522 g/cm^3 (gęstość właściwa)
- prężność par – 0,00158 Pa (9,2 · 10–6 mm Hg); model QSAR MPBPVP v.1.43 US EPA
- pH – 3,88 (nasycony roztwór wodny)
- kwasowość (pKa – stała dysocjacji) – pKa1 = 3,51 (w temp. 25°C) i pKa2 = 4,82 (w temp. 16°C)
- rozpuszczalność w wodzie (w temp. 25°C) – 9,03·10-5 mg/l (praktycznie nierozpuszczalny)
- współczynnik podziału oktanol–woda (log Pow) – 1,76 (wartość oszacowana); 2,0 (wartość eksperymentalna)
- rozmiar cząstek – cząstki o średnicy poniżej 4 μm stanowią 0,66% objętości próbki, poniżej 10 μm – 1,16%, a poniżej 100 μm – 38,86%. Pozostałe 61,14% próbki stanowią cząstki o średnicy powyżej 100 μm
- granica wybuchowości – 0,05 g/l
- dolna granica palności – 40 g/m^3.

Kwas tereftalowy jest słabo rozpuszczalny w wodzie i alkoholu. Rozpuszcza się natomiast w zasadach i dimetyloformamidzie. Jest praktycznie całkowicie nierozpuszczalny w chloroformie, kwasie octowym i eterze.

Wartości stałych dysocjacji pKa_1 = 3,51 (25°C) oraz pKa_2 = 4,82 (16°C) wskazują, że substancja ma charakter kwasu dwuprotonowego i ulega dwuetapowej dysocjacji. Pierwszy etap oddawania protonu zachodzi łatwiej niż drugi, o czym świadczy niższa wartość pKa_1. Stopień dysocjacji związku, a tym samym udział poszczególnych form jonowych, zależy od pH środowiska (*Bang* i in. 2011).

Pod względem właściwości chemicznych TPA jest podobny do jednozasadowych związków karboksylowych. Pod wpływem ogrzewania lub pod wpływem substancji odwadniających łatwo tworzy sole, estry o złożonej budowie cząsteczkowej, bezwodniki, amidy, zarówno 1, jak i w 2 grupach karboksylowych. Wchodzi w reakcję estryfikacji, w wyniku której powstają mono- i diestry. Po podgrzaniu tej krystalicznej substancji do temperatury co najmniej 200°C obserwuje się dekarboksylację z utworzeniem związków zawierających mniejszą liczbę grup karboksylowych, jednak reakcje podstawienia elektrofilowego w zdezaktywowanym pierścieniu zaczynają przebiegać z dużymi trudnościami. Podgrzewanie TPA do momentu rozkładu powoduje uwalnianie drażniących par i aerozoli oraz palnego dymu (ACGIH 2001; ECHA 2026; EPA 2020; SIDS 2001).

Współczynniki przeliczeniowe w temperaturze 20°C i pod ciśnieniem 101,3 kPa: nie dotyczy

Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe

Otrzymywanie

Od lat 60. XX wieku TPA jest produkowany w procesie katalitycznego utleniania bromowanego *p*-ksylenu, a następnie jest oczyszczany w procesie uwodornienia. W procesie produkcyjnym dokonano przez dekady kilku ulepszeń i to zarówno w odniesieniu do utleniania, jak i oczyszczania. Po 2000 r. został opracowany koleiny proces produkcyjny pod nazwą „X Technology", który obejmuje innowacyjne metody recyklingu wody i lepsze techniki separacji ciał stałych i cieczy. W Polsce proces produkcji TPA wygląda w ten sposób, iż najpierw w wyniku katalitycznego utleniania *p*-ksylenu tlenem zawartym w sprężonym powietrzu otrzymuje się surowy TPA (CTA, ang. *Crude Terephthalic Acid*), a w kolejnym etapie, poprzez katalityczne uwodornienie zanieczyszczeń zawartych w CTA, otrzymuje się już oczyszczony TPA o wysokich parametrach jakościowych. Taki oczyszczony kwas powstaje od 2011 r. w zakładach we Włocławku (należących do PKN Orlen) w instalacji o mocach przerobowych 690 tys. t rocznie. Koncern dysponuje skojarzonym kompleksem wytwórczym w Płocku, w którym oprócz TPA produkowany jest także *p*-ksylen, czyli wysokiej czystości produkt otrzymywany w wyniku selektywnej adsorpcji z mieszaniny węglowodorów, składającej się głównie z izomerów związków aromatycznych zawierających 8 atomów węgla (C8). Według kryterium zainstalowanych mocy

wytwórczych do PKN Orlen należy 16% europejskiego rynku (*Wójcicki* 2019).

Kwas tereftalowy został zarejestrowany w ECHA dla tonażu od ≥1 000 000 do <10 000 000. Polska jest jednym z 5 europejskich państw, w których produkowany jest oczyszczony TPA. W Polsce kwas ten rejestrują w ECHA 2 firmy – Polski Koncern Naftowy ORLEN oraz STEPAN POLSKA Brzeg Dolny Poland (ECHA 2026). Liderem w branży jest wywodząca się z Tajlandii firma Indorama. Ma ona aktywa zlokalizowane w Holandii, Hiszpanii i Portugali. Łącznie mogą one w ciągu roku wyprodukować 1,77 mln t TPA, co oznacza, że w rękach Indoramy jest 42% udziałów w rynku w Europie. Wiceliderem jest spółka BP, a jej zakład zlokalizowany w Belgii może pochwalić się wydajnością 1,4 mln t rocznie, co daje BP 33% udziałów w rynku. Kwas tereftalowy produkowany jest także w Rosji przez tamtejszą firmę Polief, która wchodzi w skład państwowego giganta, którym jest Sibur. Polief jest aktualnie w trakcie inwestycji podnoszącej produkcję z 270 do 320 tys. t rocznie. Całkowite europejskie moce wytwórcze dla TPA szacowane są na ok. 4,2 mln t rocznie (*Wójcicki* 2019).

Minimalnie większa produkcja ma miejsce w Ameryce Północnej, gdzie nominalne zdolności wytwórcze wynoszą ok. 4,95 mln t rocznie. Największym tamtejszym oferentem TPA jest przedsiębiorstwo Alpek, które dysponuje instalacjami o mocy na poziomie 2,25 mln t rocznie, z czego większy jego zakład znajduję się w Meksyku (1,61 mln t), a mniejszy w USA – 640 tys. t. Alpek wyprzedza spółkę BP (1,4 mln t) i Indoramę (1,05 mln t). Niewielkim producentem TPA w Ameryce Północnej jest też koncern Eastman, który może wyprodukować rocznie 250 tys. t TPA. Najpoważniejszą zmianą na rynku północnoamerykańskim jest objęcie przez Alpek udziałów w spółce Corpus Christi Polymers, której wcześniejszym właścicielem było przedsiębiorstwo M&G USA Corp. Umiejscowiony w Teksasie zakład wytwórczy będzie mógł niebawem produkować rocznie 1,3 mln t TPA i 1,5 mln t PET (politereftalan etenu) (*Wójcicki* 2019).

Znacznie bardziej urozmaicony jest natomiast rynek azjatycki, a zwłaszcza chiński, na którym działa największa liczba producentów. Największe w Azji firmy to Yisheng z produkcją 13,2 mln t rocznie, Heng Li – 6,9 mln t rocznie, BP – 6,7 mln t rocznie, RIL – 4,9 mln t rocznie, Xianglu – 4,5 mln t rocznie, Indorama – 3,7 mln t rocznie, Yuandong – 3,2 mln t rocznie, Hailum – 3 mln t rocznie, FCFC – 2,9 mln t rocznie i Hanbang – 2,8 mln t rocznie (*Wójcicki* 2019).

Zastosowanie

Kwas tereftalowy stosuje się głównie do (ECHA 2026; EPA 2020):

- produkcji włókien poliestrowych (m.in. elany) oraz barwników;
- produkcji politereftalanu etenu (PTFE) (polimeru żaroodpornego otrzymywanego w wyniku reakcji polikondensacji TPA z glikolem etylenowym). Z tego polimeru produkuje się m.in. plastikowe elementy i włókna poliestrowe z grupy terylenów, lepiej znane pod wspólną nazwą „lavsan", a także różne pojemniki opakowaniowe dla przemysłu spożywczego, butelki, komponenty do odbiorników i inne urządzenia;
- poprawy trwałości i wytrzymałości farb i powłok;
- produkcji środków do pielęgnacji i czyszczenia samochodów;
- produkcji niektórych leków i suplementów w przemyśle farmaceutycznym;
- produkcji pasz dla drobiu i antybiotyków;
- wytwarzania dymu lub mgły w celu maskowania, kamuflażu, sygnalizacji do celów wojskowych.

Narażenie zawodowe

Brak jest danych o narażeniu na stężenie TPA w powietrzu w środowisku pracy w polskich przedsiębiorstwach, ponieważ dotychczas nie ustalono wartości NDS dla tej substancji. W jednym z amerykańskich zakładów produkcyjnych stężenia TPA w powietrzu w strefie oddychania pracowników wynosiły średnio 1,18 mg/m^3 (zakres: 0,006 ÷ 13,59 mg/m^3). Zakładając, że pracownicy stosują środki ochrony dróg oddechowych, oszacowano dawkę pobraną TPA na mniej niż 30 mg/dzień/pracownika (SIDS 2001).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE U LUDZI

Obserwacje kliniczne

Działanie ostre i krótkoterminowe

W dostępnej literaturze nie opisano skutków ostrego zatrucia kwasem tereftalowym (TPA) u ludzi. Jedyna dostępna informacja wskazuje, że aplikacja 10 ml oleistej pasty zawierającej 80% TPA na skórę dłoni na 24 h nie wywołała u ludzi żadnych objawów ogólnoustrojowych, podrażnień ani zaczerwienienia w miejscu podania (SIDS 2001).

W kartach charakterystyki substancji dostawcy wskazują, że TPA może powodować podrażnienie mechaniczne oczu i dróg oddechowych w wyniku narażenia krótkotrwałego (ICSC 2017).

Działanie przewlekłe (*narażenie zawodowe*)

Na podstawie obserwacji przeprowadzonych na zwierzętach stwierdzono, że wchłanianie dużych ilości TPA u ludzi może prowadzić do wysokich stężeń w moczu, a nawet do jego krystalizacji, jeśli zostanie przekroczony iloczyn rozpuszczalności tereftalanu wapnia w moczu, który wynosi 8 ÷ 16 mmol/l (MAK 2015). Z tego powodu badania na ludziach koncentrują się głównie na ocenie wpływu TPA na funkcjonowanie narządów, w tym na identyfikacji potencjalnych czynników ryzyka rozwoju kamicy nerkowej i nowotworów pęcherza moczowego. Równolegle prowadzi się również badania nad wpływem pyłów TPA na drogi oddechowe. Zakładając, że średnia objętość wydalanego przez człowieka moczu wynosi 1,5 l dziennie (*V*), ilość TPA, która musiałaby zostać wchłonięta, aby osiągnąć minimalne stężenie nasycenia kwasu tereftalowego w moczu, wynosi 2400 mg/dzień (*Dw*) (*Heck*, *Tyl* 1985; SIDS 2001). Minimalne stężenie nasycenia (*Cn*) oznacza takie stężenie substancji w roztworze, przy którym roztwór jest już nasycony, czyli dalsza ilość substancji nie rozpuści się całkowicie i może zacząć się wytrącać w postaci kryształów lub osadu.

$$Cn = Dw/V = 2400 \text{ mg}/1/1{,}5 \text{ l} = 1600 \text{ mg/l} = 1{,}6 \text{ g/l} = 0{,}0096 \text{ mol/l}$$

gdzie:

Cn – stężenie nasycenia,

Dw – ilość kwasu tereftalowego, która musiałaby zostać wchłonięta, aby osiągnąć minimalne stężenie nasycenia w moczu,

V – średnia objętość wydalanego przez człowieka moczu.

Obliczone stężenie nasycenia mieści się w zakresie podanego iloczynu rozpuszczalności TPA, tj. 8 ÷ 16 mmol/l.

Dai i in. (2005b) ocenili wpływ TPA na drogi oddechowe oraz na funkcjonowanie narządów, w tym potencjalne czynniki ryzyka kamicy moczowej. Modelowanie zależności narażenie–skutek przeprowadzono w kohorcie 141 pracowników narażonych na pył TPA (47% mężczyzn), którzy pracowali średnio przez 6,2 lat w chińskich fabrykach włókien. Grupę kontrolną stanowiło 77 pracowników (48% mężczyzn), którzy nigdy nie mieli kontaktu z TPA i zostali wytypowani z innych oddziałów tej samej fabryki. Ponieważ wszyscy pracownicy mieszkali w tym samym regionie, pracowali w tej samej fabryce i byli poddawani podobnym kryteriom rekrutacji oraz programom zdrowia zawodowego, osiągnięto efektywne dopasowanie między kontrolą a narażonymi pracownikami pod względem wykształcenia i statusu społeczno-ekonomicznego. Zarówno populacja narażona, jak i kontrolna były dobrze dopasowane pod względem wieku, płci, wzrostu, wagi oraz nawyków palenia papierosów. W pierwszym zakładzie (I) (n = 64) średnie geometryczne stężenie pyłu TPA wynosiło 8,03 mg/m^3 (zakres stężeń 0,15 ÷ 138,32 mg/m^3; rozmiar cząstek <2 μm – 81%, 2 ÷ 5 μm – 10% i >5 μm – 9%). W drugim zakładzie (II) (n = 16) średnie geometryczne stężenie pyłu TPA wynosiło 2,19 mg/m^3 (zakres stężeń 0,3 ÷ 14,21 mg/m^3; rozmiar cząstek <2 μm – 81%, 2 ÷ 5 μm – 10% i >5 μm – 9%). Obliczono narażenie skumulowane pracowników i podzielono ich na 3 kategorie narażenia skumulowanego: grupa „nie wykryto" (nie podano granicy wykrywalności), grupa narażona na ok. 50 mg/m^3 TPA i narażona na ok. 80 mg/m^3 TPA (odpowiednio grupy niskiego, średniego i wysokiego narażenia). Od wszystkich pracowników pobrano próbki moczu i krwi przed i po zmianie roboczej w celu monitorowania parametrów funkcji wątroby, nerek i płuc oraz podzielono ich na podobne kategorie narażenia utworzone na podstawie stężeń TPA w moczu: grupa „nie wykryto", ~1 mmol/mol kreatyniny i ~5 mmol/mol kreatyniny (odpowiednio grupy niskiego, średniego i wysokiego narażenia). W surowicy krwi oceniono parametry hematologiczne i biochemiczne,

zbadano funkcje płuc i zmierzono zmiany jonowe zarówno w surowicy, jak i w moczu. Stwierdzono zwiększone wydalanie TPA z moczem (do 5 mmol TPA/mol kreatyniny po zmianie roboczej), zwiększoną aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST) i dehydrogenazy mleczanowej (LDH), nieznacznie zwiększoną aktywność enzymu konwertującego angiotensynę (SACE, ang. *Serum Angiotensin-Converting Enzyme*) w surowicy (17- i 15-procentowy wzrost odpowiednio w grupach o średnim oraz wysokim narażeniu) w porównaniu z grupą kontrolną. Nie stwierdzono różnic pomiędzy pracownikami nienarażonymi i pracownikami narażonymi w zakresie żadnego z parametrów krwi. Statystycznie istotne zwiększenie aktywności AST w surowicy w porównaniu z grupą kontrolną (17,9±12,45 U/l vs. 14.16±5.37 U/l 27%) i LDH (309,78±63,45 U/l vs. 280,25±73,38 U/l; 11%) wystąpiło w grupie o średniej skumulowanej ekspozycji, ale istotne zmiany nie były obserwowane w grupie narażonych na wysoką dawkę. Przy wysokiej ekspozycji zaobserwowano również niewielki (o ok. 3%) istotny spadek stężenia albuminy w surowicy (47,39±2,74 U/l vs. 48,81± ,78 U/l). Wartości tych zmiennych nie przekraczały wartości referencyjnych. Wskaźniki uszkodzenia nerek oznaczane w moczu, takie jak: gamma-glutamylotransferaza (GGT), fosfataza alkaliczna (ALP), α_1-mikroglobulina (α_1-MG) nie różniły się istotnie. Wyjątek stanowiły stężenia β2-mikroglobuliny (β2-MG) w moczu, które były wyższe w grupach narażonych w porównaniu z grupą kontrolną, jednak nie przekraczały wartości referencyjnych. W grupie o stężeniu TPA w moczu wynoszącym 5 μmol/mol kreatyniny mediana β2-MG wynosiła 93,17 μg/mol kreatyniny (zakres: 13,42 ÷ 131,77), podczas gdy w grupie kontrolnej 54,24 μg/mol kreatyniny (zakres: 1,19 ÷ 140,43). Stwierdzono istotnie podwyższone (p <0,05) stężenia jonów Na^+ i Ca^{2+} w moczu, ale nie spowodowało to obniżenia ich stężeń w surowicy. Stężenia Ca^{2+} w moczu były istotnie podwyższone po obu badanych stężeniach skumulowanych TPA w powietrzu (50 mg/m^3 i 80 mg/m^3) i wynosiły odpowiednio dla stężenia średniego i wysokiego: 0,33±0,14 mol/mol kreatyniny i 0,30±0,11 mol/mol kreatyniny vs. 0,19±0,10 mol/mol kreatyniny. Stężenia Ca^{2+} w moczu były także istotnie podwyższone po obu badanych stężeniach TPA w moczu (1 mmol/mol kreatyniny i 5 mmol/mol kreatyniny) i wynosiły odpowiednio: 0,34±0,19 mol/mol kreatyniny 0,35±0,15 mol/mol kreatyniny. W omawianym badaniu zmierzono parametry określające fizjologiczne funkcje płuc, takie jak: natężona pojemność życiowa (FVC, ang. *forced vital capacity*), natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV_1, ang. *forced expiratory volume in 1 second*), szczytowy przepływ wydechowy (PEF, ang. *peak expiratory flow*), maksymalny przepływ wydechowy (MEF, ang. *maximal expiratory flow*) i enzym konwertujący angiotensynę (SACE). Wyniki testów czynnościowych płuc były podobne u narażonych i nienarażonych pracowników (tab. 2). Oprócz niewielkiego wzrostu SACE, nie zaobserwowano istotnych zmian wartości innych parametrów. Badanie radiologiczne nie wykazało zmian związanych z narażeniem, nie stwierdzono żadnych objawów dysfunkcji narządów (*Dai* i in. 2005b).

Funkcje płuc zbadano u 140 pracowników narażonych na TPA w fabryce włókien oraz materiałów włókienniczych na terenie Chin kontynentalnych (miasto Yizheng w prowincji Jiangsu) oraz u 70 osób z grupy kontrolnej mieszkających w tej samej okolicy, którzy nie byli narażeni na TPA. U pracowników narażonych zawodowo stwierdzono znaczący spadek analizowanych wskaźników oceniających funkcje płuc (w porównaniu z grupą kontrolną, p <0,05) (*Li* i in. 1999):

- MVV (ang. *maximal voluntary ventilation*) – maksymalna wentylacja dowolna (maksymalna objętość powietrza, jaką można wdychać i wydychać w ciągu określonego czasu (zwykle 1 min) przy maksymalnym wysiłku;
- PEFR (ang. *peak expiratory flow rate*) – szczytowy przepływ wydechowy (najwyższa szybkość przepływu powietrza osiągana podczas gwałtownego, maksymalnego wydechu po pełnym wdechu) oraz PEFR/H – skorygowany o wzrost badanej osoby;
- V75 – przepływ wydechowy przy 75-procentowej wymuszonej pojemności życiowej oraz przepływ wydechowy skorygowany o wzrost.

Analiza regresji wielokrotnej wykazała, że obniżenie tych parametrów było związane ze zwiększonym stężeniem TPA. Wyniki analizy metodą tablic życia (ang. *life table method*) sugerowały, że istnieje związek między poziomem narażenia na pył TPA a obniżonymi wskaźnikami spirometrycznymi. Zgodnie z przedstawionymi wynikami, zaproponowano dopuszczalny limit narażenia zawodowego na pył TPA wynoszący 4,30 mg/m^3 (*Li* i in. 1999).

Tabela 2. Wyniki badania funkcji płuc wśród pracowników narażonych na kwas tereftalowy (TPA) (średnia±odchylenie standardowe) (*Dai* i in. 2005b)
Table 2. Results of pulmonary function testing among workers exposed to terephthalic acid (TPA) (mean±standard deviation) (Dai et al. 2005b)

Parametr	TPA w moczu, mmol/mol kreatyniny				Stężenie skumulowane pyłu całkowitego TPA, mg/m^3		
	kontrola (n = 70)	niewykrywalny (n = 50)	1 (n = 44)	5 (n = 20)	niewykrywalny	50 (n = 50)	80 (n-30)
VC, %	98,4±43,1	97,7±34,8	105,7±27,8	103,3±29,7	104,0±27,3	99,0±34,6	104,0±31,6
FVC, %	102,9±2,93	99,6±19,3	102,9±21,7	102,5±16,5	103,9±20,3	101,3±18,4	98,1±20,7
FEV_1, %	94,5±21,7	92,8±21,6	91,4±23,6	96,7±22,1	96,4±22,5	93,4±20,4	92,0±22,1
FEV_1/FVC, %	98,2±20,1	98,6±18,4	92,7±23,6	96,7±22,1	95,6±16,9	98,7±20,3	99,6±15,5
PEF, %	93,7±24,4	87,3±23,3	87,9±26,4	83,3±14,9	92,4±22,5	87,8±20,9	85,0±24,3
MEF_{75}, %	108,5±29,5	100,6±26,6	102,1±30,6	95,5±15,5	105,2±26,5	101,5±24,4	98,9±27,0
MEF_{50}, %	143,5±42,4	138,4±37,9	135,5±46,3	134,9±30,8	141,4±37,7	141,1±35,6	136,6±343,8
MEF_{25}, %	193,6±64,1	200,0±64,8	191,2±82,6	221,4±77,0	200,5±70,7	206,2±72,9	209,4±84,4
MEF_{50} /MEF_{25}	1,57±0,42	1,59±0,42	1,69±0,44	1,56±0,42	1,68±0,47	1,62±0,40	1,64±0,35
SACE (U/l)	29,57±9,50	34,40±12,43*	33,94±10,39*	36,59±9,16*	33,10±10,12	34,49±12,36*	33,98±9,57*

Objaśnienia:
* – zmiana istotna statystycznie w porównaniu z grupą kontrolną, p <0,05.
VC – pojemność życiowa płuc (ang. *Vital Capacity*), wyrażona jako % wartości należnej.
FVC – natężona pojemność życiowa (ang. *Forced Vital Capacity*), % wartości należnej.
FEV_1 – objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. *Forced Expiratory Volume in 1 second*), % wartości należnej.
FEV_1/FVC – wskaźnik Tiffeneau, stosunek FEV_1 do FVC wyrażony w %.
PEF – szczytowy przepływ wydechowy (ang. *Peak Expiratory Flow*), % wartości należnej.
MEF_{75} – maksymalny przepływ wydechowy przy 75% FVC (MEF *at* 75% *of* FVC), % wartości należnej.
MEF_{50} – maksymalny przepływ wydechowy przy 50% FVC, % wartości należnej.
MEF_{25} – maksymalny przepływ wydechowy przy 25% FVC, % wartości należnej.
MEF_{50}/MEF_{25} – stosunek przepływów wydechowych MEF_{50} do MEF_{25}.
SACE – aktywność konwertazy angiotensyny w surowicy (ang. *Serum Angiotensin-Converting Enzyme*), w jednostkach U/l.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie brak jest danych epidemiologicznych związanych z zawodowym narażeniem na TPA.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i krótkoterminowa

Mediany dawek (LD_{50}) i stężeń (LC_{50}) śmiertelnych wskazują, że kwas tereftalowy (TPA) wykazuje niewielką toksyczność ostrą (tab. 3).

Główne objawy ostrego zatrucia TPA po podaniu dożołądkowym (*per os*), dootrzewnowym lub dożylnym to: drgawki kloniczne, hipertermia i zwiększona pobudliwość (*Hoshi* i in. 1968; SIDS 2001). Po podaniu dootrzewnowym subletalnych dawek TPA (tj. ok. 2680 mg/kg mc.) myszom objawy pojawiły się po okresie utajenia wynoszącym 24 h.

U psów podanie dożylne TPA w dawce 100 mg/kg mc. zwiększyło częstotliwość oddechów, po dawce 250 mg/kg mc. zwiększyło opór płucny, po 500 mg/kg mc. zmniejszyło zdolność płuc do rozprężania się i elastyczności w odpowiedzi na zmiany ich objętości, a po 600 mg/kg mc. zmniejszyło ciśnienie krwi w aorcie (*Luttrell* 2016).

Podawanie 0,5% TPA z paszą przez 7 dni oraz jednorazowe dootrzewnowe podawanie TPA w zakresie dawek 25 ÷ 1000 mg/kg mc. myszom nie spowodowało zmian w ogólnej funkcji nerek mierzonej jako wydalanie czerwieni fenolowej przez nerki. Nie stwierdzono retencji sulfobromoftaleiny w wątrobie, zmian aktywności aminotransaferaz, poziomów cukru, białka, czy wolnego azotu aminokwasowego w osoczu krwi myszy (*Hoshi* i in. 1968).

Nie odnotowano śmierci szczurów w badaniu inhalacyjnym w wyniku wdychania TPA w stężeniu >2,02 mg/l (>2020 mg/m^3) (Amoco Co 1987a). Objawy działania toksycznego obejmowały biegunkę, zaczerwienienie wokół nosa i przebarwienia sierści. U 1 samca zaobserwowano ciemne płuca, a u 1 samca i 1 samicy stwierdzono powiększone węzły chłonne żuchwowe.

Toksyczność po podaniu dożołądkowym (per os)

Kilkukrotne podanie dożołądkowe TPA szczurom w wysokich dawkach (co najmniej 1000 mg/kg mc./dzień) prowadziło głównie do uszkodzeń nerek i dróg moczowych. Jest to związane z wytrącaniem się kryształów TPA w moczu zaraz po

Tabela 3. Mediany dawek i stężeń śmiertelnych kwasu tereftalowego (TPA) dla zwierząt laboratoryjnych
Table 3. Median lethal doses and concentrations of terephthalic acid (TPA) for laboratory animals

Gatunek	Droga podania	LD_{50}/LC_{50}	Piśmiennictwo
Szczur	*per os*	15 380 mg/kg mc.	PKN Orlen – Karta charakterystyki, 2023
Szczur	*per os*	>1 900–18 800 mg/kg mc.	SIDS 2001
Mysz	*per os*	1 470 mg/kg mc. >5 000 mg/kg mc.	BG Chemie 1990
Szczur	per os	1 960 mg/kg mc.	Amoco Co 1975
Mysz	*per os*	5 000 mg/kg mc.	*Hoshi* i in. 1968
Szczur	inhalacyjna, 4 h	1000 mg/m^3	PKN Orlen – Karta charakterystyki, 2023; SIDS 2001
Szczur	inhalacyjna, 2 h	>2,02 mg/l	Amoco Co 1987a; SIDS 2001
Szczur	skórna	2 000 mg/kg mc.	PKN Orlen – Karta charakterystyki, 2023
Szczur, ♀	dootrzewnowa	1 210 mg/kg mc.	BG Chemie 1990
Szczur, ♂	dootrzewnowa	2 250 mg/kg mc.	BG Chemie 1990
Mysz	dootrzewnowa	1 900 mg/kg mc.	*Grigas* i in. 1971
Mysz	dootrzewnowa	3 700 mg/kg mc	SIDS 2001
Mysz	dootrzewnowa	4 500 mg/kg mc.	SIDS 2001
Mysz	dootrzewnowa	1 430 mg/kg mc.	*Hoshi i in.* 1968
Mysz	dożylna	770 mg/kg mc.	BG Chemie 1990
Pies	dożylna	767 mg/kg mc.	BG Chemie 1990
Pies	dożylna	770 mg/kg mc.	ACGIH 2001; *Luttrell* 2016

Objaśnienia:
♂ – samce.
♀ – samice.

przekroczeniu granicy rozpuszczalności, co prowadzi do mechanicznego uszkodzenia dróg moczowych i pęcherza moczowego (*Khamidulina i in.* 2020) (tab. 4).

