

1,2-Dichloroetan

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

1,2-Dichloroethane

Documentation of proposed values of an occupational exposure limit (OEL)

dr RENATA SOĆKO
e-mail: socko@imp.lodz.pl
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

NDS:	10 mg/m ³
NDSCh:	20 mg/m ³
NDSP:	-
DSB:	-
Carc. 1B	- substancja rakotwórcza kategorii 1.B (substancja, która ma potencjalne działanie rakotwórcze dla ludzi)
Skóra	- wchłanianie substancji przez skórę może być podobnie istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową
I	- substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 24.06.2014 r.

Data przyjęcia dokumentacji przez Międzyresortową Komisję ds. NDS i NDN: 22.10.2014 r.

Słowa kluczowe: 1,2-dichloroetan, NDS, narażenie zawodowe.

Keywords: 1,2-dichloroethane, MAK, occupational exposure.

¹ Wartości NDS i NDSCh 1,2-dichloroetanu zostały przyjęte na 76. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji ds. Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy.

² Publikacja została przygotowana na podstawie wyników badań uzyskanych w ramach II etapu programu wieloletniego: „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy” dofinansowanego w latach 2011-2013 w zakresie służb państwowych przez Ministerstwo Pracy i Polityki Społecznej. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

Streszczenie

1,2-Dichloroetan (1,2-DCE) jest bezbarwną cieczą stosowaną m.in. do syntezy: chlorku winylidenu, 1,1,1-trichloroetanu, trichloroetyleny, rozpuszczalników chlorowanych, a także ekstrakcji tłuszczów i olejów oraz jako zmywacz, rozpuszczalnik m.in.: żywic, asfaltu i kauczuku. Ponadto 1,2-dichloroetan jest składnikiem farb i pestycydów stosowanych do zwalczania szkodników zbóż oraz gleby. W Unii Europejskiej stosowanie 1,2-dichloroetanu jako pestycydu jest zabronione. W Polsce 1,2-dichloroetan jest produkowany przez firmę ANWIL S.A. z Włocławka. Dostarczone przez ten zakład dane dotyczące stężeń 1,2-dichloroetanu w powietrzu środowiska pracy w poszczególnych jednostkach produkcyjnych w latach 2010-2013 wskazują na brak przekroczeń obowiązującej wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (ND) 1,2-dichloroetanu wynoszącej 50 mg/m³. Według danych GIS w 2012 r. liczba pracowników zatrudnionych w warunkach > 0,1 NDS (0,5 NDS) wynosiła 75 osób. Nie stwierdzono osób narażonych na stężenia 1,2-dichloroetanu > 0,5 NDS. Powyżej wartości NDS 1,2-dichloroetanu pracowało 11 osób. W 2013 r. liczba pracowników zatrudnionych w warunkach narażenia na 1,2-dichloroetan o stężeniu > 0,1 ÷ 0,5 NDS wynosiła 75 osób. W narażeniu na związek o stężeniu > 0,5 NDS pracowało 11 osób. W 2013 r. nie stwierdzono przekroczeń obowiązującej wartości NDS (50 mg/m³) 1,2-dichloroetanu na stanowiskach pracy.

Według Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje, Preparaty, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym, prowadzonego w Instytucie Medycyny Pracy w Łodzi, w latach 2005-2012 narażenie zawodowe w Polsce na 1,2-dichloroetan miało miejsce w kilkudziesięciu zakładach pracy.

Na posiedzeniu Komitetu Doradczego ds. Bezpieczeństwa i Zdrowia w Miejscu Pracy (ACSH, Advisory Committee on Safety and Health at Work) w listopadzie 2013 r. dyskutowano propozycję wartości wiążącej (BOELV) dla 1,2-dichloroetanu na poziomie 8,14 mg/m³ (2 ppm).

1,2-Dichloroetan zaklasyfikowano urzędowo jako ciecz: wysoce łatwopalną, rakotwórczą kategorii 1.B, działającą szkodliwie po połknięciu, działającą drażniąco na: oczy, drogi oddechowe i skórę oraz działającą toksycznie na narządy docelowe w następstwie jednorazowego narażenia. 1,2-Dichloroetan w warunkach narażenia zawodowego wchłania się do organizmu głównie drogą inhalacyjną i przez skórę.

Wyniki obserwacji klinicznych osób narażonych na 1,2-dichloroetan wskazują na działanie drażniące związku na: błony śluzowe, układ nerwowy i układ sercowo-naczyniowy. Przyjęcie dużych dawek/stężeń 1,2-dichloroetanu powoduje rozwój nasilonych objawów toksyczności ostrej, kończącej się często śmiercią z powodu arytmii serca. Najczęściej zgłaszanymi objawami są: bóle i zawroty głowy, ogólne osłabienie, nudności, wymioty krwią i żółcią, rozszerzone źrenice, ostry ból w podbrzuszu i uczucie duszności w klatce piersiowej.

Informacje na temat działania rakotwórczego 1,2-dichloroetanu u ludzi są ograniczone i dotyczą narażenia mieszanego na kilka związków o możliwym działaniu rakotwórczym. Uniemożliwia to wykazanie zależności między wzrostem ryzyka wystąpienia niektórych nowotworów a narażeniem na 1,2-dichloroetan. Niemniej jednak takiego ryzyka nie można wykluczyć.

W badaniach w warunkach in vitro i in vivo stwierdzono aktywność mutagenną 1,2-dichloroetanu. Na podstawie wyników badań na gryzoniach wykazano dużą różnorodność nowotworów po narażeniu drogą pokarmową i inhalacyjną na 1,2-dichloroetan. U szczurów notowano wzrost przypadków mięsaka naczyniowego różnych narządów (śledziony, wątroby, trzustki i nadnerczy), wzrost przypadków raka płaskonabłonkowego przedłożądka, gruczolakoraka i włókniakomięsaka sutka. U myszy występował wzrost częstotliwości występowania: raka wątrobowo-komórkowego, gruczolaka i raka płuc, gruczolakoraka i włókniakomięsaka sutka oraz gruczolakoraka macicy, a także chłoniaków złośliwych.

Na podstawie wyników badań doświadczalnych na zwierzętach nie stwierdzono działania fetotoksycznego czy teratogennego 1,2-dichloroetanu u nowo narodzonego potomstwa. Związek ten nie wpływał również na rozrodczość badanych zwierząt.

Krytycznym skutkiem działania 1,2-dichloroetanu jest działanie układowe: zaburzenia funkcjonowania układu nerwowego, upośledzenie funkcji wątroby i nerek, dolegliwości ze strony układu pokarmowego.

W celu ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) 1,2-dichloroetanu zrezygnowano z wyników badań na zwierzętach narażanych na związek drogą inhalacyjną, gdyż były one przeprowadzone w latach 50. i nie spełniają przyjętych obecnie wymagań w procedurach badawczych.

Do wyznaczenia wartości NDS 1,2-dichloroetanu uwzględniono dane pochodzące z wyników badania przeprowadzonego na szczurach, którym podawano związek w oleju kukurydzianym przez 90 dni. Na podstawie ustalonej w tym doświadczeniu wartości NOAEL dla działania układowego, zaproponowano przyjęcie wartości NDS na poziomie 10 mg/m³. Zaproponowano również ustalenie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch) 1,2-dichloroetanu na poziomie 20 mg/m³. Zaproponowane wartości normatywów higienicznych powinny zabezpieczyć pra-

cowników przed działaniem drażniącym związku oraz przed potencjalnym jego działaniem układowym. Ze względu na stosunkowo dużą szybkość przenikania 1,2-dichloroetanu przez skórę, wynoszącą 2,8 mg/cm²/h, a także na udowodnione wchłanianie przez skórę u ludzi, proponuje się także wprowadzenie oznakowania „skóra”, a ze względu na działanie drażniące związku oznakowanie literą „I”. 1,2-Dichloroetan należy również oznakować zewzględu na zaklasyfikowanie go do grupy rakotwórczości „Carc. 1B” – substancja rakotwórcza kategorii 1.B.

Summary

1,2-Dichloroethane is a colorless liquid with an odor typical of chlorinated hydrocarbons. 1,2-Dichloroethane has been used as an intermediate in the manufacture of vinyl chloride; as a scavenger in leaded gasoline; and a solvent. It is also used in paint removers, wetting and penetrating agents, ore flotation, and soaps and scouring compounds. Animal studies have uniformly indicated liver and kidney injury from exposure to 1,2-dichloroethane. 1,2-Dichloroethane vapor is irritating to the eyes, nose, throat (mucous membranes) and skin. Human exposure to 1,2-dichloroethane results in CNS depression. This paper reports symptoms such as nausea, vomiting, and dizziness. 1,2-Dichloro-ethane has been classified by the International Agency for Research on Cancer as possibly carcinogenic to humans based on limited human epidemiological data and

sufficient animal toxicity (IARC category 2b). Under the classification and labelling legislation in Europe it is classified as a carcinogen Cat. 1B. Information about the hazard from 1,2-dichloroethane is limited. Animal toxicity studies have shown a range of tumors induced from ingested 1,2-dichloroethane. However, human epidemiological evidence for occupational exposure causing cancer is weak. There is no basis to identify a suitable risk estimate. To determine MAC value for 1,2-dichloroethane systemic effect was adopted as a critical effect. The Expert Group for Chemical Agents has recommended TWA of 10 mg/m³ and STEL of 20 mg/m³. It has been also proposed to label the substance with “I” (irritant), Skin (substance can penetrate skin) and a carcinogen Cat. 1B.

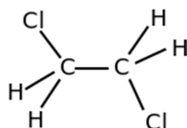
CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka 1,2-dichloroetanu (ACGIH 2001; IPCS 2013; HSDB 2014):

– wzór sumaryczny C₂H₄Cl₂

– wzór strukturalny



– nazwa chemiczna	1,2-dichloroethane
– nazwa IUPAC	1,2-dichloroetan
– numer CAS	107-06-2
– numer WE	203-458-1
– numer indeksowy	602-012-00-7

– synonimy i nazwy handlowe:	chlorek etylenu, dichlorek etylenu, 1,2-DCE, dichlorek glikolu, dichlorek 1,2-etylenu, α -, β -dichloroetan, EDC, ENT 1,656, symdichloroetan, Deutch Oil, Brocide.	(w temp. 37 °C)	19,5 ± 0,5 (Sato, Nakajima 1979)
		– niebezpieczne	produkty rozkładu chlorowodór
		– lepkość dynamiczna	0,84 mPa · s (w temp. 20 °C)
		– współczynnik podziału oktanol-woda (Log K_{ow})	1,48
		– próg wyczuwalności zapachu	48 ÷ 400 mg/m ³
		– rozpuszczalność w wodzie	słabo rozpuszcza się w wodzie: 0,87 g/100 ml (w temp. 20 °C)
		– rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach:	rozpuszcza się w alkoholu, chloroformie i eterze
		– współczynniki przeliczeniowe (w temp. 25 °C, 1013 hPa):	1 ppm ≈ 4,05 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ ≈ 0,247 ppm

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne 1,2-dichloroetanu (ACGIH 2001; IPCS 2013; HSDB 2014):

– postać:	bezbarwna, przezroczysta, palna ciecz o zapachu charakterystycznym dla chlorowanych węglowodorów
– masa cząsteczkowa	98,96 g/mol
– temperatura wrzenia	84 °C
– temperatura topnienia	-35 °C
– temperatura zapłonu	13 °C (metoda tygla zamkniętego) 18 °C (metoda tygla otwartego)
– temperatura samozapłonu	413 °C
– granice wybuchowości	6% obj. – dolna 11,4% – górna
– prężność par	87 hPa w temp. 20 °C
– gęstość właściwa	1,253 g/cm ³ (w temp. 20 °C)
– współczynnik podziału krew/powietrze	

Zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (tzw. rozporządzenie CLP) 1,2-dichloroetan ma zharmonizowaną na poziomie unijnym klasyfikację i oznakowanie zgodnie z tabelą 3.1. załącznika VI do ww. rozporządzenia (tab. 1. i rys. 1.).

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja i oznakowanie 1,2-dichloroetanu (1,2-DCE)

Międzynarodowa terminologia chemiczna	Klasyfikacja		Oznakowanie	
	klasa zagrożenia kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody hasel ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia
1,2-dichloroetan	Flam. Liq. 2 Carc. 1B Acute Tox. 4 Eye Irrit. 2 STOT SE 3 Skin Irrit. 2	H225 H350 H302 H319 H335 H315	GHS02 GHS08 GHS07 Dgr	H225 H350 H302 H319 H335 H315

Objaśnienia:

- Flam. Liq. 2 – wysoce łatwopalna ciecz i pary kat. 2.
H225 – wysoce łatwopalna ciecz i pary.
Carc. 1B – rakotwórcza kategorii 1.B.
H350 – może powodować raka.
Acute Tox. 4 – toksyczność ostra kategorii 4.
H302 – działa szkodliwie po połknięciu.
Eye Irrit. 2 – działanie drażniące na oczy kategorii 2.
H319 – działa drażniąco na oczy.
STOT SE 3 – działanie toksyczne na narządy docelowe w następstwie jednorazowego narażenia.
H335 – może powodować podrażnienie dróg oddechowych.
Skin Irrit. 2 – działanie drażniące na skórę kategorii 2.
H315 – działa drażniąco na skórę.



⊥ GHS02



GHS08



GHS07

Rys. 1. Kody hasła ostrzegawczego „Niebezpieczeństwo”. Piktogramy określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

Poniżej podano klasyfikację 1,2-dichloroetanu zamieszczoną w tabeli 3.2. załącznika VI do ww. rozporządzenia CLP:

- F – substancja wysoce łatwopalna z przypisanym zwrotem zagrożenia: substancja wysoce łatwopalna (F; R11)
- Carc. Cat. 2 – substancje, które rozpatruje się jako rakotwórcze dla człowieka; może powodować raka (Carc. Cat. 2; R45)
- Xn – substancja szkodliwa z przypisanym zwrotem zagrożenia; działa szkodliwie po połknięciu (Xn; R22)
- Xi – substancja drażniąca z przypisanym zwrotem zagrożenia; działa drażniąco na oczy, drogi oddechowe i skórę (Xi; R36/37/38).

Zastosowanie, produkcja, narażenie zawodowe

1,2-Dichloroetan (1,2-DCE) jest otrzymywany z etylenu i chloru (który po raz pierwszy był otrzymany w Holandii w 1795 r., i dlatego był nazwany olejem chemików holenderskich). 1,2-Dichloroetan stanowi produkt pośredni w produkcji chlorku winylu używanego w zakładach tworzyw sztucznych (około 95% całkowitej produkcji 1,2-DCE). Niewielkie ilości 1,2-dichloroetanu wykorzystuje się do: syntezy chlorku winylidenu, 1,1,1-trichloroetanu, trichloroetylenu, tetrachloroetylenu, azirydyn i etylenodiamin oraz w syntezach rozpuszczalników chlorowanych (*Anonymous* 1998; EPA 1985a). Ponadto związek jest stosowany: do ekstrakcji tłuszczów i olejów, jako zmywacz, rozpuszczalnik m.in.: żywic, asfaltu, kauczuku (*Archer* 1979; *Budavari* i in. 1996; *Dow Chemical...* 1989; EPA 1985a). Związek jest składnikiem farb oraz pestycydów stosowanych do zwalczania szkodników zbóż oraz gleby (*Archer* 1979; *CMA* 1989; *Dow Chemical...* 1989; EPA 1985). W Unii Europejskiej stosowanie 1,2-dichloroetanu jako pestycydu jest zabronione.

1,2-Dichloroetan jest także dodawany do benzyny ołowiowej w celu przekształcenia podczas spalania tetraetylołowiu w lotny bromek lub chlorek ołowiu(II).

W Europie aktualnie 33 producentów produkuje ponad 10 milionów ton tego związku w skali roku. Około 3 tysięcy ludzi jest potencjalnie narażonych na 1,2-dichloroetan w Europie, większość w zakładach tworzyw sztucznych, a około 500 osób w zakładach farmaceutycznych, gdzie związek jest stosowany jako rozpuszczalnik.

W 2006 r. w zakładach tworzyw sztucznych w Europie przeprowadzono pomiary stężeń 1,2-dichloroetanu w różnych miejscach i na różnych stanowiskach pracy. Oznaczone stężenia wynosiły $0,8 \div 40 \text{ mg/m}^3$ ($0,2 \div 10 \text{ ppm}$), a średnia

wartość wynosiła $1,9 \text{ mg/m}^3$ (0,48 ppm). Bazując na uzyskanych wynikach, uważa się, że aktualne poziomy narażenia zawodowego na 1,2-dichloroetan są niskie, stanowią 11% wielkości narażenia zawodowego na średnie poziomy powyżej 4 mg/m^3 (1 ppm) i tylko 0,36% powyżej 20 mg/m^3 (5 ppm). Wielkość narażenia w badanych zakładach zmniejszyła się w ostatnich latach do 9% w skali roku (IOM 2011).

W Polsce 1,2-dichloroetan jest produkowany przez firmę ANWIL S.A. z Włocławka. Dostarczone przez zakład dane dotyczące stężeń 1,2-dichloroetanu w powietrzu środowiska pracy dla poszczególnych jednostek produkcyjnych w latach 2010-2013 wskazują na brak przekroczeń na stanowiskach pracy obowiązującej wartości NDS 1,2-dichloroetanu (50 mg/m^3). Wśród kilkuset wyników pomiarów tylko w trzech pomiarach została przekroczona wartość NDS.

W 2012 r. liczba pracowników zatrudnionych w warunkach $> 0,1 \div 0,5$ NDS 1,2-dichloroetanu wynosiła 75 osób. Nie stwierdzono osób narażonych na 1,2-dichloroetan o stężeniach $> 0,5$ NDS. Powyżej wartości NDS pracowało 11 osób. W 2013 r. liczba pracowników zatrudnionych w warunkach $> 0,1 \div 0,5$ NDS 1,2-dichloroetanu wynosiła 75 osób. W narażeniu na 1,2-dichloroetan o stężeniu $> 0,5$ NDS pracowało 11 osób. W 2013 r. nie stwierdzono przekroczeń obowiązującej wartości NDS (50 mg/m^3) 1,2-dichloroetanu na stanowiskach pracy według działów PKD (GIS 2012-2013).

Według Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje, Preparaty, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym, prowadzonego w Instytucie Medycyny Pracy w Łodzi, w latach 2005-2012 narażenie zawodowe w Polsce na 1,2-dichloroetan miało miejsce w kilkudziesięciu zakładach pracy (tab. 2.).

Tabela 2.

Narażenie zawodowe na 1,2-dichloroetan (1,2-DCE) w Polsce w latach 2005-2012 (Centralny Rejestr... 2012)

Numer indeksowy	Nazwa substancji	Rok	Liczba zakładów pracy	Liczba narażonych mężczyzn	Liczba narażonych kobiet	Razem
602-012-00-7	1,2-dichloroetan	2012	71	417	630	1047
		2011	64	473	538	1011
		2010	60	490	519	1009
		2009	64	402	538	942
		2008	48	347	425	772
		2007	44	219	239	458
		2006	42	402	326	728
		2005	40	348	194	542

Obserwacje kliniczne.

