

1,2-Dibromoetan

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego¹

*mgr ANNA ŚWIDWIŃSKA-GAJEWSKA
prof. SŁAWOMIR CZERCZAK
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8*

NDS: 0,01 mg/m³

NDSCh: –

NDSP: –

DSB: –

Rakotw. Kat. 2. – substancja rakotwórcza kategorii 2.

Ft – substancja działająca toksycznie na płód

Sk – substancja wchłania się przez skórę

I – substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 23.06.2010 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 6.05.2011 r.

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

Keywords: 1,2-dibromoethane, occupational exposure, MAC value.

Streszczenie

1,2-Dibromoetan (DEB) jest bezbarwną cieczą o słodkawym zapachu, podobnym do chloroformu. Jest zaklasyfikowany jako substancja rakotwórcza kategorii 2., która działa toksycznie: przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu, a także drażniąc na: oczy, drogi oddechowe i skórę oraz jest niebezpieczna dla środowiska.

1,2-Dibromoetan otrzymuje się w procesie bromowania etylenu, a także reakcji acetyleny i kwasu bromowodorowego. Związek był stosowany jako środek usuwający: ółow, pestycyd oraz fumigant do odymiania gleby i zbóż. Obecnie substancję tę używa się jako półprodukt w syntezie chemicznej oraz rozpuszczalnik: żywic, gum i wosków.

Z danych zebranych przez Centralny Rejestr Danych o Narażeniu na Substancje, Preparaty, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym wynika, że narażenie w Polsce na 1,2-dibromoetan występuje głównie wśród pracowników laboratoryjnych: uczelni wyższych i zakładów chemicznych. W 2010 r. zarejestrowano 336 osób pracujących w narażeniu na ten związek w 10 zakładach. W Centralnym Rejestrze nie ma informacji o wielkości narażenia (IMP 2011).

Według danych Głównej Inspekcji Sanitarnej w 2010 r. nie było pracowników narażonych na 1,2-dibromoetan powyżej wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS), czyli stężenia 0,5 mg/m³ (GIS 2010).

¹ Wartość NDS 1,2-dibromoetanu jest zgodna z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 16 grudnia 2011 r. DzU nr 274, poz. 1621.

Metoda oznaczania stężenia 1,2-dibromoetanu w powietrzu na stanowiskach pracy została opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 2011, nr 1(67).

1,2-Dibromoetan może działać toksycznie po narażeniu drogą: inhalacyjną, pokarmową oraz w kontakcie ze skórą. Działa także silnie drażniąco na: oczy, skórę i drogi oddechowe. Pierwsze objawy zatrucia u ludzi występują ze strony układu pokarmowego, a następnie obserwowano: żółtaczkę, uszkodzenia wątroby, nerek i zahamowanie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Narażenie inhalacyjne może prowadzić do zapalenia i ciężkiego uszkodzenia płuc.

U zwierząt narażenie na 1,2-dibromoetan wywołuje przede wszystkim zmiany w obrębie układu oddechowego (jamy nosowej, tchawicy i płuc), a także w: wątrobie, nerkach, nadnerczach i jądrach. Związek działa mutagennie i genotoksycznie, co potwierdzają liczne testy przeprowadzone na bakteriach i komórkach zwierząt w badaniach w warunkach *in vitro* i *in vivo*.

1,2-Dibromoetan może wpływać na rozrodczość. U pracowników narażonych na 1,2-dibromoetan zaobserwowano zmiany w jakości nasienia. U zwierząt związek ten wpływał nie tylko na spermatogenezę, lecz także na cykl rujowy. Zaobserwowano również objawy działania embriotoksycznego i teratogennego związku u szczurów i myszy.

Działanie rakotwórcze 1,2-dibromoetanu na zwierzęta potwierdzono w licznych eksperymentach, podając zwierzętom substancję różnymi drogami.

Drogą dożołądkową 1,2-dibromoetan indukował powstawanie nowotworów w: przedżołądku, płucach i układzie krążenia. Związek podany inhalacyjnie wywoływał nowotwory: jamy nosowej, płuc i układu krążenia, a podany przez skórę: nowotwory skóry i płuc.