Młode szczury rasy Fischer 344 otrzymywały w paszy TPA w stężeniach: 0 (kontrola); 0,5%, 1,5%, 3%, 4% lub 5% (średnie dzienne dawki dla szczurów narażonych na 3%, 4% lub 5% TPA w paszy wynosiły odpowiednio 3740 mg/kg mc./dzień, 4860 mg/kg mc./dzień lub 5710 mg/kg mc./dzień dla samców oraz 3760 mg/kg mc./dzień, 4770 mg/kg mc./dzień i 5520 mg/kg mc./dzień dla samic) przez okres 2 tygodni, począwszy od 28. dnia po urodzeniu, w celu zbadania procesu powstawania kamieni w pęcherzu moczowym. Masę ciała poszczególnych zwierząt, spożycie pokarmu i wody monitorowano co 2 dzień przez cały czas trwania badania. Mocz zebrany tuż przed uśmierceniem zwierząt analizowano pod kątem pH oraz zawartości substancji tworzących kamienie (np. wapnia, fosforanów) i TPA. Cały układ moczowy, w tym cewkę moczową, pęcherz moczowy, moczowody i nerki, poddano analizie wizualnej pod kątem obecności kamieni. Przeanalizowano skład kamieni z pęcherzy moczowych, pobrano tkanki dróg moczowych od 10 kontrolnych samców szczurów i 10 samców szczurów, którym podawano w paszy TPA w stężeniu 4% do badania histologicznego. Autorzy badania przeprowadzili analizę statystyczną. Po 2 najwyższych dawkach TPA obserwowano istotne zmniejszenie masy ciała zwierząt. Kwas tereftalowy w dawce wynoszącej 3750 mg/kg mc./dzień i większej powodował, że mocz u zwierząt miał zwiększoną gęstość oraz większą zawartość kwasu (pH moczu wynosiło 5,7 vs. 6,3 w grupie kontrolnej). U badanych szczurów stwierdzono zwiększone wydalanie wapnia i fosforanów z moczem oraz powstawanie kamieni (wielkości 1 ÷ 3 mm) w pęcherzu moczowym, hiperplazję nabłonka pęcherza moczowego i krwiomocz, przy czym u samców zmiany były bardziej zaznaczone niż u samic. Występowanie kamieni w pęcherzu zwiększało się w sposób zależny od dawki. W 2 najwyższych grupach dawkowania występowanie kamieni było znacząco większe i wynosiło odpowiednio 57% i 93% u samców oraz 20% i 73% u samic. Nie zaobserwowano kamieni w pęcherzu moczowym u zwierząt kontrolnych, a tylko sporadycznie znaleziono kamienie w pęcherzu moczowym w grupach zwierząt, które otrzymały mniejszą dawkę. Obserwowano zależny od dawki wzrost masy kamieni, przy czym wartości te były większe u samców niż u samic poddanych działaniu tej samej dawki. Kamienie składały się głównie z TPA, ale zawierały także znaczne ilości wapnia i fosforanów. Zauważalne makroskopowe zmiany w drogach moczowych występowały

Tabela 4. Wyniki badań toksyczności krótkoterminowej kwasu tereftalowego (TPA) u zwierząt po podaniu związku drogą pokarmową
Table 4. Results of short-term toxicity studies on terephthalic acid (TPA) in animals following oral administration of the compound

Gatunek, szczep, płeć i liczba zwierząt	Warunki narażenia (dawka, droga podania, czas)	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury	1000 mg/kg mc./dzień, kilkukrotne podanie dożołądkowe	uszkodzenia nerek i dróg moczowych związane z wytrącaniem się kryształów TPA w moczu	*Khamidulina* i in. 2020
Szczury Fischer, ♂♀, 344	0 (kontrola), 1,5, 3, 4, 5% w paszy; ♂: 1250, 3740, 4860, 5710 mg/kg mc./dzień ♀: 1250, 3760, 4770, 5520 mg/kg mc./dzień; 2 tygodnie	występowanie kamieni w pęcherzu moczowym zwiększające się w sposób zależny od dawki ♂: 4860 i 5710 mg/kg mc./dzień (4 i 5% w paszy) ♀: 4770 i 5520 mg/kg mc./dzień (5 i 5% w paszy) istotne zmniejszenie masy ciała zwierząt mocz o zwiększonej gęstości (pH 5,7 vs. pH 6,3 w grupie kontrolnej), zwiększone wydalanie wapnia i fosforanów z moczem istotny wzrost częstości występowania kamieni w pęcherzu moczowym (wielkości 1–3 mm), odpowiednio u 57 i 93% ♂ oraz 20 i 73% ♀ hiperplazje nabłonka pęcherza moczowego i krwiomocz (u samców zmiany były bardziej zaznaczone niż u samic) ♀: NOAEL – 3760 mg/kg mc./dzień LOAEL – 4770 mg/kg mc./dzień ♂: NOAEL – 1250 mg/kg mc./dzień LOAEL – 3740 mg/kg mc./dzień	*Chin* i in. 1981; *Heck* 1981
Szczury, F344/CrlBr, albinosy	4% w paszy; 4900 mg/kg mc./dzień; 14 kolejnych dni	statystycznie istotne obniżenie średniej masy ciała (o 20% pod koniec badania) istotne wzrosty stężenia wapnia (o ok. 160%) i magnezu (o ok.150%) w moczu oraz wapnia (o ok. 6%) i magnezu (o ok. 27%) w surowicy istotne statystycznie zwiększenie częstości występowanie kamieni (głównie w świetle pęcherza moczowego) u 50% narażonych zwierząt LOAEL – 4900 mg/kg/dzień	*Wolkowsky-Tyl, Chin* 1983

Objaśnienia:
♂ – samce.
♀ – samice.

głównie u zwierząt, u których obserwowano tworzenie się kamieni. Obserwowane zmiany obejmowały nieregularne pogrubienie ściany pęcherza u wszystkich szczurów oraz często występujacy krwiomocz u osobników, które otrzymały wysoką dawkę. Autorzy podkreślają, że wzrastające zakwaszenie moczu prowadzi do zmniejszonej resorpcji wapnia w kanalikach nerkowych. Histologiczne zmiany w pęcherzu moczowym obserwowano tylko u zwierząt z kamieniami. Oceniono, że po średnich dawkach TPA wynoszących 2 ÷ 3 g/kg/dzień częstość występowania kamieni w pęcherzu moczowym i moczowodach wynosiła u samców oraz samic szczurów odpowiednio 90% i 75%. Hiperkalcemia została również zaobserwowana we wszystkich badanych grupach eksponowanych, a wzrosty były istotne statystycznie (p <0,01) w porównaniu z kontrolą w grupach dawkowania 3% i 4% TPA w paszy. Dalsza analiza podzbioru testowanych szczurów przeprowadzona przez *Hecka* (1981) wykazała istotne wzrosty stężenia jonów amonowych w moczu we wszystkich grupach narażonych oraz ogólnie istotne obniżenia poziomów sodu, potasu i siarczanów w grupach dawkowania 3% i 4% TPA. W doświadczeniu zaproponowano wartości NOAEL 3760 mg/kg mc./dzień dla samic i 1250 mg/kg mc./dzień dla samców oraz LOAEL wynoszący 4770 mg/kg mc./dzień dla samic i 3740 mg/kg mc./dzień dla samców (zostały wyznaczone na podstawie zwiększonego występowania kamieni w pęcherzu moczowym oraz związanych z nimi zmian makroskopowych i histopatologicznych u samic szczura). Istotne zmiany w pH moczu i poziomach elektrolitów zaobserwowano także przy mniejszych dawkach (ACGIH 2001; *Chin* i in. 1981; *Heck* 1981) (tab. 4).

Chin i in. (1981) przedstawili także reprezentatywne obrazy niektórych histologicznych zmian w tkankach dróg moczowych u kontrolnych osobników oraz zwierząt karmionych przez

2 tygodnie paszą zawierającą 4% TPA. Autorzy opisali tkanki pęcherza moczowego, moczowodów i nerek u szczurów kontrolnych jako normalne, z wyjątkiem kilku małych ognisk mineralizacji w kanalikach kory zewnętrznej nerki. U 6 z 10 zwierząt narażonych na TPA stwierdzono kamienie w badaniu makroskopowym oraz zmiany histologiczne. W pęcherzu moczowym zanotowano częste występowanie rozlanego, obejmującego szeroki obszar narządu, bez wyraźnie odgraniczonych ognisk, rozrostowego nabłonka przejściowego o różnym stopniu nasilenia, owrzodzenie rozrośniętego nabłonka i infiltrację neutrofilową blaszki właściwej. Nie opisano zmian w moczowodach (z wyjątkiem 1 zwierzęcia, u którego stwierdzono rozszerzony moczowód ze zmienionym nabłonkiem). Według autorów badania u większości zwierząt w grupie otrzymującej w paszy 4% TPA występowało więcej ognisk mineralizacji w nerkach niż u zwierząt kontrolnych.

Młode szczury F344/CrlBr albinosy (28 dni, 10 samców/grupę) były przez 14 kolejnych dni karmione paszą zawierającą TPA w stężeniu 0 (kontrola) lub 4% (4900 mg/kg mc./dzień). Masa ciała oraz spożycie pokarmu i wody były rejestrowane co drugi dzień. Układ moczowy badano makroskopowo pod kątem obecności złogów. Kamienie z cewki moczowej, pęcherza moczowego, moczowodów i nerek były liczone, suszone, ważone. U zwierząt zaobserwowano biegunkę i krystaliczne osadzenia w miejscu ujścia urogenitalnego i brodawce. U narażonych szczurów przez całe badanie zaobserwowano statystycznie istotne obniżenie (w porównaniu z kontrolą) średniej masy ciała (w zakresie od 8% do 17%). Obniżenie masy ciała po zakończeniu doświadczenia wynosiło 20%. Całkowite spożycie pokarmu u narażonych zwierząt było istotnie zmniejszone (o 15%), a spożycie wody było istotnie zwiększone. W porównaniu z kontrolnymi szczurami mocz narażonych szczurów miał zwiększoną gęstość. Stwierdzono również istotne zwiększenie stężenia wapnia i magnezu zarówno w moczu, jak i w surowicy. W moczu stężenie wapnia wzrosło o około 160%, a magnezu o około 150%, w surowicy natomiast odpowiednio o 6% i 27%. Poziomy hematokrytu były porównywalne do poziomu u zwierząt kontrolnych. Kamienie znajdowano głównie w świetle pęcherza moczowego (u 5/10 narażonych zwierząt, co było istotne statystycznie). Nie zaobserwowano kamieni u zwierząt z grupy kontrolnej. Jedyną testowaną dawką TPA, która wynosiła w tym doświadczeniu 4900 mg/kg mc./dzień, przyjęto za LOAEL (ze względu na istotne zwiększenie występowania kamieni w pęcherzu i zmniejszenie masy ciała). Obliczono również, że całkowite stężenie TPA w ludzkim moczu wymagane do wywołania złogów zawierających Ca-TPA wynosiłoby około 8 mmol/l (*Wolkowsky-Tyl, Chin* 1983) (tab. 4).

Po 2-krotnym podaniu przez sondę do żołądka TPA w wysokiej dawce (2000 mg/kg mc.) w odstępie 21 h zbadano (za pomocą skaningowego mikroskopu elektronowego) tworzenie się kryształów w moczu i ich wpływ na nabłonek pęcherza moczowego u szczurów. Próbki nabłonka pęcherza moczowego obserwowano 3 h, 6 h i 9 h po 2. podaniu. Kwas tereftalowy indukował szybkie tworzenie się kryształów w moczu. Mikrokryształy zostały wykryte na powierzchni pęcherza 6 h i 9 h po 2. podaniu TPA (*Kyoya, Terada* 2018).

Toksyczność inhalacyjna

Po ekspozycji szczurów rasy Sprague-Dawley na TPA w stężeniach 8,9 mg/m^3, 274,5 mg/m^3 lub 618,1 mg/m^3 (nie podano czasu narażenia) zmierzono zawartość fosfolipidów w surfaktancie w płynie płucno-pęcherzykowym. Wykazano statystycznie istotne obniżenie poziomów fosfatydylocholiny, fosfatydyloglicerolu i fosfatydyloinozytolu w grupie średniego i wysokiego stężenia. Oceniono, że TPA uszkadza komórki typu II produkujące surfaktant w nabłonku płucnym. Zmiany w surfaktancie mogą prowadzić do zmiany elastyczności płuc, wymiany gazowej i funkcji oddechowych (*Shi* i in. 2000) (tab. 5).

U szczurów rasy Sprague-Dawley obu płci (n = 10) narażonych na TPA w stężeniu 2020 mg/m^3 (cząstki aerozolu nieznanej wielkości) przez 2 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 2 tygodnie, zaobserwowano biegunkę, zaczerwienienie wokół nosa oraz wilgotną lub zabarwioną sierść w okolicach brzucha i pachwin. Podczas autopsji u 1 samca i 1 samicy stwierdzono powiększone węzły chłonne podżuchwowe, a u 1 samca obserwowano ciemne obszary w płucach (Amoco Co 1987a) (tab. 5).

Szczury samce rasy Wistar (n = 10) narażano przez 4 tygodnie, przez 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu na aerozol TPA w stężeniu 25 mg/m^3 (średnica cząstek aerozolu wynosiła 2,3 μm). Stwierdzono zmniejszoną dynamikę przyrostu masy ciała

Tabela 5. Wyniki badań toksyczności krótkoterminowej kwasu tereftalowego (TPA) dla zwierząt narażanych drogą inhalacyjną
Table 5. Results of short-term toxicity studies on terephthalic acid (TPA) in animals exposed via inhalation

Gatunek, szczep, płeć i liczba zwierząt	Warunki narażenia (dawka, droga podania, czas)	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury Sprague-Dawley	8,9, 274,5, 618,1 mg/m^3 (brak danych dotyczących czasu narażenia)	274,5 i 618,1 mg/m^3 statystycznie istotne obniżenie stężenia fosfatydylocholiny, fosfatydyloglicerolu i fosfatydyloinozytolu uszkodzenie komórek typu II produkujących surfaktant w nabłonku płucnym (p <0,001)	*Shi* i in. 2000
Szczury Sprague-Dawley	0 (kontrola), 0,52, 1,19, 3,31 mg/m^3, 6 h/dzień, 5 dni/tydz., 4 tyg. (98,7% cząstek miało średnicę ≤10 µm)	minimalne miejscowe zmiany degeneracyjne w tchawicach u obu płci, których częstość wzrastała wraz ze wzrostem stężenia (zmniejszenie liczby komórek rzęskowych, pewne nieuporządkowanie komórek w tkance nabłonkowej oraz miejscowa lekka hiperplazja nabłonka tchawicy)	Amoco Co 1987b
Szczury Sprague-Dawley	0 (kontrola), 1, 3, 10 mg/m^3, wyłącznie przez nos, 28 dni	obniżenie zawartości hematokrytu (HCT) we krwi u samców w najwyższym stężeniu brak innych zmian związanych z narażeniem	Plastics Europe (2008) cyt. w MAK-Commission (2015)
Szczury	10 mg/m^3 25 kolejnych dni	nie obserwowano niekorzystnych skutków u zwierząt podczas ekspozycji i po jej zakończeniu oraz w badaniu sekcyjnym NOAEL – 10 mg/m^3	Amoco Co 1989b
Szczury	21,5 mg/m^3, 6 h/dzień, 5 dni/tydz., 4 tyg.	brak objawów toksyczności i widocznych zmian patologicznych	Amoco Co 1973
Szczury Wistar, ♂♀	25 mg /m^3, 6 h/dzień, 5 dni/tydz., 4 tyg.	zmniejszona dynamika przyrostu masy ciała	Standard Oil Company 1973
Szczury	30, 100, 1000 mg/m^3, 4 h	brak nieodwracalnych efektów szkodliwych związanych z narażeniem	ICI 1987
Szczury Fisher 344	100, 200, 400 mg/m^3, 30 min/dzień	odwracalny, zależny od stężenia nieżyt nosa NOAEC – 400 mg/m^3	*Thomson* 1988
Szczury Fisher 344	150–1900 mg/m^3 – 30 min/dzień, 128–1965 mg/m^3 – 30 min/dzień, 5 dni	>900 mg/m^3 łagodne do umiarkowanych: łzawienie, nieżyt nosa, duszności i senność (objawy odwracalne w ciągu 1 h po zaprzestaniu ekspozycji) zmiany histopatologiczne: martwica i stany zapalne jamy nosowej, zarówno w przypadku ostrej, jak i wielokrotnej ekspozycji na stężenia	*Muse* 1997
Szczury	225 mg /m^3, 6 h/dzień, 5 dni/tydz., 4 tyg.	brak istotnych toksykologicznie zmian związanych z narażeniem	BG Chemie 1990
Szczury Sprague-Dawley	2020 mg/m^3 (cząstki aerozolu nieznanej wielkości), 2 h/dzień, 5 dni/tydz., 2 tyg.	biegunka, zaczerwienienie wokół nosa oraz wilgotna lub zabarwiona sierść w okolicach brzucha i pachwin powiększone węzły chłonne podżuchwowe, ciemne obszary w płucach u pojedynczych zwierząt	Amoco Co 1987a

Objaśnienia:
♂ – samce.
♀ – samice.

podczas badania: u 5 zwierząt masa ciała praktycznie nie zmieniła się w czasie ekspozycji, podczas gdy pozostałe 5 zwierząt przybrało na wadze do 28 g. Stężenie TPA we krwi i moczu było wyższe niż wynikałoby to z inhalacji. Podejrzewa się więc, że doszło do dodatkowego doustnego spożycia TPA poprzez oblizywanie sierści. Podczas badania patomorfologicznego nie stwierdzono żadnych zmian u narażonych zwierząt (Standard Oil Company 1973). W badaniu nie było grupy kontrolnej (tab. 5).

Szczury rasy Sprague-Dawley (samce i samice) były przez 4 tygodnie narażone na aerozol TPA w stężeniach: 0 (kontrola), 0,52 mg/m^3, 1,19 mg/m^3 lub 3,31 mg/m^3 przez 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przy czym 98,7% cząstek miało średnicę ≤10 μm (tab. 5). W grupie o najwyższym stężeniu i grupie kontrolnej każda z płci składała się z 16 zwierząt, a w 2 pozostałych grupach było po 10 zwierząt każdej płci. Obserwowano objawy, takie jak zwiększone ślinienie u 3 zwierząt (z czego jedno pochodziło z grupy kontrolnej), zaczerwienienie wokół oczu u 1 do 2 zwierząt w każdej grupie oraz zaczerwienienie nosa u 5 do 14 zwierząt w każdej grupie niezależnie od stężenia (w grupach kontrolnych 9/32). Masy ciała, przyrosty masy ciała i masy narządów nie różniły się istotnie od tych w grupie kontrolnej. Badania krwi, obserwacje zwierząt, parametry funkcji płuc były podczas odpoczynku i wysiłku takie same, jak u zwierząt kontrolnych. Badanie histopatologiczne wykazało degenerację nabłonka tchawicy u 19 z 20 zwierząt w grupie o najwyższym stężeniu, u 13 z 20 w grupie o średnim stężeniu i u 6 z 20 w grupie o najniższym stężeniu oraz u 1 z 20 zwierząt w grupie kontrolnej. Liczba miejsc z tymi zmianami rosła wraz ze wzrostem stężenia, przy czym nasilenie zmian nie ulegało zmianie (w każdym przypadku nasilenie oceniono jako 1 w umownej skali 4-punktowej). W jamie nosowej nie zaobserwowano skutków narażenia. U eksponowanych samic szczurów we wszystkich grupach odnotowano nasilone krwawienia w węzłach chłonnych dróg oddechowych. U eksponowanych samców we wszystkich grupach obserwowano natomiast nasilone zmiany w postaci hiperplazji komórek plazmatycznych w węzłach chłonnych podżuchwowych (Amoco Co 1987b). Parametry hematologiczne, biochemiczne, fizjologia oddechowa nie wykazały oznak toksyczności ogólnej u zwierząt. W badaniach histopatologicznych stwierdzono minimalne miejscowe zmiany zwyrodnieniowe w tchawicach u zwierząt obu płci. Ich częstość zwiększała się wraz ze wzrostem stężenia. Dokładniejszy opis zmian w nabłonku oddechowym tchawicy wskazuje na zmniejszenie liczby komórek rzęskowych, pewne nieuporządkowanie komórek w tkance nabłonkowej oraz miejscową nieiwlką hiperplazję nabłonka. Stopień nasilenia tych zmian nie zmieniał się pomimo wzrostu częstości ich występowania. Stopień minimalny oznacza, że wystąpiło bardzo lekkie odstępstwo od normy, zauważalne tylko przez doświadczonych patologów w dziedzinie układu oddechowego. Niemniej jednak oceniono, że istniejąca zmiana jest związana z działaniem TPA i wykazuje progresję zależną od stężenia. W kontekście niezmienionych parametrów ogólnych (zwłaszcza krwi i parametrów oceniających funkcję płuc) zmiany w 2 niższych stężeniach uznano za nieistotne.

Raport Plastics Europe (2008), cytowany w MAK-Commission (2015), podaje, że nie zaobserwowano żadnych objawów działania toksycznego TPA, m.in. wpływu na masę ciała, spożycie pokarmu lub wody, stan oczu, aktywność lokomotoryczną, siłę chwytu czy odruch obrócenia ciała do prawidłowej pozycji (gdy zostało ono wywrócone lub przechylone). Nie stwierdzono również zmian temperatury ciała, w parametrach krwi, wskaźnikach biochemicznych w surowicy, wynikach analizy moczu, masie narządów ani makroskopowych lub histologicznych zmian patologicznych (w tym w płucach, krtani, tchawicy i tkankach nosa). Badania te przeprowadzono na samcach i samicach szczurów Sprague-Dawley (10 zwierząt na grupę, na płeć), narażonych (wyłącznie przez nos) przez 28 dni na aerozol TPA o średniej średnicy cząstek wynoszącej odpowiednio 3,25 μm, 2,87 μm lub 2,94 μm w stężeniach: 0 (kontrola), 1 mg/m^3, 3 mg/m^3 i 10 mg/m^3. Dodatkową grupę 5 samców i 5 samic otrzymujących najwyższe stężenie TPA obserwowano przez 14 dni po zakończeniu ekspozycji, a następnie poddane badaniom. Stwierdzono brak objawów działania TPA. Masa ciała, spożycie pokarmu i wody nie różniły się istotnie od kontroli. Nie zaobserwowano wpływu na aktywność ruchową, temperaturę ciała, odruchy oraz parametry hematologiczne zarówno u zwierząt badanych bezpośrednio po zakończeniu ekspozycji, jak i u tych obserwowanych po okresie rekonwalescencji. Badania biochemiczne wykazały jedynie niewielką różnicę obniżenie poziomu hematokrytu

(HCT) we krwi samców, ale nie samic, narażonych na najwyższe stężenie. Analiza moczu i badania patologiczne nie wykazały żadnych zmian związanych z ekspozycją na substancję (Plastics Europe 2008). W związku z tym wynik dotyczący zmian w tchawicy, opisany w badaniu Amoco Co z 1987 r. jako minimalne miejscowe zmiany degeneracyjne po ekspozycji na TPA w stężeniu 3,31 mg/m³, nie został potwierdzony w nowszym badaniu PlasticsEurope, w którym zwierzęta narażano na stężenia maks. 10 mg/m³ (tab. 5).

U szczurów narażonych na rozproszone dymy pirotechniczne z granatów M-83 na bazie TPA skonstruowanych w armii amerykańskiej do użytku szkoleniowego (w celu zastąpienia bardziej toksycznego dymu zawierającego heksachloroetan – HC) zidentyfikowano objawy łagodne do umiarkowanych: łzawienie, katar, duszności i senność. Były one odwracalne w ciągu 1 h po zaprzestaniu ekspozycji. Szczury Fisher 344 poddano ostrej i powtarzanej ekspozycji na dym – poziomy narażenia ostrego wahały się w granicach 150 ÷ 1900 mg/m³ przez 30 min, a stężenia wielokrotnego 128 ÷ 1965 mg/m³ przez 30 min dziennie przez 5 dni. Nie obserwowano zgonów, nawet przy najwyższych stężeniach dymu. Zmiany histopatologiczne ograniczały się do związanej z ekspozycją martwicy i stanami zapalnymi jamy nosowej, zarówno w przypadku ostrej, jak i wielokrotnej ekspozycji na stężenia powyżej 900 mg/m³ (*Muse* 1997) (tab. 5).

W innym doświadczeniu samce szczurów Fischer 344 były narażone poprzez inhalację (wyłącznie przez nos) na TPA w stężeniach 100 mg/m³, 200 mg/m³ lub 400 mg/m³ przez 30 minut. Po 24 h oraz po 14 dniach po ekspozycji nie zaobserwowano niekorzystnych zmian funkcji płuc, parametrach oznaczanych w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL) ani w histopatologii. Inhalacja TPA skutkowała odwracalnym, zależnym od dawki nieżytem nosa. Działanie TPA na błony śluzowe oceniono jako łagodnie drażniące. Stężenie 400 mg/m³ było oszacowanym poziomem NOAEC (*Thomson* i in. 1988) (tab. 5).

Kwas tereftalowy nie wywołał żadnych nieodwracalnych efektów szkodliwych u szczurów w badaniach ostrej i krótkoterminowej toksyczności inhalacyjnej (tab. 5). Główne raporty z badań nie są dostępne, a ich podsumowanie wskazuje, że:

– samce szczurów (10/grupa; szczep nieokreślony) były narażane wyłącznie przez nos na docelowe stężenia TPA wynoszące: 30 mg/m³, 100 mg/m³ i 1000 mg/m³ przez 4 h (ICI 1987);
– samce szczurów (liczba i szczep nieokreślone) były narażone na aerozol TPA w stężeniu do 21,5 mg/m³ przez 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu, przez 4 tygodnie – nie odnotowano zgonów, a także nie zaobserwowano objawów toksyczności ani widocznych zmian patologicznych. Histopatologia nie została przeprowadzona (Amoco Co 1973);
– szczury samce rasy Sprague-Dawley (n = 10) narażono na aerozol TPA w stężeniu 10 mg/m³ przez 25 kolejnych dni, a następnie obserwowano przez 28 dni po zakończeniu ekspozycji. Analizę krwi i moczu przeprowadzono przed rozpoczęciem ekspozycji oraz w dniach ekspozycji: 1., 5., 10., 15., 22. i 25. oraz w dniach: 7., 14., 21. i 28. po zakończeniu ekspozycji. Nie wystąpiły żadne niekorzystne efekty u zwierząt podczas oraz po zakończeniu ekspozycji, a także w badaniu sekcyjnym (Amoco Co 1989). Ustalono wartość NOAEC na poziomie 10 mg/m³, przy czym nie przeprowadzono badań histopatologicznych;
– w 4-tygodniowym badaniu inhalacyjnym na szczurach, które były narażone przez 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu na aerozol TPA w stężeniu 225 mg/m³, nie zaobserwowano istotnych toksykologicznie zmian (BG Chemie 1990).

Toksyczność dermalna

Po 4-godzinnej aplikacji (opatrunek okluzyjny) 500 mg TPA na ogoloną skórę grzbietu albinotycznych królików (New Zealnad, n = 6) nie stwierdzono padnięć zwierząt. Podobnie było po aplikacji TPA w dawce 2000 mg/kg mc. przez 24 h w okresie 14-dniowej obserwacji (Amoco Co 1990b; Amoco Co1990c).

Nie odnotowano zgonów królików nowozelandzkich (n = 5/płeć/grupę) po jednorazowym narażeniu dermalnym (opatrunek okluzyjny) TPA w dawce 2000 mg/kg mc. Zaobserwowano zaczerwienienie w miejscu aplikacji u 2/5 samców i 4/5 samic. Średnie masy ciała wzrosły w trakcie eksperymentu. W pośmiernych badaniach makroskopowych nie zaobserwowano żadnych zmian (SIDS 2001).

Aplikacja 0,2 ml znakowanego roztworu wodnego TPA jednorazowo lub wielokrotnie na

nieuszkodzoną, ogoloną skórę szczurów spowodowała znikomą absorpcję i wydalanie znakowanej izotopowo substancji. Nie stwierdzono podrażnienia skóry w miejscu aplikacji (*Moffit* i in. 1975).

Działanie drażniące na skórę i oczy

Nie zaobserwowano drażniącego działania TPA podczas 48 h semiokluzyjnej aplikacji TPA w zawiesinie wodnej (80 mg kwasu *p*-ftalowego w 0,2 ml wody) na skórę szczurów 5 razy w ciągu 10 dni (BG Chemie 1990).

Podczas okluzyjnej aplikacji 500 mg TPA na zwierzę na wydepilowanej skórze grzbietu 3 samców i 3 samic królików nowozelandzkich przez 4 h, skóra była lekko zaczerwieniona tuż po usunięciu substancji (wynik 0,2/8,0). Zaczerwienienie zniknęło do końca obserwacji po 72 h (Amoco Co 1990 b).

Po aplikacji 2000 mg/kg mc. TPA na wydepilowaną skórę grzbietową królików i pozostawieniu pod opatrunkiem okluzyjnym przez 24 h, bezpośrednio po usunięciu substancji u 6 królików pojawiło się lekkie zaczerwienienie skóry, odwracalne pod koniec okresu obserwacji (Amoco Co1990 c).

Podanie 100 mg nierozcieńczonego TPA do worka spojówkowego u królików ($n = 6$) spowodowało jedynie łagodne, przemijające podrażnienie oczu, obejmujące spojówkę i tęczówkę. Nasilenie zmian było niewielkie i wynosiło 9,0/110 po 1 h oraz 4,5/110 po 24 h obserwacji. Po 48 h nie stwierdzono już żadnych objawów podrażnienia. Wyniki te wskazują na brak trwałego działania drażniącego substancji w warunkach badania (Standard Oil Company 1975). Uzyskane rezultaty zostały potwierdzone w niezależnym badaniu przeprowadzonym na 3 królikach, w którym maksymalny odnotowany wynik wyniósł 10/110, co również wskazywało na niewielkie i odwracalne zmiany (Amoco Corporation 1990a).

Nie zaobserwowano działania drażniącego TPA na oko królika podczas aplikacji 50 mg substancji do worka spojówkowego przez 5 min lub 24 h, w okresie 11-dniowej obserwacji (*Moffit* 1975, SIDS 2001).