Toksyczność ostra

Wyniki obserwacji klinicznych osób narażonych na 1,2-dichloroetan (1,2-DCE) wskazują na działanie drażniące na: błony śluzowe, układ nerwowy, układ sercowo-naczyniowy oraz układ żołądkowo-jelitowy. U ludzi przyjęcie dużych dawek/stężeń 1,2-dichloroetanu w wyniku przypadkowego spożycia lub w celach samobójczych czy narażenia drogą inhalacyjną na związek o dużych stężeniach powodowało rozwój nasilonych objawów toksyczności ostrej, czasami kończącej się zgonem z powodu arytmii serca. Objawy kliniczne narażenia na 1,2-dichloroetan pojawiają się podczas pierwszych dwóch godzin od zatrucia. W pierwszej fazie zatrucia dominuje działanie narkotyczne związku, a zgon może nastąpić w wyniku porażenia ośrodka oddechowego lub arytmii serca. W drugiej fazie przeważają objawy żołądkowo-jelitowe oraz cechy ciężkiego uszkodzenia wątroby i nerek. Często współistnieje skaza krwotoczna. Najczęściej zgłaszanymi objawami były: bóle i zawroty głowy, ogólne osłabienie, nudności, wymioty krwią i żółcią, rozszerzone źrenice, ostry ból w podbrzuszu i uczucie duszności w klatce piersiowej. W niektórych przypadkach notowano sinicę. Badaniem sekcyjnym

stwierdzano: obrzęk płuc, wewnętrzne krwotoki oraz przekrwienie narządów wewnętrznych (Garrison, Leadingham 1954; Hueper, Smith 1935; Lochhead, Close 1951; Martin i in. 1969; Nouchi i in. 1984; Oakridge National... 1979; Prezdziaik, Bakula 1975; Sayers i in. 1930; Schönborn i in. 1970; Yodaiken, Babcock 1973).

U ludzi głównymi skutkami narażenia ostrego inhalacyjnego na 1,2-dichloroetan o dużych stężeniach są takie objawy neurotoksyczne, jak: bóle głowy, drażliwość, senność, drżenia mięśni, częściowy paraliż i śpiączka. Sekcje zwłok osób zmarłych w wyniku zatrucia wykazały zmiany morfologiczne w mózgu (przekrwienie, obrzęk, wewnętrzne krwotoki, degeneracja mieliny, rozproszone zmiany w mózdzku, obkurczenie komórek Purkiniego warstwy zwojowej mózdzku) oraz zmiany mięszkowe w mózgu i rdzeniu kręgowym (Nouchi i in. 1984). Podobne objawy neurotoksyczne opisano po narażeniu na 1,2-dichloroetan drogą pokarmową (Hubbs, Prusmack 1955; Lochhead, Close 1951; Yodaiken, Babcock 1973). Doustna dawka śmiertelna 1,2-dichloroetanu prawdopodobnie wynosi $15 \div 60$ ml. Wyniki obserwacji klinicznych zatruc 1,2-dichloroetanu zamieszczono w tabeli 3.

Wpływ 1,2-dichloroetanu (1,2-DCE) na narządy i układy

Nerki

1,2-Dichloroetan (1,2-DCE) działał nefrotoksycznie na ludzi zarówno po narażeniu drogą pokarmową, jak i inhalacyjną.

Uszkodzenie nerek stwierdzano u ludzi w wyniku ostrego zatrucia 1,2-dichloroetanem drogą pokarmową. Krwawienie i przekrwienie nerek wystąpiło u 18-letniego mężczyzny po przypadkowym spożyciu dawki 714 mg/kg mc. 1,2-dichloroetanu (*Schönborn i in. 1970*). U mężczyzny, który zmarł w wyniku przypadkowego spożycia niewielkiej ilości 1,2-dichloroetanu, w badaniu mikroskopowym nerek stwierdzono: obrzęk, wakuolizację i zwyrodnienie komórek nabłonka kanalików nerkowych, martwicę torebki ciała nerkowego otaczającego kłębuszek nerkowy oraz prawie całkowity zanik nabłonka pęcherza moczowego (*Hubbs, Prusmack 1955*).

Ostra niewydolność nerek wynikająca z ostrej martwicy cewek nerkowych występowała u osób, które zmarły po spożyciu 15 ÷ 30 ml 1,2-dichloroetanu (*Hueper, Smith 1935; Lochhead, Close 1951; Yodaiken, Babcock 1973*).

Ostrą niewydolność nerek obserwowano u mężczyzny w następstwie narażenia inhalacyjnego na 1,2-dichloroetan o dużym stężeniu przez 30 min (*Nouchi i in. 1984*). W badaniu mikroskopowym nerek stwierdzono ostrą martwicę kanalików nerkowych.

Wątroba

Dysfunkcje wątroby obserwowano u mężczyzny w następstwie narażenia inhalacyjnego na 1,2-dichloroetan (1,2-DCE) o dużym stężeniu przez 30 min (*Nouchi i in. 1984*). Zanotowano wzrost markerów osocza wskazujących na dys-

funkcję wątroby, powiększenie wątroby oraz rozległą martwicę w części środkowej zrazików.

Hepatotoksyczne działanie 1,2-dichloroetan zanotowano u ludzi w wyniku ostrego zatrucia po spożyciu związku (*Prezdzia, Bakula 1975*). Spożycie dawki 570 mg/kg mc./dzień 1,2-dichloroetanu spowodowało ostre uszkodzenie komórek wątrobowych i martwicę wątroby (*Martin i in. 1969; Schönborn i in. 1970*).

Nie stwierdzono większych zmian w wątrobie człowieka, który zmarł po spożyciu niewielkich ilości 1,2-dichloroetanu. W badaniu mikroskopowym wątroby stwierdzono stłuszczenie komórek oraz niewielką limfocytową infiltrację komórek zapalnych (*Hubbs, Prusmack 1955*).

Masa ciała

Nie ma danych na temat wpływu 1,2-dichloroetanu (1,2-DCE) na masę ciała ludzi narażonych na związek drogą inhalacyjną.

Układ żołądkowo-jelitowy

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe poprzedzały zgon ludzi w wyniku spożycia dawek 570 lub 714 mg/kg mc./dzień 1,2-dichloroetanu (1,2-DCE). Wśród obserwowanych objawów dominowały: nudności, wymioty, biegunka (*Hueper, Smith 1935; Lochhead, Close 1951; Martin i in. 1969; Schönborn i in. 1970; Yodaiken, Babcock 1973*). Na podstawie badania sekcyjnego stwierdzono krwawienie z przewodu pokarmowego i krwawienie żołądkowo-jelitowe (*Garrison, Leadingham 1954; Hubbs, Prusmack 1955; Hueper, Smith 1935; Lochhead, Close 1951; Martin i in. 1969; Schönborn i in. 1970*). Niewydolność krążenia i wewnętrzne krwotoki były głównymi przyczynami zgonu.

Układ sercowo-naczyniowy

Badania kliniczne pacjentów, którzy zmarli po spożyciu 1,2-dichloroetanu (1,2-DCE) wskazują na niewydolność krążenia i wewnętrzne krwotoki jako przyczyny zgonu (*Garrison, Leadingham* 1954; *Hueper, Smith* 1935; *Martin* i in. 1969; *Schönborn* i in. 1970).

U mężczyzny po spożyciu niewielkich ilości 1,2-dichloroetanu stwierdzono, na podstawie badania sekcyjnego, wylewy krwawe z serca (*Hubbs, Prusmack* 1955).

Skutki hematologiczne

U 18- i 57-letniego mężczyzny po spożyciu około 40 ml (dawka oszacowana 570 mg/kg mc.) 1,2-dichloroetanu w badaniach hematologicznych wykazano wydłużenie czasu protrombinowego i zmniejszenie poziomu czynników krzepnięcia krwi (*Martin* i in. 1969; *Schönborn* i in. 1970). Podobne zmiany obserwowano u 14-letniego chłopca, który spożył około 15 ml (dawka oszacowana 360 mg/kg mc.) 1,2-dichloroetanu (*Yodaiken, Babcock* 1973). Powyższe zmiany wynikały z zaburzeń funkcji wątroby.

Układ oddechowy

U osób, które po spożyciu zmarły w wyniku ostrego zatrucia 1,2-dichloroetanem (1,2-DCE), stwierdzano przekrwienie i obrzęk płuc (po dawce 570 mg/kg mc./dzień), duszność oraz zapalenie oskrzeli (*Hubbs, Prusmack* 1955; *Hueper, Smith* 1935; *Lochhead, Close* 1951; *Martin* i in. 1969; *Yodaiken, Babcock* 1973). Według raportu *Yodaiken'a* i *Babcocka* (1973) powodem obrzęku płuc mogło być chemiczne zapalenie płuc spowodowane aspiracją treści żołądkowej.

Toksyczność przewlekła

U ludzi przewlekłe narażenie na 1,2-dichloroetan (1,2-DCE) powodowało: zaburzenia funkcjonowania układu nerwowego, upośledzenie funkcji wątroby i nerek, podrażnienie błon śluzowych, dolegliwości ze strony układu pokarmowego (ból żołądka, nudności, anoreksję) oraz wiele innych problemów zdrowotnych (*NIOSH* 1976; *Zhao* i in. 1989; *Bove* i in. 1995).

Wpływ 1,2-dichloroetanu badano u 118 pracowników zatrudnionych przy pracach związanych z likwidowaniem stonki ziemniaczanej. Praca polegała na przelewaniu związku z cystern do beczek metalowych, a następnie z beczek do wiader. W wiadrach (bez przykrycia) 1,2-dichloroetan był donoszony do ogniska stonkowego. Taki system pracy powodował niekiedy oblanie tym środkiem ubrania i butów pracownika, a więc występowało również narażenie przez skórę. Sposób przelewania 1,2-dichloroetanu z beczki do wiader był powodem narażenia pracowników drogą inhalacyjną (twarz robotnika trzymającego wiadro znajdowała się przy wylocie beczki). Prace te trwały około 12 h/dzień (przeciętnie nie dłużej niż 6 tygodni). Stężenie 1,2-dichloroetanu w powietrzu wynosiło około 16 mg/m³. Najczęściej występujące objawy podmiotowe u narażonych obejmowały: osłabienie (45%), smak metaliczny w ustach (34%), ból głowy (33%), mdłości (26%), ból wątroby (25%), zawroty głowy (25%), pieczenie spojówek (20%), duszność (wysiłkowa) (18%), pieczenie skóry twarzy (17%), uczucie pieczenia błon śluzowych nosa (15%), kołatanie serca (13%), ból nadbrzusza i brzucha (9 ÷ 12%), uczucie pieczenia błony śluzowej ust (11%), pieczenie skóry tułowia i

rąk (5 ÷ 10%), bezsenność i osłabienie pamięci (4%) oraz suchość w ustach i wzmożone pragnienie (1 ÷ 2%).

Objawy przedmiotowe obejmowały: zaczerwienienie błon śluzowych spojówek (72%), zaczerwienienie błon śluzowych gardła i podniebienia miękkiego (42%), nieżyt oskrzeli (36%), kaszel (26%), przyspieszone tętno (18%), chrypka (16%), powiększenie wątroby (10%), zaczerwienienie błony śluzowej nosa (9%), nadżerki błony śluzowej jamy ustnej (5%), łuszczenie się naskórka (5%), zaczerwienienie skóry twarzy, a także zmiany grudkowe oraz zmiany (krosty) na skórze tułowia i kończyn (4%).

U pracowników zatrudnionych przy stosowaniu 1,2-dichloroetanu wykonano skórne testy płatkowe. W serii pierwszej, 18 pracownikom aplikowano na skórę przedramienia roztwór 0,1-procentowy 1,2-dichloroetanu w alkoholu pod opatrunkiem zamkniętym. Po 40 h próby były ujemne we wszystkich przypadkach. W drugiej serii badań 14 pracownikom nałożono 50-procentowy roztwór 1,2-dichloroetanu w

oleju sojowym. Po 48 h od aplikacji u badanych nie stwierdzono zmian uczuleniowych na skórze (Brzozowski i in. 1954).

U robotników pracujących w narażeniu na 1,2-dichloroetan, który był stosowany jako rozpuszczalnik do kleju, badano zaburzenia funkcjonowania układu nerwowego polegające na upośledzeniu wykonywania testów określających sprawność wzrokowo-ruchową (Kozik 1956). Stężenia 1,2-dichloroetanu w powietrzu środowiska pracy wynosiły najczęściej poniżej 50 mg/m³, a rzadziej 80 ÷ 150 mg/m³. Po zakończeniu zmiany roboczej, 30% kobiet narażonych na 1,2-dichloroetan wykonało test błędnie, podczas gdy w grupie kontrolnej tylko 10% kobiet. W porównaniu z grupą kontrolną u kobiet narażonych na 1,2-dichloroetan wystąpiło 2-krotne zmniejszenie siły i wytrzymałości mięśni, a ponadto zanotowano u nich schorzenia układu pokarmowego oraz nerwice (Kozik 1956).

W tabeli 3. przedstawiono wyniki badań klinicznych dotyczących narażenia ludzi na 1,2-dichloroetan.

Tabela 3.

Wyniki badań klinicznych dotyczących narażenia ludzi na 1,2-dichloroetan (1,2-DCE)

Płeć/liczba osób	Droga/sposób narażenia	Dawka/Stężenie	Objawy	Piśmiennictwo
Mężczyzna 30-letni	droga pokarmowa	40 ml (1,2-DCE pleksiglas cement)	wkrótce po spożyciu obserwowano: niewielkiego stopnia podrażnienie, zaczerwienienie spojówek, utrudnione oddychanie, obniżenie temperatury ciała; po przeprowadzeniu płukania żołądka pacjent wymiotował, a następnie stracił przytomność, po 3 h odzyskał przytomność, stał się nadpobudliwy i powtórnie wymiotował; 4 h później wymiotował wiele razy, do tego stopnia, że miał poważne krwawienia z jelita oraz stolec żółty o ostrym zapachu, obniżony puls i ciśnienie krwi; pomimo transfuzji krwi, mężczyzna zmarł po 22 h od zatrucia	<i>Garrison, Leadingham 1954</i>

cd. tab. 3.

Płeć/liczba osób	Droga/sposób narażenia	Dawka/Stężenie	Objawy	Piśmiennictwo
Mężczyzna 63-letni	przypadkowe spożycie	około 60 ml	wkrótce po spożyciu: odrętwienie, wymioty, biegunka, sinica, obniżenie temperatury ciała, a 22 h później zgon z powodu zaburzeń krążenia	<i>Hueper, Smith</i> 1935
Mężczyzna 57-letni	spożycie w celach samobójczych	40 ml	stan zapalny żołądka i jelit, martwica wątroby, wewnętrzne krwotoki spowodowane niedoborem czynników krzepliwości krwi, zaburzenia krążenia i w konsekwencji zgon	<i>Martin</i> i in. 1969
Chłopiec 14-letni	przypadkowe spożycie	15 ml	2 h po spożyciu: ostry ból głowy, chwiejny chód oraz objawy narkotyczne; po 3 dniach od zatrucia podwyższenie aktywności AST i dehydrogenazy mleczanowej i podwyższony poziom bilirubiny w surowicy; krwawienia z przewodu pokarmowego i z nosa w wyniku obniżonej krzepliwości krwi, wynikającej z uszkodzenia wątroby; po 6 dniach nastąpił zgon, głównie z powodu hipoglikemii i hiperkalcemii; badaniem sekcyjnym stwierdzono: rozległą martwicę wątroby, kanalików nerkowych oraz zmiany martwicze w nadnerczach	<i>Yodaiken, Babcock</i> 1973
Mężczyzna 25-letni	spożycie w celach samobójczych	50 ml	po spożyciu: ostry ból w podbrzuszu, biegunka, żółtaczka i skąpomocz, a po 5 dniach od zatrucia wystąpiła śpiączka wątrobowa; biopsja wątroby wykonana w 14. dobie od zatrucia wykazała częściową marskość tego narządu; aktywność AST i ALT w surowicy wynosiła odpowiednio 2800 i 4000 IU, a stężenie bilirubiny 14,5 mg/100 m; początkowe uszkodzenie nerek nie pozostawiło trwałych następstw, a pacjent powrócił do zdrowia po 87 dniach od zatrucia	<i>Prezdzia, Bakula</i> 1975
Mężczyzna 50-letni	przypadkowe spożycie	30 ml	zgon po 10 h od spożycia	<i>Lochhead, Close</i> 1951
Mężczyzna 50-letni	brak informacji	spożył 714 mg/kg/dzień	przekrwienie nerek i krwotoki w nerkach	<i>Schöinborn</i> i in. 1970
Pracownicy (83) przemysłu lotniczego w Rosji	inhalacja podczas 70 ÷ 75% czasu pracy	20,2 ÷ 162 mg/m ³ (5 ÷ 40 ppm)	u narażonych stwierdzono: zaburzenia funkcjonowania przewodu pokarmowego, nerwicę wegetatywną, zapalenie rdzenia i korzeni nerwowych oraz inne zaburzenia, których nie stwierdzano u osób nie-narażanych; spośród 83 osób narażanych na 1,2-DCE: 19 osób cierpiało na zaburzenia wątroby lub dróg żółciowych, 13 osób z powodu nerwic, u 11 wystąpiła dystonia autonomicznego układu nerwowego, u 10 pojawiło się wole lub rozrost tarczycy	NIOSH 1976

cd. tab. 3

Płeć/liczba osób	Droga/sposób narażenia	Dawka/Stężenie	Objawy	Piśmiennictwo
Pracownicy (118) zatrudnieni przy likwidacji stonki ziemniaczanej	stosowany jako fumigant	oszacowane stężenie podczas pracy wynosiło 16 mg/m ³	objawy podmiotowe u narażonych obejmowały: osłabienie (45%), smak metaliczny w ustach (34%), bóle głowy (33%), mdłości (26%), bóle wątroby (25%), zawroty głowy (25%), uczucie pieczenia spojówek (20%), duszność (wysiłkowa) (18%), pieczenie skóry twarzy (17%), uczucie pieczenia błon śluzowych nosa (15%), kołatanie serca (13%), bóle nadbrzusza i brzucha (9 ÷ 12%), pieczenie błony śluzowej ust (11%), pieczenie skóry tułowia i rąk (5 ÷ 10%), bezsenność i osłabienie pamięci (4%), suchość w ustach i wzmożone pragnienie (1 ÷ 2%); objawy przedmiotowe obejmowały: zaczerwienienie błon śluzowych spojówek (72%), zaczerwienienie błon śluzowych gardła i podniebienia miękkiego (42%), nieżyt oskrzeli (36%), kaszel (26%), przyśpieszone tętno (18%), chrypka (16%), powiększenie wątroby (10%), zaczerwienienie błony śluzowej nosa (9%), nadżerki błony śluzowej jamy ustnej (5%), łuszczenie się naskórka (5%), zaczerwienienie skóry twarzy i zmiany grudkowe oraz zmiany w postaci krost na skórze tułowia i kończyn (4%)	Brzozowski i in. 1954
Kobiety (54) zatrudnione w zakładach tkanin syntetycznych w Chinach i ich małżonkowie (44) zatrudnieni w takich samych zakładach	kobiety były narażone podczas ciąży, a ich małżonkowie rok przed zajściem w ciążę ich kobiet	inhalacja, 1,62 ÷ 1555 mg/m ³ (0,4 ÷ 384 ppm)	obserwowano wzrost przedwczesnych porodów; autorzy badań stwierdzili, że nie uwzględniono narażenia na inne związki chemiczne występujące w zakładzie oraz wpływu czynników behawioralnych i środowiskowych	Zhao i in. 1989
Narażenie zawodowe na rozpuszczalnik kleju	inhalacyjna	> 50 mg/m ³ , sporadycznie 80 ÷ 150 mg/m ³	zaburzenia funkcjonowania układu nerwowego polegające na upośledzeniu wykonywania testów określających sprawność wzrokowo-ruchową; po zakończeniu zmiany roboczej, w grupie kobiet narażonych błędnie wykonano test 30% kobiet, a w grupie kontrolnej – 10%; u kobiet narażonych, w porównaniu do grupy kontrolnej, obserwowano: 2-krotne zmniejszenie siły i wytrzymałości mięśni, schorzenia układu pokarmowego oraz nerwice	Kozik 1957

Objaśnienia:

ALT – aminotransferaza alaninowa.