1,2-Dibromoetan w organizmie jest metabolizowany na szlaku oksydacyjnym z udziałem cytochromu P450 lub koniugacji za pośrednictwem S-transferazy glutationowej. Metabolity wydają się być odpowiedzialne w dużej mierze za działanie toksyczne i rakotwórcze tego związku, głównie przez kowalencyjne wiązanie z kwasami nukleinowymi i białkami.

Za podstawę do wyznaczenia wartości NDS przyjęto skutek działania rakotwórczego w badaniu inhalacyjnym na myszach i szczurach. Wartość NDS wyliczona na podstawie ryzyka jednostkowego oszacowanego przez ekspertów EPA wynosi $0,6 \text{ (mg/m}^3\text{)}^{-1}$. Proponuje się zmniejszenie obowiązującej wartości NDS 1,2-dibromoetanu z 0,5 do $0,01 \text{ mg/m}^3$. Nie ma podstaw do zaproponowania wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch) oraz dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) 1,2-dibromoetanu. Jednocześnie proponuje się pozostawienie dotychczasowego oznakowania 1,2-dibromoetanu: „Rakotw. Kat. 2.”, „Ft”, „I” i „Sk”.

Summary

1,2-Dibromoethane (DEB) is a colorless liquid with a sweet odor similar to chloroform. It is classified as a carcinogen category 2, which is toxic by inhalation, in contact with skin and if swallowed. It is irritating to the eyes, respiratory system and skin, and is dangerous to the environment.

1,2-Dibromoethane is obtained by bromination of ethylene, and in the reaction of acetylene with hydrobromic acid. The chemical was used to removing lead, as a pesticide and as a fumigant for fumigation of soil and grain. Now it is used as an intermediate product in chemical synthesis, and as a solvent for resin, rubber and wax.

Data collected by The Central Register of Data on Exposure to Substances, Preparations, Agents or Processes with Carcinogenic or Mutagenic Activity shows that in Poland exposure to 1,2-dibromoethane occurs mainly in laboratory workers at universities and chemical plants. In 2010, 336 people were recorded as exposed to this chemical in 10 plants. The Central Register has no information about the severity of the exposure (IMP 2011).

According to the Chief Sanitary Inspectorate, in 2010, no workers were exposed to 1,2-dibromoethane at a concentration above the maximum admissible concentration (MAC) of 0.5 mg/m^3 (GIS 2010).

The first symptoms of poisoning in humans are gastrointestinal, followed by jaundice, liver and kidney damage, and inhibition of central nervous system.

Inhalation exposure can result in inflammation and severe damage to the lungs.

In animals, exposure to 1,2-dibromoethane primarily produces changes in the respiratory tract (nasal cavity, trachea and lungs), and also in the liver, kidneys, adrenal gland and testes. The compound shows mutagenic and genotoxic activity, which numerous *in vitro* and *in vivo* tests on bacteria and animal cells have confirmed.

1,2-Dibromoethane can affect reproduction. A change in the quality of the semen was noted in workers exposed to 1,2-dibromoethane. In animals, this compound affects not only the spermatogenesis, but also the estrous cycle. Signs of embryotoxic and teratogenic activity of the compound were also observed in rats and mice.

Carcinogenicity of 1,2-dibromoethane in animals has been confirmed in numerous experiments, during which the animals were exposed to the substance in different ways. When given intragastrically, 1,2-dibromoethane caused cancer of the forestomach, lungs and circulatory system. Inhalation exposure to the compound resulted in tumors of the nasal cavity, lungs and circulatory system, while dermal exposure resulted in tumors of the skin and lungs.