Stwierdzono, że TPA nie ma działania uczulającego. Ocenę ryzyka alergii wywołanej TPA przeprowadzano metodami ekspresowej sensybilizacji u świnek morskich, myszy i szczurów, przez aplikację skórną, śródskórną i dotchawiczą (szczury). Wcześniej przeprowadzono badania działania drażniącego roztworów roboczych TPA, w celu dobrania odpowiedniego stężenia testowego. Jako stężenie testowe wybrano maksymalne stężenie TPA (15%), które nie wywoływało reakcji drażniącej (rumień, obrzęk) na skórze świnek morskich po 24 h. Reakcję skóry oceniano wizualnie. Przeprowadzono prowokacyjny test kroplowy, który nie wykazał widocznych patologicznych zmian skórnych (zaczerwienienie, obrzęk itp.) (*Khamidulina i in.* 2020).

Toksyczność podprzewlekła

Podanie drogą dożołądkową

Młode szczury rasy Wistar (25 samców/samic) przez tydzień otrzymywały karmę zawierającą 0 (kontrola) lub 5% TPA, a następnie przez 12 tygodni – 0 (kontrola) lub 3% TPA (co odpowiada 0 i 2500 mg/kg mc./dzień dla szczura o masie 400 g i spożyciu paszy wynoszącym 20 g/dzień). Zaobserwowano głównie obecność kamieni w pęcherzu moczowym i hiperplazję nabłonka pęcherza moczowego, która nie wykazywała cech nowotworowych. Istniała korelacja między częstością występowania hiperplazji a występowaniem kamieni w pęcherzu moczowym. U 3/19 samic stwierdzono kamienie w pęcherzu moczowym, u 1/19 kamienie w nerkach, u 4/19 rozrost nabłonka pęcherza moczowego, a u samców 11/18 przypadków kamieni w pęcherzu, 13/18 przypadków hiperplazji nabłonka pęcherza. Parametry (takie jak względna masa narządów, masa narządów/masa mózgu oraz parametry krwi i biochemiczne) były w normie, a badanie histopatologiczne nie wykazało zmian związanych z narażeniem na TPA (Amoco Chemicals Co 1972) (tab. 6).

Szczurom rasy Sprague-Dawley (średnia masa samców 420 g, samic 305 g) oraz Wistar (średnia masa samców 400 g, samic 620 g) (n = 20 samce i samice) podawano przez 90 dni w paszy TPA w stężeniach: 0 (kontrola), 0,03%, 0,125%, 0,5%, 2% lub 5% (co odpowiada dawkom około: 0 (kontrola), 15 mg/kg mc./dzień, 63 mg/kg mc./dzień, 250 mg/kg mc./dzień, 1000 mg/kg mc./dzień lub 2500 mg/kg mc./dzień dla szczura o masie 400 g i spożyciu paszy wynoszącym 20 g/dzień). Okazało się, że samce szczurów rasy Wistar były bardziej podatne na rozwój kamieni w pęcherzu moczowym, które obserwowano u 1/10 samców szczurów Wistar po dawce 15 mg/kg mc. i 4/10 po dawce 2500 mg/kg mc. oraz u 1/10 samic szczurów Wistar. U szczurów samców Sprague-Dawley nie stwierdzono

Tabela 6. Wyniki badań toksyczności podprzewlekłej kwasu tereftalowego (TPA) u zwierząt po podaniu związku w paszy
Table 6. Results of subchronic toxicity studies on terephthalic acid (TPA) in animals following administration of the compound in feed

Gatunek, szczep, płeć	Warunki narażenia (dawka, droga podania, czas)	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury Sprague--Dawley, ♂♀	0 (kontrola), 15, 63, 250, 1000, 2500 mg/kg mc./dzień; w paszy, 90 dni	2500 mg/kg mc./dzień ♂ brak kamieni w pęcherzu moczowym ♀ kamienie w pęcherzu moczowym u 1/10 hiperplazje w nabłonku pęcherza moczowego: ♂1/10 i ♀4/10	CIIT 1982
Szczury Wistar, ♂♀	0 (kontrola), 15, 63, 250, 1000, 2500 mg/kg mc./dzień; w paszy, 90 dni	2500 mg/kg mc./dzień rozwój kamieni w pęcherzu moczowym: ♂4/10, ♀1/10 hiperplazje w nabłonku pęcherza moczowego: ♂3/9 i ♀5/10 15 mg/kg mc./dzień rozwój kamieni w pęcherzu moczowym: ♂1/10	CIIT 1982
Szczury Wistar, ♂♀	0 (kontrola), 0,03, 0,125, 0,5, 2, 5% w paszy; ♂: 0 (kontrola), 15,3, 79,09, 266, 1020, 2650 mg/kg mc./dzień, ♀: 0 (kontrola), 19,3, 114,5, 313, 1280, 3100 mg/kg mc./dzień, 90 dni	♂ 2650 mg/kg mc./dzień; ♀ 3100 mg/kg mc./dzień (5% w paszy) objawy w ciągu pierwszych 4 tygodni: biegunka, utrata masy ciała, wydzielina urogenitalna znaczące spadki całkowitego średniego przyrostu masy ciała związane z dawką rozciągnięcie i powiększenie pęcherza moczowego, kamienie w pęcherzu moczowym, rozciągnięcie jelita ślepego i jelita grubego rozwój kamieni w pęcherzu moczowym: ♂1/5 w 30. dniu oraz ♂3/10 w 90 dniu, ♀1/10 w 90 dniu zmiany histologiczne: częste przewlekłe stany zapalne w podśluzówce pęcherza moczowego oraz korze, rdzeniu i miedniczce nerkowej ♀: LOAEL – 3100 mg/kg mc./dzień (występowanie kamieni w pęcherzu moczowym) NOAEL – nie ustalono	*Ball* i in. 2012
Szczury CD, ♂♀	0 (kontrola), 0,03, 0,125, 0,5, 2, 5% w paszy; ♂: 0 (kontrola), 14,6, 76,15, 247, 976, 2590 mg/kg mc./dzień; ♀: 0 (kontrola), 17,6, 86,57, 286, 1260, 2840 mg/kg mc./dzień; 90 dni	♂ 2590 mg/kg mc./dzień; ♀ 2840 mg/kg mc./dzień (5% w paszy) objawy w ciągu pierwszych 4 tygodni: biegunka, utrata masy ciała, wydzielina urogenitalna znaczące spadki całkowitego średniego przyrostu masy ciała związane z dawką rozciągnięcie i powiększenie pęcherza moczowego, kamienie w pęcherzu moczowym oraz rozciągnięcie jelita ślepego i jelita grubego (kamienie w pęcherzu moczowym zaobserwowano u ♀1/10 w 90. dniu) zmiany histologiczne: częste przewlekłe zapalenie w podśluzówce pęcherza moczowego oraz korze, rdzeniu i miedniczce nerkowej NOAEL – 1260 mg/kg mc./dzień; ♀: LOAEL – 2840 mg/kg mc./dzień (dla spadku masy ciała >10%)	*Ball* i in. 2012

cd. tab. 6/table 6 cont.

Gatunek, szczep, płeć	Warunki narażenia (dawka, droga podania, czas)	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury Sprague-Dawley, ♂♀	0 (kontrola), 0,04, 0,2, 1, 5% w paszy; ♂: 0 (kontrola), 36, 179, 906, 4550 mg/kg mc./dzień; ♀: 0 (kontrola), 40, 197, 997, 4970 mg/kg mc./dzień; 90 dni	♂: 36, 179, 906, 4550 mg/kg mc./dzień ♀: 40, 197, 997, 4970 mg/kg mc./dzień brak zmian masy ciała lub przyrostu masy ciała ♂ 4550 mg/kg mc./dzień (5% w paszy) istotne zmniejszenie pH moczu (6,53 vs. 5,66) istotne zmiany w elektrolitach w moczu pojawienie się białego osadu w moczu występowanie kamieni w pęcherzu moczowym istotne statystycznie (21/52) wystąpienia prostych (9/52) i nietypowych (5/52) hiperplazji pęcherza, ale nieistotne statystycznie ♀ 4970 mg/kg mc./dzień (5% w paszy) istotne zmniejszenie pH moczu (6,56 vs. 6,08) istotne zmiany w elektrolitach w moczu pojawienie się białego osadu w moczu ♂ 906 mg/kg mc./dzień (1% w paszy) pojawienie się białego osadu w moczu ♀ 997 mg/kg mc./dzień (1% w paszy) istotne zmniejszenie pH moczu (6,56 vs. 5,77) pojawienie się białego osadu w moczu ♂ 179 mg/kg mc./dzień (0,2% w paszy) pojawienie się białego osadu w moczu ♀ 197 mg/kg mc./dzień (0,2% w paszy pojawienie się białego osadu w moczu ♂ 36 mg/kg mc./dzień (0,04% w paszy) pojawienie się białego osadu w moczu ♀ 40 mg/kg mc./dzień (0,04% w paszy0 istotne zmniejszenie pH moczu (6,56 vs. 6,2) NOAEL: 906 mg/kg mc./dzień LOAEL: 4550 mg/kg mc./dzień	*Dai* i in. 2005c; *Dai* i in. 2006a
Szczury Sprague-Dawley, ♂♀	0 (kontrola), 50, 500, 5000 mg/kg mc./dzień, w paszy, 90 dni	50 mg/kg mc./dzień pojedyncze hiperplazje u 10/17 500 mg/kg mc./dzień kamienie w pęcherzu moczowym u 2/18, nietypowe hiperplazje u 10/17, pojedyncze hiperplazje u 5/18 5000 mg/kg mc./dzień kamienie w pęcherzu moczowym u 10/17, guzy komórek przejściowych pęcherza u 4/17, nietypowe hiperplazje u 5/17 i pojedyncze hiperplazje u 7/17	*Qi* i in. 2002
Szczury Albino, ♂♀	0 (kontrola), 1, 3,2, 10% w paszy; ♂: 0 (kontrola), 859, 2754 i 10500 mg/kg mc./dzień; ♀: 0 (kontrola), 992, 3170 i 11200 mg/kg mc./dzień; 90 dni	♂ 10500 mg/kg mc./dzień; ♀ 11200 mg/kg mc./dzień (10% w paszy) śmierć 4/6 zwierząt z powodu zwapnień TPA w drogach moczowych. hematuria u 5/6 ♂ występowanie krwi w moczu uzasadnione bezpośrednimi uszkodzeniami dróg moczowych, spowodowanymi tworzeniem się kamieni (głównie z fosforanu wapnia) inne objawy: wysychanie i pękanie skóry oraz łagodna do ciężkiej biegunka (częstość nie została podana); obniżenie przyrostu masy ciała po 30, 60 i 90 dniach narażenia u ♂ (spadek masy ciała o 45–51%) oraz u ♀ (spadek masy ciała o 33–36%). Badanie sekcyjne: kamienie i związane z nimi uszkodzenia dróg moczowych u 2/12 szczurów w grupie otrzymującej dawkę 2 754 mg/kg mc./dzień oraz u 11/11 szczurów w grupie otrzymującej dawkę 10 500 mg/kg mc./dzień. NOAEL: 2 754 mg/kg mc./dzień (chociaż u 2/12 zwierząt w tej dawce obserwowano łagodne uszkodzenie nerek)	Dupont Chem Co, 1955

cd. tab. 6/table 6 cont.

Gatunek, szczep, płeć	Warunki narażenia (dawka, droga podania, czas)	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury Wistar, ♂♀	2500 mg/kg mc./dzień, 1 tydzień, następnie 4160 mg/kg mc./dzień; w paszy, 12 tygodni	obecność kamieni w pęcherzu moczowym i hiperplazja nabłonka pęcherza moczowego, bez cech nowotworowych korelacja między częstością występowania hiperplazji a częstością występowania kamieni w pęcherzu moczowym (♀: 3/19 – kamienie w pęcherzu moczowym, 1/19 – kamienie nerkowe, 4/19 – rozrost nabłonka pęcherza moczowego; ♂: 11/18 – kamienie w pęcherzu moczowym, 13/18 – hiperplazja nabłonka pęcherza moczowego) względna masa narządów, masa narządów/masa mózgu oraz parametry hematologiczne i biochemiczne krwi w normie brak zmian w badaniach histopatologicznych	Amoco Chemicals Co, 1972
Szczury Albino, ♂♀	♀: 0 (kontrola), 46, 146, 460, 1456, 4600 mg/kg mc./dzień, ♂: 0 (kontrola), 38, 122, 393, 1220, 3837 mg/kg mc./dzień, w paszy, 15 tygodni	♀ 4600 mg/kg mc./dzień, ♂ 3837 mg/kg mc./dzień niewielki spadek przyrostu masy ciała oraz występowanie hematurii, kamieni w pęcherzu moczowym i uszkodzeń nabłonka pęcherza moczowego (głównie u ♂) uszkodzenia nabłonka pęcherza moczowego: ♂3/3 po 30 dniach, ♂2/3 po 60 dniach, ♂2/3 po 90 dniach, ♂9/17 po 105 dniach ♂: NOAEL – 1220 mg/kg mc./dzień ♀: NOAEL – 1456 mg/kg mc./dzień	Amoco Chemicals Co 1970
Szczury Wistar, ♂♀	1, 5% w paszy; 829, 4280 mg/kg mc./dzień 22 tygodnie	829 i 4280 mg/kg mc./dzień istotne zmniejszenie średnich końcowych mas ciała (o 8 % i 12% w stosunku do kontroli) istotne zwiększenie absolutnych i względnych mas pęcherza moczowego (o 60 i 82%) istotne zmniejszenie pH moczu, zmniejszenie stężenia sodu, potasu i chlorków (zależne od dawki) oraz zwiększenie stężenia wapnia i fosforu zwiększenie ilości osadu w moczu w sposób związany z dawką Obserwacja makroskopowa: 829 mg/kg mc./dzień (1% w paszy) umiarkowane osady (częstość występowania nie została podana), ale bez kamieni (zdarzenia nie były istotnie zwiększone statystycznie) proste zmiany hiperplastyczne w pęcherzu u 2/15 zwierząt 4280 mg/kg mc./dzień (5% w paszy) istotne zwiększenie objętości moczu (o 76%) liczne kamienie u 4/15 szczurów istotne statystycznie proste zmiany hiperplastyczne w pęcherzu (5/15) wystąpienie hiperplazji brodawek lub guzów pęcherza moczowego (4/15 w porównaniu z 0/15 w grupie kontrolnej) zwiększone wskaźniki białka PCNA przy zmianach hiperplastycznych NOAEL: 829 mg/kg mc./dzień LOAEL: 4280 mg/kg mc./dzień w odniesieniu do skutku krytycznego jakim jest istotne zmniejszenie masy ciała (>10% w stosunku do kontroli), zwiększenie względnej i bezwzględnej masy pęcherza moczowego oraz zwiększenie częstości występowania prostych hiperplazji w pęcherzu moczowym	*Cui* i in. 2006a

Objaśnienia:
♂ – samce.
♀ – samice.

kamieni w pęcherzu moczowym, a u samic po dawce 2500 mg/kg – tylko u 1. Po najwyższej dawce (2500 mg/mg mc.) stwierdzono hiperplazję w nabłonku pęcherza moczowego u 3/9 samców i 5/10 samic szczurów Wistar oraz u 1/10 samców i 4/10 samic szczurów Sprague-Dawley (CIIT, 1982) (tab. 6).

Szczurom rasy Sprague-Dawley (samce i samice 17 lub 18 w grupie) przez 90 dni podawano TPA z paszą w dawkach: 0 mg/kg mc./dzień (kontrola), 50 mg/kg mc./dzień, 500 mg/kg mc./dzień lub 5000 mg/kg mc./dzień. Głównymi efektami działania było tworzenie się kamieni w pęcherzu moczowym oraz uszkodzenia nabłonka pęcherza moczowego, tworzenie się guzów. Po dawce 50 mg/kg mc./dzień obserwowano pojedyncze hiperplazje u 10/17, po 500 mg/kg mc./dzień – kamienie w pęcherzu moczowym u 2/18, nietypowe hiperplazje u 10/17, pojedyncze hiperplazje u 5/18, po dawce 5000 mg/kg mc./dzień – kamienie w pęcherzu moczowym u 10/17, guzy komórek przejściowych pęcherza u 4/17, nietypowe hiperplazje u 5/17 i pojedyncze hiperplazje u 7/17. Autorzy podsumowali, że zmiany patologiczne w pęcherzu były zależne od dawki, ale nie stwierdzono korelacji między częstością występowania kamieni a zmianami patologicznymi w pęcherzu (*Qi* i in. 2002) (tab. 6).

Szczury Albino (samce i samice, n = 30) narażano na TPA w paszy w stężeniach: 0 (kontrola), 0,05%, 0,16%, 0,5% 1,6% lub 5% przez 15 tygodni (60 zwierząt w każdej grupie dawkowania, 2 grupy kontrolne, dawki: 0 mg/kg mc./dzień (kontrola), 46 mg/kg mc./dzień, 146 mg/kg mc./dzień, 460 mg/kg mc./dzień, 1456 mg/kg mc./dzień lub 4600 mg/kg mc./dzień dla samic oraz odpowiednio: 0 (kontrola), 38 mg/kg mc./dzień, 122 mg/kg mc./dzień, 393 mg/kg mc./dzień, 1220 mg/kg mc./dzień lub 3837 mg/kg mc./dzień dla samców). Zaobserwowano jedynie niewielkie zmniejszenie przyrostu masy ciała w grupie narażonej na najwyższe stężenie oraz (głównie u samców) występowanie hematurii, kamieni w pęcherzu moczowym i uszkodzeń nabłonka pęcherza moczowego (Amoco Chemicals Corporation 1970). Po narażeniu na TPA w stężeniu 5% w paszy uszkodzenia nabłonka pęcherza moczowego obserwowano u 3/3 samców po 30 dniach, 2/3 po 60 dniach, 2/3 po 90 dniach, 9/17 po 105 dniach. Stężenie kwasu *p*-ftalowego w moczu wynosiło u samców po dawce 38 mg/kg mc./dzień – 40 µg/ml, a po dawce 3800 mg/kg mc./dzień – 3780 µg/ml. Z kolei u samic po dawce 146 mg/kg mc./dzień wynosiło 40 µg/ml, a po dawce 4600 mg/kg mc./dzień – 7020 µg/ml. Za NOAEL przyjęto wartość stężenia 1,6% TPA w paszy (1220 mg/kg mc./dzień u samców i 1456 mg/kg mc./dzień u samic) (tab. 6).

Szczury Wistar i CD (30 samców i 30 samic/na szczep/na dawkę) były przez 90 dni karmione paszą zawierającą TPA w stężeniach: 0 (kontrola), 0,03%, 0,125%, 0,5%, 2% lub 5% (*Ball* i in. 2012). Autorzy badania wskazali, że tygodniowa analiza próbek pokarmu wykazała konsekwentnie wyższe niż oczekiwane stężenie TPA w paszy. Na podstawie średnich mas ciała i średnich łącznych poziomów spożywanego TPA na szczura, poziomy narażenia ustalono na odpowiednio: 0 (kontrola), 15,3 mg/kg mc./dzień, 79,09 mg/kg mc./dzień, 266 mg/kg mc./dzień, 1020 mg/kg mc./dzień lub 2650 mg/kg mc./dzień u samców Wistar, 0 (kontrola), 19,3 mg/kg mc./dzień, 114,5 mg/kg mc./dzień, 313 mg/kg mc./dzień, 1280 mg/kg mc./dzień lub 3100 mg/kg mc./dzień u samic Wistar, 0 (kontrola), 14,6 mg/kg mc./dzień, 76,15 mg/kg mc./dzień, 247 mg/kg mc./dzień, 976 mg/kg mc./dzień lub 2590 mg/kg mc./dzień u samców CD oraz 0 (kontrola), 17,6 mg/kg mc./dzień, 86,57 mg/kg mc./dzień, 286 mg/kg mc./dzień, 1260 mg/kg mc./dzień lub 2840 mg kg mc./dzień u samic CD. Obserwacje objawów, zachorowalności i śmiertelności były przeprowadzane 2 razy dziennie. Co tydzień wykonywano badania ogólnego stany zwierząt oraz pomiary spożycia pokarmu i masy ciała. Szczury uśmiercano: 5 szczurów w grupie/dawkę w 30. i 60. dniu eksperymentu, a 10 szczurów w grupie/dawkę w 90. dniu. W 34. i 60. dniu padły odpowiednio: 1 samiec i 1 samica (po najwyższej dawce), a 3 kolejne samice szczurów CD padły w 59., 75. i 90. dniu. W innych grupach nie zaobserwowano zgonów. W ciągu pierwszych 4 tygodni doświadczenia liczba zwierząt wykazujących objawy działania toksycznego (w tym biegunkę, utratę masy ciała lub wydzielinę urogenitalną) była większa u samców po wysokiej dawce TPA (37% w porównaniu z 3% w grupie kontrolnej) i samic (43% w porównaniu z 10% w grupie kontrolnej) szczurów Wistar oraz u samic (57% w porównaniu z 20% w grupie kontrolnej) szczurów CD. Pod koniec eksperymentu nie stwierdzono jednak istotnych różnic między grupami. Statystycznie istotne zmniejszenie średnich mas ciała występowało głównie u zwierząt obu ras i płci

otrzymujących najwyższe dawki. Z wyjątkiem samic szczurów CD w 13. tygodniu (z 15% obniżoną masą ciała w porównaniu z grupą kontrolną), wielkości zmian były niewielkie (<10% kontroli). Znaczące obniżenia całkowitego średniego przyrostu masy ciała wydawały się związane z dawką, przy czym największe spadki występowały u samic szczurów CD. Obniżone przyrosty masy ciała u szczurów Wistar były istotne tylko po najwyższej dawce w 13. tygodniu. Redukcje masy ciała ogólnie przypisywano obniżeniu spożycia pokarmu. Obserwowano rozciągnięcie i powiększenie pęcherza moczowego, kamienie w pęcherzu moczowym oraz rozciągnięcie jelit ślepego i grubego u szczurów obu ras – samców i samic, które otrzymały 5% TPA w diecie. Kamienie w pęcherzu moczowym zaobserwowano u 1/5 samców szczurów Wistar po zastosowaniu dawki 2650 mg/kg mc./dzień w 30. dniu oraz u 3/10 samców Wistar, 1/10 samic Wistar i 1/10 samic CD, z wszystkich z grup otrzymujących najwyższe dawki – w 90. dniu. Inne zauważone zmiany histologiczne obejmowały częste przewlekłe stany zapalne w śluzówce pęcherza moczowego oraz korze, rdzeniu i miedniczce nerkowej. W pęcherzu moczowym zapalenie wydawało się być związane z minimalnym do umiarkowanego rozrostem nabłonka przejściowego i było największe u szczurów otrzymujących 5% TPA. Autorzy badania zauważyli, że zmiany te były częściej obserwowane u samic oraz, że zmiany w pęcherzu moczowym i cewce moczowej były częstsze u szczurów Wistar w porównaniu z szczurami CD. Jednakże autorzy badania wskazali, że niskie częstości występowania zmian (mniej niż połowa zwierząt) uniemożliwiają wyciągnięcie jednoznacznych wniosków na temat potencjalnej zależności skutków od narażenia. Dla szczurów Wistar ustalono NOAEL na poziomie 3100 mg/kg mc./dzień u samic. Wartość LOAEL nie może zostać ustalona ze względu na brak statystycznie istotnych efektów: powstawania kamieni w pęcherzu i cewce moczowej, przewlekłego zapalenia pęcherza, przewlekłego zapalenia cewki moczowej oraz hiperplazji komórek przejściowych w pęcherzu i cewce moczowej u samców oraz samic (*Ball i in*. 2012). Pomimo wystąpienia statystycznie istotnych spadków masy ciała, LOAEL nie został zaproponowany dla tego efektu, ponieważ zmiany te nie zostały uznane za istotne biologicznie (były <10%). Dla szczurów CD ustalono NOAEL na poziomie 1260 mg/kg mc./dzień i LOAEL na poziomie 2840 mg/kg mc./dzień (dla spadku masy ciała >10%) u samic narażonych na TPA w paszy przez 90 dni. Inne obserwacje po tej dawce to niewielka liczba kamieni w pęcherzu moczowym, przewlekłe zapalenia pęcherza, przewlekłe zapalenia cewki moczowej oraz hiperplazja komórek przejściowych w pęcherzu i cewce moczowej. Dodatkowe szczegóły i wyniki części reprodukcyjnej badania są opisane w sekcji Działanie na rozrodczość (*Ball* i in. 2012) (tab. 6).

W 2 raportach (*Dai* i in. 2005c; *Dai* i in. 2006a) oceniono efekty narażenia szczurów SD (Shanghai Animal Center) na TPA podawany w paszy. Samce i samice szczurów SD (12–23 samic/grupę i 12–52 samców/grupę) były karmione przez 90 dni paszą zawierającą TPA w stężeniach: 0 (kontrola), 0,04%, 0,2%, 1% lub 5%. Szacowane dzienne dawki wynosiły odpowiednio: 0 (kontrola), 36 mg/kg mc./dzień, 179 mg/kg mc./dzień, 906 mg/kg mc./dzień lub 4550 mg/kg mc./dzień dla samców oraz 0 (kontrola), 40 mg/kg mc./dzień, 197 mg/kg mc./dzień, 997 mg/kg mc./dzień lub 4970 mg/kg mc./dzień dla samic. Narażenie na TPA nie miało istotnego wpływu na masę ciała lub przyrost masy ciała. Sporadyczne zmiany niezwiązane z narażeniem wystąpiły w niektórych parametrach, takich jak: białko całkowite, albuminy i trójglicerydy w surowicy. Wartość pH moczu zmniejszyła się istotnie u samców i samic w najwyższym stężeniu (5% TPA w paszy) w porównaniu z grupą kontrolną (6,53 vs. 5,66) oraz u samic w stężeniach 0,04%, 5% i 1% w paszy (odpowiednio: 6,56 vs. 6,2, 6,56 vs. 5,77 i 6,56 vs. 6,08). Istotne zmiany w elektrolitach w moczu obserwowano głównie po 2 najwyższych poziomach narażenia (1% i 5% w paszy). Istotne statystycznie zmiany w masie narządów wydawały się losowe i niezwiązane z narażeniem. Podczas analiz sekcyjnych u 1 samca stwierdzono powiększony pęcherz. Biały osad w moczu pojawił się we wszystkich grupach samców i po 3 najwyższych poziomach dawkowania u samic. Występowanie kamieni w pęcherzu moczowym było istotnie statystycznie u samców po najwyższym stężeniu (5% w paszy) (21/52), a u samic nie było istotne po żadnej dawce. Wystąpienia prostych (*simple*) (9/52) i nietypowych (*atypical*) (5/52) hiperplazji w pęcherzu wystąpiło u samców po najwyższej dawce, ale nie były one istotne statystycznie. Żadna hiperplazja nie została zaobserwowana w innej grupie dawkowej u samców. U 1 samicy po najwyższej dawce zidentyfikowano

hiperplazję prostą (*simple*). U większości zwierząt z hiperplazją (86,7%) uzyskano dodatni wynik PCNA (białka zaangażowanego w replikację DNA, jego naprawę oraz regulację cyklu komórkowego) i zazwyczaj zdiagnozowana hiperplazja współistniała z obecnością osadów i kamieni – tylko w 3 przypadkach hiperplazji nie stwierdzono obecności kamieni. NOAEL wynoszący 906 mg/kg mc./dzień oraz LOAEL – 4550 mg/kg mc./dzień zostały przyjęte na podstawie zwiększonej częstotliwości występowania kamieni pęcherza moczowego i hiperplazji u samców szczurów SD narażonych na TPA w paszy przez 90 dni. Kwasica moczu została również zaobserwowana u samców i samic po najwyższej dawce związku. Osady w moczu oraz zmiany w elektrolitach moczu zaobserwowano po otrzymywaniu niższych dawek u obu płci (tab. 6).