AST – aminotransferaza asparagininowa.

Badania epidemiologiczne

Informacje na temat badań epidemiologicz-

nych 1,2-dichloroetanu (1,2-DCE) zamieszczono w rozdziale: „Działanie rakotwórcze”.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wartości dawek i stężeń śmiertelnych (DL_{50} , CL_{50}) 1,2-dichloroetanu (1,2-DCE) wyznaczone na podstawie wyników badań na zwierzętach laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 4.

Ostra toksyczność inhalacyjna 1,2-dichloroetanu zależy od gatunku zwierzęcia poddanego badaniom. Wartości CL_{50} wyznaczone u szczurów dla różnego czasu narażenia wynoszą: 48 000 $mg/m^3/31,8$ min; 12 000 $mg/m^3/165$ min i 4000 $mg/m^3/432$ min (Spencer i in. 1951).

Dla myszy wartość CL_{50} wynosiła 1060 $mg/m^3/6$ h (RTECS 2014), a dla małpy 12 150 mg/m^3 (RTECS 2014). U szczurów narażanych na 1,2-dichloroetanu o stężeniu 4050 mg/m^3 (1000 ppm) przez 7 h stwierdzono: zmniejszenie temperatury ciała, sinicę oraz objawy działania narkotycznego (Spencer i in. 1951).

Wartości DL_{50} 1,2-dichloroetanu po narażeniu drogą pokarmową zwierząt są także zróżnicowane. W przypadku szczura wartość ta wynosiła 680 mg/kg mc. (McCollister i in. 1956) lub 770 mg/kg mc. (Smyth i in. 1969); dla myszy – 489 mg/kg mc. (samce) i 413 mg/kg mc. (samice), (Munson i in. 1982). U zwierząt narażanych na 1,2-dichloroetan drogą pokarmową w badaniu makroskopowym stwierdzono martwicę wątroby i nerek, a u zwierząt narażanych drogą inhalacyjną – przekrwienie płuc.

Pies jest gatunkiem najmniej wrażliwym na działanie 1,2-dichloroetanu. Wartość DL_{50} wynosi 2500 ÷ 5700 mg/kg mc. U psów narażanych drogą pokarmową na dawkę 5700 mg/kg mc. (DL_{50}) 1,2-dichloroetanu stwierdzono: podrażnienie oczu (łzawienie), niezdolność ruchową i senność (RTECS 2014).

U zwierząt narażanych inhalacyjnie na 1,2-dichloroetanu w warunkach narażenia ostrego obserwowano łzawienie oraz zmętnienie rogówki oka (Heppel i in. 1945; 1946). Obserwowane skutki wynikały prawdopodobnie z bezpośredniego kontaktu ze związkami (narażenie na parę).

1,2-Dichloroetan o stężeniu 12 000 $mg/m^3/7$ h wykazywał działanie na ośrodkowy układ nerwowy zwierząt doświadczalnych (szczur, świnka morska, królik) i powodował: drgawki, chwiejny chód oraz objawy działania narkotycznego (Heppel i in. 1945).

W przypadku aplikacji 1,2-dichloroetanu na grzbietową część skóry królika wartość DL_{50} wynosiła 2800 mg/kg mc. (RTECS 2014).

W przypadku aplikacji na grzbietową część skóry królika dawek 625 lub 500 mg/kg mc./24 h 1,2-dichloroetanu pod opatrunek otwarty stwierdzono niewielkiego stopnia podrażnienie skóry (RTECS 2014).

Wkroplenie do worka spojówkowego oka królika dawki 500 mg lub 63 mg 1,2-dichloroetanu wywołało niewielkiego stopnia podrażnienie spojówki (zaczerwienienie) oka po 24 h od narażenia (RTECS 2014).

U szczurów, królików, świnek morskich, psów oraz świń narażenie krótkotrwałe na 1,2-dichloroetanu o stężeniu 6000 mg/m^3 7 h/ dzień przez 6 dni powodowało uszkodzenia oraz martwicę: wątroby i nerek, a także przekrwienia i krwotoki w płucach oraz nadnerczach (Heppel i in. 1945).

Wczesne skutki działania toksycznego 1,2-dichloroetanu na płuca badano u szczurów szczepu Wistar (80 samców), którym podano dożołądkowo, jednorazowo w oleju słonecznikowym dawkę 136 mg/kg mc. związku. Po 1., 5., i 30. dniu po narażeniu badano poziom aktywności enzymów w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych i homogenatach płuc. Po 1. dniu w popłuczynach płucnych stwierdzono podwyższone poziomy aktywności takich enzymów, jak: dehydrogenazy mleczanowej, fosfatazy alkalicznej i kwaśnej fosfatazy. W homogenatach płuc były również podwyższone poziomy: dysmutazy ponadtlenkowej, katalazy, peroksydazy glutationowe, a także zawartość dialdehydu malonowego. W badaniu makroskopowym stwierdzono: przekrwienie, obrzęk oraz śródmiąższowe zmiany zapalne w płucach. Wyniki badania wskazują, że już jednorazowe narażenie zwierząt drogą pokarmową na 1,2-dichloroetan powodowało niewielkie lub średniego stopnia przejściowe zaburzenia w płucach. We wczesnej fazie zatrucia 1,2-dichloroetanem peroksydacja lipidów i poziom kluczowych enzymów antyoksydacyjnych były podwyższone (Salovsky i in. 2002).

Skutki działania neurotoksycznego 1,2-dichloroetanu badano u szczurów Fischer 344,

które narażano drogą inhalacyjną na 1,2-dichloroetanu o stężeniach: 200; 800 2400 lub 8000 mg/m^3 (0; 50; 200; 600 lub 2000 ppm) przez 4 h albo o stężeniach: 200; 400 lub 600 mg/m^3 (0; 50; 100 lub 150 ppm) przez 8 h. U zwierząt badanie behawioralne za pomocą baterii testów (FOB) przeprowadzono 1., 8. oraz 15. dnia trwania eksperymentu. U zwierząt narażonych na 1,2-dichloroetanu o stężeniu 8000 mg/m^3 stwierdzono depresję ośrodkowego układu nerwowego, która była najsilniejsza w pierwszym dniu badania. W układzie nerwowym badaniem histopatologicznym nie stwierdzono zmian neuropatologicznych. Niewielkie zmiany w nabłonku węchowym przy narażeniu zwierząt na 1,2-dichloroetan o stężeniu 8000 mg/m^3 ustąpiły po 15 dniach od narażenia. W przypadku behawioralnej neurotoksyczności wartość NOEC ustalono na poziomie $800 \text{ mg/m}^3/4 \text{ h}$. Bez względu na zastosowane wielkości stężeń nie stwierdzono wpływu narażenia na 1,2-dichloroetanu na badane parametry w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych. 1,2-Dichloroetan o stężeniu 8000 mg/m^3 u zwierząt powodował zmiany morfologiczne w: nadnerczach, nerkach i wątrobie. Uszkodzenie/martwicę nabłonka węchowego stwierdzono u zwierząt narażonych na 1,2-dichloroetanu o stężeniu $\geq 800 \text{ mg/m}^3/4 \text{ h}$ oraz $\geq 400 \text{ mg/m}^3/8 \text{ h}$. Nabłonek węchowy okazał się najczulszym wskaźnikiem toksyczności ostrej 1,2-dichloroetanu. Wartość NOEC dla tego skutku wynosiła $200 \text{ mg/m}^3/8 \text{ h}$ (Hotchkiss i in. 2010).

Tabela 4.**Wartości DL₅₀ i CL₅₀ 1,2-dichloroetanu (1,2-DCE) po narażeniu zwierząt doświadczalnych różnymi drogami**

Gatunek/szczep, płeć	Droga narażenia	CL ₅₀ /DL ₅₀	Piśmiennictwo
Szczur	<i>per os</i>	680 mg/kg mc.	McCullister i in. 1956
Szczur	<i>per os</i>	770 mg/kg mc.	Smyth i in. 1969
Mysz, samce	<i>per os</i>	489 mg/kg mc.	Munson i in. 1982
Mysz, samice	<i>per os</i>	413 mg/kg mc.	Munson i in. 1982
Pies	<i>per os</i>	2500 ÷ 5700 mg/kg mc.	RTECS 2014
Królik	dermalna	2800 mg/kg mc.	RTECS 2014
Szczur	inhalacyjna	48000 mg/m ³ /31,8 min; 12 000 mg/m ³ /165 min; 4000 mg/m ³ /432 min	Spencer i in. 1951
Mysz	inhalacyjna	1060 mg/m ³ /6 h	RTECS 2014
Małpa	inhalacyjna	12150 mg/m ³	RTECS 2014

TOKSYCZNOŚĆ PODPRZEWLEKŁA I PRZEWLEKŁA

Toksyczność podprzewlekła.

Narażenie inhalacyjne

Nerki

W badaniach doświadczalnych na zwierzętach wykazano, że bez względu na drogę narażenia nerki są narządem krytycznym działania 1,2-dichloroetanu (1,2-DCE). Badania toksyczności ostrej, inhalacyjnej przeprowadzone na świnkach morskich narażanych na 1,2-dichloroetan o stężeniu 1600 mg/m³ (400 ppm) przez 8 ÷ 12 dni wykazały: zmętnienie mięszone w nabłonku kanalików nerkowych, obrzmienie nabłonka kanalików nerkowych oraz wzrost masy nerek (Spencer i in. 1951). U małp narażanych na 1,2-dichloroetan o stężeniu 1600 mg/m³ (400 ppm) przez 8 ÷ 12 dni stwierdzono uszkodzenie kanalików nerkowych. Nie obserwowano wpływu na nerki po narażeniu na 1,2-dichloroetan o stężeniu 400 mg/m³ (100 ppm) przez 8 ÷ 12 dni (Spencer i in. 1951). Wymienione badania były ukierunkowane wyłącznie na działanie związku na nerki i zostały przeprowadzone na małej liczbie zwierząt.

Uszkodzenie nerek (zmiany stłuszczeniowe) wykazano w wyniku chronicznego narażenia psów na 1,2-dichloroetan o stężeniu 1600 mg/m³ (400 ppm) przez 8 miesięcy (Heppel i in. 1946).

Uszkodzenie nerek u świnek morskich zanotowano tylko wtedy, gdy zwierzęta narażano na związek o stężeniach śmiertelnych (Heppel i in. 1946). Zmian w nerkach nie stwierdzono u: szczurów, myszy, świnek morskich i królików, narażanych na 1,2-dichloroetan o stężeniach 400 ÷ < 1600 mg/m³ (100 ÷ 400 ppm) przez 4 ÷ 30 tygodni (Heppel i in. 1946; Spencer i in. 1951).

Zmian histopatologicznych nie stwierdzono w nerkach szczurów (50 samic i 50 samców) narażanych na 1,2-dichloroetan o stężeniu 200 mg/m³ (50 ppm) przez 2 lata (Cheever i in. 1990). Stężenie to można przyjąć za wartość NOAEL dla skutku na nerki.

Skóra

U szczurów narażanych na 1,2-dichloroetan o stężeniu 200 mg/m³ (50 ppm) przez 2 lata w badaniu histologicznym nie stwierdzono zmian na skórze (Cheever i in. 1990).

Oczy

U szczurów narażanych na 1,2-dichloroetan o stężeniu 200 mg/m³ przez 2 lata w badaniu histologicznym nie stwierdzono zmian w aparacie wzrokowym (Cheever i in. 1990).

Masa ciała

Zmian masy ciała nie odnotowano u szczurów i świnek morskich narażanych na 1,2-dichloroetan (1,2-DCE) o stężeniu 800 mg/m³ (200 ppm) przez 28 ÷ 35 tygodni (Spencer i in. 1951), u królików narażanych na związek o stężeniu 1600 mg/m³ (400 ppm) przez 33 ÷ 35 tygodni (Spencer i in. 1951), a także u szczurów narażanych na 1,2-dichloroetan o stężeniu 200 mg/m³ (50 ppm) przez 2 lata (Cheever i in. 1990).

Wątroba

Skutki działania toksycznego 1,2-dichloroetanu (1,2-DCE) na wątrobę nie zależą od drogi narażenia i czasu narażenia.

U połowy świnek morskich narażanych 180 razy w ciągu 246 dni na 1,2-dichloroetan o stężeniu 800 mg/m³/7 h/dzień stwierdzono zwyrodnienie mięsni wątroby niewielkiego stopnia z małą ilością rozsianych wakuoli tłuszczowych. 1,2-Dichloroetan o stężeniu 400 mg/m³ nie wywoływał ww. objawów (Spencer i in. 1951).

U szczurów narażanych 180 razy w ciągu 246 dni na związek o stężeniu 800 mg/m³/7 h/dzień nie stwierdzono wpływu 1,2-dichloroetanu na wątrobę (Spencer i in. 1951).

U małp narażanych na 1,2-dichloroetan o stężeniu 800 mg/m³ w ciągu 25 tygodni i psów narażanych na 1,2-dichloroetan o stężeniu 1600 mg/m³ przez 8 miesięcy stwierdzono stłuszczenie wątroby. Zmian w wątrobie nie

notowano u królików narażanych na 1,2-dichloroetan o stężeniach 400 ÷ 1600 mg/m³ od 4 ÷ 30 tygodni (Heppel i in. 1946; Spencer i in. 1951).

Zmian histopatologicznych nie stwierdzono w: wątrobie, drogach żółciowych i innych tkankach szczurów (50 samic i 50 samców), narażanych na 1,2-dichloroetan o stężeniu 200 mg/m³ (50 ppm) przez 2 lata (Cheever i in. 1990). Oceniając wpływ 1,2-dichloroetanu na wątrobę i inne tkanki, można przyjąć to stężenie za wartość NOAEC związku.

Toksyczność podprzewleklą.**Narażenie drogą pokarmową****Układ sercowo-naczyniowy**

Zwierzęta narażano drogą pokarmową na 1,2-dichloroetan (1,2-DCE) podczas badań histopatologicznych i nie stwierdzono żadnych uszkodzeń w elementach układu sercowo-naczyniowego, nawet wówczas, gdy zwierzęta narażano na dawki śmiertelne. Wcześniej omówione zmiany nie wystąpiły u szczurów otrzymujących dożołądkowo dawkę 100 mg/kg mc./dzień 1,2-dichloroetanu przez 10 dni (Daniel i in. 1994), u szczurów otrzymujących dawkę 80 mg/kg mc./dzień przez 90 dni (Daniel i in. 1994; NTP 1991; van Esch i in. 1977) oraz u szczurów i myszy otrzymujących odpowiednio dawki: 95 oraz 299 mg/kg mc./dzień 1,2-dichloroetanu przez 78 tygodni (NCI 1978). Zmian histopatologicznych nie stwierdzono także w mięśniu sercowym u szczurów i myszy pojonych wodą zawierającą odpowiednio dawki: 492 lub 4210 mg/kg mc./dzień 1,2-dichloroetanu przez 90 dni (NTP 1991).

Układ żołądkowo-jelitowy

U zwierząt narażanych drogą pokarmową na 1,2-dichloroetan (1,2-DCE) stwierdzano uszkodzenia układu żołądkowo-jelitowego. Uszkodzenia przedżołądka (niewielkiego stopnia zapalenie błony śluzowej i podśluzówkowej) rozwijały się u szczurów narażonych drogą dożołądkową na dawkę 100 mg/kg mc./dzień 1,2-dichloroetanu przez 10 dni, dawkę 240 mg/kg mc./dzień przez 13 tygodni (łagodny rozrost i stan zapalny) oraz po narażeniu na dawkę 47 mg/kg mc./dzień związku przez 78 tygodni (rogowacenie przerostowe błony śluzowej żołądka), (NCI 1978; NTP 1991; Daniel i in. 1994).

Podobnych zmian nie zanotowano u szczurów otrzymujących z wodą pitną dawkę 492 mg/kg mc./dzień 1,2-dichloroetanu przez 13 tygodni oraz u myszy otrzymujących także z wodą pitną dawkę 4210 mg/kg mc./dzień związku przez 13 tygodni (NTP 1991). Uszkodzenia żołądkowo-jelitowe obserwowane u zwierząt otrzymujących związek drogą pokarmową są najprawdopodobniej wytwarzane w wyniku bezpośredniego kontaktu błon śluzowych ze stężonym 1,2-dichloroetanem. Stężenie 1,2-dichloroetanu w wodzie pitnej (8000 mg/l), choć zbliżone do granicy rozpuszczalności tego związku (9000 mg/l), było jednak zbyt małe, aby ten skutek wystąpił (NTP 1991).

Na podstawie wyniku badania histopatologicznego nie stwierdzono zmian ani w żołądku, ani w jelicie szczurów otrzymujących dożołądkowo dawkę 90 mg/kg mc./dzień 1,2-dichloroetanu przez 90 dni (*van Esch* i in. 1977).

Liczba przypadków nienowotworowych uszkodzeń: żołądka, jelita cienkiego i grubego, nie uległa wzrostowi również u myszy narażanych dożołądkowo na dawkę 299 mg/kg mc./

dzień 1,2-dichloroetanu przez 78 tygodni (NCI 1978).

Wątroba i nerki

W następstwie podprzewlekłego narażenia drogą pokarmową szczurów na dawki 49 ÷ 82 mg/kg mc. 1,2-dichloroetanu przez ponad 13 tygodni obserwowano wzrost względnej masy wątroby, bez zmian histopatologicznych (*van Esch* i in. 1977; NTP 1991).

Wpływ 1,2-dichloroetanu na wątrobę badano u szczurów (po 6 sztuk w grupie), którym podawano związek z paszą (w purée ziemniaczanym) przez kilka tygodni (*Alumot* i in. 1976). W pierwszej części doświadczenia dwie grupy szczurów otrzymywały w paszy 300 lub 600 ppm 2 razy dziennie przez 5 tygodni. Kolejna grupa szczurów otrzymywała w paszy 1,2-dichloroetan o stężeniu 1600 ppm przez 7 tygodni. Według autorów, stężenia związku w paszy odpowiadały odpowiednio dawkom: 30; 60 lub 160 mg/kg mc./dzień. U zwierząt narażanych na dwie mniejsze dawki 1,2-dichloroetanu nie stwierdzono stłuszczenia wątroby. Dawka 160 mg/kg mc./dzień 1,2-dichloroetanu spowodowała wzrost zawartości tłuszczu w wątrobie o 15% w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej.