1,2-Dibromoethane is metabolized in the body in the oxidative pathway by cytochrome P450 or by conjugation via glutathione S-transferase. The metabolites appear to be largely responsible for the toxic and

carcinogenic effects of this compound, mainly by covalent binding to nucleic acids and proteins. The carcinogenic effect of inhalation exposure of mice and rats has been accepted as the basis for establishing MAC values. The MAC value of $0.6 \text{ (mg/m}^3\text{)}^{-1}$ has been calculated on the basis of the individual risk estimated by the experts of the EPA. A decrease in the

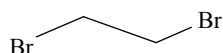
current MAC value of 1,2-dibromoethane from 0.5 to 0.01 mg/m^3 has been suggested. It does not seem reasonable to establish a maximum short-term exposure limit (STEL), or the biological exposure index (BEI) for 1,2-dibromoethane. At the same time, maintaining current 1,2-dibromoethane notations Carc. Cat. 2, Ft, I and Sk is suggested.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka 1,2-dibromoetanu (DEB), (HSDB 2009; ICSC 2005; Patty's... 2001; Sax's... 2004):

- wzór sumaryczny $\text{C}_2\text{H}_4\text{Br}_2$
- wzór strukturalny $\text{C}_2\text{H}_4\text{Br}_2$



- nazwa chemiczna 1,2-dibromoetan
- numer CAS 106-93-4
- numer RTECS KH9275000
- numer indeksowy 602-010-00-6
- numer WE 203-444-5

- synonimy: dibromek etylenu, bromek etylenu, EDB
- klasyfikacja: Rakotw. Kat. 2.; R45 T; R23/24/25 Xi; R36/37/38 N; R51-53.

Zharmonizowaną klasyfikację i oznakowanie 1,2-dibromoetanu zgodnie z tabelą 3.1. załącznika VI rozporządzenia 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) przedstawiono w tabeli 1. i na rysunku 1.

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie 1,2-dibromoetanu (DEB) zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady WE nr 1272/2008 (Dz. Urz. WE L 353)

Międzynarodowa terminologia chemiczna	Klasyfikacja		Oznakowanie	
	klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia
1,2-Dibromoethane	Carc. 1B Acute Tox. 3* Acute Tox. 3* Acute Tox. 3* Eye Irrit. 2 STOT SE 3 Skin Irrit. 2 Aquatic Chronic 2	H350 H331 H311 H301 H319 H335 H315 H411	GHS06 GHS08 GHS09 Dgr	H350 H331 H311 H301 H319 H335 H315 H411

Objaśnienia:

- Carc. 1B – klasa zagrożenia: rakotwórczość; kategoria 1.B
- H350 – może powodować raka
- Acute Tox. 3* – toksyczność ostra kategoria 3.*
- H331 – działa toksycznie w następstwie wdychania
- Acute Tox. 3* – toksyczność ostra kategoria 3.*
- H311 – działa toksycznie w kontakcie ze skórą
- Acute Tox. 3* – toksyczność ostra kategoria 3.*
- H301 – działa toksycznie po połknięciu
- Eye Irrit. 2 – działanie drażniące na oczy kategoria 2.
- H319 – działa drażniąco na oczy
- STOT SE 3 – działanie toksyczne na narządy docelowe – narażenie jednorazowe STOT
- H335 – może powodować podrażnienie dróg oddechowych

- Skin Irrit. 2 – działanie drażniące na skórę kategoria 2.
- H315 – działa drażniąco na skórę
- Aquatic Chronic 2 – klasa stwarzająca zagrożenie dla środowiska wodnego; kategoria 2.
- H411 – działa toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe zmiany.



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

Ponieważ do dnia 1.06.2015 r. istnieje prawny obowiązek jednoczesnego podawania klasyfikacji substancji wg dotychczasowych zasad i kryteriów – poniżej podano klasyfikację 1,2-dibromoetanu zamieszczoną w tabeli 3.2. załącznika VI do rozporządzenia WE nr 1907/2006):

- rakotwórcza kategorii 2. z przypisanym zwrotem (R45): może powodować raka
- toksyczna: działająca toksycznie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu
- drażniąca: działająca drażniąco na oczy, drogi oddechowe i skórę
- niebezpieczna dla środowiska: działająca toksycznie na organizmy wodne; może powodować długo utrzymujące się niekorzystne zmiany w środowisku wodnym.