W badaniu paszowym trwającym 90 dni przeprowadzonym przez Haskell Laboratory (Dupont Chem Co 1955) analizowano potencjalne skutki narażenia na TPA u młodych szczurów albinosów (6 samców i 6 samic/grupę) odstawionych od matki. Dostępne było niewiele szczegółów badania. Pasza zawierała: 0 (kontrola), 1%, 3,2% lub 10% TPA, co odpowiadało dawkom: 0 mg/(kontrola), 859 mg/kg mc./dzień, 2754 mg/kg mc./dzień lub 10500 mg/kg mc./dzień dla samców oraz: 0 (kontrola), 992 mg/kg mc./dzień, 3170 mg/kg mc./dzień lub 11200 mg/kg mc./dzień dla samic. Zwierzęta były obserwowane pod kątem objawów działania toksycznego, zmian masy ciała, spożycia paszy i wody. Próbki moczu były pobierane od 4 szczurów w grupie karmionej 10-procentowym TPA. Przeprowadzono analizę parametrów hematologicznych. Zwierzęta były badane pod kątem patologii ogólnoustrojowej. Wykonano pomiar azotu mocznikowego we krwi (BUN) oraz badano poziom wapnia i fosforu w osoczu. Główne narządy badano pod kątem mikropatologii. Kamienie moczowe zebrane z pęcherza moczowego i nerek były liczone oraz analizowane pod kątem składu. Spośród 6 samców karmionych dawką 10500 mg TPA/kg/dzień 4 padły z powodu wytrącania się kryształów TPA w drogach moczowych (tworzenie złogów). Do 11. dnia narażenia u 5/6 samców otrzymujących wysoką dawkę stwierdzono hematurię. Żadna z samic nie padła. Występowanie krwi w moczu uzasadniano bezpośrednim uszkodzeniem dróg moczowych, spowodowanym tworzeniem się kamieni (głównie z fosforanu wapnia). Inne objawy, które zauważyli autorzy badania to wysychanie i pękanie skóry oraz biegunka – od łagodnej do ciężkiej (częstość nie została podana). Żadne objawy działania toksycznego nie były opisywane w grupach narażonych na TPA w paszy w stężeniach 1% i 3,2%. W porównaniu z grupą kontrolną przyrosty masy ciała oraz sama masy ciała u szczurów były znacznie obniżone po 30., 60. i 90. dniach narażenia u samców otrzymujących wysoką dawkę (spadek masy ciała 45 ÷ 51%) oraz u samic (spadek masy ciała 33 ÷ 36%). Autorzy badania wskazali, że obserwowano istotne zmniejszenie spożycia pokarmu u samców i samic otrzymujących wysokie dawki, a spożycie wody było około 2-krotnie większe niż w grupie kontrolnej. W żadnej z grup nie zaobserwowano zmian ponadnormatywnych w stężeniach azotu mocznikowego, wapnia lub fosforu w osoczu. Wskazano na niewielkie tendencje do anemii we wszystkich grupach pod koniec badania oraz możliwą umiarkowaną hiperfosfatemię u szczurów otrzymujących wysokie dawki TPA. Podczas badań sekcyjnych stwierdzono obecność kamieni i związane z nimi uszkodzenia dróg moczowych u 2/12 szczurów w grupie otrzymującej dawkę 2754 mg/kg mc./dzień oraz u 11/11 szczurów w grupie otrzymującej dawkę 10 500 mg/kg mc./dzień. Uszkodzenie nerek było poważne u samców z grupy wysokich dawek (mniej u samic) i przypisywane obecności kamieni. Zmiany w drogach moczowych u zwierząt w grupie średnich dawek były uważane za łagodne. Żadnych zmian patologicznych nie obserwowano u szczurów otrzymujących niskie dawki. Wyznaczono tzw. FEL (poziom efektu bezpośredniego) wynoszący 10 500 mg/kg mc./dzień – na podstawie śmierci 4/6 samców oraz towarzyszących objawów (hematuria), zmniejszenia masy ciała i poważnego uszkodzenia nerek związanych z obecnością kamieni w drogach moczowych. Niższa dawka – 2754 mg/kg mc./dzień – została przyjęta za NOAEL, chociaż u 2/12 zwierząt w tej dawce obserwowano łagodne uszkodzenie nerek (tab. 6).

Skutki powtarzanej ekspozycji szczurów Wistar (30 samców/grupę) na TPA w stężeniach 1% lub 5% w paszy oceniano po 22 tygodniach narażenia (*Cui* i in. 2006a) (tab. 6). Średnie dawki związku odpowiadały odpowiednio 829 mg/kg mc./dzień lub 4280 mg/kg mc./dzień. Stwierdzono istotne zmniejszenie końcowych mas ciała w obu grupach dawkowania (o 8 % i 12% w stosunku do kontroli

po dawkach odpowiednio 829 mg/kg mc./dzień i 4 280 mg/kg mc./dzień). Absolutne i względne masy pęcherza moczowego były istotnie zwiększone (o 60% i 82% odpowiednio) po wysokiej dawce (tab. 7). Stwierdzono istotne zmniejszenie pH moczu, obniżenie stężenia sodu, potasu i chlorków (w sposób związany z dawką) oraz zwiększenie stężenia wapnia i fosforu w obu grupach. Objętość moczu była istotnie zwiększona (o 76% w stosunku do kontroli) po wysokiej dawce, a zwiększające się ilości osadu w moczu obserwowano w sposób związany z wielkością dawki. U 4/15 szczurów karmionych TPA w dawce 4280 mg/kg mc./dzień (5% w paszy) wystąpiły liczne kamienie (w grupie kontrolnej ich nie zanotowano). Umiarkowane osady (częstość występowania nie została podana), ale bez powstawania kamieni w pęcherzu moczowym, obserwowano po niskiej dawce, ale nie były one istotne statystycznie. Łagodne, rozrostowe zmiany nabłonka w pęcherzu wystąpiły u 2/15 zwierząt po niskiej dawce i 5/15 po wysokiej dawce (istotne statystycznie). U zwierząt otrzymujących 4280 mg TPA/kg/dzień obserwowano wystąpienie hiperplazji brodawek lub guzów pęcherza moczowego (4/15 w porównaniu z 0/15 w grupie kontrolnej), które nie były istotnie zwiększone. Poziom białka PCNA przy zmianach hiperplastycznych u zwierząt po wysokiej dawce był większy w porównaniu ze wskaźnikami PCNA w tkankach pęcherza moczowego pobranych od szczurów kontrolnych. Nie zaobserwowano brodawczaków ani raków komórek przejściowych pęcherza. Wyznaczono NOAEL na poziomie 829 mg/kg mc./dzień oraz LOAEL na poziomie 4280 mg/kg mc./dzień (5% w paszy), przyjmując za skutek krytyczny istotne zmniejszenie masy ciała (>10% w stosunku do kontroli), zwiększenie względnej i bezwzględnej masy pęcherza moczowego oraz zwiększenie częstości występowania prostych hiperplazji w pęcherzu moczowym (tab. 6). Skutki nowotworowe opisano w rozdziale Działanie rakotwórcze.

Codzienne podawanie TPA w dawce 0,5% w paszy 25-dniowym myszom Swiss Albino przez 65 dni nie powodowało objawów toksyczności. Jedyną obserwowaną zmianą był wzrost masy ciała zwierząt w porównaniu z grupą kontrolną, który nie został uznany za wskaźnik działania toksycznego (*Nagasawa, Kuretani* 1965).

Codzienne doustne podawanie TPA w dawce 0,5% w paszy 25-dniowym myszom Swiss Albino przez 65 dni nie wywołało żadnych objawów toksyczności poza zaobserwowanym wzrostem masy ciała zwierząt w stosunku do grupy kontrolnej (*Nagasawa*, *Kuretani* 1965).

Zgodnie z danymi producenta PKN Orlen (karta charakterystyki 2023) wartość NOAEL dla działania toksycznego na narządy docelowe – narażenie powtarzane wynosi 125 mg/kg mc./dzień. Za narząd docelowy uznano pęcherz moczowy. Nie są znane dane źródłowe tej opinii.

Toksyczność przewlekła

Podanie drogą dożołądkową

Samcom i samicom szczurów F344 (n = 26) podawano przez okres 2 lat TPA w dawkach: 0 (kontrola), 20 mg/kg mc./dzień, 142 mg/kg mc./dzień lub 1000 mg/kg mc./dzień. Po 6, 12, 18 i 24 miesiącach nie zaobserwowano istotnych zmian w dynamice przyrostu masy ciała, spożyciu pokarmu,

Tabela 7. Masy ciała i masy pęcherza moczowego szczurów samców narażonych na kwas tereftalowy (TPA) z paszą przez 22 tygodnie (*Cui* 2006a; EPA 2020)
Table 7. Body weights and urinary bladder weights of male rats exposed to terephthalic acid (TPA) in feed for 22 weeks (*Cui* 2006a; EPA 2020)

	Dawka TPA w paszy, mg/kg mc./dzień		
Parametr oceniany (endpoint)	0	829	4280
Masa ciała, g	424,6±36.33 (a)	389,13±37,35* (-8%) (b)	375,4±28,36** (-12%)
Absolutna masa pęcherza moczowego	0,094±0,035	0,1±0,045 (+6%)	0,15±0,075** (+60%)
Względna masa pęcherza moczowego	0,022±0,006	0,025±0,009	0,04±0,02** (+82%)

Objaśnienia:
a – dane są przedstawione jako średnia ± wariancja; n = 30 (grupa kontrolna), n = 15 (grupy narażone).
b – wartość w nawiasie to procentowa zmiana w stosunku do grupy kontrolnej = [(średnia dla grupy narażonej – średnia dla grupy kontrolnej) ÷ średnia dla grupy kontrolnej] × 100.
* – znamiennie różne od kontroli ($p < 0,05$), na podstawie testów ANOVA i najmniejszej istotnej różnicy.
** – znamiennie różne od kontroli ($p < 0,01$), na podstawie testów ANOVA i najmniejszej istotnej różnicy.

parametrach biochemicznych, hematologicznych, analizach moczu, badaniach okulistycznych i neurologicznych, masie narządów oraz histopatologii. Niewielkie efekty (obniżenie pH moczu, zmniejszenie masy nerek) wystąpiły tylko po narażeniu na TPA w najwyższej dawce. U samic stwierdzono 12/86 przypadków obecności kamieni w pęcherzu moczowym. Autorzy zaproponowali NOAEL na poziomie 142 mg/kg mc./dzień. Badania histopatologiczne przeprowadzono w 2 różnych instytutach (CIIT 1983a; 1983b). U zwierząt stwierdzono hiperplazję nabłonka i nowotwory pęcherza moczowego, co opisano w rozdziale Działanie rakotwórcze (tab. 8).

W 2-letnim doświadczeniu na szczurach Wistar zarówno samce, jak i samice (n = 50), otrzymywały w paszy TPA w stężeniach: 0 (kontrola), 1%, 2% lub 5% (co odpowiadało dawkom: 0 (kontrola), 20 mg/kg mc./dzień, 142 mg/kg mc./dzień lub 1000 mg/kg mc./dzień) (BG Chemie 1990; SIDS 2001). Po dawce 20 mg/kg mc./dzień stwierdzono zmniejszenie średniej masy nerek, u samic zmniejszenie średniej masy wątroby, kamienie w pęcherzu moczowym oraz neoplazje w układzie moczowo-płciowym. Po dawce 142 mg/kg mc./dzień obserwowano zmniejszenie średniej masy wątroby, a u samców obniżenie średniej masy ciała, u samic natomiast zmniejszenie średniej masy serca. Po dawce 1000 mg/kg mc./dzień zanotowano obniżenie średniej masy ciała, wzrost śmiertelności po 2 miesiącach, tworzenie kamieni, niedrożność moczowodu, infekcje dróg moczowych, zmienność masy nadnerczy, zmiany w nabłonku dróg moczowych. Obserwowano tworzenie się kamieni w pęcherzu moczowym (tab. 8). Skutki nowotworowe opisano w rozdziale Działanie rakotwórcze.

Samce szczurów rasy Wistar (20 w grupie kontrolnej, 38 w grupie narażonej) były karmione paszą zawierającą 0 (kontrola) lub 5% (3680 mg/kg mc./dzień) TPA przez 48 tygodni (*Cui* i in. 2007; *Cui* i in. 2006b, *Shi* i in. 2006). W grupie narażonej padły 2 szczury z powodu niedrożności cewki moczowej. Hematuria została stwierdzona u zwierząt po 2 tygodniach ekspozycji. Średnie masy szczurów systematycznie się zmniejszały. Średnie bezwzględne i względne masy pęcherza moczowego były znacząco zwiększone. Kamienie pęcherza moczowego oraz hiperplazje brodawkowe lub guzkowe były istotnie zwiększone u narażonych szczurów odpowiednio w 12., 24. i 48. tygodniu badania (w grupie kontrolnej zmian takich nie było). Dla wskaźników nienowotworowych za wartość LOAEL (na podstawie zwiększonego występowania kamieni pęcherza moczowego i hiperplazji w 12., 24. i 48. tygodniu) przyjęto 3680 mg/kg mc./dzień. Była to jedyna dawka, jaką zastosowano w doświadczeniu, dlatego wartości NOAEL nie można było określić (tab. 8). Skutki nowotworowe opisano w rozdziale Działanie rakotwórcze.

Grupy szczurów rasy Wag/Rij (Wistar) (po 50 samców i 50 samic na grupę) były przez 24 miesiące karmione paszą zawierającą: 0 (kontrola), 1%, 2% lub 5% TPA (co odpowiadało dawkom: 0 (kontrola), 736 mg/kg mc./dzień, 1470 mg/kg mc./dzień lub 3680 mg/kg mc./dzień u samców oraz 0 (kontrola), 842 mg/kg mc./dzień, 1680 mg/kg mc./dzień lub 4210 mg/kg mc./dzień u samic) (*Gross* 1977). W grupie narażonej na najwyższą dawkę TPA znaczna liczba zwierząt padła w trakcie eksperymentu, zaczynając od 2 miesiąca. Po 24 miesiącach procent przeżycia samców i samic otrzymujących TPA w paszy w stężeniu 5% wynosił odpowiednio 32% i 30% (w porównaniu z 66% i 74% w grupach kontrolnych). Autorzy badania wskazali, że główną przyczyną śmierci zwierząt po wysokiej dawce było tworzenie się kamieni w układzie moczowym. Brak danych na temat spożycia pokarmu lub wody. Pod koniec eksperymentu ostateczne masy ciała samców karmionych TPA w dawkach 1470 mg/kg mc./dzień i 3680 mg/kg mc./dzień były istotnie zmniejszone (odpowiednio o 10% i 22% w stosunku do kontroli). Masa ciała samic została istotnie zmniejszona o 20% w grupie narażonej na TPA w dawce 4210 mg/kg mc./dzień. Nie zaobserwowano istotnych zmian w mierzonych wskaźnikach hematologicznych (hemoglobina oraz liczba krwinek czerwonych i białych). W porównaniu z grupą kontrolną odsetek zwierząt z podwyższonym poziomem mocznika we krwi ≥40 mg% (40 mg/dl) był istotny (p <0,05) u zwierząt otrzymujących wysoką dawkę (samice: 26% w porównaniu z 5% w grupie kontrolnej; samce: 23% w porównaniu z 17% w grupie kontrolnej). Zmiany mas narządów były ogólnie zgodne z obserwowanym zmniejszeniem masy ciała, przy czym bezwzględne masy narządów malały, a względne masy narządów wzrastały, szczególnie u samców po średniej i wysokiej dawce oraz u samic po wysokiej dawce. Wyjątkiem były nadnercza, które wykazały wzrosty zarówno w bezwzględnych, jak i względnych masach u samców i samic

Tabela 8. Wyniki badań toksyczności przewlekłej kwasu tereftalowego (TPA) u zwierząt po podaniu związku z paszą
Table 8. Results of chronic toxicity studies on terephthalic acid (TPA) in animals following administration of the compound in feed

Gatunek, szczep, płeć	Warunki narażenia (dawka, droga podania, czas)	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury Wistar	5% w paszy; 3680 mg/kg mc./dzień; 48 tyg.	3680 mg/kg mc./dzień (5% w paszy) śmierć 2 zwierząt z powodu niedrożności cewki moczowej hematuria ciągłe zmniejszenie średniej masy ciała szczurów zwiększenie średniej bezwzględnej i względnej masy pęcherza moczowego zwiększenie występowania kamieni pęcherza moczowego oraz hiperplazji brodawkowych lub guzkowych LOAEL: 3680 mg/kg mc./dzień na podstawie zwiększonego występowania kamieni pęcherza moczowego i hiperplazji NOAEL: nie zidentyfikowano	*Cui* i in. 2007; *Cui* i in. 2006b; *Shi* i in. 2006
Szczury F344, ♂♀	0 (kotrola), 20, 142, 1000 mg/kg mc./dzień; w paszy; 2 lata	142 mg/kg mc./dzień nie zaobserwowano istotnych zmian w dynamice przyrostu masy ciała, spożyciu pokarmu, parametrach biochemicznych, hematologii, analizach moczu, badaniach okulistycznych i neurologicznych, patologii po 6, 12, 18 i 24 miesiącach, masie narządów oraz histopatologii 1000 mg/kg mc./dzień obniżenie pH, zmniejszenie masy nerek badania histopatologiczne: zmiany w pęcherzu moczowym sklasyfikowane jako „gruczolaki komórek przejściowych" lub „hiperplazje nabłonka" w zależności od laboratorium przeprowadzającego badanie 12/86 przypadków kamieni w pęcherzu moczowym u ♀ NOAEL: 142 mg/kg mc./dzień	CIIT 1983 a; b
Szczury Wistar, ♂♀	0 (kontrola), 1, 2, 5% w paszy; 0 (kontrola, 20, 142, 1000 mg/kg mc./dzień; 2 lata	20 mg/kg mc./dzień (1% w paszy) zmniejszenie średniej masy nerek ♀1/48 – zmniejszenie średniej masy wątroby, kamienie w pęcherzu moczowym 142 mg/kg mc./dzień (2% w paszy) zmniejszenie średniej masy wątroby zmniejszenie średniej masy ciała u ♂ nowotwory pęcherza moczowego i moczowodu u ♂ 1/48 zmniejszenie średniej masy serca, nowotwory pęcherza moczowego i moczowodu u ♀ 2/47 1000 mg/kg mc./dzień (5% w paszy) zmniejszenie średniej masy ciała, wzrost śmiertelności po 2 miesiącach narażenia (tworzenie kamieni, zastoje moczowodu, infekcja dróg moczowych) zmienność masy nadnerczy zmiany w nabłonku dróg moczowych: hiperplazje, brodawczaki, rogowacenie, metaplazja płaskonabłonkowa i rak płaskonabłonkowy, nowotwory komórek przejściowych wzrost masy nerek, kamienie w pęcherzu moczowym u ♂ 42/47, kamienie w pęcherzu moczowym ♀ 39/42	BG Chemie 1990

cd. tab. 8/table 8 cont.

Gatunek, szczep, płeć	Warunki narażenia (dawka, droga podania, czas)	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury Wag/Rij (Wistar), ♂♀	0 (kontrola), 1, 2, 5% w paszy; ♂: 0 (kontrola), 736, 1470, 3680 mg/kg mc./dzień; ♀: 0 (kontrola), 842, 1680, 4210 mg/kg mc./dzień; 2 lata	♂ 3680 mg/kg mc./dzień, ♀ 4210 mg/kg mc./dzień (5% w paszy) padnięcie znacznej liczby zwierząt, zaczynając od 2 miesiąca z powodu formacji kamieni w układzie moczowym istotny wzrost odsetka zwierząt z podwyższonym poziomem mocznika we krwi ≥40 mg % (40 mg/dl) kamienie w drogach moczowych (pęcherz moczowy i miedniczki nerkowe) u obu płci (♀93 i ♂89%), istotnie zwiększone u obu płci istotne zwiększenie występowania nefropatii, obejmującej ogniska zniszczenia struktury nerek, utratę struktury nerek z naciekami komórek zapalnych i martwicą brodawek ♂1470 i 3680 mg/kg mc./dzień, ♀1680 i 4210 mg/kg mc./dzień ♂ istotne zmniejszenie masy ciała (o 10 i 22%) ♀ statystycznie istotne zmniejszenia zarówno bezwzględnych, jak i względnych mas wątroby, nerek i serca; podobne zmiany nie zostały zaobserwowane u samców LOAEL: 1470 mg/kg mc./dzień NOAEL: 736 mg/kg mc./dzień (oparty na skutku 10-procentowego spadku masy ciała)	*Gross* 1977
Szczury F344, ♂♀	♂: 0 (kontrola), 20, 142, 1000 mg/kg mc./dzień; ♀: 0 (kontrola), 19,2, 136,6, 989,8 mg/kg mc./dzień; w paszy, 2 lata	♀ 989,8 mg/kg mc./dzień istotne zwiększenie bezwzględnej i względnej masy wątroby (30%) po 12 miesiącach narażenia występowanie (umiarkowanego do znacznego) osadu w moczu w porównaniu z kontrolą w 24. miesiącu obecność kamieni w pęcherzu moczowym u 11/86 piaskopodobne cząstki lub kamienie u 16/126 zwierząt nieistotny wzrost występowania hiperplazji pęcherza moczowego w 18. miesiącu (5/27 w porównaniu do 0/22 w kontrolach) i w 24. miesiącu (14/79 w porównaniu do 8/83 w kontrolach) istotnie zwiększone występowanie metaplazji płaskonabłonkowej (9/79 w porównaniu do 0/83 w kontrolach) w 24. miesiącu; metaplazje płaskonabłonkowe zawsze obserwowano obok guzów pęcherza ♂ 1000 mg/kg mc./dzień zmniejszenie poziomu pH moczu częstość występowania hiperplazji pęcherza moczowego u samców nie różniła się w porównaniu z grupą kontrolną ♀ 136,6 mg/kg mc./dzień istotne zwiększenie bezwzględnej i względnej masy wątroby (23%) po 6 miesiącach narażenia NOAEL: 995,4 mg/kg mc./dzień	*Preache* 1983; *Grubbs* 1979

Objaśnienia:
♂ – samce.
♀ – samice.

po wysokiej dawce, ale były nieistotne w przypadku samic. Statystycznie istotne zmniejszenia zarówno bezwzględnych, jak i względnych mas wątroby, nerek i serca u samic po niskiej i średniej dawce przy braku istotnych zmian masy ciała w tych grupach zinterpretowano jako dane o niepewnym znaczeniu toksykologicznym, ponieważ względne masy nie zmniejszyły się w grupie narażonej na najwyższą dawkę, a podobne zmiany nie zostały zaobserwowane u samców. Kamienie w drogach moczowych zostały zaobserwowane niemal wyłącznie u zwierząt obu płci po najwyższej dawce. U 93% samic i 89% samców narażonych na TPA w najwyższej dawce stwierdzono obecność kamieni (w porównaniu z pojedynczymi przypadkami lub brakiem ich wystąpienia w innych grupach narażonych lub kontrolnych). Występowanie kamieni u szczurów, które otrzymywały najwyższą dawkę było istotnie zwiększone u obu płci. Kamienie zarówno wypełniały, jak i rozprężały pęcherz moczowy oraz występowały w miedniczce nerki. Ich obecność zanotowano u : 0%, 0%, 0% i 89% samców oraz 0%, 2%, 0% i 93% samic odpowiednio w dawkach TPA 0 %, 1%, 2% lub 5% w paszy. Badanie histopatologiczne nerek zwierząt narażonych na TPA w wysokiej dawce wykazało istotne zwiększenie występowania nefropatii, obejmującej ogniska zniszczenia struktury nerek do ogólnej utraty struktury nerek z naciekami komórek zapalnych i martwicą brodawek. Dla wskaźników nienowotworowych LOAEL wynosił 1470 mg/kg mc./dzień (jest oparty na skutku 10-procentowego spadku masy ciała, który uważany jest za biologicznie istotny), a NOAEL – 736 mg/kg mc./dzień. Po otrzymywaniu wyższych dawek u obu płci zaobserwowano zwiększone występowanie wysokich poziomów mocznika we krwi, nefropatii i kamieni w drogach moczowych (tab. 8). Skutki nowotworowe opisano w rozdziale Działanie rakotwórcze.

Instytut Toksykologii Przemysłu (ITT) w USA przeprowadził badanie trwające 24 miesiące na szczurach w celu oceny potencjału toksykologicznego i kancerogennego TPA (*Preache* 1983; *Grubbs* 1979). Szczury F344 (126/płeć/dawkę) były karmione TPA w nominalnych dawkach: 0 (kontrola), 20 mg/kg mc./dzień, 142 mg/kg mc./dzień lub 1000 mg/kg mc./dzień (co odpowiadało faktycznym dawkom: 0 (kontrola), 19,5 mg/kg mc./dzień, 138,2 mg/kg mc./dzień i 995,4 mg/kg mc./dzień dla samców oraz 0 (kontrola), 19,2 mg/kg mc./dzień, 136,6 mg/kg mc./dzień i 989,8 mg/kg mc./dzień dla samic). W ciągu pierwszych 12 miesięcy nie zaobserwowano wyraźnych objawów związanych z narażeniem. Oceny neurologiczne przeprowadzone u wszystkich zwierząt w 6. i 12. miesiącu narażenia były w granicach normy. Stwierdzono istotne zmniejszenie średniej masy ciała zarówno u samców, jak i samic we wszystkich grupach w porównaniu z kontrolą (przez pierwsze 12 miesięcy narażenia), które przekraczały 10% u samic wszystkich grup. Spożycie pokarmu również znacząco różniło się w ciągu badania we wszystkich narażonych grupach samców i samic w porównaniu z kontrolą. Masy serca (zarówno bezwzględne, jak i względne) u samców po wysokiej dawce były istotnie zmniejszone po 6. miesiącach o odpowiednio 10% i 17% w porównaniu z kontrolą, ale nie były zmniejszone po 12 miesiącach. U samic bezwzględne i względne masy wątroby były istotnie zwiększone (o 23% i 30%) w grupie otrzymującej średnie dawki po 6 miesiącach oraz u samic w grupie otrzymującej wysokie dawki po 12 miesiącach. Nie zaobserwowano istotnych zmian w masie nerek u samców i samic. Przeprowadzono również analizę moczu (pH, gęstość właściwa i diureza), badanie krwi (RBC, Hb, hematokryt i WBC) oraz badania biochemiczne (glukoza, BUN, ALT i ALP) na małej liczbie zwierząt (n = 5) i nie wykazano wyraźnych efektów związanych z dawką TPA. Nie stwierdzono spójnych zmian w ogólnej patologii w żadnej z grup po 6 lub 12 miesiącach. Wiele spontanicznych zmian histologicznych obserwowano zarówno u szczurów kontrolnych, jak i tych otrzymujących wysoką dawkę, ale ich częstość występowania nie była istotna i nie były one uważane przez autorów badania za związane z narażeniem. W 24. miesiącu u samic po wysokiej dawce opisano występowanie osadu w moczu (umiarkowane do znacznego)w porównaniu z kontrolą. Zmniejszenie pH moczu zanotowano u samców. Podczas badań sekcyjnych w 18. i 24. miesiącu, odpowiednio u 2/27 i 11/86 samic po wysokiej dawce stwierdzono obecność kamieni w pęcherzu moczowym. Nie zanotowano zmian w wynikach badań biochemicznych i w morfologii krwi związanych z ekspozycją. Masy nerek u samców po wysokiej dawce były zmniejszone w 18. miesiącu. W 24. miesiącu masy serca i nerek były zmniejszone u samic po średniej i wysokiej dawce, ale autorzy nie wskazali, czy były to masy bezwzględne czy względne narządów. Makroskopowe analizy sekcyjne wykazały, że piaskopodobne cząstki lub kamienie

występowały u 16/126 samic po wysokiej dawce. Początkowa ocena histopatologiczna wykazała nieistotny wzrost występowania hiperplazji pęcherza moczowego u samic po wysokiej dawce w 18. miesiącu (5/27 w porównaniu do 0/22 w kontrolach) i w 24. miesiącu (14/79 w porównaniu do 8/83 w kontrolach). Występowanie hiperplazji pęcherza moczowego u samców po wysokiej dawce nie różniło się od kontroli w obu okresach. W 24. miesiącu u samic zaobserwowano również istotnie zwiększone występowanie metaplazji płaskonabłonkowej (9/79 w porównaniu do 0/83 w kontrolach). Metaplazje płaskonabłonkowe zawsze obserwowano obok guzów pęcherza. Najwyższa dawka w tym badaniu wynosząca 995,4 mg/kg mc./dzień została przyjęta jako NOAEL dla skutków nienowotworowych. Zaufanie do tego badania jest niskie ze względu na braki eksperymentalne (tj. ekspozycja na ciągłe światło w nieokreślonym okresie badania, ekspozycja na nadmiar witamin, stężenia TPA w paszy nie były tak starannie kontrolowane, jak zamierzano) (tab. 8).

Narażenia inhalacyjne

Po inhalacyjnym narażeniu samców szczurów S-D i świnek morskich rasy Hartley na pył TPA w stężeniu 10 mg/m³ (stężenie pyłu respirabilnego – 5 mg/m³) przez 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez 6 miesięcy nie zaobserwowano żadnych efektów działania toksycznego (oceniano m.in. masę ciała, masę narządów: płuca, wątroba, nerki lub śledziona oraz biochemię i analizę moczu). Nie opisano żadnych makroskopowych ani histologicznych zmian poza granicami normy (*Lewis* i in. 1982) (tab. 9).

Przewlekłe badania inhalacyjne, w których narażano szczury i świnki morskie na TPA w stężeniu do 10 mg/m³ (6 h/dzień, 5 dni/tydzień przez 180 dni) wykazały łagodne podrażnienie dróg oddechowych u szczurów. Nie stwierdzono żadnych skutków działania narządowego. Brak istotnych szczegółów badania (*Heck, Tyl* 1985) (tab. 9).