W drugiej części doświadczenia szczury (90 samców i 90 samic) podzielono na pięć grup (po 18 zwierząt w grupie). Badanie rozpoczęto po 2 tygodniach od zakończenia karmienia mlekiem matek. Zwierzętom podawano paszę o stężeniu wynoszącym 250 lub 500 ppm (co odpowiadało dawkom 25 lub 50 mg/kg mc.) przez 2 lata. Po osiągnięciu przez zwierzęta wieku 14 miesięcy notowano wzrost śmiertelności z powodu schorzeń układu oddechowego. U zwierząt, które przeżyły 2 lata, nie stwierdzono: zmian masy

ciała i wskaźników czynności wątroby (aktywności transaminaz, stężenia cholesterolu w surowicy), w porównaniu z grupą kontrolną. Nie stwierdzono także wzrostu wskaźników czynnościowych nerek (stężenia mocznika i kwasu moczowego w surowicy). Autorzy proponują, aby dawkę 25 mg/kg mc. 1,2-dichloroetanu przyjąć za akceptowane dzienne pobranie związku dla ludzi (*Alumot* i in. 1976).

Samicom i samcom szczura (w grupach po 10 samic i 10 samców) podawano dożołądkowo 1,2-dichloroetan w oleju kukurydzianym przez 10 lub 90 kolejnych dni (*Daniel* i in. 1994). W doświadczeniu 10-dniowym dawki 1,2-dichloroetanu wynosiły: 10; 30; 100 lub 300 mg/kg mc., a w doświadczeniu 90-dniowym: 37,5; 75 lub 150 mg/kg mc. W badaniu 10-dniowym, w grupach otrzymujących największą dawkę padły wszystkie samice, a przeżyły jedynie 2 samce. U zwierząt, które otrzymywały dawkę 100 mg/kg mc. związku, jedynie u samców stwierdzono zwiększenie masy wątroby, natomiast u obu płci wystąpiły niewielkie zmiany zapalne przedłożka. 1,2-Dichloroetan podawany zwierzętom w dawkach mniejszych nie wpływał na funkcje wątroby i nie powodował innych badanych skutków.

W doświadczeniu 90-dniowym dawka 150 mg/kg mc. 1,2-dichloroetanu spowodowała u samic i samców istotne statystycznie zwiększenie masy nerek i wątroby, a ponadto u samców: mózgu, jąder i nadnerczy. U samców uległa także zmniejszeniu masa ciała. U samców i samic wystąpiło obniżenie poziomu hemoglobiny i płytek krwi. U samic zanotowano zmniejszenie poziomu: erytrocytów, leukocytów i limfocytów. Dawka 75 mg/kg mc. 1,2-dichloroetanu spowodowała u obu płci istotne zwiększenie masy nerek, a u samców istotne

zwiększenie masy wątroby i mózgu oraz zmniejszenie poziomu hemoglobiny we krwi. Zdaniem autorów wzrost masy wątroby był prawdopodobnie zmianą adaptacyjną tego narządu, a nie skutkiem toksycznym, na co wskazuje brak zmian w aktywności ALT i AST oraz brak zmian histopatologicznych w wątrobie. Dawka 37,5 mg/kg mc. związku nie spowodowała żadnych zmian u badanych zwierząt, dlatego autorzy przyjęli ją za wartość NOAEL 1,2-dichloroetanu (*Daniel* i in. 1994).

W 13-tygodniowym badaniu podawano szczurom dożołądkowo dawki 18 ÷ 150 mg/kg mc./dzień 1,2-dichloroetanu w oleju kukurydzianym. Masa bezwzględna i masa względna wątroby rosły proporcjonalnie wraz z zastosowaną dawką związku. U samic istotny statystycznie wzrost masy wątroby wystąpił po podaniu dawek 18 ÷ 150 mg/kg mc./dzień 1,2-dichloroetanu, a u samców po dawce 120 mg/kg mc./dzień (NTP 1991).

W wyniku podawania 1,2-dichloroetanu w wodzie pitnej szczurom i myszom przez 13 tygodni wystąpiło zwiększenie masy wątroby u szczurów po dawce 60 mg/kg mc./dzień, a u myszy po dawce około 250 mg/kg mc./dzień.

Narażenie na dawki powyżej 58 mg/kg mc./dzień (szczury) i dawki powyżej 244 mg/kg mc./dzień (myszy) przez 13 tygodni w wodzie pitnej spowodowało istotny, zależny od dawki, wzrost bezwzględnej i względnej masy nerek zwierząt. Badaniami histopatologicznymi stwierdzono regenerację nerek u samic szczura po dawkach ≥ 102 mg/kg mc./dzień oraz u samców myszy po dawkach ≥ 244 mg/kg mc./dzień. Zmiany regeneracyjne świadczą o wcześniejszym uszkodzeniu kanalików nerkowych. Dawki duże (4210 mg/kg mc./dzień) 1,2-dichloroetanu powodowały u samców myszy

takie poważne uszkodzenia nerek, jak: kariomegalie komórek nabłonkowych kanalików nerkowych, wałeczki białkowe i mineralizację. Na podstawie tych wyników uznano, że nerki stanowiły narząd krytyczny dla działania toksycznego 1,2-dichloroetanu. Wartość LOAEL ustalono na poziomie 58 mg/kg mc./dzień (NTP 1991).

Układ hormonalny

Badanie wpływu 1,2-dichloroetanu (1,2-DCE) na układ wewnątrzwydzielniczy zwierząt doświadczalnych ograniczyło się do przeprowadzenia badania histopatologicznego, którego wynik nie wykazał zmian w badanych tkankach: nadnerczy, trzustki, przysadki, tarczycy i przytarczyc. Fakt ten nie musi oznaczać braku zmian funkcjonalnych układu hormonalnego. Przeprowadzone badania histopatologiczne mogły nie wykryć zmian w tkankach gruczołów dokrewnych u szczurów otrzymujących sondą dożołądkowo dawkę 100 mg/kg mc./dzień 1,2-dichloroetanu przez 10 lub 14 dni (Daniel i in. 1994; van Esch i in. 1977), u szczurów otrzymujących sondą dożołądkowo dawkę 480 mg/kg mc./dzień 1,2-dichloroetanu przez 90 dni (van Esch i in. 1977; NTP 1991; Daniel i in. 1994), u szczurów i myszy otrzymujących odpowiednio dawki 492 lub 4210 mg/kg mc./dzień 1,2-dichloroetanu w wodzie pitnej przez 90 dni (NTP 1991) lub u szczurów i myszy narażanych odpowiednio na dawki 95 lub 299 mg/kg mc./dzień związku przez 78 tygodni (NCI 1978).

Narażenie świnek morskich na 1,2-dichloroetan o stężeniu 6000 mg/m³ (1500 ppm) przez 4 dni spowodowało przekrwienie kory nadnerczy (Heppel i in. 1945; 1946). Dla większości zwierząt zastosowane stężenie 1,2-dichloroetanu

było śmiertelne. Zwapnienie rdzenia nadnerczy stwierdzono u 1 z 2 narażanych małp (nie wyodrębniono grupy kontrolnej zwierząt) po narażeniu na związek o stężeniu 800 mg/m³ (200 ppm) przez 25 tygodni (Heppel i in. 1946). Wpływu na gruczoł nadnerczy nie stwierdzono także w badaniach przewlekłych, inhalacyjnych przeprowadzonych przez tych samych badaczy oraz w innych laboratoriach (Heppel i in. 1946).

Zmian histopatologicznych nie stwierdzono w badanych tkankach układu hormonalnego (nadnerczy, trzustki) u szczurów i myszy narażanych na 1,2-dichloroetan: o stężeniu 400 mg/m³ (100 ppm) przez 4 lub 15 tygodni (Heppel i in. 1946); 800 mg/m³ (200 ppm) przez 25 ÷ 35 tygodni (szczury, świnki morskie, króliki) (Heppel i in. 1946; Spencer i in. 1951); 800 lub 1600 mg/m³ (200 lub 400 ppm) od 32 do 35 tygodni (króliki), (Heppel i in. 1946; Spencer i in. 1951) lub 1600 mg/m³ (400 ppm) przez 8 miesięcy (psy), (Heppel i in. 1946).

W dwuletnich badaniach inhalacyjnych, w których narażano zwierzęta na 1,2-dichloroetan o stężeniu 200 mg/m³ (50 ppm) w trzustce samicy szczura wykazano niewielki wzrost niespecyficznych ognisk bazofilii. Zmian histologicznych nie stwierdzono w: nadnerczach, tarczycy, przytarczycach i w przysadce mózgowej (Cheever i in. 1990).

Najwyższe wartości NOAEL 1,2-dichloroetanu dla skutku wewnątrzwydzielniczego wyznaczone dla poszczególnych gatunków zwierząt wynosiły:

- świnki morskie 800 mg/m³ (200 ppm)/7 h/dzień, 5 razy/tydzień przez 246 dni (Spencer i in. 1951)
- szczury 400 mg/m³ (100 ppm)/7 h/dzień, 5 razy/tydzień przez 15 tygodni (Heppel i in. 1946)

- myszy 400 mg/m³ (100 ppm)/7 h/dzień, 5 razy/tydzień przez 4 tygodnie (Heppel i in. 1946)
- króliki 800 mg/m³ (200 ppm)/7 h/dzień, 5 razy/tydzień przez 215 tygodni (Heppel i in. 1946).

Ośrodkowy układ nerwowy

U szczurów narażonych drogą pokarmową na dawki 240 ÷ 300 mg/kg mc./dzień 1,2-dichloroetanu (1,2-DCE) podawanych dożyłkowo przez 13 tygodni stwierdzono: drżenie ciała, ślinotok, jeżenie futra, chwiejny chód, nieprawidłową postawę ciała i wychudzenie (≥ 240 mg/kg mc./dzień). Badaniem mikroskopowym stwierdzono niewielkie uszkodzenia mózdzku (NTP 1991).

Zaburzeń neurologicznych i uszkodzeń tkanki nerwowej nie obserwowano u szczurów otrzymujących w wodzie pitnej dawki do 492 mg/kg mc./dzień 1,2-dichloroetanu ani u myszy otrzymujących związek w dawkach równych lub mniejszych od 4210 mg/kg mc./dzień przez 13 tygodni (NTP 1991). Przyczyną różnic mógł być sposób podawania związku.

Biorąc pod uwagę wyniki badań toksyczności układowej u zwierząt, uważa się, że narządem krytycznym w przypadku narażenia na 1,2-dichloroetanu są nerki. Ze względu na brak zmian histopatologicznych i biochemicznych

wątroba nie została uznana za narząd krytyczny (ToxProf. 2001).

W przypadku narażenia drogą inhalacyjną na 1,2-dichloroetan, najmniejsze stężenie wywołujące wpływ na nerki (LOAEL) wynosiło 1600 mg/m³ (400 ppm), (czas narażenia 8 ÷ 12 dni i 8 miesięcy), a w przypadku narażenia drogą pokarmową – 58 mg/kg mc./dzień (13 tygodni). Wzrost masy nerek był wczesnym skutkiem narażenia. Zmiany histopatologiczne w nerkach notowano po narażeniu na dawki większe.

W przypadku narażenia drogą inhalacyjną na 1,2-dichloroetan, przez 2 lata największe stężenie niewywołujące wpływu na nerki (NOAEL) wynosiło 200 mg/m³.

W przypadku przewlekłej, inhalacyjnej drogi narażenia najmniejsze stężenie toksyczne (LOAEC) 1,2-dichloroetanu na wątrobę wynosiło 400 mg/m³ (100 ppm) przez 8 miesięcy. W przypadku narażenia drogą pokarmową, najmniejszą dawką (LOAEL), w której 1,2-dichloroetan powodował ujemne skutki w wątrobie, było 18 mg/kg mc./dzień przez 13 tygodni.

W przypadku narażenia drogą inhalacyjną na 1,2-dichloroetan najwyższe stężenie niewywołujące wpływu na wątrobę i nerki (NOAEC) wynosiło 200 mg/m³, a w przypadku narażenia drogą pokarmową stężenie 37,5 mg/kg mc. (badanie 90-dniowe).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

W badaniach w warunkach in vitro stwierdzono aktywność mutagenną 1,2-dichloroetanu (1,2-DCE) u testowanych szczepów bakterii

Salmonella Typhimurium, u *Drosophila melanogaster* oraz u *Hordeum vulgare* (jęczmień zwyczajny), (Rannug, Sundvall 1978).

1,2-Dichloroetan w komórkach jajników chomika chińskiego powodował aberracje

chromosomalne i wzrost częstości wymiany chromatyd siostrzanych (IARC 1979).

Wynik dodatni uzyskano także w badaniach w warunkach *in vitro*, w teście mikrojądrowym przeprowadzonym na limfoblastach człowieka oraz stwierdzono mutacje genowe w limfoblastach człowieka (Doherty i in. 1996; Crespi i in. 1985).

W badaniach wykonanych w warunkach *in vivo* wykazano wzrost pęknięć/skrzyżowań nici DNA w komórkach wątroby myszy szczepu B6C3F₁. Testy adduktów z DNA dały także wynik dodatni w komórkach wątroby myszy szczepu B6C3F₁ oraz w komórkach wątroby szczura szczepu Sprague-Dawley (Banerjee 1988).

Działanie rakotwórcze

Badaniami epidemiologicznymi objęto pracowników zakładów przeróbki ropy naftowej oraz innych zakładów chemicznych w celu znalezienia związku między narażeniem na 1,2-dichloroetan (1,2-DCE) a występowaniem nowotworów. Zatrudnienie w narażeniu na 1,2-dichloroetan łączono z występowaniem nowotworów mózgu (Austin, Schnatter 1983a; 1983b; Reeve i in. 1983; Teta i in. 1989; Waxweiler i in. 1983), białaczki nieлимfatycznej (Ott i in. 1989), raka żołądka i białaczki (Hogstedt i in. 1979). Wzrost zgonów z powodu raka trzustki oraz nowotworów układu limfatycznego i krwiotwórczego (Benson, Teta 1993) obserwowano wśród pracowników stosujących środki ochrony roślin zawierające 1,2-dichloroetan.

Zwiększoną zapadalność na kilka rodzajów nowotworów stwierdzono u osób zamieszkujących tereny sąsiadujące ze składowiskiem

odpadów komunalnych, które emitują lotne substancje organiczne, w tym 1,2-dichloroetan (Goldberg i in. 1995).

U mężczyzn w wieku 55 lat lub starszych zauważono (Isacson i in. 1985) związek między obecnością 1,2-dichloroetanu w wodzie pitnej, a zwiększoną częstością występowania raka okrężnicy i odbytu. Woda zawierała również inne związki chemiczne.

Z przedstawionych danych wynika, że informacje na temat działania rakotwórczego 1,2-dichloroetanu u ludzi są ograniczone i dotyczą narażenia mieszanego na kilka związków o możliwym działaniu rakotwórczym. Uniemożliwia to wykazanie zależności między wzrostem ryzyka wystąpienia niektórych nowotworów a narażeniem na 1,2-dichloroetan.

Podjęta próba (Grunt i in. 2002) oszacowania ryzyka nowotworu u ludzi na podstawie wyników doświadczeń na zwierzętach (samcach myszy) narażanych drogą inhalacyjną na 1,2-dichloroetan o stężeniach: 40; 120 lub 360 mg/m³ przez 104 tygodnie (Nagano i in. 1998) nie może być brana pod uwagę przy ustalaniu wartości NDS, gdyż mięsak naczyńnowy wątroby występował częściej u samców myszy po narażeniu na 1,2-dichloroetan o stężeniu 120 mg/m³ (6/50) niż po narażeniu na większe stężenie, tj. 360 mg/m³ (5/50).

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Na podstawie wyników badań na gryzoniach wykazano dużą różnorodność nowotworów po ich narażeniu drogą pokarmową i inhalacyjną na 1,2-dichloroetan (NCI 1978).

Działanie rakotwórcze 1,2-dichloroetanu badano u szczurów i myszy po narażeniu

przewlekłym drogą inhalacyjną. *Maltoni* i in. (1980) narażali szczury szczepu Sprague-Dawley i myszy szczepu Swiss na 1,2-dichloroetan o stężeniach: 20; 40; 200 lub 600 mg/m³ 7 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez 78 tygodni. Badacze nie stwierdzili związku między narażeniem a przypadkami nowotworów u narażanych szczurów i myszy, które obserwowano do końca życia. Średnia przeżywalność wyznaczona po 52 tygodniach od rozpoczęcia doświadczenia wynosiła: 67% u myszy i 83,7% u szczurów.

Myszy szczepu BDF1 (50 samców i 50 samic) narażano drogą inhalacyjną na 1,2-dichloroetan o stężeniach: 0; 40; 120 lub

360 mg/m³ (0; 10; 30; 90 ppm) 6 h/dzień, 5 dni/tydzień przez 104 tygodnie. U samców stwierdzono istotny wzrost częstości występowania mięsaka naczyniowego wątroby po narażeniu na duże i średnie stężenie związku. U samic narażanych na 1,2-dichloroetan o stężeniu 360 mg/m³ wystąpił istotny wzrost przypadków: gruczolaka wątrobowokomórkowego, gruczolaka i raka płuc, gruczolakoraka gruczołów sutkowych oraz polipów zrębowych śluzówki macicy (*Nagano* i in. 1998). Rodzaj i częstość występowania nowotworów u myszy BDF1 narażanych drogą inhalacyjną na 1,2-dichloroetan przez 104 tygodnie przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5.

Rodzaj i częstość występowania nowotworów u myszy BDF1 narażanych na 1,2-dichloroetan (1,2-DCE) drogą inhalacyjną przez 104 tygodnie (*Nagano* i in. 1998)

Rodzaj nowotworu	Samce				Samice			
	stężenie, mg/m ³				stężenie, mg/m ³			
	0	40	120	360	0	40	120	360
Gruczolak wątrobowokomórkowy					1/49	1/50	1/50	6/50
Gruczolak i rak płuc					5/49	1/50	4/50	11/50
Mięsak naczyniowy wątroby	0/50	4/49	6/50	5/50	–	–	–	–
Gruczolakorak gruczołów sutkowych					1/49	2/50	1/50	6/50
Polipy zrębowe śluzówki macicy					2/49	0/50	1/50	6/50

Szczurom szczepu Osborne-Mandel (po 50 samic i 50 samców w grupie) podawano dożyłkowo w oleju kukurydzianym dawki 47 lub 95 mg/kg mc./dzień 1,2-dichloroetanu, 5 dni w tygodniu przez 78 tygodni. Zwierzęta z grup kontrolnych liczące po 40 szczurów (20 samic i 20 samców) otrzymywały w podobny sposób olej kukurydziany. U zwierząt narażanych wystąpił istotny statystycznie wzrost

umieralności, zależny od zastosowanej dawki związku, który po dużej dawce wynosił 50%.

Istotny statystycznie wzrost przypadków mięsaka naczyniowego różnych narządów: śledziony, wątroby, trzustki i nadnerczy, stwierdzono u samców szczura obu grup otrzymujących dawki 47 lub 95 mg/kg mc./dzień 1,2-dichloroetanu. U narażanych samców wystąpił również istotny statystycznie

wzrost przypadków raka płaskonabłonkowego przedłożądka (po dużej dawce). Natomiast u samic obserwowano, po obu dawkach, istotny statystycznie wzrost przypadków wystąpienia gruczolakoraka oraz włókniakomięsaka sutka (tab. 6.), (NCI 1978).