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne 1,2-dibromoetanu (IARC 1999; EHC 1996; TP 1992; IUCLID 2000; HSDB 2009; ICSC 2005; Patty's... 2001; Sax's... 2004; The Merck... 2001):

- postać, wygląd i zapach: bezbarwna ciecz o słodkawym zapachu, podobnym do chloroformu
- masa cząsteczkowa: 188,86
- temperatura topnienia: 9,9 °C
- temperatura wrzenia: 131 ÷ 132 °C
- prężność par: 1,47 kPa (w temp. 25 °C)
- gęstość par (powietrze = 1): 6,5
- gęstość: 2,172 g/cm³ (w temp. 25 °C)

- rozpuszczalność w wodzie: 0,34 ÷ 0,4 g/100 ml (w temp. 20 °C)
- rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach: etanolu, eterze etylowym, benzenie i w większości rozpuszczalników organicznych
- współczynnik podziału oktanol-woda jako log Pow: 1,74 (met. obliczeniowa) 1,93 ÷ 2,13 (met. eksperymentalna)
- lepkość dynamiczna: 1,727 mPa·s (w temp. 20 °C)
- temperatura zapłonu: substancja niepalna
- temperatura samozapłonu: substancja niepalna
- granice wybuchowości (%): brak właściwości wybuchowych
- współczynniki przeliczeniowe (w temp. 25 °C, ciśn. 1013 hPa): 1 mg/m³ ≈ 0,13 ppm; 1 ppm ≈ 7,69 mg/m³.

Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe

1,2-Dibromoetan (DEB) otrzymuje się w procesie bromowania etylenu, a także reakcji acetyleny i kwasu bromowodorowego (The Merck... 2001).

1,2-Dibromoetan był stosowany przede wszystkim jako środek usuwający ołów (zamieniający tlenki ołowiu w halogenki) w miesza-

nach przeciwstukowych dodawanych do paliw. Środki te przetwarzają produkty spalania pochodnych ołowiowo-alkilowych w bardziej lotnej formie, które łatwiej odparowują z powierzchni silnika. Zastosowanie to przyczyniło się do zmniejszenia zużycia paliw ołowiowych w wielu państwach (Toxicological... 1992). Dawniej 1,2-dibromoetan był również powszechnie stosowany jako pestycyd oraz fumigant do odymiania gleby i zbóż. Obecnie substancję tę stosuje się jako półprodukt w syntezie chemicznej oraz jako niepalny rozpuszczalnik żywic, gum i wosków. 1,2-Dibromoetan służy do otrzymywania bromku winylu, a także jest produktem pośrednim w syntezie wielu barwników oraz środków farmaceutycznych (NTP 2002). W mniejszym stopniu jest stosowany do konserwacji drewna, wosku pszczelego, maszyn mielących, a także w środkach ochrony roślin ozdobnych (Toxicological... 1992).

1,2-Dibromoetan należy do substancji wielkotonażowych. Produkcję tej substancji w USA w 1982 r. oszacowano na 77 100 ton (IARC 1999). Wielkość ta zmniejsza się w związku z wycofaniem stosowania 1,2-dibromoetanu jako pestycydu, jak również używania paliw ołowiowych. Obecnie substancja ta jest produkowana/importowana w: Wielkiej Brytanii, Holandii, USA oraz we Włoszech i we Francji (IUCALID 2000).

Na podstawie badań przeprowadzonych przez NOES (National Occupational Exposure Survey) w latach 1981-1983 ponad 8,5 tys. pracowników było narażonych na 1,2-dibromoetan w Stanach Zjednoczonych. Około 4 tys. pracowników reprezentowało sektor rolniczy i były to głównie osoby pracujące przy zwalczaniu szkodników. Dużą część narażonych osób stanowili pracownicy przemysłu: naftowego, motoryzacyjnego, a także laboratoriów chemicznych (NOES 1981-1983).