Podsumowanie

W badaniach przewlekłej toksyczności TPA przeprowadzonych na szczurach różnych szczepów zaobserwowano głównie efekty związane z układem moczowym, w tym tworzenie się kamieni w pęcherzu moczowym i uszkodzenia nabłonka pęcherza. Szczury Wistar okazały się bardziej podatne na tworzenie kamieni w porównaniu do innych szczepów. W większości badań toksyczność TPA była oceniana przez podawanie zwierzętom związku w paszy, a skutki były zależne od dawki. W kilku eksperymentach zaobserwowano tworzenie się kamieni w pęcherzu oraz hiperplazję nabłonka pęcherza moczowego, szczególnie po podaniu wyższych dawek TPA. Hiperplazja nabłonka często współwystępowała z obecnością kamieni. Toksyczność była wyraźnie zależna od dawki. Po wyższych stężeniach (np. 5% TPA w paszy, co odpowiadało dawce około 2500 mg/kg mc./dzień) częściej występowały poważne zmiany patologiczne, takie jak nietypowa hiperplazja, guzy z komórek przejściowych, a także zwiększona śmiertelność w wyniku powikłań związanych z obecnością kamieni w pęcherzu. W niektórych doświadczeniach zaobserwowano także obniżenie masy ciała i przyrostu masy ciała, szczególnie po podaniu najwyższych dawek. W kilku eksperymentach udało się ustalić poziomy NOAEL i LOAEL. Wartości NOAEL wynosiły od 142 mg/kg mc./dzień do 3100 mg/kg mc./dzień, podczas gdy wartość LOAEL, przy której obserwowano już wyraźne efekty toksyczne, wynosiła

Tabela 9. Wyniki badań toksyczności przewlekłej kwasu tereftalowego (TPA) u zwierząt po narażeniu drogą inhalacyjną
Table 9. Results of chronic toxicity studies on terephthalic acid (TPA) in animals following inhalation exposure

Gatunek, szczep, płeć	Warunki narażenia (dawka, droga podania, czas)	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury S-D i świnki morskie rasy Hartley ♂♀	10 mg/mł (stężenie pyłu respirabilnego – 5 mg/m³); 6 h/dzień, 5 dni/tyg., 6 miesięcy	-brak wpływu na masę ciała, masę narządów (płuc, wątroby, nerek ani śledziony), wyniki badań biochemicznych oraz analizy moczu. brak zmian makroskopowych i histologicznych	*Lewis* i in. 1982
Szczury S-D i świnki morskie rasy Hartley, ♂♀	10 mg/m³, 6 h/dzień, 5 dni/tyg., 180 dni	łagodne podrażnienie dróg oddechowych u szczurów brak skutków działania narządowego TPA związanych z narażeniem	*Heck, Tyl* 1985

Objaśnienia:
♂ – samce.
♀ – samice.

2840 mg/kg mc./dzień w badaniu 90-dniowym (szczury CD) (*Ball* i in. 2012) i 1470 mg/kg mc./dzień w doświadczeniu 2-letnim (szczury Wistar) (*Gross* 1977).

W eksperymencie prowadzonym po narażeniu inhalacyjnym stwierdzono, że przewlekła ekspozycja na pył TPA w stężeniu 10 mg/m^3 nie spowodowała poważnych skutków dla zdrowia, z wyjątkiem łagodnego podrażnienia dróg oddechowych przy długotrwałym narażeniu.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

W badaniach kwasu tereftalowego (TPA) z wykorzystaniem bakterii *Salmonella* Typhimurium (szczepy: TA97, TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 i TA1538) nie zaobserwowano działania mutagennego zarówno po aktywacji metabolicznej, jak i przy jej braku. Testowane stężenia to 3 mmol TPA na płytkę i 10 mg TPA na płytkę. Przy stężeniu 10 mg na płytkę wystąpił osad, co uniemożliwiło przeprowadzenie testów z wyższymi dawkami. Przegląd wskazuje, że TPA nie wykazuje właściwości mutagennych w badanych warunkach (ACGIH 2001; *Brooks* i in. 1989; *Heck, Tyl* 1985; SIDS 2001).

W teście nieplanowej syntezy DNA na hepatocytach szczura i w testach mikrojądrowych na ludzkich limfocytach, TPA nie wykazywał działania przy żadnych z badanych stężeń: 0 (kontrola), 0,5 mg/ml, 5 mg/ml, 50 mg/ml i 500 mg/ml (*Lerda* 1996) (tab. 10). W żadnym z doświadczeń nie zaobserwowano efektów cytotoksycznych.

Wynik pozytywny uzyskano w 1 teście mikrojądrowym *in vivo* przeprowadzonym na myszach, którym podano 1-razowo związek dootrzewnowo w dawkach 0,09 ÷ 4,3 mmola TPA/kg mc. (co odpowiada 15 ÷ 714 mg/kg mc.). Po 24 h, 48 h i 72 h, zaobserwowano zwiększenie liczby mikrojąder w polichromatycznych erytrocytach szpiku kostnego (najsilniej zaznaczone po 24 h) (*Zabrejko, Goncharova* 1989). W innym teście mikrojądrowym przeprowadzonym zgodnie z wytycznymi OECD 474 u myszy, 24 h lub 48 h po podaniu dootrzewnowym TPA w dawkach: 200 mg/kg, 400 mg/kg i 800 mg/kg uzyskano wynik negatywny (tab. 10) (SIDS 2001).

Działanie rakotwórcze

Na podstawie wytycznych dotyczących oceny ryzyka raka opracowanych przez EPA (2020) oceniono, że nie istnieje wystarczająca liczba informacji upoważniających do oceny potencjału rakotwórczego TPA u ludzi. Eksperymenty na zwierzętach przeprowadzono tylko na 1 gatunku i przy zastosowaniu TPA w wysokich dawkach, przy których mogą tworzyć się kamienie w drogach moczowych tj. >2000 mg/kg mc./dzień (*Heck* 1981). Jednak uznano, że istnieją dowody na potencjalne działanie rakotwórcze TPA z powodu niegenotoksycznego, ale proliferacyjnego efektu drażniącego na pęcherz moczowy w wyniku tworzących się kamieni.

Działanie rakotwórcze u ludzi

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących działania rakotwórczego TPA u ludzi.

Działanie rakotwórcze u zwierząt

W przewlekłych badaniach, w których podawano TPA z paszą, stwierdzono wzrost częstości występowania nowotworów pęcherza moczowego u szczurów. Jednak uważano, że nowotwory te były wtórne w stosunku do rozwoju kamieni w pęcherzu moczowym. Ta opinia opiera się między innymi na braku działania genotoksycznego TPA. Ponadto, kamienie prawdopodobnie indukują fizycznie przewlekłe uszkodzenia i zwiększenie mitozy w nabłonku, który wyściela układ moczowy, w tym pęcherz moczowy, moczowody oraz cewkę moczową. Nowotwory występowały głównie w grupach zwierząt narażonych na TPA w wysokich dawkach i zwykle były związane z kamieniami w pęcherzu. Oceniono, że w tych przypadkach, gdy podczas testu nie znaleziono kamieni w pęcherzu moczowym, mogły one być wydalone lub zgubione podczas przetwarzania tkanek. Badacze uważali, że tworzenie się kamieni reprezentuje efekt progowy działania TPA (*Heck, Tyl* 1985).

U szczurów F344 obu płci, które przez 2 lata były narażane na TPA (podawany z paszą) w dawkach 0 (kontrola), 20 mg TPA/kg mc./dzień, 142 mg TPA/kg mc./dzień lub 1000 mg TPA/kg mc./dzień, oprócz zmian nienowotworowych obserwowano występowanie guzów pęcherza moczowego u 19 z 118 zwierząt w grupie otrzymującej najwyższą dawkę. W wielu przypadkach nowotwory te rozwijały się na tle wcześniejszej hiperplazji nabłonka pęcherza (CIIT 1983a; 1983b) (tab. 11).

Tabela 10. Podsumowanie badań genotoksyczności kwasu tereftalowego (TPA) w badaniach in vitro i in vivo
Table 10. Summary on genotoxicity studies of terephthalic acid (TPA) in in vitro and in vivo tests

Oceniany efekt	Badany układ	Dawki/stężenia testowane	Wyniki bez aktywacji	Wyniki z aktywacją	Piśmiennictwo
Badania genotoksyczności na organizmach prokariotycznych					
Mutacja/test Amesa	*Salmonella* Typhimurium: TA98, TA100, TA1535, TA1538	0 ÷ 400 µg/płytkę; 5 dawek	–	–	*Brooks* i in. 1989
Mutacja/test przedinkubacyjny	*Salmonella* Typhimurium: TA98, TA100, TA1535, TA1537	3 µmol/płytkę	–	–	*Florin* i in. 1980
Mutacja/test Amesa	*Salmonella* Typhimurium: TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537	0, 20, 100, 500, 2500, 12500 µM	–	–	*Lee, Lee* 2007
Mutacja/test Amesa	*Salmonella* Typhimurium: TA98, TA100, TA1535, TA1537,TA1538	0, 0,5, 5, 50, 500, 5000 µg/płytkę	–	–	*Lerda* 1996
Mutacja/test przedinkubacyjny	*Salmonella* Typhimurium: TA98, TA100, TA1535, TA1537	0, 100, 133, 1000, 3333, 100000 µg/płytkę	–	–	*Zeiger* i in. 1982; *Zeiger* i in. 1985
Uszkodzenia DNA	*Salmonella* Typhimurium: NM2009 izolowane mikrosomy wątroby szczurów S-D zawierające TPA oraz układ wytwarzający NADPH zostały inkubowane z zawiesiną bakterii NM2009, a ekspresja genu „umu" została zmierzona jako aktywność specyficznej galaktozydazy na jednostkę na białko	0,025, 0,05, 0,1 µmol/l	–	–	*Dai* i in. 2006b
Badania genotoksyczności na komórkach ssaków – in vitro					
CA	komórki CHO	0, 20, 100, 500, 2500, 12500 µM	–	–	*Lee, Lee* 2007
CA	komórki CHL	do 2000 µg/ml lub 12 mM	–	–	*Ball* i in. 2012
MN	bnuklearne limfocyty ludzkie	0, 0,5, 5, 50, 500 µg/ml	–	nie badano	*Lerda* 1996
UDS	komórki ludzkiej linii HeLa o heteroploidii	0, 0,5, 5, 50, 500 µg/ml	–	–	*Lerda* 1996
UDS	hepatocyty szczura	0, 0,5, 5, 50, 500 µg/ml	–	nie badano	*Lerda* 1996
Badania genotoksyczności – gatunki ssaków *in vivo*					
MN (szpik kostny)	samce myszy ICR: TPA w pojedynczym wstrzyknięciu i.p.	0, 20, 100, 500, 2500, 12500 µmol/kg (ok. 0, 3,3, 17, 83, 400, 2100 mg/kg)	–	nie badano	*Lee, Lee* 2007
MN (szpik kostny)	samce i samice myszy ICR: TPA w pojedynczym wstrzyknięciu *i.p.*	0, 200, 400, 800 mg/kg	–	nie badano	SIDS 2001
Uszkodzenia DNA (test kometowy)	samce szczurów Wistar lub S-D: podano TPA drogą pokarmową (przez zgłębnik) komórki z pęcherza moczowego zostały wyizolowane do testu kometowego	0, 500, 1000, 2000 mg/kg	–	nie badano	*Kyoya* i in. 2018

cd. tab. 10/table 10cont.

Oceniany efekt	Badany układ	Dawki/stężenia testowane	Wyniki bez aktywacji	Wyniki z aktywacją	Piśmiennictwo
MN (szpik kostny)	mysz, *i.p.*	od 0,09 do 4,3 mmola TPA/kg mc. (od 15 do 714 mg/kg)	+ zwiększenie liczby mikrjąder w polichromatycznych erytrocytach szpiku kostnego, przy czym najwyższa incydencja wystąpiła po 24 h	nie badano	*Zabrejko, Goncharova*, 1989

Objaśnienia:
– – wynik negatywny.
+ – wynik pozytywny.
CA – aberracja chromosomowa.
CHL – komórki płuc chomika chińskiego.
CHO – komórki jajnika chomika chińskiego.
DNA – kwas deoksyrybonukleinowy.
i.p. – podanie dootrzewnowe.
MN – mikrojądra.
NADPH – zredukowana forma fosforanu dinukleotydu nikotynamidoadeninowego.
UDS – nieplanowana synteza DNA.

W 2-letnim doświadczeniu z udziałem samców i samic szczurów Wistar podawano w paszy TPA w stężeniach: 1%, 2% i 5% (co odpowiada dawkom: 500 mg/kg mc./dzień, 1000 mg/kg mc./dzień i 2500 mg/kg mc./dzień dla szczura o masie 400 g i spożyciu karmy wynoszącym 20 g/dzień). Zwiększona śmiertelność zwierząt w grupie otrzymującej TPA w najwyższej dawce wyjaśniona została tworzeniem się kamieni w układzie moczowym i związanym z tym występowanie guzów. Obecność kamieni w układzie moczowym prowadziła do zmian w nabłonku, od hiperplazji przez brodawczaki, metaplazje i raki płaskonabłonkowe po guzy z komórek przejściowych. W grupie narażonej na TPA w najwyższej dawce (2500 mg/kg mc./dzień) kamienie wystąpiły u 42/47 samców i 39/42 samic. W grupie karmionej TPA w niskiej dawce (500 mg/kg mc./dzień) kamienie wystąpiły u 1/48 samic i u żadnego z samców, a w grupie otrzymującej TPA w średniej dawce (1000 mg/kg mc./dzień), żadne ze zwierząt nie miało kamieni w pęcherzu moczowym. Guzy pęcherza moczowego i moczowodu były obecne w grupie karmionej TPA w najwyższej dawce u 21/37 samców i 21/34 samic, w grupie otrzymującej TPA w średniej dawce u 1/48 samców i 2/47 samic, a po niskiej dawce – u 1/43 samców. W grupie karmionej TPA w niskiej dawce u samic i w grupie kontrolnej również wystąpiły nowotwory w układzie moczowo-płciowym (BG Chemie 1990; SIDS 2001) (tab. 11).

Przeprowadzono doświadczenie dotyczące rakotwórczości oraz kalkulogenezy (procesu powstawania złogów lub kamieni w organizmie – zwłaszcza w układzie moczowym) wywołanej TPA w pęcherzu moczowym. Szczurom szczepu S-D podawano TPA w dawkach 50 mg/kg mc./dzień, 500 mg/kg mc./dzień oraz 5000 mg/kg mc./dzień przez 90 kolejnych dni. Złogi w pęcherzu moczowym stwierdzono w grupach otrzymujących dawki 5000 mg/kg mc./dzień (10/17) oraz 500 mg/kg mc./dzień (2/18). Częstość występowania kamieni była większa u samców niż u samic w grupie otrzymującej dawkę 5000 mg/kg mc./dzień. W tej samej grupie zaobserwowano również raka przejściowokomórkowego pęcherza moczowego (4/17), atypowy rozrost (5/17) oraz nieatypowy rozrost pęcherza moczowego (7/17). W grupie otrzymującej dawkę 500 mg/kg mc./dzień odnotowano atypowy rozrost (10/18) oraz nieatypowy rozrost (5/18), a w grupie otrzymującej 50 mg/kg mc./dzień – jedynie nieatypowy rozrost pęcherza moczowego (10/17). W grupie kontrolnej stwierdzono pojedynczy przypadek nieatypowego rozrostu pęcherza moczowego (1/18). Zaobserwowano dodatnią korelację między dawkowaniem a występowaniem zmian patologicznych. U szczurów, u których nie doszło do powstania złogów w pęcherzu moczowym, także wystąpiły pewne zmiany, jednak nie zaobserwowano u nich metaplazji płaskonabłonkowej ani raka. Wyniki sugerują, że w warunkach eksperymentu TPA mógł indukować kancerogenność w komórkach przejściowych, przy czym złogi mogły nie być głównym czynnikiem wywołującym raka (*Qi* i in. 2002) (tab. 11).

Szczury rasy Fischer 344 (504 osobniki obu płci) były karmione TPA w dawkach: 20 mg/kg mc. dzień, 142 mg/kg mc. dzień i 1000 mg/kg mc. dzień mg/kg mc. dzień przez 2 lata, począwszy od 7. tygodnia życia. W trakcie badania zaobserwowano, że zarówno masa ciała, jak i spożycie pokarmu były mniejsze w porównaniu z grupą kontrolną. Po zakończeniu obserwacji stwierdzono również zmniejszenie mas płuc, serca, wątroby oraz nerek u samic we wszystkich grupach dawkowania, a także u samców otrzymujących najwyższą dawkę. Kwas tereftalowy wywołał powstanie kamieni w pęcherzu moczowym lub cząsteczek piasku u 13 z 126 samic po wysokiej dawce (1000 mg.kg mc./dzień), a u 3 innych samic w tej grupie zaobserwowano mikrokamienie lub zwapnienia w ocenie histopatologicznej. Nowotwory pęcherza moczowego z tej grupy wystąpiły u 19 na 118 samic. U 6 spośród tych 19 samic z nowotworami nie zaobserwowano zmian makroskopowych ani histologicznych. Metaplazja płaskonabłonkowa była obecna w pęcherzu moczowym u 11 z 118 samic otrzymujących dawkę 1000 mg/kg mc./dzień (nie występowała w grupie kontrolnej), a przypadki tej metaplazji były zawsze związane z obecnością nowotworu pęcherza. Liczba przypadków hiperplazji pęcherza moczowego była również zwiększona u samic karmionych wysoką dawką TPA (14 przypadków), chociaż odnotowano ją także u samic kontrolnych (8 przypadków) oraz u samców (2 przypadki). U samców nie zaobserwowano nowotworowych zmian w pęcherzu moczowym, jedynie 2 przypadki hiperplazji oraz 3 cysty. Ponadto podczas eksperymentu odnotowano wyjątkowo częste występowanie zmian ocznych, takich jak zaćma oraz związane z nią uszkodzenia siatkówki, a także wysoką częstość występowania gruczolakoraka macicy. Ponieważ te zmiany występowały zarówno w grupach kontrolnych, jak i narażonych, nie można ich jednoznacznie przypisać narażeniu na TPA (U.S. Environmental Protection Agency 1984) (tab. 11).

W badaniu skutków powtarzającej się ekspozycji (przez 22 tygodnie) na TPA w paszy w stężeniach 1% (829 mg/kg mc./dzień) lub 5% (4280 mg/kg mc./dzień), u szczurów Wistar (30 samców/grupa) (*Cui* i in. 2006a), (opisanym szczegółowo w rozdziale Toksyczność podprzewlekła) nie zaobserwowano dowodów na działanie rakotwórcze TPA w pęcherzu moczowym po żadnej z dawek. Brak zgodności między częstością występowania osadu w moczu, kamieni w pęcherzu moczowym a hiperplazją pęcherza sprawia, że związki przyczynowo-skutkowe są niejasne. Obserwowano występowanie hiperplazji lub osadu w moczu, podczas gdy w pęcherzu moczowym kamienie nie występowały (tab. 6).

Samce szczurów rasy Wistar (20 w grupie kontrolnej, 38 w grupie narażonej) były karmione paszą zawierającą 0 (kontrola) lub 5% (3680 mg/kg mc./dzień) TPA przez 48 tygodni (*Cui* i in. 2007; *Cui* i in. 2006b; *Shi* i in. 2006). Kamienie w pęcherzu moczowym oraz hiperplazje brodawkowe lub guzkowe były znacząco zwiększone u narażonych szczurów w 12, 24 i 48 tygodniu, w porównaniu z brakiem ich występowania w grupie kontrolnej. Statystycznie istotne wskaźniki występowania brodawkowatych zmian pęcherza moczowego obserwowano po 24 (8/8) i 48 tygodniach (18/20), a istotne wystąpienie komórkowego raka przejściowego w pęcherzu wystąpiło u szczurów narażonych na TPA pod koniec badania (16/20). Autorzy doświadczenia wyciągnęli wniosek, że TPA działa jako kancerogen pęcherza moczowego u szczurów po narażeniu *per os*. Analiza immunohistochemiczna PCNA została przeprowadzona na próbkach wszystkich zmian patologicznych w celu wykrycia proliferacji komórek klonalnych. We wszystkich punktach czasowych (12., 24. i 48. tydzień) zmiany w pęcherzu miały istotnie wyższe indeksy białka PCNA niż odpowiadające tkanki kontrolne, mniejsze dla hiperplazji brodawkowatej lub guzkowej i większe dla raka przejściowego i komórkowego (tab. 11).

Grupy szczurów rasy Wag/Rij (Wistar) (po 50 samców i 50 samic na grupę) były karmione paszą zawierającą: 0 (kontrola), 1%, 2% lub 5% TPA (co odpowiadało dawkom: 0 (kotrola), 736 mg/kg mc./dzień, 1470 mg/kg mc./dzień i 3680 mg/kg mc./dzień u samców oraz 0 (kontrola), 842 mg/kg mc./dzień, 1680 mg/kg mc./dzień i 4210 mg/kg mc./dzień u samic) przez 24 miesiące (*Gross* 1977). Zmiany patologiczne, opisane przez autorów eksperymentu jako prawie wyłącznie występujące u zwierząt, którym podawano TPA w wysokiej dawce, obejmowały hiperplazję nabłonka miedniczki, moczowodu i/lub pęcherza, nacieki komórek przejściowych oraz metaplazję nabłonka płaskiego. Nowotwory związane z narażeniem były obecne w pęcherzu moczowym i moczowodzie u 1/43, 1/48 i 21/37 samców oraz u 0/48, 2/47 i 21/34 samic odpowiednio w grupach otrzymujących

niskie, średnie i wysokie dawki. Liczba nowotworów pęcherza moczowego i moczowodu była istotnie zwiększona u obu płci po najwyższej dawce. Nie zaobserwowano nowotworów pęcherza moczowego ani moczowodu w grupach kontrolnych (0/45 samców i 0/46 samic). Dyskusja w dostępnym tekście raportu *Grossa* (1977) wskazuje, że te zmiany były głównie nowotworami komórek przejściowych lub rakami płaskonabłonkowymi. Autorzy doświadczenia zauważyli, że nowotwory spontaniczne (gdy występowanie w grupach kontrolnych przewyższało występowanie w grupach narażonych) znajdowano głównie w przysadce mózgowej i tarczycy u obu płci oraz w gruczołach mlekowych u samic. Zaobserwowano także występowanie nowotworów w rdzeniu nadnerczy na tym samym poziomie (2/46 u samic), co w grupie narażonej na TPA w niskiej dawce. Zanotowano nieuzasadnione zmniejszenie liczby kilku nowotworów spontanicznych, głównie u zwierząt otrzymujących wysoką dawkę (tab. 11).

Instytut Toksykologii Przemysłu (ITT) w USA przeprowadził doświadczenie trwające 24 miesiące na szczurach w celu oceny potencjału toksykologicznego i kancerogennego TPA (*Preache* 1983; *Grubbs* 1979). Szczury F344 (126/płeć/dawka) były karmione TPA w dawkach: 0 (kontrola), 20 mg/kg mc./dzień, 142 mg/kg mc./dzień lub 1000 mg/kg mc./dzień przez 24 miesiące (co dla samców odpowiadało: 0 (kontrola), 19,5 mg/kg mc./dzień, 138,2 mgkg mc./dzień lub 995,4 mg/kg mc./dzień, a dla samic: 0 (kontrola), 19,2 mg/kg mc./dzień, 136,6 mg/kg mc./dzień i 989,8 mg/kg mc./dzień). Początkowa ocena histopatologiczna wykazała nieistotny wzrost występowania hiperplazji pęcherza moczowego u samic po wysokiej dawce w 18. miesiącu (5/27 w porównaniu do 0/22 w kontrolach) i w 24. miesiącu (14/79 w porównaniu do 8/83 w kontrolach). Występowanie hiperplazji pęcherza moczowego u samców po wysokiej dawce nie różniło się od kontroli w obu okresach. W 24. miesiącu u samic zaobserwowano istotnie zwiększone występowanie metaplazji płaskonabłonkowej (9/79 w porównaniu do 0/83 w kontrolach). Metaplazje płaskonabłonkowe zawsze obserwowano obok guzów pęcherza. Stwierdzono gruczolaki z komórek przejściowych w pęcherzu u 15/79 samic po wysokiej dawce i 1/83 w grupie kontrolnej w 24. miesiącu, co zostało uznane za statystycznie istotną różnicę. W ponownej analizie histopatologicznej kilka zmian zostało przekategoryzowanych z gruczolaków komórek przejściowych na hiperplazje. Nowotwory pęcherza zgłoszone w ponownej analizie (wszystkie w 24. miesiącu) to gruczolaki komórek przejściowych u 10 samic po wysokiej dawce i 1 samicy w grupie kontrolnej, rak z komórek przejściowych u 1 samicy po wysokiej dawce oraz brodawkowaty rak z komórek przejściowych u 2 samic po niskiej dawce. Na podstawie danych zgłoszonych w ponownej analizie wystąpienie gruczolaków pęcherza było istotnie zwiększone u samic po wysokiej dawce. W 24. miesiącu narażenia 9 spośród 15 zwierząt (samic) z gruczolakami z komórek przejściowych oraz oba zwierzęta z rakiem z komórek przejściowych miały kamienie w pęcherzu moczowym. Gruczolakoraki macicy występowały u 30/81 i 32/75 łącznie u samic po niskiej i średniej dawce. Autorzy badania ocenili, że te agresywne gruczolakoraki macicy wydają się być związane z narażeniem (istotność statystyczna nie została stwierdzona). U 40% samic otrzymujących wysoką dawkę (w porównaniu z brakiem w kontrolach) w 18. miesiącu wykazano nowotwory macicy. Jednakże podobne nowotwory zaobserwowano również u zwierząt kontrolnych z innego eksperymentu, w którym zwierzęta były hodowane w tym samym pomieszczeniu, co zwierzęta kontrolne dla doświadczenia oceniającego toksyczność TPA. Do 24. miesiąca guzy macicy faktycznie pojawiły się we wszystkich grupach, występując w 17% kontroli oraz w grupach otrzymujących dawki: 22% (niską), 24% (średnią) i 25% (wysoką). Wskazano, że wysoka częstość występowania guzów macicy może potencjalnie wynikać ze zwiększenia poziomu estrogenów indukowanych światłem (tab. 11).

Podsumowując, badania rakotwórczości TPA u szczurów, szczególnie przy długotrwałej ekspozycji na wysokie dawki TPA (>1000 mg/kg mc./dzień) podawane w paszy, wskazują na potencjalny związek między narażeniem na TPA a zwiększonym ryzykiem nowotworów pęcherza moczowego. Kluczowe wnioski z tych badań:

– w wielu doświadczeniach obserwowano, że u szczurów narażonych na wysokie dawki TPA dochodziło do rozwoju nowotworów, np. raki przejściowokomórkowe, raki płaskonabłonkowe, brodawczaki. Występowanie nowotworów pęcherza było szczególnie częste w grupach narażonych na najwyższe dawki TPA i często towarzyszyły one obecności

Tabela 11. Skutki działania rakotwórczego kwasu tereftalowego (TPA) u szczurów w wyniku przewlekłego podawania związku z paszą
Table 11. Carcinogenic effects on terephthalic acid (TPA) in rats following chronic dietary administration

Zwierzę, gatunek, płeć, liczba zwierząt/grupę	Dawka TPA/czas narażenia	Obserwowane skutki nowotworowe	Piśmiennictwo
Szczury F344, ♂♀	0 (kontrola), 20, 142, 1000 mg/kg mc./dzień; 2 lata	1000 kg mc./dzień występowanie guzów pęcherza moczowego u 19/118 zwierząt (większość guzów została zakwalifikowana jako efekt wcześniejszj hiperplazji)	CIIT 1983 a; 1983 b
Szczury Wistar, ♂♀	1, 2, 5% w paszy; 500, 1000, 2500 mg/kg mc./dzień; 2 lata	hiperplazje, metaplazje, tworzenie się kamieni w układzie moczowym i związane z tym występowanie guzów (brodawczaki i raki płaskonabłonkowe, guzy z komórek przejściowych) 500 mg/kg mc./dzień kamienie w pęcherzu moczowym: ♂0 i ♀1/48 guzy pęcherza moczowego i moczowodu: ♂1/43 i ♀0 1000 mg/kg mc./dzień kamienie w pęcherzu moczowym: ♂0 i ♀0 guzy pęcherza moczowego i moczowodu: ♂1/48 i ♀2/47 2500 mg/kg mc./dzień kamienie w pęcherzu moczowym: ♂42/47 i ♀39/42 guzy pęcherza moczowego i moczowodu: ♂21/37 i ♀21/34	BG Chemie 1990; SIDS 2001
Szczury S-D, ♂♀	50, 500, 5000 mg/kg mc./dzień, 90 dni	50 mg/kg mc./dzień pojedynczy rozrost pęcherza moczowego 10/17 500 mg/kg mc./dzień złogi w pęcherzu moczowym 2/18 atypowy rozrost 10/18 i pojedynczy przerost pęcherza moczowego 5/18 5000 mg/kg mc./dzień złogi w pęcherzu moczowym 10/17 raki przejściowokomórkowe pęcherza moczowego 4/17 atypowy rozrost 5/17 pojedynczy rozrost 7/17	*Qi* i in. 2002
Szczury Fischer 344, ♂♀	20, 142, 1000 mg/kg mc./dzień 2 lata	1000 mg/kg mc./dzień kamienie w pęcherzu moczowym lub występowanie cząsteczek piasku ♀13/126 mikrokamienie ♀3 nowotwory pęcherza moczowego ♀19/118 metaplazja płaskonabłonkowa, obecna w pęcherzu moczowym ♀11/118 u samców nie obserwowano zmian nowotworowych w pęcherzu moczowym. stwierdzono 2 przypadki hiperplazji oraz 3 cysty	U.S. Environmental Protection Agency 1984
Szczury Wistar, ♂	5% w paszy, 3680 mg/kg mc./dzień, 48 tygodni	brodawkowate zmiany pęcherza moczowego po 24 (8/8) i 48 (18/20) tygodniach raki przejściowe pęcherza 16/20	*Cui* i in. 2007; *Cui* i in. 2006b; *Shi* i in. 2006
Szczury Wag/Rij (Wistar) 344, ♂♀	0 (kontrola), 1, 2, 5% w paszy; ♂: 0 (kontrola), 736, 1470, 3680 mg/kg mc./dzień, ♀: 0 (kontrola), 842, 1680, 4210 mg/kg mc./dzień, 2 lata	nowotwory w pęcherzu moczowym i moczowodzie (głównie nowotwory z komórek przejściowych lub raki płaskonabłonkowe) 736 mg/kg mc./dzień ♂1/43 i ♀0/48 1470 mg/kg mc./dzień ♂1/48 i ♀2/47 3680 mg/kg mc./dzień ♂21/37 i ♀21/34	*Gross* 1977
Szczury F344 (126/płeć/dawka)	0 (kontrola), 20, 142, 1000 mg/kg mc./dzień; 2 lata	20 mg/kg mc./dzień brodawkowaty rak z komórek przejściowych: ♀2 kg mc./dzień nowotwory pęcherza (gruczolaki z komórek przejściowych ♀10, raki z komórek przejściowych ♀1); (u 9/15 samic z gruczolakami z komórek przejściowych oraz u zwierząt z rakiem z komórek przejściowych wystąpiły kamienie w pęcherzu moczowym)	*Preache* 1983; *Grubbs* 1979

Objaśnienia:
♂ – samce.
♀ – samice.

kamieni w pęcherzu moczowym. Sugeruje się, że kamienie mogą wywoływać przewlekłe uszkodzenia fizyczne, które z kolei prowadzą do zwiększonej mitozy i rozwoju nowotworów;
- zaobserwowano przypadki metaplazji płaskonabłonkowej oraz hiperplazji pęcherza moczowego, szczególnie u samic szczurów, które otrzymywały wysokie dawki TPA. Te zmiany były często powiązane z występowaniem nowotworów pęcherza;
- TPA może indukować zmiany nowotworowe w komórkach przejściowych pęcherza moczowego, nawet w przypadku braku kamieni. W jednym z doświadczeń wykazano, że u szczurów, które nie miały kamieni, również rozwijały się zmiany nowotworowe, co sugeruje, że kamienie mogą nie być jedynym czynnikiem wywołującym raka;
- w jednym z eksperymentów zauważono zwiększoną śmiertelność u szczurów narażonych na najwyższe dawki TPA, co tłumaczono tworzeniem się kamieni w układzie moczowym oraz związanym z tym występowaniem nowotworów.