Tabela 6.

Rodzaj i częstość występowania nowotworów u szczurów Osborne-Mandel narażanych na 1,2-dichloroetan (1,2-DCE) drogą pokarmową (NCI 1978)

Rodzaj nowotworu	Samce		Samice	
	dawka, mg/kg mc./dzień		dawka, mg/kg mc./dzień	
	47	95	47	95
Rak płaskonabłonkowy przedłożądka	3/50	9/50	1/50	0/50
Gruczolakorak i włókniakomięsak sutka	2/50	0/50	15/50	24/50
Mięsak naczyniowy w różnych narządach	11/50	7/50	5/50	4/50

Myszom samcom szczepu B6C3F1 (50 samców w grupie) podawano dołożądkowo w oleju kukurydzianym dawkę 97 lub 195 mg/kg mc./dzień 1,2-dichloroetanu, 5 dni/tydzień przez 78 tygodni. Samice (po 50 samic w grupie) otrzymywały dawkę 149 lub 299 mg/kg mc./dzień 1,2-dichloroetanu. U samców myszy stwierdzono, zależny od dawki, wzrost częstości występowania raka wątrobowokomórkowego, a w przypadku obu płci

wzrost częstości występowania gruczolaka i raka płuc po obu dawkach (u samic) oraz po większej dawce (u samców). Ponadto u samic, po obu dawkach 1,2-dichloroetanu stwierdzono wzrost przypadków gruczolakoraka i włókniakomięsaka sutka oraz gruczolakoraka macicy. Istotnie większą częstość występowania chłoniaków złośliwych stwierdzono u obu płci (tab. 7.), (NCI 1978).

Tabela 7.

Rodzaj i częstość występowania nowotworów u myszy B6C3F1 narażanych na 1,2-dichloroetan (1,2-DCE) drogą pokarmową (NCI 1978)

Rodzaj nowotworu	Samce		Samice	
	dawka, mg/kg mc./dzień (procent nowotworów)		dawka, mg/kg mc./dzień (procent nowotworów)	
	97	195	149	299
Gruczolak i rak płuca	1/47 (2)	15/48 (31)	7/50 (14)	15/48 (31)
Chłoniak złośliwy	8/47 (6)	5/48 (10)	10/50 (20)	2/48 (4)
Rak wątrobowokomórkowy	6/47 (12)	12/48 (25)	0/50	1/48
Rak płaskonabłonkowy przedłożądka	1/47	2/48	2/50	5/48
Włókniakomięsak podskórny	0/47	4/48	0	0
Gruczolakorak i włókniakomięsak sutka	—	—	9/50 (18)	7/48 (15)
Mięsak zrębu słuźówki macicy	—	—	2/50	3/48
Gruczolakorak macicy	—	—	3/50 (6)	4/48 (8)

W innych badaniach myszom szczepu B6C3F1 podawano w wodzie pitnej dawki 159 lub 475 mg/kg mc./dzień 1,2-dichloroetanu przez 52 tygodnie. W badaniach tych zapoczątkowano transformację nowotworową – inicjację/promocję, podając myszom dietylnitrozoaminę (DNA) przez 4 tygodnie, a następnie w opisany powyżej sposób 1,2-dichloroetan. 1,2-Dichloroetan nie powodował wzrostu liczby przypadków nowotworów płuc i wątroby ani gdy był zastosowany sam, ani wówczas, gdy zastosowano go z promotorem DNA. Istnieje kilka zastrzeżeń, co do wyników uzyskanych z tych badań. Badania przeprowadzono w krótkim czasie, obserwowano dużą częstość występowania nowotworów wątroby u zwierząt w grupie kontrolnej (20%) oraz u zwierząt zainicjowanych DNA (100%) po 52 tygodniach doświadczenia. Stwierdzono brak pozytywnej kontroli oraz określenia czystości związku, co uniemożliwia wyciągnięcie wniosku o niewystępowaniu działania rakotwórczego 1,2-dichloroetanu (*Klaunig i in.* 1986).

W przypadku trzykrotnej aplikacji w ciągu tygodnia 1,2-dichloroetanu w ilości 126 mg (w 0,2 ml acetonu) na skórę myszy stwierdzono u zwierząt narażanych nowotwory płuc (26/30), w porównaniu do zwierząt z grup kontrolnych. Nowotwory płuc wystąpiły u 11 zwierząt z grupy kontrolnej w stosunku do 30 zwierząt narażanych. W miejscu aplikacji nie stwierdzono nowotworów skóry (*van Duuren i in.* 1979).

W UE 1,2-dichloroetan jest zaklasyfikowany jako: substancja rakotwórcza kategorii 1.B z przypisanym zwrotem określającym rodzaj zagrożenia H350 – „może powodować raka”.

Eksperti ACGIH zaklasyfikowali 1,2-dichloroetan do grupy A4., czyli czynników nie klasyfikowanych jako rakotwórcze dla człowieka.

W Niemczech 1,2-dichloroetan jest zaklasyfikowany do grupy 2., czyli substancji, które są rozważane jako rakotwórcze dla ludzi.

Natomiast w pozostałych międzynarodowych organizacjach/institucjach:

- IARC – 2B, substancje o przypuszczalnym działaniu rakotwórczym dla człowieka
- NIOSH – Ca, potencjalny kancerogen zawodowy
- NTP – R, substancje o możliwym działaniu rakotwórczym na człowieka
- US EPA – B2., czynnik o potwierdzonym działaniu rakotwórczym na zwierzęta i nieznanym działaniu na ludzi lub nie ma danych z badań epidemiologicznych.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

W New Jersey przebadano 80 938 noworodków i 594 nienarodzonych dzieci (z wyłączeniem ciężych mnogich i płodów z nieprawidłowymi chromosomami), których matki piły wodę bieżącą zanieczyszczoną 1,2-dichloroetanem (1,2-DCE). Stężenie 1,2-dichloroetanu w wodzie pitnej wynosiło 0,019 ppm (19 ppb). Iloraz szans (oszacowanie ryzyka względnego na podstawie ilorazu wskaźnika narażenia w grupie chorych i w grupie kontrolnej) dla narażenia na 1,2-dichloroetan powodujący uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego u noworodków

oraz ciężkie zaburzenia krążenia wynosił 1,5 lub był większy (Bove i in. 1995).

Na podstawie wyników badań inhalacyjnych przeprowadzonych na szczurach i królikach wykazano, że 1,2-dichloroetan nie powodował toksyczności rozwojowej. Nie stwierdzono działania fetotoksycznego czy teratogenego związku u nowo narodzonego potomstwa szczurów narażanych na 1,2-dichloroetan o stężeniu 405 mg/m^3 (100 ppm) między 6. a 15. dniem ciąży (Rao i in. 1980; Schlacter i in. 1979). Narażenie zwierząt na 1,2-dichloroetan o stężeniu 1215 mg/m^3 (300 ppm) powodowało wzrost śmiertelności matek wraz ze wzrostem śmiertelności płodów.

W badaniach inhalacyjnych przeprowadzonych na szczurach narażanych na 1,2-dichloroetan o stężeniu 607 mg/m^3 (150 ppm): przez 60 dni przed kojarzeniem w pary, a następnie podczas kojarzenia w pary, w czasie ciąży i laktacji (z wyłączeniem 21. dnia ciąży do porodu i do 4. dnia po porodzie) nie stwierdzono wpływu związku na: płodność, okres trwania ciąży i przeżywalność potomstwa (Rao i in. 1980).

Ciężarne samice królika narażano na 1,2-dichloroetan o stężeniach $405 \div 1215 \text{ mg/m}^3$ (100 ÷ 300 ppm) między 6. a 18. dniem ciąży. Wystąpiło kilka przypadków padnięć matek narażanych, natomiast nie stwierdzono zależności między narażeniem na 1,2-dichloroetan a wystąpieniem skutków fetotoksycznych czy teratogennych na podstawie: pomiarów masy ciała płodów, badania wad tkanek miękkich czy nieprawidłowości w budowie szkieletu (Rao i in. 1980).

U szczurów narażanych na 1,2-dichloroetan o stężeniu 200 mg/m^3 (50 ppm) przez 2 lata z przerwami w badaniu histologicznym nie stwierdzono uszkodzeń narządów rozrodczych (Cheever i in. 1990).

W innych badaniach przeprowadzonych na szczurach, ciężarnych samicach narażanych na 1,2-dichloroetan o stężeniu 1332 mg/m^3 (329 ppm), które jest stężeniem toksycznym dla samic ciężarnych między 6. a 20. dniem ciąży, nie stwierdzono fetotoksycznego ani teratogenego działania związku. Nie stwierdzono także: wpływu narażenia na liczbę implantów (zagnieżdżonych zarodków), liczebność miotów (resorpcja i przeżywalność płodów), masę ciała płodów oraz nie wykazano wad rozwojowych narządów wewnętrznych. Masa ciała matek szczurzych była zmniejszona o 24% po narażeniu na 1,2-dichloroetan o stężeniu 1332 mg/m^3 w stosunku do grupy kontrolnej. 1,2-Dichloroetan o stężeniach mniejszych, tj. $607,5 \div 1028,7 \text{ mg/m}^3$ (150 ÷ 254 ppm) nie powodował objawów toksyczności matczynej (Payan i in. 1995).

W badaniach jedno- i dwupokoleniowych na myszach, którym podawano 1,2-dichloroetan w wodzie pitnej w dawkach $5 \div 50 \text{ mg/kg/dzień}$ przez 24 ÷ 49 tygodni nie wykazano wpływu wielkości dawki na: płodność, czas trwania ciąży, przeżywalność płodów oraz laktację (Lane i in. 1982).

Wyniki badań doświadczalnych wskazują, że 1,2-dichloroetan nie wykazywał działania fetotoksycznego ani teratogenego i nie wpływał na rozrodczość, jeżeli jego stężenia były nietoksyczne dla matek.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

1,2-Dichloroetan (1,2-DCE) ze względu na takie swoje właściwości fizyczne, jak: lipofilność, wysoka prężność par, wysoki współczynnik podziału surowica/powietrze, w warunkach narażenia inhalacyjnego łatwo wchłania się do organizmu: przez błonę pęcherzyków płucnych, z układu pokarmowego po narażeniu drogą pokarmową oraz w procesie pasywnej dyfuzji przez skórę po aplikacji dermalnej u ludzi (Toksykologiczne.... 2001). Liczne raporty z badań dotyczących spożycia przypadkowego 1,2-dichloroetanu lub w celach samobójczych wskazują na bardzo dużą absorpcję tego związku drogą pokarmową (NIOSH 1976).

U karmiących piersią kobiet narażanych na 1,2-dichloroetan o stężeniu około 62 mg/m^3 (15,5 ppm) w środowisku pracy, w krótkim czasie po narażeniu wykazano w wydychanym powietrzu obecność związku o stężeniu 58 mg/m^3 (14,5 ppm), co wskazywało na prawie całkowite wchłanianie 1,2-dichloroetanu w płucach (Urusova 1953).

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach równowaga stężenia 1,2-dichloroetanu we krwi była osiągnięta w ciągu $2 \div 3$ h po narażeniu drogą inhalacyjną, po $15 \div 60$ min w wyniku narażenia drogą pokarmową oraz w ciągu $1 \div 2$ h po naniesieniu na skórę. Wchłanianie prawdopodobnie zachodzi na zasadzie dyfuzji biernej w przypadku wszystkich dróg narażenia. Wchłonięty 1,2-dichloroetan jest rozprowadzany w całym organizmie. Na podstawie wyników badań doświadczalnych na zwierzętach stwierdzono, że największe stężenia związku ($7 \div 17$ razy większe niż we krwi) obserwowano w tkankach wątroby i

płuc. Największe ilości związku znajdowano głównie w tkankach o charakterze lipofilnym.

Dużą i szybką absorpcję 1,2-dichloroetanu drogą pokarmową potwierdzają wyniki badań doświadczalnych na zwierzętach (Reitz i in. 1982; Spreafico i in. 1978; 1979; 1980). Maksymalne stężenie 1,2-dichloroetanu we krwi, podanego drogą dożołądkową szczurom w dawce 150 mg/kg mc. w oleju kukurydzianym, zostało osiągnięte po 15 min. Pomiar radioaktywności w: powietrzu wydechowym, moczu i organizmach padniętych szczurów, wskazywał na całkowite wchłonięcie pobranej dawki pod koniec 48 h od narażenia drogą dożołądkową na 1,2-dichloroetan znakowany węglem ^{14}C (Reitz i in. 1982).

Wyniki badań Spreafico i in. (1978; 1979; 1980), którzy podawali szczurom sondą dożołądkowo dawki: 25; 50 lub 150 mg/kg mc. 1,2-dichloroetanu w oleju kukurydzianym, także wskazują na szybkie wchłanianie tego związku w odcinkach układu pokarmowego. Po 20 min od narażenia we krwi został osiągnięty maksymalny poziom 1,2-dichloroetanu. W badaniu uzyskano linową zależność między dawką a poziomem 1,2-dichloroetanu we krwi, co wskazuje na pasywny mechanizm wchłaniania związku w odcinkach układu pokarmowego. Autorzy badania wyznaczyli szybkość wchłaniania 1,2-dichloroetanu w zależności od wielkości dawki. Połowa dawki najmniejszej (25 mg/kg mc.) została wchłonięta w 3,3 min, natomiast w przypadku dawki największej (150 mg/kg mc.) czas ten wynosił 6,4 min. Czas wchłaniania związku z układu pokarmowego zależał również od stosowanego nośnika. W przypadku zastosowania wody jako nośnika, czas był znacznie

krótszy niż w przypadku stosowania oleju (*Spreafico* i in. 1978; 1979; 1980).

Na podstawie wyników badań *Withey* i in. (1982) potwierdzono zależność stopnia wchłaniania 1,2-dichloroetanu do organizmu zwierząt od zastosowanego nośnika. Autorzy ci podawali szczurom drogą pokarmową dawki 100 mg/kg mc. 1,2-dichloroetanu w wodzie albo w oleju. Maksymalne stężenie związku we krwi było 5-krotnie większe po zastosowaniu jako nośnika wody (84,6 µg/ml) niż po zastosowaniu oleju (15,9 µg/ml).

Wchłanianie 1,2-dichloroetanu odbywa się również drogą inhalacyjną, ponieważ prężność pary związku jest duża (87 h · Pa w temp. 20 °C) oraz wysoki jest współczynnik podziału krew/powietrze (19,5).

Podobnie u szczurów szczepu Osborne-Mendel narażanych na 1,2-dichloroetan o stężeniu 150 ppm przez 6 h, stężenie związku gwałtownie zmniejszyło się, osiągając zero po 1,5 h po narażeniu (*Reitz* i in. 1980; 1982). W innym badaniu przeprowadzonym na szczurach narażanych na 1,2-dichloroetan o stężeniach 200 ÷ 1000 mg/m³ (50 ÷ 250 ppm) przez 6 h stan równowagi we krwi został osiągnięty po 2 i 3 h, odpowiednio po małych i dużych stężeniach związku. Stężenie związku we krwi po narażeniu na 1000 mg/m³ wynosiło 29,36 µg/ml, a więc było znacznie większe niż w przypadku narażenia na związek o mniejszym stężeniu (1,34 µg/ml), (*Spreafico* i in. 1980).

Metabolizm i wydalanie

Wyniki badań doświadczalnych przeprowadzonych na szczurach i myszach wskazują, że 1,2-dichloroetan (1,2-DCE) w warunkach in vivo jest metabolizowany głównie w wyniku sprzężania z glutationem (*Reitz* i in. 1982).

Konjugat z glutationem może powstawać w nerkach lub w wątrobie. Jeżeli powstaje w wątrobie, to jest dalej transportowany do nerek, w których ulega sprzężaniu z cysteiną. W nerkach zarówno z konjugatu glutationowego, jak i cysteinowego tworzy się nefrotoksyczny jon episulfoniowy, kowalencyjnie łączący się z nukleofilowymi strukturami wewnątrzkomórkowymi. Enzymy włączone w proces biotransformacji 1,2-dichloroetanu ulegają wysyceniu po narażeniu na związek drogą dożołądkową w dawce 25 mg/kg mc./dzień, a po narażeniu drogą inhalacyjną o stężeniu 600 mg/m³ (150 ppm), (*Reitz* i in. 1982; *D'Souza* i in. 1988). Metaboliczne wysycenie zachodzi szybciej po podaniu dożołądkowym niż po narażeniu inhalacyjnym.

Drugą drogą biotransformacji 1,2-dichloroetanu, którą opisano w wyniku przeprowadzenia badań w warunkach in vitro, jest oksydacja przy udziale cytochromu P-450. W badaniach przeprowadzonych w warunkach in vitro 1,2-dichloroetan był metabolizowany głównie do chloroacetaldehydu w obecności cytochromu P-450 z wątroby (*Casciola, Ivanetich* 1984). Zaproponowano (*Guengerich* i in. 1980) drogę 1,2-dichloroetanu z udziałem cytochromu P-450 z mikrosomów w obecności tlenu i dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NADH, forma zredukowana) oraz MFO (układ enzymatyczny monooksygenaz o mieszanej funkcji) w celu wyjaśnienia powstania chloroacetaldehydu. 1,2-Dichloroetan ulega utlenieniu, w którego wyniku tworzy się niestabilna chlorohydryna, która spontanicznie w procesie dechloracji zostaje przekształcona do 2-chloroacetaldehydu, który reaguje z makromolekułami. 2-Chloroacetaldehyd może zostać zredukowany do chloro-

etanolu, a następnie może zostać utleniony do kwasu chlorooctowego (*Guengerich* i in. 1980).

Autorzy badań sugerują (*Guengerich* i in. 1991), że oksydacja przy udziale cytochromu P-450 2E1 jest główną drogą biotransformacji 1,2-dichloroetanu u ludzi.

Pomiary 1,2-dichloroetanu u karmiących piersią kobiet, które były narażane na związek drogą inhalacyjną i dermalną w środowisku pracy, wykazały jego wydalanie w postaci niezmięnionej z wydychanym powietrzem i w mleku kobiet. W ciągu 1 h od narażenia na 1,2-dichloroetan o stężeniu około 63 mg/m^3 ($15,5 \text{ ppm}$) z wydychanym powietrzem zostało usunięte 58 mg/m^3 ($14,5 \text{ ppm}$), a w mleku kobiet $0,54 \div 0,64 \text{ mg/100 ml}$. Po 18 h stężenie w powietrzu wydechowym wynosiło $9 \div 17 \text{ mg/m}^3$, a w mleku $0,195 \div 0,63 \text{ mg/100 ml}$. W wyniku kontaktu skóry rąk z 1,2-dichloroetanem stężenie związku w mleku wynosiło $2,8 \text{ mg/100 ml}$, a po 2 h uległo obniżeniu do $0,6 \text{ mg/100 ml}$. W obu przypadkach narażenia wartości 1,2-dichloroetanu były największe bezpośrednio po narażeniu i malały w miarę upływu czasu (*Urusova* 1953).