Kwas tereftalowy może działać jako czynnik rakotwórczy w układzie moczowym szczurów, szczególnie w przypadku ekspozycji na wysokie dawki. Jednakże istnienie nowotworów również w grupach kontrolnych lub przy stosowaniu niższych dawek oraz brak jednoznacznych dowodów na działanie genotoksyczne TPA sugerują, że kamienie pęcherza mogą być głównym czynnikiem wywołującym raka, ale niekoniecznie jedynym.

Działanie na rozrodczość

Działanie na rozrodczość u ludzi

Nie znaleziono danych o wpływie TPA na rozrodczość u ludzi.

Działanie na rozrodczość u zwierząt

Narażenie drogą pokarmową

Narażenie na TPA może powodować upośledzenie funkcji jąder. U szczurów samców Sprague-Dawley, którym podawano z paszą TPA w stężeniach: 0 (kontrola), 0,2%, 1% lub 5% (co odpowiadało dawkom: 0 (kontrola), 172 mg/kg mc./dzień, 861 mg/kg mc./dzień, 4310 mg/kg mc./dzień) przez 90 dni stwierdzono uszkodzenie komórek plemnikotwórczych i komórek Sertoliego, a także obniżenie produkcji i liczebności plemników. Zmniejszenie ruchliwości plemników było istotne wraz ze zwiększeniem dawki TPA. Stężenie testosteronu w surowicy nie uległo obniżeniu (*Cui* i in. 2004). Zmniejszenie liczby główek plemników oraz dziennego przyrostu produkcji plemników (spadek o 19% w porównaniu z grupą kontrolną) było istotne przy wysokiej dawce. Narażenie na TPA istotnie wpłynęło na kilka parametrów ruchliwości plemników w sposób zależny od dawki: prędkość ruchu na prostej linii (VSL) (spadek o 27 ÷ 39%) oraz procent prostoliniowości (STR) (spadek o 18 ÷ 24%) były istotnie zmniejszone w porównaniu z wartościami kontrolnymi we wszystkich grupach. Linearyczność (LIN) oraz częstotliwość skrzyżowania linii ruchu (BCF) również zmniejszały się wraz ze zwiększającą się ekspozycją na TPA i były istotne w największej dawce tj. 4310 mg/kg mc./dzień. Nie zaobserwowano oczywistych zmian histologicznych. W mikroskopie elektronowym zidentyfikowano odstępstwa w komórkach z kilku etapów spermatogenezy. Obserwacje obejmowały nieprawidłowy rozkład heterochromatyny w spermatogoniach, spermatocytach i komórkach Sertoliego, wakuolizację i/lub utratę kryształków mitochondrialnych w spermatogoniach, spermatocytach i komórkach Sertoliego; hiperplazję liposomów w spermatogoniach. Nie zaobserwowano zmian w komórkach Leydiga. Poziomy enzymów w jądrach były w dużej mierze niezmienione, za wyjątkiem dehydrogenazy sorbitolu (SDH), która została istotnie zmniejszona (o 16%) w porównaniu z grupą kontrolną. Poziom testosteronu w surowicy również nie zmienił się w wyniku narażenia na TPA. Wyznaczono NOAEL wynoszący 861 mg/kg mc./dzień oraz LOAEL wynoszący 4310 mg/kg mc./dzień.

Wpływ ekspozycji TPA na męskie narządy rozrodcze został zbadany przez *Kwacka*, *Lee* (2015). Szczury SpragueDawley (5 samców na grupę, w wieku 6 tygodni) były codziennie narażone (za pomocą sondy dożołądkowej) na TPA w dawkach: 0 (kontrola), 10 mg/kg mc./dzień, 100 mg/kg mc./dzień lub 1000 mg/kg mc./dzień przez 4 tygodnie. Po 4 tygodniach jądra, ogony najądrzy i nasieniowody zostały pobrane do badania. Zarejestrowano bezwzględne i względne masy jąder i najądrzy, oceniono parametry nasienia w grupach kontrolnych i u szczurów narażonych na TPA w najwyższej dawce. Ustalono procent ruchliwych, statycznych,

progresywnych i szybkich plemników we wszystkich grupach. Nie stwierdzono znaczących zmian w bezwzględnej i względnej masie jąder, najądrzy, w całkowitej liczbie plemników u szczurów po otrzymaniu najwyższej dawki (w porównaniu z grupą kontrolną). Z kolei przy zastosowaniu tej samej dawki TPA ruchliwość plemników była istotnie zmniejszona (o 26%) w porównaniu z grupą kontrolną. Zaobserwowano ogólny spadek innych parametrów ruchliwości plemników mierzonych za pomocą systemu CASA (amplituda bocznego przemieszczenia główki, częstotliwość przecinania linii, linearyczność, prostoliniowość, średnia prędkość ścieżki, prędkość zakrzywionej linii i prędkość prostej linii), ale nie był onstatystycznie istotny. Za wartość NOAEL uznano dawkę 100 mg/kg mc./dzień, a za LOAEL – 1000 mg/kg mc./dzień (na podstawie zmniejszonej ruchliwości plemników).

U szczurów Wistar i CD (9 ÷ 10 par/grupę), które były już karmione paszą z TPA przez około 90 dni, kontynuowano narażenie przez okres krycia, ciąży i laktacji aż do zaplanowanego uśmiercenia (*Ledoux, Reel* 1982). Obliczone dawki (odpowiadające stężeniom: 0 (kontrola), 0,03%, 0,154%, 0,5%, 2% lub 5% TPA w paszy) wynosiły: 0 (kontrola), 15,3 mg/kg mc./dzień, 79,09 mg/kg mc./dzień, 266 mg/kg mc./dzień, 1020 mg/kg mc./dzień lub 2650 mg/kg mc./dzień (samce) oraz 0 (kontrola), 19,3 mg/kg mc./dzień, 114,5 mg/kg mc./dzień, 313 mg/kg mc./dzień, 1280 mg/kg mc./dzień lub 3100 mg/kg mc./dzień (samice) dla szczurów Wistar, a także 0 (kontrola), 14,6 mg/kg mc./dzień, 76,15 mg/kg mc./dzień, 247 mg/kg mc./dzień, 976 mg/kg mc./dzień lub 2590 mg/kg mc./dzień (samce) oraz 0 (kontrola), 17,6 mg/kg mc./dzień, 86,57 mg/kg mc./dzień, 286 mg/kg mc./dzień, 1260 mg/kg mc./dzień lub 2840 mg/kg mc./dzień (samice) dla szczurów CD. Następnie u 20 młodych/szczep/grupa kontynuowano narażenie na TPA przez 30 dni w tej samej paszy, którą otrzymywali ich rodzice. Rejestrowano wskaźniki reprodukcyjne i rozwojowe, w tym wskaźnik płodności, wielkość miotu, płeć, żywotność i przeżywalność, a także ogólne objawy, śmiertelność, masę ciała potomstwa (w PND 21 oraz po odstawieniu PND 21). Zwierzęta były badane pod kątem zmian w narządach klatki piersiowej i jamy brzusznej, ze szczególnym uwzględnieniem układu moczowego i nerek. Między 116. a 148. dniem ekspozycji padło 5 samic szczurów Wistar, 1 samica szczurów CD, 2 samce szczurów CD z grupy rodzicielskiej (F0). Autorzy doświadczenia nie stwierdzili wpływu narażenia na TPA na wydajność reprodukcyjną. Nie stwierdzono istotnych zmian w indeksie płodności ani wielkości miotu między odpowiednimi grupami kontrolnymi a narażonymi szczurami Wistar lub CD. We wszystkich grupach narażonych na TPA urodziło się martwych 17 młodych szczurów Wistar i 23 młode szczury CD (około 5%). Łącznie 76% martwo urodzonego potomstwa Wistar i 96% martwo urodzonego potomstwa CD znajdowano po 2 najwyższych stężeniach TPA. Nie zaobserwowano znaczącego wpływu na liczbę żywego potomstwa na miot w PND 0, 1 lub 21. Odsetek potomstwa płci męskiej i żeńskiej szczurów CD, które przeżyły do PND 21, był znacząco zmniejszony w grupie, która otrzymała najwyższą dawkę. W przypadku szczurów Wistar obserwowano nieistotne zmniejszenie przeżycia potomstwa. Od urodzenia do odsadzenia nie zaobserwowano istotnych objawów związanych z narażeniem u potomstwa F1 obu szczepów. Obecność kamieni w pęcherzu była związana z 10/19 i 12/18 zgonami młodych szczurów Wistar i CD (odpowiednio) po najwyższej dawce. Szczegółowe badania sekcyjne potomstwa F1 przeprowadzone między PND 21 a 51 nie wykazały istotnych zmian w pęcherzu u zwierząt karmionych paszą zawierającą: 0,03%, 0,154%, 0,5% i 2% TPA. Po podaniu najwyższej dawki stwierdzono znacznie zwiększone występowanie kamieni w pęcherzu moczowym i pogrubienie ścian pęcherza, co wystąpiło u 8/18 samców i 16/31 samic potomstwa Wistar oraz u 5/9 samców i 9/13 samic potomstwa CD. Inne obserwacje makroskopowe zgłoszone przez autorów w grupie potomstwa matek narażonych na najwyższą dawkę obejmowały powiększenie jelita ślepego i pęcherza, poszerzenie nerek oraz plamy na nerkach. W tym eksperymencie za NOAEL uznano dawkę 313 mg/kg mc./dzień u szczurów Wistar, a za LOAEL – 1280 mg/kg mc./dzień (na podstawie biologicznie istotnych spadków masy ciała potomstwa na PND 21 (≥5%)). U potomstwa szczurów w okresie PND 21–51 po wyższych dawkach obserwowano zwiększoną częstość występowania kamieni w pęcherzu moczowym podczas nekropsji. U szczurów CD wyznaczono LOAEL na poziomie 17,6 mg/kg mc./dzień (najniższa dawka) dla biologicznie istotnie zmniejszonej masy ciała potomstwa na PND 21 (≥5%). Nie ustalono wartości NOAEL dla szczurów CD (*Ledoux, Reel* 1982).

Na podstawie pracy *Ledoux, Reel* (1982), EPA (2020) oszacowała dawkę wyznaczającą $BMDL_{05}$ dla obniżenia masy ciała płodów u szczurów Wistar i CD (tab. 12).

Rozrodowi poddano 50 myszy izogenicznych C57BL/6 J (10 samców i 40 samic), płciowo dojrzałych (około 70 dni). Myszy otrzymywały dożołądkowo TPA w dawce 0,0014 g/ml (TPA1) i 0,56 g/ml (TPA2). Grupa kontrolna otrzymywała tylko nośnik (karboksymetylocelulozę). Wybrane dawki TPA były 10× (TPA1) i 4000× (TPA2) większe od dawki bezpiecznej przyjętej dla człowieka w 1996 r. przez ACGIH, tj. 1,4 mg/kg mc. Narażenie zwierząt miało miejsce w 4 okresach rozwojowych (GD – dzień ciąży; ang. *gestation day*):

a) grupa I: w okresie płodowym (GD 10,5 ÷ 18,5), z uśmierceniem w GD 18,5;

b) grupa II: w okresie płodowym (GD 10,5 ÷ 18,5) i w okresie laktacyjnym (PND 1 ÷ 15), z uśmierceniem w PND 15;

c) grupa III: w okresie płodowym (GD 10,5 ÷ 18,5), z uśmierceniem po 70 dniach (wiek dojrzałości płciowej);

d) grupa IV: w okresie płodowym (GD 10,5 ÷ 18,5) i w okresie laktacyjnym (PND 1 ÷ 15), z uśmierceniem po 70 dniach.

W dniu uśmiercenia zebrano dane biometryczne, takie jak: indeks gonadosomatyczny (procentowy stosunek masy jąder do masy ciała), indeks analno-płciowy (u młodych zwierząt), odległość analno-płciowa (u zwierząt płciowo dojrzałych) i długość prącia. Do oceny funkcji jąder myszy użyto badań histomorfometrycznych. Obrazy były rejestrowane za pomocą mikroskopu trójokularowego i analizowane za pomocą programu ImageJ. Oceniano następujące parametry:

- średnica strun/naczynek nasieniowatych,
- gęstość objętościowa jądra,
- objętość i liczba komórek Leydiga na jądro,
- objętość jądrowa i liczba komórek Sertoliego na jądro.

Poziom istotności ustalono na p <0,05. Istotne zmniejszenie masy ciała u zwierząt w GD 18,5 (grupa I) obserwowano wyłącznie po podaniu dawki TPA2. Nie stwierdzono różnic w masie jąder między kontrolą a zwierzętami narażonymi na TPA, z wyjątkiem zwierząt, które otrzymały TPA2 i zostały uśmiercone w GD 18,5 i które wykazały zmniejszenie masy jądra. Istotną tendencję do zmniejszenia się długości penisa obserwowano także tylko u zwierząt, które otrzymały TPA2 i zostały uśmiercone w GD 18,5. Wskaźnik analno-płciowy zwierząt uśmierconych w GD 18,5, narażonych na TPA2, był istotnie niższy niż w przypadku grupy kontrolnej. Obserwowano tendencję do zmniejszenia się odległości analno-płciowej oraz istotne zwiększenie rozrostu nabłonka w nasieniowodach i światła naczyń nasieniowatych u zwierząt z grupy II. Myszy z grup I, III i IV nie wykazywały zmian w świetle naczyń nasieniowatych. Ponadto w grupie I nastąpił istotny wzrost odsetka włosowatych naczyń krwionośnych u zwierząt narażonych na TPA1 i TPA2. Narażenie nie zmieniło procentowej zawartości komórek Leydiga w przestrzeni międzyprzewodowej w grupach I, III i IV. W grupie II 2-krotne podanie TPA (wewnątrzmacicznie (GD 10,5 ÷ 18,5) i w okresie laktacyjnym) zmniejszyło istotnie procentową zawartość komórek Leydiga oraz ich objętość jądrową cytoplazmatyczną. Podsumowując, można stwierdzić, że wyniki niniejszego eksperymentu wykazały, że TPA w stężeniu 0,56 g/ml zmniejszył (p <0,05) masę ciała, masę jąder, indeks gonadosomatyczny (IGS) oraz długość penisa u zwierząt w GD 18,5. W tym samym okresie narażenia zaobserwowano, że TPA2 zmniejszył wskaźniki anogenitalne. Zmiany

Tabela 12. Dawki wyznaczające ($BMDL_{05}$) dla obniżenia masy ciała płodów u szczurów oszacowane przez EPA (2020)
Table 12. Benchmark dose lower confidence limits (BMDL05) for reduced fetal body weight in rats estimated by the EPA (2020).

Punkt końcowy (*endpoint*)	POD, mg/kg /dzień, (*point of departure* – odnosi się do dawki, od której zaczyna się obserwować skutki)
Obniżenie masy ciała płodów szczurów Wistar u obu płci w dniu PND 21	59,9 ($BMDL_{05}$)
Obniżenie masy ciała płodów samców szczurów Wistar w dniu PND 21	58,8 ($BMDL_{05}$)
Obniżenie masy ciała płodów samic szczurów Wistar w dniu PND 21	61,8 ($BMDL_{05}$)
Obniżenie masy ciała płodów szczurów CD u obu płci w dniu PND 21	55,5 ($BMDL_{05}$)
Obniżenie masy ciała płodów samców szczurów rasCD w dniu PND 21	54,6 ($BMDL_{05}$)
Obniżenie masy ciała płodów samic szczurów CD w dniu PND 21	54,4 ($BMDL_{05}$)

Objaśnienie: BMDL – dolna granica przedziału ufności dawki powodującej 5% zmianę odpowiedzi.

(p <0,05) można również zauważyć w elementach jąder, takich jak naczynia krwionośne/kapilary, naczynia limfatyczne i tkanka łączna u zwierząt uśmierconych w okresie dojrzewania. Jest to pierwsze badanie w literaturze, które uwzględnia wpływ TPA na rozwój embrionalny/płodowy i postnatalny u myszy (*Monteiro* i in. 2023).

U samców myszy domowej zbadano toksyczność reprodukcyjną TPA z odpadów produkcyjnych po 35-dniowym narażeniu dożołądkowym. Stężenie TPA wyrażono poprzez chemiczne zapotrzebowanie tlenu (COD) w wodzie ściekowej, które wynosiło prawie 10 000 mg/l. Kwas tereftalowy indukował zmniejszenie odsetka żywotnych komórek spermatogennych (93,1±2,3 w grupie kontrolnej vs. 90,4±1,9 w grupie narażonej). Histopatologia jąder ujawniła rozszerzenie przestrzeni śródmiąższowej oraz zmniejszenie liczby i rozmiaru komórek Leydiga, co zostało dodatkowo potwierdzone zmniejszeniem (o 10,6%) względnej masy jąder i wzrostem (101,3%) nieprawidłowości kształtu plemników (*Zhanga* i in. 2010).

Podsumowując, badania nad wpływem TPA na funkcje reprodukcyjne u zwierząt wykazały, że ekspozycja na TPA drogą pokarmową może prowadzić do uszkodzenia komórek jąder, zmniejszenia liczby plemników, ich ruchliwości oraz produkcji, a także do zmian strukturalnych w jądrach u szczurów i myszy. Przy większych dawkach zaobserwowano także zmniejszenie masy ciała, długości penisa oraz wskaźników anogenitalnych, co może wskazywać na działanie antyandrogenne. Oceny histologiczne ujawniły zmiany w komórkach Leydiga i Sertoliego oraz w budowie naczyń w jądrach. Ponadto, u potomstwa narażonego na TPA zauważono wzrost występowania kamieni w pęcherzu moczowym i zmniejszoną przeżywalność. Ostatecznie ustalono różne wartości NOAEL i LOAEL dla tych efektów, zależne od dawki i długości narażenia (tab. 13).

Narażenie inhalacyjne

W badaniach inhalacyjnych (Chemical Manufacturers Association 2000) na ciężarnych szczurach Sprague-Dawley, które były narażane na aerozol TPA wyznaczono wartość NOAEL wynoszącą 10,4 mg/m³ dla skutków zdrowotnych zarówno u matek, jak i u płodów. Ciężarne szczury Sprague-Dawley (22 ÷ 25 na grupę) były narażane na oczyszczony aerozol cząstek TPA poprzez inhalację całego ciała przez 6 h dziennie, 7 dni w tygodniu, w dniach 6. ÷ 15. ciąży (GD). Średnie ważone stężenia (TWA) TPA wynosiły: 0,90 mg/m³, 4,73 mg/m³ lub 10,4 mg/m³, a średnie aerodynamiczne średnice masy (MMAD) cząstek to odpowiednio: 4,16 µm, 4,87 µm lub 5,39 µm, z frakcjami respirabilnymi wynoszącymi: 91,1%, 89,4% i 85,0%. Szczury z grupy kontrolnej były narażone jedynie na filtrowane powietrze. W 20. dniu ciąży uśmiercono samice, a następnie przeprowadzono ogólne sekcje zwłok. Połowa miotu była losowo wybierana do badań szkieletowych lub trzewnych. Anomalie zostały zarejestrowane i ocenione pod względem nasilenia na podstawie danych historycznych z grup kontrolnych. W trakcie doświadczenia nie odnotowano zgonów matek. Objawy działania były sporadyczne i niezwiązane z ekspozycją, poza nieznacznie wyższą, lecz nieistotną częstością występowania łuszczącego się ogona w grupach narażonych na TPA. Masa ciała samic, przyrost masy ciała, masa macicy oraz skorygowana masa ciała (masa ciała minus masa macicy) były porównywalne z osobnikami z grupy kontrolnej. Nie odnotowano znaczących zmian w wynikach sekcji zwłok samic ani oznak toksyczności matczynej przy testowanych stężeniach. Narażenie na TPA nie wpłynęło na żywotność miotu, liczbę żywych i martwych płodów, liczbę implantów ani resorpcji, ani na stosunek płci płodów. Masa ciała płodów była porównywalna z grupą kontrolną we wszystkich grupach. Nie stwierdzono istotnych zewnętrznych zmian związanych z ekspozycją, choć odnotowano pojedyncze przypadki krótkiego lub nitkowatego ogona oraz agnatii (brak części lub całości szczęk) po otrzymaniu wyższego stężenia (jednak zmiany te nie były statystycznie istotne). Odchylenia trzewne, takie jak wodonercze i wodomocz, były obecne we wszystkich grupach (w tym w kontrolnej). Po narażeniu matki na TPA w stężeniue 10,4 mg/m³ 1 płód miał także zrośnięte nerki z przesuniętymi moczowodami i jajnikami. Zaobserwowano kilka anomalii żeber, takich jak żebra faliste, bulwiaste i niekompletnie skostniałe, z istotnym statystycznie zwiększeniem się całkowitej liczby anomalii żeber w grupie narażonej na TPA w średnim stężeniu (4,73 mg/m³). Nie było jednak istotnego wzrostu anomalii w grupie otrzymującej wysokie stężenie (10,4 mg/m³), a analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic w częstości występowania poszczególnych anomalii szkieletowych między grupami. Autorzy doświadczenia stwierdzili, że choć anomalia żeber była statystycznie istotna po otrzymaniu

Tabela 13. Zestawienie wartości NOAEL i LOAEL wyznaczonych w badaniach rozrodczości kwasu tereftalowego (TPA) przeprowadzonych na szczurach
Table 13. Summary of NOAEL and LOAEL values identified in reproductive toxicity studies of terephthalic acid (TPA) conducted on rats

Zwierzę, gatunek, droga podania czas narażenia	NOAEL	LOAEL	Obserwowany skutek	Piśmiennictwo
Szczury Sprague-Dawley, z paszą, 90 dni	861 mg/kg mc./dzień	4310 mg/ kg mc./dzień	upośledzenie funkcji jąder uszkodzenie komórek plemnikotwórczych i komórek Sertoliego zmniejszenie produkcji i liczebności plemników	*Cui* i in. 2004
Szczury Sprague-Dawley, za pomocą sondy dożołądkowej, 90 dni	100 mg/kg mc./dzień	1000 mg/ kg mc./dzień	istotne zmniejszenie ruchliwości plemników ogólny spadek innych parametrów ruchliwości plemników mierzonych za pomocą systemu CASA (amplituda bocznego przemieszczenia główki, częstotliwość przecinania linii, linearyczność, prostoliniowość, średnia prędkość ścieżki, prędkość zakrzywionej linii i prędkość prostej linii)	*Kwack, Lee* 2015
Szczury Wistar, z paszą, 90 dni	313 mg/kg mc./dzień	1280 mg/ kg mc./dzień	biologicznie istotny spadek masy ciała potomstwa na PND 21 (≥5%)	*Ledoux, Reel* 1982
Szczury CD, z paszą, 90 dni	nie zidentyfikowano, najniższa dawka wywołała efekty niepożądane	17,6 mg/kg mc./ dzień	biologicznie istotny spadek masy ciała potomstwa na PND 21 (≥5%)	*Ledoux, Reel* 1982

średniego stężenia, nie była wskaźnikiem teratogenności TPA. Wartość NOAEL dla efektów matczynych i płodowych określono na 10,4 mg/m^3, a wartość LOAEL nie została określona. Przeliczone wartości TWA na ludzkie odpowiedniki stężeń dla efektów poza układem oddechowym (HECER, ang. *human equivalent concentrations for extrarespiratory effects*) wynosiły odpowiednio: 0,59 mg/m^3, 2,96 mg/m^3 i 6,24 mg/m^3.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Dane dotyczące kinetyki i losów metabolicznych kwasu tereftalowego (TPA) u ludzi są ograniczone do 2 h badań in vitro. Ludzkie skrawki korowe nerek akumulowały TPA wbrew gradientowi stężeń, mimo że nie zachodził żaden metabolizm (*Tremaine*, *Quebbemann* 1985). Średnia szybkość wchłaniania przezskórnego DEHT (tereftalanu bis(2etyloheksylu) – związku podobnego do TPA) przez skórę ludzkich zwłok wynosiła 0,103 µg/cm^2/h, co sugeruje bardzo powolne wchłanianie przez skórę (Eastman Kodak, 2002; SIDS 2001, *Ball* i in. 2012).

Absorpcja TPA z przewodu pokarmowego została zbadana u samic szczurów Wistar za pomocą związku znakowanego izotopowo [^{14}C]-TPA w dawce 85 mg/kg mc. Na podstawie wydalania znacznika z moczem i kałem szacuje się, że około 97% TPA podanego doustnie jest szybko wchłaniane przez przewód pokarmowy (*Hoshi, Kuretani* 1967). Po analizie różnych segmentów przewodu pokarmowego autorzy obliczyli, że 70% i 26% podanej dawki zostało wchłonięte odpowiednio z górnej (tj. żołądek i jelito cienkie) oraz dolnej części (tj. kątnica i jelito grube) przewodu pokarmowego.

Narażenie skórne i przez oczy na TPA wykazało słabe wchłanianie po pojedynczym lub wielokrotnym narażeniu (*Hoshi* i in. 1968). Jednorazowe narażenie szczurów na TPA przez skórę przez 5 h skutkowało śladowym wchłanianiem, a powtórzone narażenie przez skórę spowodowało odzyskanie około 13% podanej dawki, co wskazuje, że pewna ilość TPA wchłania się przez skórę (*Moffitt* i in. 1975). Aplikacja TPA do oka królika na 24 h spowodowała odzyskanie 37% dawki, co wskazuje na wchłanianie związku przez tkanki oczne (*Moffitt* i in. 1975).

Rozmieszczenie

U szczurów po podaniu TPA przez zgłębnik w stężeniu 0,5%, po 2 h od ekspozycji około 64% dawki TPA pozostało w żołądku, jelitach cienkim, ślepym, a w mniejszym stopniu także w jelicie grubym. Po 24 h stężenie TPA nie było już wykrywalne (*Hosh, Kuretani* 1967). Niewielkie ilości związku zanotowano także w innych tkankach, głównie w wątrobie i nerkach. Stwierdzono, że TPA jest szybko wydalany i nie gromadzi się w organizmie (*Hoshi, Kuretani* 1968).

Po wielokrotnym dożylnym narażeniu na TPA (5 dawek, łącznie 0 ÷ 10 mg/kg), mniej niż 1% całkowitej dawki znaleziono w płucach i węzłach chłonnych tchawicy, 24 h po ostatnim podaniu (*Hoshi* i in. 1968).

Po podaniu dożylnym TPA szczurom do danych dotyczących stężenia TPA w osoczu w funkcji czasu dopasowano model farmakokinetyczny. Średni czas półtrwania u 3 szczurów wynosił 1,2±0,4 h, a średnia objętość dystrybucji wynosiła 1,3±0,3 l/kg. Po podaniu przez zgłębnik uzyskano dłuższy czas półtrwania (*Wolkowski-Tyl* i in. 1982).

U szczurów Sprague-Dawley narażonych inhalacyjnie na aerozol TPA w stężeniu 10 mg/m^3, 6 h dziennie przez 25 kolejnych dni stwierdzono, że TPA nie był wykrywalny we krwi po pierwszych 5 dniach narażenia. Próbki krwi zostały pobrane dzień przed narażeniem oraz po: 1, 5, 10, 15 i 25 dniach narażenia, a także co 7 dni w ciągu 28-dniowego okresu rekonwalescencji. Wykrywalne stężenia TPA we krwi obserwowano po 10 kolejnych dniach narażenia i stopniowo wzrastały one w pozostałym okresie narażenia. Najwyższe średnie stężenie TPA we krwi wynosiło 2,7 µg/ml w 25. dniu. Stężenie TPA we krwi było niższe niż 1 µg/ml 7 dni po zakończeniu okresu narażenia. Jednakże obecność śladowych ilości TPA wykrywano we krwi przez cały okres rekonwalescencji po zakończeniu narażenia (Amoco Corporation 1989, SIDS 2001).