Wydalanie 1,2-dichloroetanu i jego metabolitów zachodzi w krótkim czasie. Po kilku godzinach od narażenia związek jest niewykrywalny we krwi. Na podstawie wyników badań toksyczności ostrej u zwierząt stwierdzono, że całkowite wydalanie związku następuje w czasie 48 h po narażeniu; w tym czasie w badanych narządach i tkankach: wątrobie, nerkach, płucach, śledzionie, przedżołądku, żołądku i tkance tłuszczowej, stwierdzono śladowe ilości 1,2-dichloroetanu (*Reitz* i in. 1982). W następstwie narażenia ostrego, inhalacyjnego znakowany 1,2-dichloroetan o stężeniu 600 mg/m^3 jest wydalany głównie w

postaci metabolitów: kwasu tiodioctowego (70%) i sulfotlenku kwasu tiodioctowego ($26 \div 28\%$) z moczem (84% dawki wchłoniętej), w postaci ditlenku węgla z wydychanym powietrzem (7%) oraz w postaci niezmięnionej z kałem (2%), (*Reitz* i in. 1982).

Po narażeniu jednorazowym drogą pokarmową na znakowaną węglem ^{14}C dawkę 150 mg/kg mc. 1,2-dichloroetanu, stężenie znacznika wydalanego z moczem (w postaci metabolitów) wynosiło 60%, w postaci niezmięnionej z powietrzem wydechowym 29%, 5% w postaci ditlenku węgla, a 6% znacznika wydalone zostało z kałem. Wzrost stężenia 1,2-dichloroetanu wydychanego z powietrzem w postaci niezmięnionej może wskazywać na wysycenie enzymów tym związkiem (*Reitz* i in. 1982).

Spreafico i in. (1980) badali kinetykę wydalania 1,2-dichloroetanu u szczurów w następstwie narażenia drogą inhalacyjną na związek o stężeniu 50 lub 250 ppm przez 5 h. Biologiczny okres półtrwania wyniósł w fazie eliminacji u szczurów 12,7 oraz 22 min, odpowiednio po stężeniu 200 lub 1000 mg/m^3 (50 lub 250 ppm). Wykazali oni również, że eliminacja 1,2-dichloroetanu z badanych tkanek i narządów była wolniejsza niż wydalanie związku: ze krwi, z wątroby czy płuc (*Spreafico* i in. 1980).

Wydalanie 1,2-dichloroetanu badano u szczurów i myszy, którym dożołądkowo podano jednorazowo dawki 100 lub 150 mg/kg mc. znakowanego węglem ^{14}C związku w oleju kukurydzianym. Wcześniej szczury przez 4 tygodnie (5 razy w tygodniu) otrzymywały 1,2-dichloroetan nieznakowany. Po 48 h od narażenia szczurów zostało usunięte: 11,5% dawki związku niezmięzonego z po-

wietrzem wydechowym oraz z ditlenkiem węgla, 8,2% z moczem, 69,5% z kałem, a 7% znacznika pozostało w organizmach zwierząt, które padły. U myszy wartości te wynosiły odpowiednio: 7,7; 18,7; 81,9 i 2,4% podanego znacznika (Mitorna i in. 1985).

Po podaniu dootrzewnowym myszom dawek 0,05 ÷ 0,17 g/kg mc. znakowanego węglem ¹⁴C 1,2-dichloroetanu zwierzęta wydalili

ły z powietrzem wydechowym 10 ÷ 42% dawki w postaci niezmienionego związku w ciągu 3 dni. Ilość wydalanego związku w postaci niezmienionej zwiększała się wraz z dawką. Z moczem wydzieliło się około 51% znacznika w przypadku dawki największej, a 73% po dawce najmniejszej. W moczu stwierdzono 3 metabolity: kwas chlorooctowy, S-(karboksymetylo)cysteinę oraz kwas tiodioctowy (Yllner 1971).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Istnieją dowody, że toksyczność i rakotwórczość 1,2-dichloroetanu (1,2-DCE) są związane z jego metabolizmem do aktywnych związków.

Na podstawie wyników badań na myszach i szczurach wykazano, że 1,2-dichloroetan jest metabolizowany do 2-chloroacetaldehydu, S-(2-chloroetylo)glutationu i do innych przypuszczalnie reaktywnych związków zdolnych do wiązania kowalencyjnego z makrocząsteczkami komórkowymi (Fabricant, Chalmers 1980; Jean, Reed 1989).

Zdolność substancji chemicznej do wiązania kowalencyjnego z makrocząsteczkami komórkowymi jest często skorelowana z indukcją skutków toksycznych i rakotwórczych. Ponadto wykazano, że 1,2-dichloroetan promował peroksydację lipidów w badaniach w warunkach in vitro (Sano, Tappel 1990; Tse i in. 1990). Peroksydacja lipidów jest związana z uszkodzeniem tkanek. Opóźnienie między narażeniem drogą oddechową a wystąpieniem skutków toksycznych opisał Nouchi i in. (1984) u narażanego zawodowo 51-letniego mężczyzny. Opóźnienie to może wskazywać na czas potrzebny do zmetabolizowania 1,2-dichloroetanu do aktywnych produktów.

Przypuszcza się, że mechanizm działania toksycznego 1,2-dichloroetanu jest związany z wydajnością alternatywnych dróg przemian i zależy od wielkości dawki. Metabolizm 1,2-dichloroetanu zachodzi dwoma drogami – za pośrednictwem monoooksygenaz mikrosomalnych oraz w wyniku bezpośredniego sprzęgnięcia z glutationem w obecności cytozolowej transferazy glutationowej (Peterson i in. 1988; Doherty i in. 1996). Toksyczność 1,2-dichloroetanu może więc wynikać z wysycenia układu monoooksygenaz mikrosomalnych wraz ze wzrostem dawki związku i dalszym przemieszczaniem związku do narządów, w których ulega wiązaniu z glutationem. Wykazano w: wątrobie, nerkach, nadnerczach, jelitach, płucach i jądrach, głównie w cytoplazmie (> 95%), dużą aktywność S-transferaz glutationowych katalizujących sprzęgnięcie ksenobiotyków z glutationem (Parkinson 1996). Może to tłumaczyć, dlaczego 1,2-dichloroetan podawany w wodzie pitnej w większych dawkach wykazywał mniejsze skutki działania niż w przypadku jednorazowego podania dożołądkowo mniejszych dawek (Munson i in. 1982).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Pracownicy zakładów produkujących chlorek poliwinylu w Chinach byli narażeni na mieszaninę złożoną z chlorku winylu i 1,2-dichloroetanu (1,2-DCE). U pracowników stwierdzono istotny statystycznie wzrost częstości wymiany chromatyd siostrzanych. Wzrost ten był szczególnie zaznaczony u osób niepalących. Stężenia chlorku poliwinylu wynosiły $0,64 \div 1,0 \text{ mg/m}^3$ ($0,25 \div 0,39 \text{ ppm}$), a stężenia 1,2-dichloroetanu – $0,8 \div 1,16 \text{ mg/m}^3$ ($0,20 \div 0,29 \text{ ppm}$). Stężenia bardzo małe wynosiły: chlorku winylu $0,4 \div 0,7 \text{ mg/m}^3$ ($0,16 \div 0,27 \text{ ppm}$), a 1,2-dichloroetanu $2,8 \div 5,2 \text{ mg/m}^3$ ($0,69 \div 1,31 \text{ ppm}$). Stężenia średnie wynosiły: chlorku winylu $1,63 \text{ ppm}$, a 1,2-dichloroetanu 3 mg/m^3 ($0,77 \text{ ppm}$), (Cheng i in. 2000).

W dostępnym pośmiennictwie opisano wpływ na rozrodczość ludzi łącznego narażenia na 1,2-dichloroetan i inne związki. Przedwczesne porody wystąpiły u kobiet zatrudnionych w chińskich zakładach tworzyw sztucznych przez

cały okres ciąży oraz u kobiet, których mężowie byli zatrudnieni w tych zakładach co najmniej rok (Zhao i in. 1989). Stężenia 1,2-dichloroetanu były w zakresie $1,6 \div 1536 \text{ mg/m}^3$ ($0,4 \div 384 \text{ ppm}$). Uzyskane wyniki należy traktować jednak z ostrożnością, ponieważ badaniu poddano niewielką liczbę osób (44 mężczyźni i 54 kobiety/pracownice), a narażenie miało charakter mieszany, także na inne związki chemiczne. Nie uwzględniono również możliwych zakłócających czynników środowiskowych i behawioralnych.

W badaniach na szczurach wykazano wzrost działania hepatoksycznego 1,2-dichloroetanu o stężeniach $40 \div 1800 \text{ mg/m}^3$, kiedy do paszy dodawano 0,15% disulfiramu (Igwe i in. 1986). Disulfiram wpływa na zmniejszenie wydajności metabolizmu 1,2-dichloroetanu przez układ oksygenaz mikrosomalnych, powodując zwiększenie stężenia związku we krwi i wzrost jego działania toksycznego.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Zależności skutków obserwowanych u narażonych zwierząt od wielkości narażenia na

1,2-dichloroetan (1,2-DCE) przedstawiono w tabeli 8. i 9.

Tabela 8.

Zależności skutków od wielkości narażenia inhalacyjnego zwierząt na 1,2-dichloroetan (1,2-DCE)

Gatunek/szczep	Stężenie, mg/m^3 ; warunki narażenia	Wartości NOAEL/LOAEL, mg/m^3	Objawy	Piśmiennictwo
Świnka morska	1600; 8 ÷ 12 dni, droga inhalacyjna		zmętnienie miąższowe w nabłonku kanalików nerkowych, obrzmienie nabłonka kanalików nerkowych oraz wzrost masy nerek	Spencer i in. 1951
Małpa Rhesus	1600 i 400; 8 ÷ 12 dni, 5 dni/tydz., 7 h/dzień, droga inhalacyjna	NOAEL 400	uszkodzenie kanalików nerkowych (1600 mg/m^3); nie obserwowano wpływu na nerki (400 mg/m^3)	Spencer i in. 1951

cd. tab. 8.

Gatunek/ szczep	Stężenie, mg/m ³ ; warunki narażenia	Wartości NOAEL/ LOAEL, mg/m ³	Objawy	Piśmiennictwo
Pies	1600; 8 miesięcy, 5 dni/tydz., 7 h/dzień, droga inhalacyjna		uszkodzenie nerek (zmiany stłuszczeniowe nerek); uszkodzenie wątroby (zmiany stłuszczeniowe w wątrobie)	<i>Heppel</i> i in. 1946
Szczur, mysz, świnka morska, królik	400÷1600; przez 4–30 tygodni, droga inhalacyjna		nie stwierdzono zmian w nerkach	<i>Heppel</i> i in. 1946; <i>Spencer</i> i in. 1951
Szczury, Sprague- -Dawley, 50 samic i 50 samców	200 przez 2 lata, droga inhalacyjna	NOAEL 200	zmian histopatologicznych nie stwierdzono w: nerkach, wątrobie, drogach żółciowych, mózgu, aparacie wzrokowym i skórze; nie stwierdzono wpływu narażenia na masę ciała szczurów	<i>Cheever</i> i in. 1990
Ciężarne samice szczura, Sprague- -Dawley	1200 lub 1316; 9 dni, 7 h/dzień, droga inhalacyjna		odwracalne zmiany masy ciała (zmniejszenie masy ciała i przyrostu masy ciała) po 1200 lub 1316 mg/m ³ ; brak takich zmian po 400 lub 1016 mg/m ³	<i>Payan</i> i in. 1995; <i>Rao</i> i in., 1987; <i>Schlacter</i> i in. 1979
Szczur, świnka morska	800; 28 ÷ 35 tyg., droga inhalacyjna		nie stwierdzono wpływu narażenia na masę zwierząt	<i>Spencer</i> i in. 1951
Królik, albino	1600; 33 ÷ 35 tyg., 5 dni/tydz., 7 h/dzień, droga inhalacyjna	NOAEL 1600	nie stwierdzono wpływu na masę ciała, nerki, wątrobę oraz na układ sercowo-naczyniowy zwierząt	<i>Spencer</i> i in. 1951
Świnka morska	800 lub 400; 7 h/dzień, 180 razy w ciągu 246 dni, droga inhalacyjna	NOAEL 400	stwierdzono zwyrodnienie miększu wątroby niewielkiego stopnia z małą ilością rozsiąanych wakuoli tłuszczowych po 800 mg/m ³ ; brak takich zmian po 400 mg/m ³	<i>Spencer</i> i in. 1951
Szczur	800; 7 h/dzień, 180 razy w ciągu 246 dni, droga inhalacyjna		nie stwierdzono wpływu związku na wątrobę	<i>Spencer</i> i in. 1951
Małpa	800; 25 tyg., droga inhalacyjna		stwierdzono stłuszczenie wątroby	<i>Heppel</i> i in. 1946; <i>Spencer</i> i in. 1951
Pies	1600; 8 miesięcy, droga inhalacyjna		stwierdzono stłuszczenie wątroby.	<i>Heppel</i> i in. 1946; <i>Spencer</i> i in. 1951
Królik	400 ÷ 1600; 4 ÷ 30 tyg., droga inhalacyjna		nie stwierdzono wpływu związku na wątrobę	<i>Heppel</i> i in. 1946; <i>Spencer</i> i in. 1951
Szczury, Sprague- -Dawley, 50 samic i 50 samców	200; przez 2 lata, droga inhalacyjna	NOAEL 200	zmian histopatologicznych nie stwierdzono w: nadnerczach, trzustce, przysadce mózgowej, tarczycy i przytarczycach	<i>Cheever</i> i in. 1990

cd. tab. 8.

Gatunek/ szczep	Stężenie, mg/m ³ ; warunki narażenia	Wartości NOAEL/ LOAEL, mg/m ³	Objawy	Piśmiennictwo
Świnka morska	800 (200 ppm); 7 h/dzień, 5 razy/tydzień przez 246 dni	NOAEL 800	badaniem histopatologicznym nie wykazano zmian w badanych tkankach (nadnerczy, przysadki mózgowej, tarczycy i przytarczyc) układu wewnątrzwydzielniczego	<i>Spencer</i> i in. 1951
Szczur	400 (100 ppm); 7 h/dzień, 5 razy/tydzień przez 15 tygodni	NOAEL 400	badaniem histopatologicznym nie wykazano zmian w badanych tkankach (nadnerczy, przysadki mózgowej, tarczycy i przytarczyc) układu wewnątrzwydzielniczego	<i>Heppel</i> i in. 1946
Mysz	400 (100 ppm); 7 h/dzień, 5 razy/tydzień przez 4 tygodnie	NOAEL 400	badaniem histopatologicznym nie wykazano zmian w badanych tkankach (nadnerczy, przysadki mózgowej, tarczycy i przytarczyc) układu wewnątrzwydzielniczego	<i>Heppel</i> i in. 1946
Królik	800 (200 ppm); 7 h/dzień, 5 razy/tydzień przez 215 tygodni	NOAEL 800	badaniem histopatologicznym nie wykazano zmian w badanych tkankach (nadnerczy, przysadki mózgowej, tarczycy i przytarczyc) układu wewnątrzwydzielniczego	<i>Heppel</i> i in. 1946

Tabela 9.**Zależność skutków od wielkości narażenia zwierząt drogą pokarmową na 1,2-dichloroetan (1,2-DCE)**

Gatunek/ szczep	Stężenie/warunki narażenia	Wartości NOAEL LOAEL	Objawy	Piśmiennictwo
Szczur	100 mg/kg mc./dzień przez 10 dni		nie stwierdzono uszkodzeń w elementach układu sercowo-naczyniowego	<i>Daniel</i> i in. 1994
Szczur	80 mg/kg mc./dzień przez 90 dni		nie stwierdzono uszkodzeń w układzie sercowo-naczyniowym	<i>Daniel</i> i in. 1994; NTP 1991; <i>van Esch</i> i in. 1977
Szczur, Osborne- -Mendel	95 mg/kg mc./dzień, 5 dni/tydz., raz/dzień, przez 78 tyg.	NOAEL 95 mg/kg mc./dzień	nie stwierdzono uszkodzeń w układzie sercowo-naczyniowym	NCI 1978
Mysz, B6C3F1	299 mg/kg mc./dzień, 5 dni/tydz., raz/dzień, przez 78 tyg.	NOAEL 299 mg/kg mc./dzień	nie stwierdzono uszkodzeń w: układzie sercowo-naczyniowym, żołądkowo-jelitowym, wewnątrzwydzielniczym oraz w nerkach i wątrobie	NCI 1978
Mysz	4210 mg/kg mc./dzień przez 90 dni z wodą pitną		zmian histopatologicznych nie stwierdzono w mięśniu sercowym	NTP 1991
Szczur	492 mg/kg/dzień przez 90 dni z wodą pitną		zmian histopatologicznych nie stwierdzono w mięśniu sercowym	NTP 1991
Szczur	100 mg/kg mc./dzień przez 10 dni, droga dożołądkowa		uszkodzenia przedżołądka (niewielkiego stopnia zapalenie błony śluzowej i podśluzówkowej)	<i>Daniel</i> i in. 1994; NTP 1991; NCI 1978
Szczur	240 mg/kg mc./dzień przez 13 tyg., droga dożołądkowa		łagodny rozrost i stan zapalny błony śluzowej i podśluzówkowej	<i>Daniel</i> i in. 1994; NTP 1991; NCI 1978
Szczur	47 mg/kg mc./dzień przez 78 tyg., droga dożołądkowa		rogowacenie, przerost błony śluzowej żołądka	<i>Daniel</i> i in. 1994; NTP 1991; NCI 1978

cd. tab. 9

Gatunek/ szczep	Stężenie/warunki narażenia	Wartości NOAEL LOAEL	Objawy	Piśmiennictwo
Szczur	492 mg/kg mc./dzień przez 13 tyg., z wodą pitną		nie stwierdzono uszkodzenia ani zmian przerostowych błony śluzowej żołądka	NTP 1991
Mysz	4210 mg/kg mc./dzień przez 13 tyg., z wodą pitną		nie stwierdzono uszkodzenia ani zmian przerostowych błony śluzowej żołądka	NTP 1991
Szczur, Wistar	90 mg/kg mc./dzień przez 90 dni, droga dożołądkowa	NOAEL 90 mg/kg mc./dzień	nie stwierdzono zmian ani w żołądku, ani w jelicie	<i>van Esch</i> i in. 1977
Mysz	299 mg/kg mc./dzień przez 78 tyg., droga dożołądkowa		liczba przypadków nienowotworowych uszkodzeń: żołądka, jelita cienkiego i grubego, nie uległa wzrostowi	NCI 1978
Szczur	49 ÷ 82 mg/kg mc./dzień przez 13 tyg., droga dożołądkowa		wzrost względnej masy wątroby bez zmian histopatologicznych.	<i>van Esch</i> 1977; NTP 1991
Szczur, 6 sztuk w grupie	I część dośw. 30; 60 mg/kg mc./dzień, w purée ziemniaczanym, 2 razy/dzień przez 5 tygodni		nie stwierdzono stłuszczenia wątroby po dwóch mniejszych dawkach	<i>Alumot</i> i in. 1976
Szczur, 6 sztuk w grupie	I część dośw. 160 mg/kg mc./dzień, w purée ziemniaczanym, 2 razy/dzień przez 7 tygodni		dawka 160 mg/kg mc./dzień spowodowa- ła wzrost zawartości tłuszczu w wątrobie o 15% w porównaniu ze zwierzętami w grupie kontrolnej	<i>Alumot</i> i in. 1976
Szczur, (90 samców i 90 samic) pięć grup, po 18 zwierząt	II część dośw. badanie po 2 tygo- dniach od zakończenia karmienia mlekiem matek, 25 lub 50 mg/kg mc./dzień, przez 2 lata w purée ziemniaczanym	wg autorów 25 mg/kg mc. stanowi ak- ceptowane dzienne po- branie dla ludzi	po osiągnięciu przez zwierzęta wieku 14 mies. notowano wzrost padnięć z powodu schorzeń układu oddechowego; u zwierząt, które przeżyły 2 lata nie stwierdzono, w porównaniu z grupą kontrolną, ani zmian masy ciała, ani wskaźników czynności wątroby (aktyw- ności transaminaz czy cholesterolu w surowicy); nie stwierdzono także wskaź- ników czynności nerek (stężenia mocznika i kwasu moczowego w surowicy)	<i>Alumot</i> i in. 1976
Szczur, samice i samce, po 10 sztuk w grupie	w oleju kukurydzianym 10; 30; 100 i 300 mg/kg mc. przez 10 kolejnych dni		samice wszystkie padły po 300 mg/kg mc.; samce 8/10 po 300 mg/kg mc.; samce zwiększenie masy wątroby po 100 mg/kg mc.; samce, samice: niewiel- kie zmiany zapalne przedżołądka po 100 mg/kg mc. 1,2-DCE zastosowany w dawce najmniej- szej nie wpływał na funkcje wątroby i nie powodował innych badanych skutków	<i>Daniel</i> i in. 1994

cd. tab. 9.

Gatunek/ szczep	Stężenie/warunki narażenia	Wartości NOAEL LOAEL	Objawy	Piśmiennictwo
Szczur, samice i samce, po 10 sztuk w grupie	w oleju kukurydzianym 37,5; 75 lub 150 mg/kg mc. przez 90 kolejnych dni	NOAEL 37,5 mg/kg mc.	<p>samice: istotne statystycznie zwiększenie masy nerek i wątroby po 150 mg/kg mc.; samce: istotne statystycznie zwiększenie masy nerek i wątroby, mózgu, jąder i nadnerczy, zmniejszenie masy ciała po 150 mg/kg mc.;</p> <p>samce, samice: obniżenie poziomu hemoglobiny i płytek krwi po 150 mg/kg mc.;</p> <p>samice: obniżenie poziomu erytrocytów, leukocytów i limfocytów po 150 mg/kg mc.;</p> <p>samce, samice: istotne zwiększenie masy nerek po 75 mg/kg mc.;</p> <p>samce: istotne zwiększenie masy wątroby i mózgu oraz obniżenie poziomu hemoglobiny we krwi po 75 mg/kg mc.;</p> <p>zdaniem autorów wzrost masy wątroby był prawdopodobnie zmianą adaptacyjną tego narządu a nie skutkiem toksycznym na co wskazuje brak zmian w aktywności ALT i AST i nie stwierdzenie zmian histopatologicznych w wątrobie;</p> <p>samce, samice: brak zmian po 37,5 mg/kg mc.</p>	Daniel i in. 1994
Szczur	w oleju kukurydzianym 18 ÷ 150 mg/kg mc./dzień, dożołądko- wo przez 13 tyg.		<p>masa bezwzględna i względna wątroby rosły proporcjonalnie wraz z zastosowaną dawką;</p> <p>samice: istotny statystycznie wzrost masy wątroby po 18 ÷ 150 mg/kg mc./dzień</p> <p>samce: istotny statystycznie wzrost masy wątroby po 120 mg/kg mc./dzień</p>	NTP 1991
Szczur	58; 60; ≥ 102 mg/kg mc./dzień przez 13 tyg., z wodą pitną	LOAEL 58 mg/kg mc./dzień	<p>zwiększenie masy wątroby po dawce 60 mg/kg/mc. dzień;</p> <p>istotny, zależny od dawki, wzrost bezwzględnej i względnej masy nerek zwierząt po ≥ 58 mg/kg mc./dzień;</p> <p>badaniami histopatologicznymi stwierdzono regenerację nerek u samic szczura po dawkach ≥ 102 mg/kg mc./dzień;</p> <p>narząd krytyczny – nerki</p>	NTP 1991
Mysz	≥ 244; 250; 4210 mg/kg mc./dzień przez 13 tyg., z wodą pitną		<p>zwiększenie masy wątroby po dawce 250 mg/kg mc./dzień;</p> <p>istotny, zależny od dawki, wzrost bezwzględnej i względnej masy nerek zwierząt po dawce ≥ 244 mg/kg mc./dzień;</p> <p>badaniami histopatologicznymi stwierdzono regenerację nerek u samców myszy po dawkach ≥ 244 mg/kg mc./dzień;</p> <p>zmiany regeneracyjne świadczą o wcześniejszym uszkodzeniu kanalików nerkowych; 1,2-DCE zastosowany w dużych dawkach (4210 mg/kg mc./dzień) powodował u samców myszy takie poważne uszkodzenia nerek, jak: kariomegalie komórek nabłonkowych kanalików nerkowych, wateczki białkowe i mineralizację</p>	NTP 1991

cd. tab. 9.

Gatunek/szczep	Stężenie/warunki narażenia	Wartości NOAEL LOAEL	Objawy	Piśmiennictwo
Szczur	240 ÷ 300 mg/kg mc./dzień przez 13 tyg., droga dożołądkowa		drżenie ciała, ślinotok, jeżenie futra, chwiejny chód, nieprawidłowa postawa ciała i wychudzenie po dawce ≥ 240 mg/kg mc./dzień; badaniem mikroskopowym stwierdzono niewielkie uszkodzenia mózdzku	NTP 1991
Szczur	≤ 492 mg/kg mc./dzień przez 13 tyg., z wodą pitną		nie stwierdzono zaburzeń neurologicznych i uszkodzeń tkanki nerwowej	NTP 1991
Mysz	≤ 4210 mg/kg mc./dzień przez 13 tyg., z wodą pitną		nie stwierdzono zaburzeń neurologicznych i uszkodzeń tkanki nerwowej	NTP 1991
Szczur	480 mg/kg mc./dzień przez 90 dni, sondą dożołądkowo		w badaniu histopatologicznym nie wykazano zmian w badanych tkankach (nadnerczy, trzustki, przysadki mózgowej, tarczycy i przytarczyc) układu wewnątrzwydzielniczego	<i>Daniel</i> i in. 1994; NTP 1991; <i>van Esch</i> i in. 1977
Szczur	100 mg/kg mc./dzień przez 10 lub 14 dni, sondą dożołądkowo		w badaniu histopatologicznym nie wykazano zmian w badanych tkankach (nadnerczy, trzustki, przysadki mózgowej, tarczycy i przytarczyc) układu wewnątrzwydzielniczego	<i>Daniel</i> i in. 1994; <i>van Esch</i> i in. 1977
Szczur F344/N, Sprague-Dawley, Osborne-Mendel	492 mg/kg mc./dzień przez 90 dni z wodą pitną	NOAEL 492 mg/kg mc./dzień	w badaniu histopatologicznym nie wykazano zmian w badanych tkankach (nadnerczy, trzustki, przysadki mózgowej, tarczycy i przytarczyc) układu wewnątrzwydzielniczego	NTP 1991
Mysz, B6C3F1	4210 mg/kg mc./dzień przez 90 dni z wodą pitną	NOAEL 4210 mg/kg mc./dzień	w badaniu histopatologicznym nie wykazano zmian w badanych tkankach (nadnerczy, trzustki, przysadki mózgowej, tarczycy i przytarczyc) układu wewnątrzwydzielniczego; nie stwierdzono również zmian w: wątrobie, nerkach, układzie sercowo-naczyniowym i żołądkowo-jelitowym	NTP 1991
Szczur, Osborne-Mendel 50 sztuk	95 mg/kg mc./dzień przez 78 tyg., sondą dożołądkowo		w badaniu histopatologicznym nie wykazano zmian w badanych tkankach (nadnerczy, trzustki, przysadki mózgowej, tarczycy i przytarczyc) układu wewnątrzwydzielniczego; padło 84% zwierząt	NCI 1978
Mysz	299 mg/kg mc./dzień przez 78 tyg., sondą dożołądkowo		w badaniu histopatologicznym nie wykazano zmian w badanych tkankach (nadnerczy, przysadki mózgowej, tarczycy i przytarczyc) układu wewnątrzwydzielniczego	NCI 1978

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

Istniejące wartości NDS i DSB

Zestawienie istniejących wartości normatywów higienicznych 1,2-dichloroetanu (1,2-DCE) w poszczególnych państwach przedstawiono w tabeli 10. Ustalone w państwach wartości normatywów higienicznych 1,2-dichloroetanu w środowisku pracy są zróżnicowane, mieszczą się w przedziale od 4 mg/m³ (NIOSH) do 200 mg/m³ (OSHA).

W Niemczech nie ustalono wartości MAK ze względu na działanie rakotwórcze 1,2-dichloroetanu. Na poziomie około 20 mg/m³ ustalono wartość w: Irlandii, Nowej Zelandii, Hiszpanii, Szwajcarii i Wielkiej Brytanii. Eksperti Amerykańskiej Konferencji Rządowych Higienistów Przemysłowych (ACGIH 2001) zalecili wartość TLV-TWA 1,2-dichloroetanu na poziomie 40 mg/m³ (10 ppm). Wartość ta istnieje od 1996 r. i zdaniem

ekspertów powinna zminimalizować ryzyko potencjalnego działania hepatoksycznego i narcotycznego 1,2-dichloroetanu.

W Polsce wartość NDS 1,2-dichloroetanu na poziomie 50 mg/m³ została ustalona na podstawie działania toksycznego związku na nerki.

W UE zaproponowano wartość wiążącą TWA 1,2-dichloroetanu na poziomie 8,14 mg/m³ (2 ppm). Wartość ta jest nadal dyskutowana ze względu na przypuszczalne działanie rakotwórcze 1,2-dichloroetanu u ludzi oraz ze względów technicznych z utrzymaniem tak małej wartości podczas wielu procesów technologicznych.

Grupa naukowców Instytutu Medycyny Pracy w Edynburgu kierując się kryteriami zdrowotnymi, ekonomicznymi, środowiskowymi i społecznymi, uważa, że wartość OEL-TWA 1,2-dichloroetanu powinna być zawarta w przedziale 4 ÷ 20 mg/m³ (1 ÷ 5 ppm), (IOM 2011).

Tabela. 10.

Wartości normatywów higienicznych 1,2-dichloroetanu zamieszczone w światowych wykazach normatywów higienicznych (ACGIH 2014; GESTIS International... 2014; DFG 2013; rozporządzenie 2014 ze zm.)

Państwo/organizacja/ instytucja	NDS, mg/m ³	NDSCh, mg/m ³	Uwagi
Austria	20 (5 ppm)	80 (20 ppm)	TRK ^a
Belgia	41 (10 ppm)	–	
Dania	4 (1 ppm)	8 (2 ppm)	
Francja	40 (10 ppm)	–	
Holandia	7	–	
Niemcy	–	–	Skin, grupa rakotw. 2.
Polska (1993)	50	–	
Węgry	–	10	
Irlandia	20 (5 ppm)	40 (10 ppm), (15 min)	
Japonia	10 ppm	–	
Litwa	10	–	
Nowa Zelandia	21 (5 ppm)	–	
Hiszpania	20 (5 ppm)	–	
Szwajcaria	20 (5 ppm)	–	

cd. tab. 10.

Państwo/organizacja/ instytucja	NDS, mg/m ³	NDSCh, mg/m ³	Uwagi
Szwecja	4 (1 ppm)	20 (5 ppm) ^b	
Wielka Brytania	21 (5 ppm)	–	
USA:		–	
– NIOSH	4 (1 ppm)	8 (2 ppm) 15 min	Ca
– OSHA	200 (50 ppm)	200 (100 ppm) ^b	
– ACGIH (2001)	40 (10 ppm)	–	A4
UE (proponowana wartość wiążąca, 2013 r.)	8,14 (2 ppm)	–	

Objaśnienia:

^a TRK – wartość na podstawie technicznej wykonalności oznaczeń stężeń w powietrzu.^b Szwecja – dopuszczalna wartość chwilowa, średnia wartość 15-minutowa.^b OSHA – najwyższa wartość dopuszczalna w czasie 5 min w ciągu dnia z 3-godzinnymi odstępami czasowymi.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Wyniki obserwacji klinicznych i przewlekłej ekspozycji zawodowej osób narażonych na 1,2-dichloroetan (1,2-DCE) wskazują na działanie drażniące związku na: błony śluzowe, zaburzenia funkcjonowania układu nerwowego, upośledzenie funkcji wątroby i nerek, dolegliwości ze strony układu pokarmowego oraz zaburzenie funkcji układu sercowo-naczyniowego. Informacje na temat działania rakotwórczego 1,2-dichloroetanu na ludzi są ograniczone i dotyczą narażenia mieszanego na kilka związków o możliwym działaniu rakotwórczym. Uniemożliwia to wykazanie zależności między wzrostem ryzyka wystąpienia niektórych nowotworów a narażeniem na 1,2-dichloroetan.

W celu ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia 1,2-dichloroetanu zrezygnowano z wyników badań na zwierzętach narażanych na związek drogą inhalacyjną, gdyż badania te były w większości przeprowadzone w latach 50. i nie spełniają przyjętych obecnie wymagań określonych dla procedur badawczych.

W celu ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia 1,2-dichloroetanu

uwzględniono wyniki badań na szczurach, którym podawano związek w oleju kukurydzianym w dawkach: 37,5; 75 lub 150 mg/kg mc. przez 90 kolejnych dni. Substancja w dawce 150 mg/kg mc. spowodowała u samic i samców istotne statystycznie zwiększenie masy nerek oraz wątroby, a ponadto u samców zwiększenie masy: mózgu, jąder i nadnerczy, a zmniejszenie masy ciała. U samców i samic wystąpiło obniżenie poziomu hemoglobiny i płytek krwi. U samic ponadto obniżenie poziomu: erytrocytów, leukocytów i limfocytów we krwi. Dawka 75 mg/kg mc. 1,2-dichloroetanu spowodowała u obu płci istotne zwiększenie masy nerek, a u samców istotne zwiększenie masy wątroby i mózgu oraz obniżenie poziomu hemoglobiny we krwi. Zdaniem autorów wzrost masy wątroby był prawdopodobnie zmianą adaptacyjną tego narządu, a nie skutkiem toksycznym działania 1,2-dichloroetanu, na co wskazuje brak zmian w aktywności ALT i AST oraz brak zmian histopatologicznych w wątrobie. Dawka 37,5 mg/kg/mc. 1,2-dichloroetanu nie spowodowała żadnych zmian u badanych zwierząt, dlatego autorzy przyjęli ją za wartość NOAEL dla działania układowego związku (Daniel i in. 1994). Na podstawie tej wartości wyliczono wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS).

Dawka dzienna 1,2-dichloroetanu pobrana przez szczura (D_w) jest równa wartości NOAEL, tj. 37,5 mg/kg mc./dzień. Tak więc, równoważna dawka dla człowieka wchłonięta w czasie 8 h pracy wynosi:

$$D_c = D_w \cdot W_h / V_h,$$

gdzie:

W_h – masa człowieka, 70 kg

V_h – objętość powietrza wdychana przez 8 h, 10 m³

$$D_c = 37,5 \text{ mg/kg mc.} \cdot 70 \text{ kg} / 10 \text{ m}^3 = 262 \text{ mg/m}^3$$

$$\text{NDS} = D_c / U_f,$$

gdzie U_f jest iloczynem następujących współczynników niepewności:

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

$B = 2$, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi i różną drogą podania (badanie na zwierzętach, droga pokarmowa narażenia),

$C = 2$, przejście z badań krótkoterminowych do badań przewlekłych (badania 90-dniowe),

$D = 1$, zastosowanie wartości NOAEL,

$E = 3$, współczynnik modyfikacyjny (dane epidemiologiczne wskazują na przypuszczalne działanie rakotwórcze związku na ludzi; związek między narażeniem na 1,2-dichloroetanu a występowaniem nowotworów u ludzi nie został wyjaśniony).

Obliczona wartość NDS 1,2-dichloroetanu wynosi:

$$\text{NDS} = 262 \text{ mg/m}^3 / 24 = 10,9 \text{ mg/m}^3.$$

Na podstawie wyliczenia wartość NDS 1,2-dichloroetanu powinna wynosić 10,9 mg/m³. Powodem obniżenia dotychczas obowiązują-

cej wartości NDS 1,2-dichloroetanu jest możliwy związek między narażeniem na 1,2-dichloroetan a działaniem rakotwórczym związku na ludzi, które obserwowano w warunkach narażenia mieszanego na kilka związków o prawdopodobnym działaniu rakotwórczym, co uniemożliwia wykazanie zależności między wzrostem ryzyka wystąpienia niektórych nowotworów a narażeniem na 1,2-dichloroetan.

Próba oszacowania ryzyka działania rakotwórczego 1,2-dichloroetanu na ludzi na podstawie wyników badań na myszach nie może zostać wykorzystana do ustalenia wartości NDS 1,2-dichloroetanu ze względu na brak zależności dawka-skutek dla mięsaka naczyniowego wątroby u samców, gdyż po narażeniu na związek o mniejszym stężeniu u samców występowało więcej tego typów nowotworów, niż gdy stężenie 1,2-dichloroetanu było większe (Grunt i in. 2002).

Wobec powyższego, proponuje się ustalenie wartości NDS 1,2-dichloroetanu na poziomie 10 mg/m³. Ze względu na możliwe wzrosty stężenia 1,2-dichloroetanu w ciągu zmiany roboczej i działanie drażniące związku, zaproponowano ustalenie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) na poziomie 20 mg/m³. Zaproponowane wartości normatywów higienicznych powinny zabezpieczyć pracowników przed działaniem drażniącym 1,2-dichloroetanu oraz przed jego potencjalnym działaniem układowym. Ze względu na stosunkowo dużą szybkość przenikania 1,2-dichloroetanu przez skórę, wynoszącą 2,8 mg/cm²/h, a także udowodnione wchłanianie związku przez skórę u ludzi, proponuje się także wprowadzenie dla związku oznakowania „skóra”, a ze względu na jego działanie drażniące oznakowanie literą „I”.

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

dr hab. n. med. MARTA WISZNIEWSKA
Instytut Medycyny Pracy
in. 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 nerwowy, układ krążenia, wątrobę, nerki, skórę, spojówkę i błonę śluzową górnych dróg oddechowych.

Badania pomocnicze: EKG, badania czynności wątroby, badanie ogólne moczu, stężenie kreatyniny w surowicy.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ nerwowy, układ krążenia, wątrobę, nerki, skórę, spojówkę i błonę śluzową górnych dróg oddechowych.

Badania pomocnicze: EKG, badania czynności wątroby, badanie ogólne moczu, stężenie kreatyniny w surowicy.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

U w a g a

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

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ nerwowy, układ krążenia, wątrobę, nerki, skórę, spojówkę i błonę śluzową górnych dróg oddechowych.

Badania pomocnicze: EKG, badania czynności wątroby, badanie ogólne moczu, stężenie kreatyniny w surowicy.