Kwas tereftalowy jest transportowany przez łożysko u ciężarnych szczurów i rozprowadzany do tkanek płodu. Poziom znacznika izotopowego u płodów był najwyższy w pęcherzu płodowym, z biologicznym okresem półtrwania wynoszącym około 3 h. Stężenia TPA w tkankach płodów były mniej więcej o 2 rzędy wielkości mniejsze niż u matek (*Wolkowski-Tyl* i in. 1982).

Bezpośrednie podanie do płuc szczurów znaczonego [^{14}C]-TPA 1-procentowego emulgowanego roztworu wodnego w dawce 0 ÷ 10 mg TPA, 5-krotnie w ciągu 10 dni nie wykazało dowodów na gromadzenie się znacznika izotopowego w tkance płucnej. Mniej niż 1% podanej dawki było obecne w płucach i węzłach chłonnych tchawicy 24 h po ostatnim podaniu. Znikome ilości znacznika (<0,1% dawki) zostały wykryte w innych badanych narządach (*Hoshi* i in. 1968).

Metabolizm

Badania metabolizmu TPA u szczurów wykazały obecność jedynie macierzystego związku, tj. TPA w moczu szczurów, którym podawano z paszą lub dożylnie czystą substancję, co wskazuje, że TPA nie jest metabolizowany (*Heck* 1979; *Hoshi, Kuretani* 1967; *Wolkowski Tyl* i in. 1982). Analizy za pomocą chromatografii cienkowarstwowej oraz techniką autoradiografii nie wykazały obecności żadnych metabolitów TPA w moczu (*Hoshi, Kuretani*, 1967, *Wolkowski-Tyl* i in. 1982).

W badaniu na kurczakach, którym TPA podawano do portalu nerkowego, również nie udało się zidentyfikować żadnych metabolitów TPA (*Tremaine, Quebbemann* 1985).

Wydalanie

U szczurów, którym podano przez sondę znakowany [^{14}C]-TPA w dawce 85 mg/kg, w ciągu 24 h zostało wydalone odpowiednio z moczem i kałem 93,8% i 3,3% dawki podanej (*Hoshi, Kuretani* 1967). W wydychanym powietrzu oznaczono aktywność znacznika izotopowego TPA na poziomie 3,3%.

Podobne poziomy odzysku opisali *Moffitt* i in. (1975). W obu pracach niemal 100-procentowa eliminacja TPA była stwierdzana w ciągu 48 h od podania.

Wydalenie [^{14}C]-TPA z moczem po dożylnym podaniu było równe 101±8%, co wskazuje na praktycznie kompletne wydalanie związku z moczem (*Wolkowski-Tyl* i in. 1982). Po 48 h po podaniu TPA w pojedynczej dawce dożylnie (0 ÷ 10 mg/kg), szczury wydaliły 49 ÷ 73% całkowitej dawki; 45 ÷ 66,6% zostało odzyskane w moczu, a 3,4 ÷ 6,4% w kale (*Hoshi* i in. 1968).

Dorosłym samcom szczurów podawano dożołądkowo izotopowo znakowany [^{14}C]-TPA, zarówno w pojedynczych dawkach wynoszących od 0 do 80 mg/kg, jak i w seriach wielokrotnych, obejmujących łącznie 5 dawek (0 ÷ 80 mg/kg) przez okres 10 dni. Stwierdzono, że ponad 80% pojedynczej dawki [^{14}C]-TPA zostało wydalone z moczem i kałem w ciągu 48 h od podania. Po wielokrotnym podawaniu ponad 89% całkowitej dawki zostało odzyskane z moczem i kałem w ciągu 24 h od ostatniej dawki (*Hoshi* i in. 1968).

Po infuzji znakowanego [^{14}C]-TPA do krążenia nerkowego kurczaków wykazano, że związek ten jest wydalany z moczem w postaci niezmienionej. Model ten posłużył do dalszej charakterystyki transportu wydalniczego [^{14}C]-TPA – przy szybkości infuzji wynoszącej 0,4 nmol/min, 60% [^{14}C]-TPA, które dotarło do nerki, było bezpośrednio wydalane. Zwiększenie szybkości infuzji do 3 lub

6 µmol/min spowodowało całkowite usunięcie [^{14}C]-TPA przez nerki (*Quebbemann* i in. 1982; *Tremaine, Quebbemann* 1985).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Po spożyciu kwasu tereftalowego (TPA) dochodzi do kwasicy moczowej oraz nasycenia moczu tereftalanem wapnia (Ca-TPA). Kwas tereftalowy może także prowadzić do zwiększonego wydalania wapnia z moczem (hiperkalciuria) i krystalizacji soli wapnia, co skutkuje tworzeniem się kamieni w pęcherzu moczowym. Drażnienie dróg moczowych spowodowane obecnością kamieni może prowadzić do zmian patologicznych, proliferacji komórek regeneracyjnych, hiperplazji, a w końcu do nowotworów pęcherza u szczurów karmionych TPA w dawce 1000 mg/kg mc./dzień. Brak efektów po zastosowaniu dawki 142 mg/kg mc./dzień potwierdza teorię istnienia progu nasycenia moczu Ca-TP, który jest kluczowy dla tworzenia kamieni (*Ball* i in. 2012; *Cohen* i in. 2002; *Heck, Tyl* 1985).

Wielu badaczy skupiło się na fizycznych cechach kamieni pęcherza u gryzoni narażonych na TPA oraz na mechanizmach powstawania kamieni indukowanych przez TPA (*Cui* i in. 2006a; *Chin* i in. 1981; *Dai* i in. 2005a; 2005c; *Heck, Tyl* 1985; *Heck* 1979; 1981). *Hec*k (1979) oraz *Chin* i in. (1981) zbadali skład kamieni z pęcherza moczowego, identyfikując Ca-TPA jako główny ich składnik u szczurów. *Heck* (1981) badał równowagę składników wymaganych do tworzenia się kamieni oraz rozpuszczalność Ca-TPA, stwierdzając, że stężenie TPA w moczu wynoszące około 100 mM indukuje tworzenie się kamieni u szczurów. *Heck* (1979) oszacował, że do nasycenia próbki ludzkiego moczu wymagane jest stężenie TPA wynoszące 8 mM, co odpowiadałoby narażeniu na 2,4 g TPA/dzień. Hiperkalciuria i kwasica moczowa zostały również określone jako niezbędne, choć niewystarczające, do indukcji tworzenia kamieni przez TPA (*Wolkowski-Tyl, Chin* 1983).

Inne eksperymenty koncentrowały się na mechanizmach zachodzących po powstaniu kamieni, które mogą prowadzić do nowotworów. Hiperplastyczne zmiany w pęcherzu szczurów narażonych na TPA wykazywały podwyższone wskaźniki białka jądrowego PCNA (*proliferating cell nuclear antigen*), kluczowego dla replikacji i naprawy DNA. Obserwowano także wzrost poziomów białka regulacyjnego cykliny D1 i kinazy CDk4, które kontrolują progresję cyklu komórkowego z fazy G1 do S (*Cui* i in. 2006b). Żaden z nowotworów komórek przejściowych (TCC, ang. *transitional cell carcinoma*) nie wykazał mutacji w genach *K-ras* i *H-ras*, co sugeruje, że narażenie na TPA może prowadzić do zmian w szlaku przeciwnowotworowym, takich jak modyfikacje białka Rb (*Cui* i in. 2006b). Autorzy ci przeprowadzili również badania proteomiczne, które zidentyfikowały potencjalne białka zaangażowane w indukowaną przez TPA kancerogenezę, stwierdzając podwyższenie poziomu prostaglandyny E2 (PGE2), związanej z progresją nowotworów, ponieważ mogą stymulować wzrost komórek nowotworowych, angiogenezę i hamować odpowiedź immunologiczną przeciwnowotworową w tkankach (*Shi* i in. 2006).

Amerykańska Agencja Ochrony Środowiska oceniła, że zwiększona replikacja komórek w nabłonku pęcherza moczowego spowodowana przewlekłym urazem fizycznym była prawdopodobnie głównym czynnikiem w mechanizmie powstawania guzów pęcherza przez kamienie (EPA 2020). Nowotwory pęcherza występowały głównie w grupach otrzymujących wysokie dawki TPA i zazwyczaj, choć nie zawsze, były związane z występowaniem kamieni. Możliwe, że kamienie zostały wydalone lub zgubione podczas przetwarzania tkanek do oceny histopatologicznej, co mogłoby tłumaczyć ich brak w niektórych przypadkach nowotworów. Tworzenie się kamieni w pęcherzu moczowym jest przykładem efektu progowego.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Wykazano, że kwas tereftalowy (TPA) wpływa na biomarkery surowicy wskazujące na uszkodzenie wątroby i nerek u pracowników narażonych łącznie na TPA, glikol etylenowy (EG) i Dowterm (DOW, mieszanina bifenylu i jego tlenku) w korporacji włókienniczo-chemicznej w Chinach. Poziomy gamma-glutamylotranspeptydazy (GGT) oraz całkowitego kwasu żółciowego (TBA) w grupie mężczyzn narażonych na TPA + EG + DOW wynosiły odpowiednio: 35,45±16,09 U/l i 10,29±6,76 µmol/l, a poziomy aminotransferazy alaninowej (ALT) i TBA w grupie kobiet narażonych na TPA + EG + DOW wynosiły odpowiednio: 30,68±8,58 U/l i 9,53±6,63 µmol/l, co było znacząco wyższe niż w grupach kontrolnych

(p <0,01). Wartości *N*-acetylo-*beta*-*D*-glukozoaminidazy (NAG) i beta-2-mikroglobuliny (β_2-MG) w grupie narażonej łącznie na TPA + EG + DOW zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet wzrosły znacząco w porównaniu z grupami TPA, DOW i kontrolną (p <0,05, p <0,01), osiągając odpowiednio 5,68±4,01 U/mmol kreatyniny i 23,49±13,44 mg/mol kreatyniny oraz 6,68±4,68 U/mmol kreatyniny i 22,80±13,00 mg/mol kreatyniny. Analiza regresji wskazała, że zarówno uszkodzenia wątroby, jak i nerek u pracowników były wyraźnie skorelowane z ich narażeniem na TPA, EG i DOW po uwzględnieniu czynników interferujących, takich jak płeć, palenie, picie alkoholu itp. (p <0,001). Wyciągnięto wnioski, że należy uwzględnić wspólne działanie TPA, EG i/lub DOW w przypadku uszkodzenia wątroby i nerek wśród pracowników. Poziomy ALT, GGT, TBA w surowicy oraz NAG i β_2-MG w moczu powinny być przyjęte jako biomarkery uszkodzenia wątroby i nerek (*Yao* i in. 2002).

Kwas tereftalowy okazał się potencjalizować działanie biologiczne substancji, takich jak antybiotyki, tiamina i sulfonamidy (*Hoshi* i in. 1967). Podawanie 0,5% TPA w paszy przez 1 tydzień szczurom i królikom, leczonym drogą pokarmową sulfadimetoksyną (antybiotyk sulfonamidowy, stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych), prowadziło do wzrostu poziomów leku we krwi, w wątrobie i jelicie. Biologiczny okres półtrwania sulfadimetoksyny we krwi był wydłużony, a tempo wydalania w moczu było zmniejszone (*Hoshi* i in. 1967).

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Zależność skutków toksycznych od wielkości narażenia przewlekłego u zwierząt opisano w tabeli 8.

Poniżej zestawiono wartości NOAEL i LOAEL wyznaczone w badaniach *per os* na szczurach dla działania układowego TPA, manifestującego się zmniejszeniem masy ciała oraz powstawaniem kamieni w pęcherzu moczowym. Najmniejsza wyznaczona wartość LOAEL w eksperymencie 90-dniowym wynosiła 2840 mg/kg mc./dzień (*Ball* i in. 2012), a w badaniu 2-letnim 1470 mg/kg mc./dzień (*Gross* 1977) (tab. 14). W tabeli 14 zestawiono wartości NOAEL i LOAEL wyznaczone w badaniach podprzewlekłych i przewlekłych na szczurach dla układowego, nienowotworowego działania TPA podawanego drogą pokarmową.

W eksperymentach inhalacyjnych (Chemical Manufacturers Association 2000) na ciężarnych szczurach Sprague-Dawley, które były narażane na aerozol cząstek TPA poprzez inhalację całego ciała w 6 ÷ 15 dnia ciąży wyznaczono wartość NOAEL wynoszącą 10,4 mg/m^3 dla skutków u matek i płodu.

Amerykańska Agencja Ochrony Środowiska uznała 2 doświadczenia dotyczące przewlekłego działania TPA (*Cui* i in. 2006a; Gross, 1977) za wystarczające do wyznaczenia przewlekłej, tymczasowej dawki odniesienia (p-RfD, ang. *provisional reference dose*) (EPA 2020). Jest to wskaźnik, który określa poziom ekspozycji, który nie powinien wywoływać niepożądanych efektów zdrowotnych u ludzi, ale może ulec zmianie w miarę pojawiania się nowych informacji lub dokładniejszych badań. Wartości NOAEL i LOAEL wynoszące odpowiednio 829 mg/kg mc./dzień i 4280 mg/kg mc./dzień zostały przyjęte na podstawie zidentyfikowanej zwiększonej hiperplazji pęcherza moczowego, zwiększonej masy pęcherza moczowego oraz zmniejszonej masy ciała u samców szczurów Wistar narażonych na TPA w paszy przez 22 tygodnie (*Cui* i in. 2006a). Z kolei w 2-letnim eksperymencie przeprowadzonym przez *Grossa* (1977) efekty ze strony układu moczowego (kamienie, nefropatia, zwiększone poziomy mocznika we krwi) zaobserwowano tylko po otrzymaniu wysokiej dawki u obu płci szczurów Wistar (3680 ÷ 4210 mg/kg mc./dzień). Najbardziej wrażliwym efektem był spadek masy ciała u samców szczurów, co zdefiniowało LOAEL i NOAEL odpowiednio na poziomach 1470 mg/kg mc./dzień i 736 mg/kg mc./dzień. wychodząc z tych doświadczeń EPA oszacowała punkt wyjścia (POD, ang. *point of depature*) do wyliczenia dawek referencyjnych na podstawie standardowej wartości progowej odpowiedzi (BMR, ang. *benchmark response*) wynoszącej 10% dodatkowego ryzyka dla zmniejszonej masy ciała zaobserwowanej w 2-letnim badaniu na samcach i samicach szczurów Wistar (*Gross* 1977) lub na podstawie wartości NOAEL dla zwiększonej hiperplazji pęcherza moczowego u samców oraz wzrostu względnej i absolutnej masy pęcherza moczowego (*Cui* i in. 2006a). Zmiana masy ciała u dorosłych zwierząt na poziomie 10% jest ogólnie uważana za biologicznie istotną (EPA 2020). Dane eksperymentalne zostały

Tabela 14. Zestawienie wartości NOAEL i LOAEL wyznaczonych w badaniach podprzewlekłych i przewlekłych na szczurach dla układowego, nienowotworowego działania kwasu tereftalowego (TPA) podawanego drogą pokarmową
Table 14. Summary of NOAEL and LOAEL orally values derived from subchronic and chronic rat studies for the systemic, non-carcinogenic effects of terephthalic acid (TPA) administered via oral exposure

Czas trwania badania	Gatunek	NOAEL	LOAEL	Skutek krytyczny	Piśmiennictwo
Narażenie podprzewlekłe (90 dni)	Szczury CD	1260 mg/kg mc./dzień	2840 mg/kg mc./dzień	istotny spadek masy ciała (>10%)	*Ball* i in. 2012
Narażenie podprzewlekłe (90 dni)	Szczury Wistar i CD	–	3100 mg/kg mc./dzień	występowanie kamieni w pęcherzu moczowym	*Ball* i in. 2012
Narażenie przewlekłe (22 tygodnie)	Szczury Wistar	829 mg/kg mc./dzień	4280 mg/kg mc./dzień	istotne zmniejszenie masy ciała (>10%), zwiększenie względnej i bezwzględnej masy pęcherza moczowego oraz zwiększenie częstości występowania prostych hiperplazji w pęcherzu moczowym	*Cui* i in. 2006a
Narażenie podprzewlekłe (90 dni)	Szczury S-D	906 mg/kg mc./dzień	4550 mg/kg mc./dzień	występowanie kamieni w pęcherzu moczowym	*Dai* i in. 2005c; *Dai* i in. 2006a
Narażenie podprzewlekłe (90 dni)	Szczury Albino	1220 mg/kg mc./dzień, ♂; 1456 mg/kg mc./dzień, ♀	3837 mg/kg mc./dzień, ♂; 4600 mg/kg mc./dzień, ♀	występowanie kamieni w pęcherzu moczowym	Amoco Co 1970
Narażenie przewlekłe (48 tygodni)	Szczury Wistar	–	3680 mg/kg mc./dzień	występowanie kamieni w pęcherzu moczowym	*Cui* i in. 2007; *Cui* i in. 2006b; *Shi* i in. 2006
Narażenie przewlekłe (2 lata)	Szczury Wistar	736 mg/kg mc./dzień	1470 mg/kg mc./dzień	10-procentowy spadek masy ciała	*Gross* 1977
Narażenie przewlekłe (2 lata)	Szczury F344	995,4 mg/kg mc./dzień	–	występowanie kamieni w pęcherzu moczowym	*Preache* 1983; *Grubbs* 1979

dopasowane do wszystkich modeli dychotomicznych BMDS (ang. *Benchmark Dose Software*) oprogramowania stosowanego w ocenie ryzyka toksykologicznego przez EPA (wersja 2.7). Najlepiej dopasowany okazał się model LogLogistic. Dane te w przeliczeniu na dawkę ekwiwalentną dla człowieka przedstawiono w tabeli 15.

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

Istniejące wartości NDS i DSB

W Polsce dotychczas nie ustalono wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) dla kwasu tereftalowego (TPA) w powietrzu środowiska pracy. W tabeli 16 zamieszczono wartości normatywne obowiązujące w innych państwach.

Producent TPA w Polsce (PKN Orlen) wskazuje w karcie charakterystyki substancji następujące wartości DNEL (*Derived No-Effect Level* – pochodny poziom, przy którym nie obserwuje się szkodliwych skutków zdrowotnych u ludzi) dla pracownika poprzez wdychanie i przez skórę (Karta charakterystyki 2023):

- DNELpracownik (skóra, toksyczność przewlekła) 67 mg/kg mc./dzień
- DNELpracownik (wdychanie, toksyczność przewlekła) 23 mg/m^3

Uzasadnienie wartości MAK (MAK 2006; 2009; 2015)

W Niemczech ustalenie wartości dopuszczalnej dla TPA wywołało wiele kontrowersji. Wartość dopuszczalna TPA została ustalona w 2006 r. na poziomie 0,1 mg/m^3, a następnie w 2012 r. została zwiększona do 5 mg/m^3.

W 2006 r. podstawę do ustalenia wartości MAK stanowiła praca Amoco Corporation z 1987 r. (MAK 2006; 2009). W trakcie 4-tygodniowej ekspozycji szczurów na TPA stwierdzono degenerację

Tabela 15. Oszacowane dawki ekwiwalentne dla człowieka dla różnych skutków działania kwasy tereftalowego (TPA)
Table 15. Estimated human equivalent doses for different effects of terephthalic acid (TPA)

Punkt końcowy (*endpoint*)	POD, mg/kg mc./dzień
Zwiększona hiperplazja pęcherza moczowego u samców	95,0 ($BMDL_{10}$) 194,0 (BMD_{10})
Zmniejszenie masy ciała u samców szczura	196,0 (NOAEL)
Zwiększenie absolutnej masy pęcherza u samców szczura	196,0 (NOAEL)
Zwiększenie względnej masy pęcherza u samców szczura	196,0 (NOAEL)

nabłonka tchawicy (zależną od poziomy narażenia), występującą już od stężenia 0,52 mg/m^3. Zaskakujące jest, że zmiany miejscowe wystąpiły tylko w tchawicy, a nie w jamie nosowej. Ponieważ szczury oddychają tylko przez nos, można by się spodziewać przynajmniej częściowego osadzania się cząstek i związanych z tym uszkodzeń nabłonka nosa, jednak nie zaobserwowano tego efektu. Szczegółowy opis zmian w nabłonku oddechowym tchawicy obejmuje zmniejszenie liczby komórek rzęskowych, pewne nieuporządkowanie komórek w warstwie nabłonka oraz miejscowe łagodne rozrosty nabłonka. Stopień tych zmian nie zwiększa się wraz z dawką ekspozycji, chociaż ich częstość wzrasta. Stopień „minimalny" oznacza, że wystąpiło bardzo małe odstępstwo od normy. Niemniej jednak występuje zmiana związana z substancją, która wykazuje specyficzną dla dawki progresję efektów. W kontekście niezmienionych parametrów ogólnoustrojowych (w szczególności parametrach krwi i fizjologii oddechowej) można uznać oba niższe poziomy stężeń stosowane w eksperymencie tj. 0,52 mg/m^3 i 1,19 mg/m^3 za poziomy o „małym" efekcie. Najniższe stężenie wynoszące 0,52 mg/m^3 było punktem wyjścia do ustalenia wartości MAK. Aby uwzględnić fakt, że badanie dotyczące inhalacji trwało tylko 4 tygodnie, wartość MAK dla TPA ustalono na poziomie 0,1 mg/m^3. Ponieważ wartość MAK jest ustalana na podstawie efektów miejscowych, przyjęto, że istnieje ograniczenie pikowe zgodnie z kategorią I, ze współczynnikiem przekroczenia wynoszącym 2. TPA przez skórę jest niewielkie. Również toksyczność ogólnoustrojowa jest niewielka. Dlatego TPA nie jest oznaczany jako substancja wchłaniająca się przez skórę („H"). Nie ma również danych uzasadniających oznaczenie jako „substancja uczulająca". Kwas tereftalowy nie wykazał działania genotoksycznego w dostępnych badaniach. W eksperymentach *per os* na szczurach, w których również potomstwo było eksponowane w zakresie wysokiej dawki (≥ 1000 mg/kg mc./dzień) zaobserwowano zwiększoną śmiertelność potomstwa. Kwas tereftalowy sklasyfikowano zatem w grupie zagrożeń dla przebiegu ciąży do kategorii D (istnieją dowody na ryzyko uszkodzenia płodu) z tendencją do grupy C (może stanowić potencjalne ryzyko dla płodu), ponieważ przy zachowaniu wartości MAK obciążenie substancją jest wyraźnie poniżej progu działania, ale badania były prowadzone tylko na 1 gatunku zwierząt.

W 2012 r. przeprowadzono weryfikację wartości MAK ustalonej w 2006 r. (MAK 2015). W nowym 28dniowym doświadczeniu inhalacyjnym, z rozszerzonym zakresem badań, na szczurach Sprague Dawley, które narażano na aerozol TPA w stężeniach do 10 mg/m^3, tylko przez nos, nie wystąpiły żadne efekty (w płucach, krtani, tchawicy ani w obszarze nosa) spowodowane narażeniem ani u zwierząt badanych bezpośrednio po zakończeniu ekspozycji, ani u tych obserwowanych po ekspozycji (Plastics Europe 2008). W związku z tym oceniono, że zmiany opisane w tchawicy w badaniu Amoco (1987) nie zostały powtórzone w nowym eksperymencie. Przyjęto je więc jako przypadkowe zdarzenie. Wartość MAK wyprowadzono na podstawie NOAEC tj. najwyższego przetestowanego stężenia wynoszącego 10 mg/m^3. Wzięto także pod uwagę, że nie jest znana wartość LOAEC, stąd rzeczywisty NOAEC może więc być wyższy oraz fakt, że badania obejmowały ekspozycję przez 4 tygodnie. Brak jest informacji dotyczących skutków ptrzewlekłego narażenia drogą inhalacyjną. Porównano działanie TPA do działania podobnie silnego kwasu, tj. kwasu mrówkowego (pKa: 3,75), dla którego wartość NOAEC dla skutków działania miejscowego, wyznaczona w eksperymencie 90-dniowym wynosi 32 ml/m^3. NOAEC 10 mg/m^3 TPA stanowi około 1/20 wartości w przeliczeniu molowym. Dlatego można oczekiwać, że NOAEC 10 mg/m^3 również będzie dotyczył długotrwałej ekspozycji, zwłaszcza że TPA jest tylko lekko drażniący dla oka, w przeciwieństwie do silnie drażniącego kwasu mrówkowego. Dlatego też wartość MAK dla TPA ustalono na poziomie 5 mg/m^3.

Tabela 16. Wartości normatywów higienicznych TPA w różnych państwach (Guide to Occupational Exposure Values Compiled by ACGIH 2024; GESTIS 2024; MAK 2015; List of MAK and BAT Values 2022)
Table 16. Occupational exposure limit values for TPA in different countries (Guide to Occupational Exposure Values compiled by ACGIH 2024; GESTIS 2024; MAK 2015; List of MAK and BAT Values 2022)

Państwo	Wartość NDS, mg/m^3	Wartość NDSCh, mg/m^3
Belgia	10	–
Kanada	10	–
Dania	10	20
Niemcy (AGS)	5. frakcja wdychalna aerozolu	10. frakcja wdychalna aerozolu 15-minutowa średnia wartość
Niemcy (DFG)	5. frakcja wdychalna aerozolu Grupa C – Uszkodzenie zarodka lub płodu jest mało prawdopodobne, jeśli wartość MAK lub BAT jest przestrzegana	10 frakcja wdychalna aerozolu 15-minutowa średnia wartość
Irlandia	10	–
Hiszpania	5	10 (1)
Szwajcaria	5. frakcja wdychalna aerozolu	10. frakcja wdychalna aerozolu
ACGIH (2024)	10	–

Uzasadnienie ACGIH

Kwas tereftalowy można uznać za praktycznie nietoksyczny w badaniach toksyczności ostrej na zwierzętach, przy czym jedyny potwierdzony efekt ogranicza się do rozwoju kamieni w pęcherzu moczowym i w następstwie tego skutku rozwoju nowotworów pęcherza (uważanych za wtórne do rozwoju kamieni) po spożyciu bardzo wysokich dawek TPA nawet przez krótki czas tj. 2 tygodnie. Istniejące dane sugerują, że kwas tereftalowy jest szybko usuwany i nie gromadzi się preferencyjnie w żadnych tkankach ani narządach. Ustalono wartość TLVTWA dla TPA wynoszącą 10 mg/m^3, aby zapobiec wystąpieniu skutków narażenia na kwas tereftalowy wynikającego z działania na drogi oddechowe lub moczowe, opartą na obserwowanych efektach w eksperymentach na zwierzętach. Nie zastosowano oznaczenia rakotwórczości, ponieważ dostępne dane dotyczące potencjalnej rakotwórczości uznano za niejednoznaczne. Dostępne dane nie pozwalają na zalecenie notacji dla wchłaniania TPA przez skórę lub wartości chwilowej.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Skutkiem krytycznym działania TPA u zwierząt po spożyciu w wysokich dawkach jest działanie układowe manifestujące się istotnym zmniejszeniem masy ciała, rozwojem kamieni w pęcherzu moczowym i w następstwie tego skutku możliwym rozwojem nowotworów pęcherza moczowego. U ludzi nie stwierdzono kamicy nerkowej i nowotworów pęcherza moczowego w przypadku narażenia zawodowego. Zaobserwowano istotny spadek stężenia albuminy w surowicy oraz wzrost poziomu mikroglobuliny ß$_2$-MG w moczu w kohorcie 141 pracowników narażonych na pył TPA, którzy pracowali średnio przez 6,2 lat w chińskich fabrykach włókien, a obliczone narażenie skumulowane pracowników na TPA dochodziło do ok. 80 mg/m^3 TPA (rozmiar cząstek wyrażony jako MMAD wynosił: <2 µm – 81%, 2 ÷ 5 µm – 10% i >5 µm – 9%) (*Dai* i in. 2005b).

W przypadku narażenia inhalacyjnego na aerozol TPA skutkiem krytycznym jest działanie na drogi oddechowe:

– u ludzi (*Dai* i in. 2005b) wyniki testów czynnościowych płuc przeprowadzonych u pracowników narażonych na TPA w stężeniu skumulowanym pyłu całkowitego ok. 50 mg/m^3 oraz ok. 80 mg/m^3 nie różniły się istotnie w porównaniu z grupą kontrolną. Stwierdzono niewielki, ale istotny wzrost poziomu aktywności enzymu konwertującego angiotensynę (SACE) w obu stężeniach. Badanie radiologiczne nie wykazało istotnych zmian. Z kolei w pracy *Li* i in. (1999), której szczegóły nie są dostępne, u 140 pracowników narażonych na TPA w fabryce włókien na terenie Chin stwierdzono znaczący spadek wskaźników funkcji płuc w porównaniu z grupą kontrolną (p <0,05),

a analiza regresji wielokrotnej wykazała, że spadek ten był związany ze zwiększonym stężeniem TPA (nie podano jakim). *Li* i in. (1999) zaproponowali dopuszczalny limit narażenia zawodowego na pył całkowity TPA wynoszący 4,30 mg/m³, jednak szczegóły nie są dostępne;

– w eksperymentach na zwierzętach nie zaobserwowano ogólnych objawów toksycznych związanych z narażeniem ani makroskopowych, ani histologicznych zmian patologicznych w płucach, krtani, tchawicy i tkankach nosa u samców i samic szczurów S-D (10/grupa/płeć), narażonych na aerozol TPA w stężeniach 0 (kontrola), 1 mg/m³, 3 mg/m³ lub 10 mg/m³ wyłącznie przez nos przez 28 dni (stosowano aerozol TPA o średniej średnicy cząstek wynoszącej odpowiednio 3,25 µm, 2,87 µm lub 2,94 µm) (Plastics Europe 2008 cyt. w MAK-Commission 2015; Amoco Co 1989; *Lewis* i in. 1982; *Heck, Tyl* 1985). Przyjmując za NOAEC wartość stężenia 10 mg/m³ wyznaczoną w tym badaniu dla działania na drogi oddechowe, obliczono wartość NDS po zastosowaniu współczynników niepewności:

$$\mathrm{NDS} = \frac{\mathrm{NOAEC}}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{1750\ \mathrm{mg/m^3}}{2 \cdot 3 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 2} = \frac{1750\ \mathrm{mg/m^3}}{24} = 2{,}9\ \mathrm{mg/m^3}$$

gdzie:

A = 1 – współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi (w badaniach na ludziach nie zaobserwowano różnic we wrażliwościach osobniczych),

B = 1 – różnice międzygatunkowe i droga podania (eksperyment inhalacyjny na szczurach),

C = 1 – przejście z narażenia krótkoterminowego do przewlekłego (eksperyment 4 tygodnie), (działanie drażniące pyłu, długość badania nie jest istotna)

D = 1 – zastosowano wartość NOAEC,

E = 2 – współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych) – niejednoznaczne wyniki badań rakotwórczości i reprotoksyczności drogą pokarmową:

  – zwiększona hiperplazja pęcherza moczowego u samców szczurów $BMDL_{10}$ – 95,0 mg/kg mc./dzień,
  – biologicznie istotnie zmniejszona masa ciała potomstwa (<5%) na PND 21: LOAEL – 17,6 mg/kg mc./dzień, $BMDL_{05}$ – 54,6 mg/kg mc./dzień,
  – spadek parametrów ruchliwości plemników: LOAEL – 1000 mg/kg mc./dzień,
  – w badaniach inhalacyjnych (Chemical Manufacturers Association 2000) na ciężarnych szczurach Sprague-Dawley, które były narażane na aerozol TPA wyznaczono wartość NOAEL wynoszącą 10,40 mg/m³ dla skutków zarówno u matek, jak i u płodu.

Można obliczyć, że ekwiwalentne stężenie $HBMD_{10}$ dla człowieka, obliczone na podstawie $BMDL_{10}$ na poziomie 95,0 mg/kg mc./dzień dla zwiększonej hiperplazji pęcherza moczowego u samców szczurów, wynosi 665 mg/m³ i jest ok. 133 razy większe od wartości NDS zaproponowanej na podstawie badań inhalacyjnych na gryzoniach tj. 5 mg/m³.

Z kolei wartość stężenia ekwiwalentnego do wartości LOAEL na poziomie 1470 mg/kg mc./dzień ustalonej na podstawie działania układowego, które przejawiało się tworzeniem kamieni w pęcherzu moczowym oraz zmniejszeniem masy ciała (*Gross* 1977) wynosi 10290 mg/m³ i jest ok. 2000 razy większa od propozycji wartości NDS.

Można zatem przyjąć, że wyznaczona na podstawie eksperymentu inhalacyjnego na szczurach wartość NDS równa 5 mg/m³ będzie chronić także przed potencjalnym działaniem układowym TPA przejawiającym się zmniejszeniem masy ciała i tworzeniem kamieni w pęcherzu moczowym, a w konsekwencji hiperplazją pęcherza moczowego.

Przegląd danych literaturowych wskazuje, że skutki narażenia na TPA obserwowano w przypadku wdychania pyłu całkowitego. Proponuje się zatem ustalić NDS dla frakcji wdychalnej TPA na poziomie 5 mg/m³ i nie ustalać NDSCh. Nie ma podstaw do przypisania notacji „skóra".

Wykaz skrótów stosowanych w dokumentacji wraz z objaśnieniami

α1-MG	α1-mikroglobulina (ang. *α1-microglobulin*)
ALP	fosfataza alkaliczna (ang. *alkaline phosphatase*)
ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. *alanine aminotransferase*)
ANOVA	analiza wariancji (ang. *analysis of variance*)
AST	aminotransferaza asparaginianowa (ang. *aspartate aminotransferase*)
β_2-MG	β_2-mikroglobulina (ang. *β_2-microglobulin*)
BAL	popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe (ang. *bronchoalveolar lavage*)
BAT	wartość dopuszczalna w materiale biologicznym (niem. *Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert*)
BCF	Częstotliwość skrzyżowania linii ruchu Beat-cross frequency
BMR	standardowa wartość progowa odpowiedzi (ang. *benchmark response*)
BMDL	dolna granica dawki wyznaczającej (ang. *benchmark dose lower confidence limit*)
BUN	azot mocznikowy we krwi (ang. *blood urea nitrogen*)
C8	węglowodory aromatyczne o 8 atomach węgla (ang. *aromatic hydrocarbons with 8 carbon atoms*)
CA	aberracja chromosomowa (ang. *chromosomal aberration*)
CAS	unikalny numer przypisany substancji (ang. *Chemical Abstracts Service numer*)
CASA	komputerowa analiza nasienia (ang. *komputer-aided sperm analysis*)
CLP	rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (ang. *Classification, Labelling and Packaging Regulation*)
COD	chemiczne zapotrzebowanie tlenu (ang. chemical oxygen demand)
CTA	surowy kwas tereftalowy (ang. *crude terephthalic acid*)
DNEL	pochodny poziom niepowodujący zmian (ang. *derived no-effect level*)
DOW	Dowterm – mieszanina bifenylu i jego tlenku
ECHA	Europejska Agencja Chemikaliów (ang. *European Chemicals Agency*)
EG	glikol etylenowy (ang. *ethylene glycol*)
FEL	poziom efektu bezpośredniego (ang. *Frank Effect Level*)
FEV_1	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. *forced expiratory volume in 1 second*)
FVC	natężona pojemność życiowa (ang. *forced vital capacity*)
GD	dzień ciąży (ang. *gestation day*)
GGT	gamma-glutamylotransferaza (ang. *gamma-glutamyltransferase*)
HCT	hematokryt (ang. *hematocrit*)
HECER	przeliczone stężenia dla człowieka (efekty poza układem oddechowym) (ang. *human equivalent concentrations for extrarespiratory effects*)
IGS	indeks gonadosomatyczny (ang. gonadosomatic index)
IUPAC	Międzynarodowa Unia Chemii Czystej i Stosowanej (ang. *International Union of Pure and Applied Chemistry*)
LC_{50}	mediana stężenia śmiertelnego (ang. *median lethal concentration*)
LD_{50}	mediana dawki śmiertelnej (ang. *median lethal dose*)
LDH	dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*)
LIN	liniarycznność (ang. *linearity*)
LOAEL	najniższy poziom, przy którym obserwuje się szkodliwe skutki (ang. *lowest observed adverse effect level*)
log Pow	współczynnik podziału oktanol-woda (ang. *octanol-water partition coefficient*)
NOAEC	stężenie, przy którym nie obserwuje się szkodliwych skutków (ang. *no observed adverse effect concentration*)
MAK	najwyższe dopuszczalne stężenie (niem. *Maximale Arbeitsplatz-Konzentration*)

MEF(75/50/25)	Maksymalny przepływ wydechowy (przy % FVC) (ang. *maximal expiratory flow*)
MMAD	mediana średnicy aerodynamicznej masy (ang. *mass median aerodynamic diameter*)
MN	mikrojądra (ang. *micronucleus*)
MVV	Maksymalna wentylacja dowolna (ang. *maximal voluntary ventilation*)
NAG	N-acetylo-beta-D-glukozoaminidaza (ang. *N-acetyl-beta-D-glucosaminidase*)
NOAEL	poziom, przy którym nie obserwuje się szkodliwych skutków (ang. *no observed adverse effect level*)
OECD	Organizacja Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (ang. *Organisation for Economic Co-operation and Development*)
OEL	wartość dopuszczalna narażenia zawodowego(ang. *occupational exposure limit*)
QSAR	Ilościowa zależność struktura-aktywność (ang. *quantitative structure-activity relationship*)
PCNA	białko jądrowe proliferujących komórek (ang. *proliferating cell nuclear antygen*)
PEF / PEFR	szczytowy przepływ wydechowy (ang. *peak expiratory flow (rate)*)
PET	politereftalan etylenu (ang. *polyethylene terephthalate*)
pKa	stała dysocjacji (ang. *acid dissociation constant*)
PND	dzień po urodzeniu (ang. *Post-Natal Day*)
POD	punkt wyjścia (w ocenie ryzyka) (ang. *Point of Departure*)
p-RfD	tymczasowa dawka odniesienia (ang. *provisional reference dose*)
PTFE	politereftalan etenu – polimer żaroodporny (ang. *polyethylene terephthalate – heat-resistant polymer*)
SACE	aktywność konwertazy angiotensyny w surowicy (ang. *serum angiotensin-converting enzyme*)
SDH	dehydrogenaza sorbitolu (ang. *sorbitol dehydrogenase*)
STR	procent prostoliniowości (ang. *straightness*)
TBA	całkowity kwas żółciowy (ang. *total bile acids*)
TCC	rak z komórek przejściowych (ang. *transitional cell carcinoma*)
TPA/TA	kwas tereftalowy (ang. *terephthalic acid*)
TLV-TWA	wartość progowa wg ACGIH – średnia ważona w czasie (ang. *threshold limit value – time weighted average*)
TWA	średnia ważona (stężenie) (ang. *ime-weighted average*)
UDS	nieplanowa synteza DNA (niem. *Unscheduled DNA Synthesis*)
US EPA	Agencja Ochrony Środowiska – USA (ang. *United States Environmental Protection Agency*)
VC	pojemność życiowa płuc (ang. *vital capacity*)
VSL	prędkość ruchu na prostej linii (plemniki) (ang. *velocity on a straight line*)
WE/EC	Wspólnota Europejska – numer rejestru (ang. *European Community – number*)

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2001). TLV Documentation on CD. Terephthalic acid. Cincinnati Ohio.

Amoco Chemicals Corporation (1970). Fifteen week subacute oral toxicity of terephthalic acid – albino rats. Lifestream Laboratories, 26 march 1970. Chicago, IL, USA [cyt. za MAK 2015].

Amoco Chemicals Corporation (1972). Subacute feeding study (13-week) in rats with dimethyl terephthalate (DMT), isophthalic acid (IA), and terephthalic acid (TA). Food and Drug Research Laboratories, 30 march 1972. Chicago, IL, USA [cyt. za MAK 2015].

Amoco Corporation (1973). 4-Week Inhalation Toxicity Study of Terephthalic Acid (TA) In Rats. Conducted by IIT Research Institute. IITRI Study #1104 [cyt. za SIDS 2001].

Amoco Corporation (1975). Acute Oral Toxicity Study with with Terephthalic Acid in Rats. Conducted by Industrial Bio Test Laboratories, Inc. IBT Study #601-06339 [cyt. za SIDS 2001].

Amoco Corporation (1987a). Acute inhalation toxicity study of purified terephthalic acid in rats. IIT Research Institute, Study No. 1158. Chicago, IL, USA [cyt. za MAK 2015].

Amoco Corporation (1987b). Four-week inhalation toxicity study of terephthalic acid in rats. IIT Research Institute, Study No. 1104. Chicago, IL, USA [cyt. za MAK 2015].

Amoco Corporation (1989). Time-course analysis of terephthalic acid concentration in blood and urine of rats following multiple inhalation exposures. IIT Research Institute, Study No. 1448A, Amoco Corporation, Chicago, IL, USA, [cyt. za MAK 2015].

Amoco Corporation (1990a). Abbreviated primary eye irritancy study of terephthalic acid in rabbits.IIT Research Institute, Study No. 1555. Chicago, IL, USA [cyt. za MAK 2015].

Amoco Corporation (1990b). Abbreviated acute dermal irritancy / corrosivity study of terephthalic acid in rabbits. IIT Research Institute, Study No. 1556, Amoco Corporation, Chicago, IL, USA, [cyt. za MAK 2015].

Amoco Corporation (1990c). Acute dermal toxicity study of terephthalic acid in rabbits. IIT Research Institute, Study No. 1558, Amoco Corporation, Chicago, IL, USA, [cyt. za MAK 2015].

Ball G.L., McLellan C.J., Bhat V.S. (2012). Toxicological review and oral risk assessment of terephthalic acid (TPA) and its esters: A category approach. Crit. Rev. Toxicol. 42(1), 28–67.

Bang D.Y., Lee I.K., Lee B.M. (2011). Toxicological characterization of phthalic acid. Toxicol Res. 27, 191–203. DOI: 10.5487/TR.2011.27.4.191.

BG Chemie (Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie) (1990). Terephthalic acid. W: Toxicological evaluations, potential health hazards of existing chemicals. Volume 3. Heidelberg: Springer Verlag.

BP Amoco (2001). Mammalian erythrocyte micronucleus test. BioReliance Study No. AA41MJ.123.BTL, Naperville, IL, USA, [cyt. za MAK 2015].

Brooks A.L., Seiler F.A., Hanson R.L. i in. (1989). In vitro Genotoxicity of Dyes Present in Colored Smoke Munitions. Environ. Molec. Mutagen. 13, 303–313.

Chemical Manufacturers Association (2000). Letter from Chemical Manufacturers Association to USEPA submitting enclosed comments on the multi-substance rule for the testing of developmental/reproductive toxicity w/attachment. Technical Report, Report Number TSCATS/419279.

Chin T.Y., Tyl R.W., Popp J.A. i in. (1981). Chemical urolithiasis, 1. Characteristics of bladder stone induction by terephthalic acid and dimethyl terephthalate in weanling Fischer-344 rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 58, 307–321.

CIIT (Chemical Industry Institute of Toxicology) (1982). A ninety day study of terephthalic acidinduced urolithiasis and reproductive performance in Wistar and CD rats. CIIT 11622. CIIT Research Triangle Park, NC, USA, https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS00001900.xhtml

CIIT (Chemical Industry Institute of Toxicology) (1983a). Chronic dietary administration of terephthalic acid. Life Sciences Research Division, Report No IITRI-L8026–6A, CIIT 20124. CIIT Research Triangle Park, NC, USA [cyt. za MAK 2015].

CIIT (Chemical Industry Institute of Toxicology) (1983b). CIIT project no L-8026 chronic dietary administration of terephthalic acid – revised pathology report. Experimental Pathology Laboratories Inc. CIIT Research Triangle Park, NC, USA [cyt. za MAK 2015].

Cohen S.M., Johansson S.L., Arnold L.L. i in. (2002). Urinary tract calculi and thresholds in carcinogenesis. Food Chem.Toxicol. 40(6), 793–799.

Cui L., Dai G., Xu L. i in. (2004). Effect of oral administration of terephthalic acid on testicular functions of rats. Toxicology 201(1–3), 59–66.

Cui L., Shi Y., Dai G. i in. (2006a). Modification of N-methyl-N-nitrosourea initiated bladder carcinogenesis in Wistar rats by terephthalic acid. Toxicol. Appl. Pharmacol. 210 (1–2), 24–31. DOI: 10.1016/j.taap.2005.06.008.

Cui L., Shi Y., Qian J. i in. (2006b). Deregulation of the p16-cyclin D1/cyclin-dependent kinase 4-retinoblastoma pathway involved in the rat bladder carcinogenesis induced by terephthalic acid-calculi. Urol. Res. 34(5), 321–328. DOI: 10.1007/s00240-006-0063-3.

Cui L., Wang Y., Shi Y. i in. (2007). Overexpression of annexin a1 induced by terephthalic acid calculi in rat bladder cancer. Proteomics 7(22), 4192–4202. DOI: 10.1002/pmic.200700582.

Dai G., Cui L., Song L. i in. (2005a). Bladder epithelial cell proliferation of rats induced by terephthalic acid-calculi. Food Chem.Toxicol. 43(2), 217–224.

Dai G., Cui L., Song L. i in. (2005b). Terephthalic acid occupational exposure and its effect on organ functions in fiber workers. Environ. Toxicol. Pharmacol. 20(1), 209–214.

Dai G.D., Cui L.B., Song L. i in. (2005c). Induction of bladder lesion by terephthalic acid and its mechanism. Biomed. Environ. Sci. 18(4), 211–219.

Dai G.D., Cui L.B., Song L. i in. (2006a). Effects of terephthalic acid on rat lipid metabolism. Biomed. Environ. Sci. 19(4), 273–276.

Dai G.D., Cui L.B., Song L. i in. (2006b). Metabolism of terephthalic acid and its effects on CYP4B1 induction. Biomed. Environ. Sci. 19, 8–14.

Dupont Chem Co (1955) Technical Report NTIS/02160092. Initial submission: 90-day feeding study with terephthalic acid and 'mylar' ethylene glycol terephthalic acid resin with cover letter dated 10/15/1992

Eastman Kodak Company (2002). Eastman Plasticizer 168. Measurement of the in vitro rate of percutaneous absorption through human skin. Final report dated December 4, 2002. TX-2002-079 [cyt. za SIDS 2001, Ball 2011].

ECHA Chem (2026) EUROPEAN CHEMICALS AGENCY. Terephthalic acid, substance ID: 100.002.573, https://chem.echa.europa.eu/100.002.573/overview?searchText=terephthalic%20acid [dostęp: 10.09.2026].

EPA (2020). Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for p-Phthalic Acid (Terephthalic Acid) (CASRN 100-21-0). Center for Public Health and Environmental Assessment. 45268. EPA/690/R-20/007F. Cincinnati, OH: Office of Research and Development U.S.

Florin I., Rutberg L., Curvall M. i in. (1980). Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. Toxicology 15, 219–232.

GESTIS International Limit Values (dguv.de), https://ilv.ifa.dguv.de/limitvalues/56874 [dostęp: 10.09.2025].

Grigas E.O., Ruiz R., Aviado D.M. (1971). Cardiopulmonary effects of antimalarial drugs: IV. Terephthalic acid and its dihydroxamic derivative (WR 74,106). Toxicol. Appl. Pharmacol. 18(2), 469–486. DOI: 10.1016/0041-008X(71)90139-6.

Gross J. (1977). Technical Report 88-920010939 Initial submission: The effects of prolonged feeding of terephthalic acid (TPA) in rats with cover letter dated 09/11/1992. TSCATS No. 441511.

Grubbs C.J. (1979). Union Carbide Corp Location Danbury, CT Report No 88-920008881. Danbury: IIT Research Institute TSCATS. No 450209, EPA ReportNumber EPA/OT.

Guide to Occupational Exposure Values. Compiled by ACGIH. Cincinnati Ohio 45241.

Heck H.D. (1979). Technical Report TSCATS/450368. Initial submission: mechanisms of terephthalate induce hydrolithiasis with cover letter dated 08/10/1992 [cyt. za EPA 2020].

Heck H.D. (1981). Chemical urolithiasis 2. Thermodynamic aspects of bladder stone induction by terephthalic acid and dimethyl terephthalate in weanling Fischer-344 rats. Fundam. Appl.Toxicol. 1(4), 299–308. DOI: 10.1093/toxsci/1.4.299-b.

Heck H.D., Tyl R.W. (1985). The Induction of Bladder Stones by Terephthalic Acid, Dimethylterephthalate, and Melamine (2,4,6-Triamino-s-triazine) and its Relevance to Risk Assessment. Regul. Toxicol. Pharmacol. 5, 294–313.

Hoshi A.R., Yanai K., Kuretani K. (1967). Effect of terephthalic acid upon sulfadimethoxine contents in blood plasma. Chem. Pharm. Bull. 15, 1138.

Hoshi A., Kuretani K. (1967). Metabolism of terephthalic acid. 3. Absorption of terephthalic acid from gastrointestinal tract and detection of its metabolites. Chem. Pharm. Bull. 15(12), 1979–1984.

Hoshi A., Kuretani K. (1968). Distribution of terephthalic acid in tissues. Chem. Pharm. Bull. 16(1), 131–135.

Hoshi A., Yanai R., Kuretani K. (1968). Toxicity of terephthalic acid. Chem. Pharm. Bull. 16, 1655–1660.

ICI Internal Report CTL/R/909 (1987) [cyt. za SIDS 2001].

ICSC (International Safety Card) (2017). 0330 https://chemicalsafety.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=pl&p_card_id=0330&p_version=2 [dostęp: 10.09.2026].

Khamidulina X.X., Radilow A.S., Dułow S.A. i in. (2020). Peresmotr PDK v vozdukhe rabochey zony tereftalevoy kisloty. DOI: 10.36946/0869-7922-2020-6-21-37.

Kwack S.J., Lee B.M. (2015). Comparative cytotoxicity and sperm motility using a computer-aided sperm analysis system (CASA) for isomers of phthalic acid, a common final metabolite of phthalates. J. Toxicol. Environ. Health, Part A: Current Issues 78(16), 1038–1050. DOI:10.1080/15287394.2015.1067503.

Kyoya T., Terada M. (2018). Scanning electron microscopic analysis of the bladder epithelium in terephthalic acid administered rats: a case in acute toxicity study. Fundam. Toxicol. Sci. 5(1), 57–62.

Ledoux T.A., Reel J.R. (1982). Technical Report TSCATS/419265. EPA No 40-90132004. A ninety-day study of terephthalic acid induced urolithiasis and reproductive performance in Wistar and CD-rats with cover letter dated 02/15/1982.

Lee K.H., Lee B.M. (2007). Study of mutagenicities of phthalic acid and terephthalic acid using in vitro and in vivo genotoxicity tests. J. Toxicol. Environ. Health 70, 1329–1335.

Lerda D.E. (1996). Genotoxicity tests on the compounds of polyethylene glycol terephthalate (PET), dimethylterephthalate (DMT) and terephthalic acid (TPA). Int. J. Environ. Health. Res. 6, 125–130.

Lewis T.R, Lynch D.W, Schules R.L. (1982). Absence of urinary bladder and kidney toxicity in rats and guinea pigs exposed to inhaled terephthalic acid and dimethyl terephthalate. Toxicologist 2, 25 [cyt. za: SIDS 2001].

Li Z., Zhang C., Wang K. i in. (1999). Changes in the pulmonary function of factory workers exposure to terephthalic acid. Wei Sheng Yan Jiu 30, 28(1), 1–3.

List of MAK and BAT Values (2022). Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Report 58.

Luttrell W.E. (2016). Terephthalic acid. JCHAS 917, 1–4. DOI: 10.1016/j.jchas.2016.09.005.

MAK (2006). o-Phthalsäure, m-Phthalsäure, p-Phthalsäure. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe: MAK- und BAT-Werte-Liste 2006. 41. Weinheim: Lieferung. Wiley-VCH.

MAK (2009). Phthalic acid and its isomers (isophthalic acid and terephthalic acid). The MAK-Collection Part I: MAK Value Documentations, vol. 25. Weinheim: DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

MAK (2015). o-Phthalic acid [88-99-3; phthalic acid], m-phthalic acid [121-91-5; isophthalic acid], p-phthalic acid [100-21-0; terephthalic acid]. Supplement 2012. The MAK-Collection Part I, MAK Value Documentations. Weinheim: DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

Moffitt A.E. Jr., Clary J.J., Lewis T.R (1975). Wchłanianie, dystrybucja i wydalanie kwasu tereftalowego i tereftalanu dimetylu. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 36, 633–641.

Monteiro G.N., Monteiro D.S., Oliveira R.J. i in. (2023). Testicular toxicity in mice exposed to terephthalic acid in utero and during lactation. Environ. Sci. Pollut. Res. 30, 66050–66061. DOI: 10.1007/s11356-023-26849-x.

Muse W.T., Anthony J.S., Bergmann J.D. i in. (1997). Chemical and toxicological evaluation of pyrotechnically disseminated terephthalic acid smoke. Drug Chem. Toxic. 20(4), 293–302. DOI: 10.3109/01480549709003887.

Nagasawa H., Kuretani K. (1965). Influence of terephthalic acid feeding on growth and reproduction in mice. Jpn. J. Zootech. Sci. 36, 399.

PKN Orlen (2023). Karta charakterystyki. Kwas tereftalowy. Wersja 3, 17.08.2023, https://www.orlen.pl/content/dam/internet/orlen/pl/pl/dla-biznesu/produkty/petrochemia/kwas-pta-2023.pdf [dostęp: 10.09.2026].

Plastics Europe (2008). 28-Day inhalation toxicity study of terephthalic acid in Sprague-Dawley (SD) rats. Fraunhofer ITEM, Study No. 02G06019. Brussels, Belgium, [cyt. za MAK 2015].

Preache M.M. (1983). Technical Report EPA/OTS Doc #FYI-OTS-0584-0190. Chronic dietary administration of terephthalic acid with cover letter dated 04/24/1984. Triangle Park, NC: Chemical Industry Institute of Toxicology Research, https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS00001901.xhtml. [dostęp: 10.09.2026].

PubChem (2024). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information. PubChem Annotation Record for, TEREPHTHALIC ACID. Hazardous Substances Data Bank (HSDB), https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov [dostęp: 11.06.2024].

Qi S., Wang X., Xu X. i in. (2002). Study on the bladder calculi and bladder cancer induced by terephthalic acid in rats (Abstract). Wei Sheng Yan Jiu 31, 2–10 [cyt. za MAK 2015].

Quebbemann A.J., Chin T.Y., Roy R. i in. (1982). Renal excretion of 14C-terephthalic acid in the chicken. W: Nephrotoxicity: Assessment and Pathogenesis: Proceedings of the International Symposium on Nephrotoxicity, University of Surrey, UK, 7–11 September 1981. Chichester: John Wiley & Sons, 113–136.

Shi A., Wang D., Wang X. i in. (2000). Changes of pulmonary surfactant in the rat lung exposed to terephthalic acid (Abstract). Wei sheng yan jiu 29, 71–72.

Shi Y., Cui L., Dai G. i in. (2006). Elevated prostaglandin E2 level via cPLA2--COX-2--mPGES-1 pathway involved in bladder carcinogenesis induced by terephthalic acid-calculi in Wistar rats. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 74(5), 309–315. DOI: 10.1016/j.plefa.2006.02.005.

SIDS Initial Assessment Report (SIAR) (2001). Terephthalic acid [CAS 100-21-0]. Paris: OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development).

Standard Oil Company (1973). 4-Week inhalation toxicity assessment of terephthalic acid (TA) in albino rats. Food and Drug Research Laboratories, 15 May 1973. Chicago, IL, USA, [cyt. za MAK 2015].

Thomson S.A., Burnett D.C., Crouse C.L. i in. (1988). Acute inhalation toxicity of pyrotechnically disseminated terephthalic acid. Technical Report No ADA199234. Chemical Research, Development and Engineering Center, Aberdeen Proving Ground, MD [cyt. za EPA 2020].

Tremaine L.M., Quebbemann A.J. (1985). The renal handling of terephthalic acid. The renal handling of terephthalic acid. Toxicol. Appl. Pharmacol. 77, 165–174.

Wójcicki D. (2019). Rynek PTA w Europie walczył z kurczącą się podażą. Chemia i Biznes 3, https://www.chemiaibiznes.com.pl/artykuly/rynek-pta-w-europie-walczyl-z-kurczaca-sie-podaza [dostęp: 10.09.2026].

Wolkowski-Tyl R, Chin T.Y. (1983). Effects of selected therapeutic agents on urolithiasis induced by terephthalic acid in the male weanling Fischer 344 rat. Fundam. Appl. Toxicol. 3, 552–558.

Wolkowski-Tyl R., Chin T.Y., d'A Heck H. (1982). Chemical urolithiasis. III. Pharmacokinetics and transplacental transport of terephthalic acid in Fischer-344 rats. Drug Metab. Dispos. 10(5), 486–490.

Yao H., Wang X., Wang D. i in. (2002). Investigation on injury of liver and kidney among the workers exposed to terephthalic acid, ethylene glycol and(or) dowtherm A. Chin. J. Ind. Hyg. Occup. Dis. 20(1), 5–9.

Zabrejko S., Goncharova R.I. (1989). Clastogenic activity of some phthalates (Ph) in vivo somatic mouse cells. Mutat. Res. 216, 283–284.

Zeiger E., Haworth S., Mortelmans K. i in. (1985). Mutagenicity testing of di(2-ethylhexyl)phthalate and related chemicals in Salmonella. Environ. Mutagen. 7, 213–232.

Zeiger E., Haworth S., Speck W. i in. (1982). Phthalate ester testing in the National Toxicology Program's environmental mutagenesis test development program. Environ. Health. Perspect 45, 99–101. DOI: 10.1289/ehp.82459.

Zhanga X.X., Sunb S. Lei, Zhanga Y. i in. (2010). Toxicity of purified terephthalic acid manufacturing wastewater on reproductive system of male mice (Mus musculus). J. Hazard. Mater. 176, 300–305.

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA KWAS TEREFTALOWY – FRAKCJA WDYCHALNA

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

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, skórę, spojówki oczu
Badania pomocnicze: spirometria

Zakres badania okresowego:

Ogólne badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, skórę, spojówki oczu
Badania pomocnicze: spirometria
Częstotliwość badań okresowych: co 2–4 lata.

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

Narządy (układy) krytyczne

Nie zidentyfikowano narządów (układów) krytycznych.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia:

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