Narządy (układy) krytyczne

Wątroba, nerki, układ nerwowy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia są:

- ciężkie arytmie
- choroby ośrodkowego układu nerwowego
- przewlekłe choroby wątroby lub nerek przebiegające z uszkodzeniem mięszu tych narządów
- przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

O przeciwwskazaniach w przebiegu trwania zatrudnienia powinien decydować lekarz

sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

PIŚMIENNICTWO

- ACGIH (2001) Documentation of the threshold limit values for chemical substances and biological exposure indices. Dichlorpethane. Cincinnati, Ohio.
- Anonymous (1998) Chemical profile. Ethylene dichloride. Chem. Mark Rep. February 16. [za: Toxicological Profile 2001].
- Alumot E., Nachtomi E., Mandel E. i in. (1976) Tolerance and acceptable daily intake of chlorinated fumigants in the rat diet. Food Cosmet. Toxicol. 14, 105–110.
- Archer W.L. (1979) Chlorocarbons,-hydrocarbons(other). [W:] Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology. New York, John Wiley & Sons, Inc., 724–725 [za: Toxicological Profile 2001].
- Austin S.G., Schnatter A.R. (1983a) A case-control study of chemical exposures and brain tumors in petrochemical workers. J. Occup. Med. 25, 313–320.
- Austin S.G., Schnatter A.R. (1983b) A cohort mortality study of petrochemical workers. J. Occup. Med. 25, 304–312.
- Banerjee S. (1988) DNA damage in rodent liver by 1,2-dichloroethane, a hepatocarcinogen. Cancer Biochem. Biophys 10, 165–173.
- Benson L.O., Teta M.J. (1993) Mortality due to pancreatic and lymphopietic cancers in chlorohydrin production workers. Br. J. Ind. Med. 50, 710–716.
- Bove F.J., Fulcome M.C., Klotz J.B., Esmart J., Dufficy E.M., Savrin J.E. (1995) Public drinking water contaminat and birth outcomes. Am. J. Epidemiol. 141, 850–862.
- Brzozowski J., Czajka J., Dutkiewicz T., Keszy I, Wojcik J. (1954) Higiena pracy i stan zdrowia zatrudnionych przy zwalczaniu stonki ziemniaczanej heksachlorocykloheksanem, dwuchloroetanem. Medycyna Pracy 5(2) 89–98.
- Budavari S., O'Neil M.J., Heckelman P.E. i in. (1996) The Merck index. 12th ed. Whitehouse Station, NJ, Merck and Co., Inc. 646 [za: Toxicological Profile 2001].
- Casciola L.A.F., Ivanetich K.M. (1984) Metabolism of chloroethanes by rat liver nuclear cytochrome P-450. Carcinogenesis (London) 5, 543–548.
- Centralny Rejestr Danych o Narażeniu na Substancje, Preparaty, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagenym (2012) Łódź, Instytut Medycyny Pracy.
- Cheng T.J., Chou P.Y., Huang M.L., Du Ch.L., Wong R.H., Chen P.Ch. (2000) Increased sister chromatid exchange frequencies in workers with exposure to low lever of ethylene dichloride. Mutat. Res. 470, 109–114 [za: OECD 2002].
- CMA, Chemical Manufacturers Association (1989) Written communication. Public comment on toxicological profile for 1,2-dichloroethane. Washington, DC. June [za: Toxicological Profile 2001].
- Cheever K.L., Cholakis J.M., el-Hawari A.M. i in. (1990) Ethylene dichloride. The influence of disulfiram or ethanol on oncogenicity, metabolism, and DNA covalent binding in rats. Fundam. Appl. Toxicol. 14, 243–261.
- Crespi C.L., Seixas G.M., Turner T.R. i in. (1985) Mutagenicity of 1,2-dichloroethane and 1,2-dibromoethane in two human lymphoblastoid cell lines. Mutat. Res. 142, 133–140.
- D'Souza R.W., Francis W.R., Andersen M.E. (1988) Physiological model for tissue glutathione depletion and increased resynthesis after ethylene dichloride exposure. J. Pharm. Exp. Therap. 245, 563–568.
- Daniel F.B., Robinson M., Olson G.R. i in. (1994) Ten and ninety-day toxicity studies of 1,2-dichloroethane in Sprague-Dawley rats. Drug. Chem. Toxicol. 17, 463–477.
- Dow Chemical Company (1989) Written communication. Public comment on toxicological profile for 1,2-dichloroethane. Dow Chemical Company, Midland, MI. June [za: Toxicological Profile 2001].

- Doherty A.T., Ellard S., Parry E.M. i in.* (1996) An investigation into the activation and deactivation of chlorinated hydrocarbons to genotoxins in metabolically competent human cells. *Mutagenesis* 11(3), 247-74.
- EPA, Environmental Protection Agency (1985) Health assessment document for 1,2-dichloroethane. Final report. Washington, DC. U.S. Environmental Protection Agency Office of Health and Environmental Assessment 600/8-84-006F [za: Toxicological Profile 2001].
- Fabricant J.D., Chalmers Jr J.H.* (1980) Evidence of the mutagenicity of ethylene dichloride and structurally related compounds. [W:] Ethylene dichloride. A potential health risk? Banbury report nr 5. Cold Spring Harbor, New York., Cold Spring Harbor Laboratory 309-329.
- Garrison S.C., Leadingham R.S.* (1954) A fatal case of ethylene chloride poisoning in an occupational therapy department of a neuropsychiatric hospital. *Am. J. Phys. Med.*, 33, 230-237.
- GESTIS (2013) Dichloroethane. GESTIS International Limit Values.
- GIS, Główny Inspektor Sanitarny (2012-2013) Dane Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej. Główny Inspektor Sanitarny [materiał niepublikowany].
- Goldberg M.S., Al-Homsi N., Goulet L. i in.* (1995) Incidence of cancer among persons living near a municipal solid waste landfill site in Montreal, Quebec. *Arch. Environ. Health* 50, 416-424.
- Grunt H., Czerczak S., Szadkowska-Stańczyk I., Szymczak W.* (2002) 1,2-Dichloroetan. Wytyczne Szacowania Ryzyka Zdrowotnego dla Czynn timer Rakotwórczych 14, 21-43.
- Guengerich F.P., Crawford W.M., Domoradzki J.Y. i in.* (1980) In vitro activation of 1,2-dichloroethane by microsomal and cytosolic enzyme. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 55, 303-317.
- Guengerich F.P., Kim D.H., Iwasaki M.* (1991) Role of human cytochrome P-450 IIE1 in the oxidation of many low molecular weight cancer suspects. *Chem. Res Toxicol.* 4, 168-179.
- Heppel L.A., Neal P.A., Perrin T.L. i in.* (1945) The toxicology of 1,2 dichloroethane (ethylene). III. Its acute toxicity and the effect of protective agents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 84, 53-63.
- Heppel L.A., Neal P.A., Perrin T.L.* (1946) Toxicology of 1,2-dichloroethane. III. Its acute toxicity and the effect of protective agents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 83, 53-63 [za: U.S. EPA 1984].
- Hogstedt C., Rohlen O., Berndtsson B.S., Axelson O.* (1979) A cohort study of mortality and cancer incidence in ethylene oxide production workers. *British J. Industrial Med.* 36, 276-280.
- Hotchkiss J.A., Andrus K.A., Johnson K.A., Krieger S.M., Woolhiser M.R., Maurissen J.P.* (2010) Acute toxicologic and neurotoxic effects of inhaled 1,2-dichloroethane in adult Fischer 344 rats. *Food and Chemical Toxicology* 48, 470-481.
- HSDB, Hazardous Substances Data Bank (2014) Bethesda, National Library of Medicine.
- Hubbs R.S., Prusmack J.J.* (1955) Ethylene dichloride poisoning. *JAMA* 159(7), 673-675.
- Hueper W.C., Smith C.* (1935) Fatal ethylene dichloride poisoning. *Am. J. Med. Sci.* 189, 778-784.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2001) Monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans. International Agency for Research on Cancer [http://www.iarc.fr].
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1979) Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 1,2-Dichloroethane. Vol. 20. Lyon, France World Health Organization, IARC 249-448.
- Igwe O.J., Que Hee S.S., Wagner W.D.* (1986a) Interaction between 1,2-dichloroethane and disulfiram: I. Toxicological effects. *Fund. Appl. Toxicol.* 6, 733-746.
- IOM. Research Project: P937/17, may 2011 Health, socio-economic and environmental aspects of possible amendments to the EU Directive on the protection of workers from the risks related to exposure to carcinogens and mutagens at work. 1,2-Dichloroethane.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2013) 1,2-Dichloroethane. ICSC 0250.
- Isacson P., Bean J.A., Splinter R. i in.* (1985) Drinking water and cancer incidence in Iowa: III. Association of cancer with indices of contamination. *Am J. Epidemiol.* 121, 856-869.
- Jean P.A., Reed D.J.* (1989) In vitro dipeptide, nucleoside, and glutathione alkylation by *S*-(2-chloroethyl)glutathione and *S*-(2-chloroethyl)-*L*-cysteine. *Chem. Res Toxicol.* 2, 455-460.
- Klaunig J.E., Ruch R.J., Pereira M.A.* (1986) Carcinogenicity of chlorinated methane and ethane compounds administered in drinking water to mice. *Environ. Health Perspect* 69, 89-95.
- Kozik I.* (1957) Problems of occupational hygiene in the use of dichloroethane in the aviation industry. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 1, 31-38.
- Lane R.W., Riddle B.L., Borzelleca J.F.* (1982) Effects of 1,2-dichloroethane and 1,1,1-trichloroethane in drinking water on reproduction and development in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 63, 409-421.

- Lochhead H.B., Close H.P.* (1951) Ethylene dichloride plastic cement. A case of fatal poisoning. *J. Am. Med. Assoc.* 146 1323 [za: U.S. DHHS 1999].
- Maltoni C., Valgimigli L., Scarnato C.* (1980) Long-term carcinogenic bioassays on ethylene dichloride administered by inhalation to rats and mice. [W:] Ethylene dichloride. A potential health risk? Banbury report nr 5. Cold Spring Harbor, New York, Cold Spring Harbor Laboratory 3–33.
- Martin G., Knorpp K., Huth K., Heinrich F., Mittermayer C.* (1969) Clinical features, pathogenesis and management of dichloroethane poisoning. *Germ. Med. Mth.* XIV, 62–67.
- McCullister D.D., Hollingsworth R.L., Oyen F.* i in. (1956) Comparative inhalation toxicity of fumigant mixtures: Individual and joint effect of ethylene dichloride, carbon tetrachloride, and ethylene dibromide. *Arch. Ind. Health* 13, 1–7.
- Mitoma C., Steeger T., Jackson S.E.* i in. (1985) Metabolic disposition study of chlorinated hydrocarbons in rats and mice. *Drug. Chem. Toxicol.* 8, 183–194.
- Munson A.E., Sanders V.M., Douglas K.A.* i in. (1982) In vivo assessment of immunotoxicity. *Environ. Health Perspect.* 43, 41–52.
- Nagano K.* i in. (1998) Inhalation carcinogenesis studies of six halogenated hydrocarbons in rats and mice. [W:] Advances in the prevention of occupational respiratory diseases. Amsterdam Elsevier 741–746.
- NCI, National Cancer Institute (1978) Bioassay of technical grade 1,2-dichloroethane for possible carcinogenicity. Bethesda, MD: Division of cancer cause and prevention. Carcinogenesis Testing Program. NCI-CG-TR 55.
- NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (1976) Occupational Exposure to ethylene dichloride (1,2-dichloroethane). U.S. Department of Health, Education, and Welfare. Washington, D.C. 157 [za: U.S. EPA 1979].
- Nouchi T., Miura H., Kanayama M., Mizuguchi O., Takano T.* (1984) Fatal intoxication by 72 1,2-dichloroethane—a case report. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 54, 111–113.
- NTP, National Toxicology Program (1991) NTP Report on the toxicity studies of 1,2-dichloroethane in F344/N rats, Sprague-Dawley rats, Osborne-Mendel rats and B6C3F mice (Drinking Water and Gavage Studies). Washington, DC., U.S. Department of Health and Human Services.
- Ott M.G., Teta J., Greenberg H.L.* (1989) Lymphatic and hematopoietic tissue cancer in a chemical manufacturing environment. *Am. J. Ind. Med.* 16, 631–644.
- Parkinson A.* (1996) Biotransformation of xenobiotics [W:] Casarett and Doull's toxicology. The basic science of poisons. New York, McGraw-Hill Companies, Inc., 113–114, 172–175.
- Payan J.P., Saillenfait A.M., Bonnet P.* i in. (1995) Assessment of the developmental toxicity and placental transfer of 1,2-dichloroethane in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 28, 187–198.
- Peterson L.A., Harris T.M., Guengerich F.P.* (1988) Evidence for an episulfonium ion intermediate in the formation of S-[2-(N7-guanyl)ethyl] glutathione in DNA. *J. Am. Chem. Soc.* 110, 3284–3291.
- Prezdziaek J., Bakula S.* (1975) Acute poisoning with 1,2-dichloroethane. *Wiad. Lek.* 28 (11) 983–987 [za: U.S. EPA 1982].
- Rannug U., Sundvall A., Ramel C.* (1978) The mutagenic effect of 1,2-dichloroethane on *Salmonella* Typhimurium: I. Activation through conjugation with glutathione in vitro. *Chem. Biol. Interact.* 20, 1–16.
- Rao K.S., Murray J.S., Deacon M.M.* (1980) Teratogenicity and reproduction studies in animals inhaling ethylene dichloride. [W:] Ethylene dichloride. A potential health risk? Banbury report nr 5. New York, Cold Spring Harbor Laboratory 149–166.
- Rao K.S., Murray J.S., Deacon M.M.* i in. (1987) Teratogenicity and reproduction studies in animals inhaling ethylene dichloride. Dow Chemical Company, Toxicology Research Laboratory, Health and Environmental Sciences, Midland MI. OPTS Public Files 86-870002338, OTS 0515862.
- Reitz R.H., Fox T.R., Domoradzki J.Y.* (1980) Pharmacokinetics and macromolecular interactions of ethylene dichloride. Comparison of oral and inhalation exposures. [W:] Ethylene dichloride. A potential health risk? New York, Cold Spring Harbor 135–148.
- Reitz R.H., Fox T.R., Ramsey J.C., Quast J.F., Langvardt P.W., Watanabe P.G.* (1982) Pharmacokinetics and micromolecular Interactions of ethylene dichloride in rats after inhalation or gavage. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 62, 190–204 [za: U.S. EPA 1984].
- Reeve G.R., Bond G.G., Lloyd J.W.* i in. (1983) An investigation of brain tumors among chemical plant employees using a sample-based cohort method. *J. Occup. Med.* 25, 387–393.
- Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 6.06. 2014 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. *Dz.U.* 2014, poz. 1817.
- RTECS (2014) [komputerowa baza danych].

- Salovsky P., Shopova V., Dancheva V., Jordanov Y., Marinov E. (2002) Early pneumotoxic effects after oral administration of 1,2-dichloroethane. *JOEM* 44(5).
- Sano M., Tappel A.L. (1990) Halogenated hydrocarbon and hydroperoxide induced lipid peroxidation in rat tissue slices. *J. Agric. Food Chem.* 38, 437–441.
- Sato A., Nakajima T. (1979) A structure-activity relationship of some chlorinated hydrocarbons. *Arch. Environ. Health* 34(2), 69–75.
- Sayers R.R., Yant W.P., Waite C.P. and Patty F.A. (1930) Acute Responses of quinea pigs to vapors of some new commercial organic compounds: I. Ethylene dichloride. *Public Health Rep.* 45, 225–239.
- Schönborn H., Prellwitz W., Baum P. (1970) Consumption coagulation pathology of 1,2-dichloroethane poisoning. *Klin Wochenschr* 48822824 (German) [za: U.S. EPA 1979].
- Schlacter M.M., Crawford A.A., John J.A. i in. (1979) Effects of inhaled ethylene dichloride on embryonal and fetal development in rats and rabbits. *Dow Chemical Co. Midland, MI.* OTS0-515988.
- Smyth Jr. H.F., Carpenter C.P., Weil C.S. i in. (1969) Range-finding toxicity data. List VII. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 30, 470–476.
- Spencer H.C., Rowe V.K., Adams E.M. (1951) Vapor toxicity of ethylene dichloride determined by experiments on laboratory animals. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 4, 482–493.
- Spreafico F., Zuccato E., Murcurci F. i in. (1978) Metabolism of 1,2-dichloroethane in experimental animals. Report nr. 1 and 2 to Chemical Manufacturers Association. New York [za: U.S. EPA 1984].
- Spreafico F., Zuccato E., Murcurci F. i in. (1979) Distribution and metabolism of 1,2-dichloroethane (EDC) in experimental animals. Report Nos. 3 and 4 to Chemical Manufacturers Association, New York [za: U.S. EPA 1984].
- Spreafico F., Zuccato E., Murcurci F. i in. (1980) Pharmacokinetics of ethylene dichloride in rats treated by different routes and its long-term inhalatory toxicity. [W:] *Banbury Report No. 5. Ethylene dichloride. A potential health risk?* Cold Spring Harbor Laboratory 107–133 (za: U.S. EPA 1984).
- Teta M.J., Ott M.G., Schnatter A.R. (1989) An update of mortality due to brain neoplasms and other causes among employees of petrochemical facility. *Union Carbide Corporation, Danbury, CT:* OTS 0000743.
- Tse S.Y.H., Mak I.T., Weglicki W.B. i in. (1990) Chlorinated aliphatic hydrocarbons promote lipid peroxidation in vascular cells. *J. Toxicol. Environ. Health* 31, 217–226.
- Toxicological Profile for 1,2-dichloroethane (2001) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry. September 2001. Toxicological Profile.
- Urusova T.P. (1953) [The possible presence of dichloroethane in human milk with exposure in industrial conditions.] *Gig. Sanit.* 18, 36–37 (Russian).
- Yllner S. (1971a) Metabolism of chloroacetate-1-14C in the mouse. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 30, 69–80.
- Yllner S. (1971b) Metabolism of 1,2-dichloroethane-14C in the mouse. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 30, 257–265.
- Yodaiken R.E., Babcock J.R. (1973) 1,2-Dichloroethane poisoning. *Arch. Environ. Health* 26, 281–284.
- Waxweiler R.J., Alexander V., Leffingwell S.S. i in. (1983) Mortality from brain tumor and other causes in a cohort of petrochemical workers. *J. Natl. Cancer Inst.* 70(1), 75–81.
- van Duuren B.L., Goldschmidt B.M., Loewengart G. i in. (1979) Carcinogenicity of halogenated olefinic and aliphatic hydrocarbons in mice. *J. Natl. Cancer Inst.* 63, 1433–1439.
- van Esch G.J., Kroes R., Logten M.J. i in. (1977) Ninety-day toxicity study with 1,2-dichloroethane (1,2-DCE) in rats. Report 195/77 Al. *Tox. National Institute of Public Health and Environmental Hygiene Bilthoven, The Netherlands.*
- Withey J.R., Collins B.T., Collins P.G. (1982) Effect of vehicle on the pharmacokinetics and uptake of four halogenated hydrocarbons from the gastrointestinal tract of the rat. Preprint paper submitted to *J. Appl. Toxicol.*, December [za: U.S. EPA 1984].
- Zhao S.F., Zhang X.C., Bao Y.S. (1989) The study on the effects of 1,2-dichloroethane on reproductive function. *Chinese J Prevent. Med.* 23, 199–202.