Z danych zebranych przez Centralny Rejestr Danych o Narażeniu na Substancje, Preparaty, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu

niem Rakotwórczym lub Mutagennym wynika, że narażenie w Polsce na 1,2-dibromoetan występuje głównie wśród pracowników laboratoryjnych: uczelni wyższych i zakładów chemicznych. W 2005 r. zarejestrowano 242 osoby pracujące w narażeniu na 1,2-dibromoetan w 14 zakładach pracy i kolejno w latach 2006-2009: 250, 209, 135 i 124 osoby w: 15, 20, 13 i 9 zakładach, zatem obserwowano tendencję zniżkową narażenia w Polsce. Jednakże w 2010 r. liczba osób wzrosła ponad 2,5-krotnie (336 osób), a w rejestrze przybył 1 zakład pracy w porównaniu do roku poprzedniego. W bazie nie zamieszczono informacji na temat wielkości narażenia (IMP 2011).

Według danych zgromadzonych przez NIOSH poziomy narażenia (dozymetria indywidualna) pracowników zakładów produkujących 1,2-dibromoetan: Ethyl Corporation w Magnolii i Arkansas mieściły się w granicach: $0,154 \div 26,8 \text{ mg/m}^3$. Natomiast pomiary środowiska pracy, w różnych obszarach zakładu produkcyjnego (w Magnolii) oraz zakładu, w którym sporządzano mieszanki (w Baton Rouge, Luisiana) wykazały obecność substancji o stężeniu sięgającym nawet wielkości $140,5 \text{ mg/m}^3$. Podobne pomiary przeprowadzono w zakładach E. I. du Pont de Nemours produkujących mieszanki 1,2-dibromoetanu w New Jersey. Wyniki dozymetrii indywidualnej wykazały obecność substancji na poszczególnych stanowiskach pracy w zakresie stężeń: $0,15 \div 26,7 \text{ mg/m}^3$. Wyniki pomiarów powietrza środowiska pracy w różnych rejonach zakładu wyniosły: $0,15 \div 140,5 \text{ mg/m}^3$ 1,2-dibromoetanu. Wartości stężeń 1,2-dibromoetanu były więc mniejsze niż ówczesnie obowiązujący normatyw higieniczny 20 ppm (153 mg/m^3), (NIOSH 1977).

Według danych Głównej Inspekcji Sanitarnej w Polsce w 2010 r. na 1,2-dibromoetan nie było narażonych pracowników powyżej wartości NDS ($0,5 \text{ mg/m}^3$), (GIS 2010).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra i przedłużona

1,2-Dibromoetan (DEB) może działać toksycznie po narażeniu drogą: inhalacyjną, pokarmową i w kontakcie ze skórą. Substancja działa silnie drażniąco na: oczy, skórę i drogi oddechowe (Patty's... 2001).

Test Draize'a przeprowadzony na ochotnikach wykazał pojawienie się silnego rumienia, obrzęku i formowanie się strupów po pojedynczej aplikacji substancji na skórę (1538 mg/24 h). Substancja może działać również uczulająco – 9 osobom podano $0,5 \div 1 \text{ ml}$ związku na skórę, w wyniku czego obserwowano: oparzenia, rumień,

obrzęk, a nawet martwicę, a po wielokrotnym podaniu – reakcję uczuleniową (IUCLID 2000). 1,2-Dibromoetan może również wywoływać narkozę. Substancja wchłania się przez skórę, a ogrzana do temperatury rozkładu emituje toksyczne gazy, między innymi bromowodór (Patty's... 2001).

Pierwsze objawy zatrucia 1,2-dibromoetanem u ludzi występują ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha). Obserwuje się również skutki działania drażniącego. Pojawia się ponadto żółtaczka oraz objawy

uszkodzenia: wątroby, nerek i zahamowanie OUN. Śmierć w wyniku ostrego zatrucia inhalacyjnego 1,2-dibromoetanem o dużym stężeniu następuje zazwyczaj na skutek zapalenia i ciężkiego uszkodzenia płuc. Narażenie inhalacyjne na związek o stężeniu powyżej 154 mg/m³ (20 ppm) przez czas dłuższy niż 30 min uważa się za śmiertelne dla ludzi (EHC 1996). Należy zwrócić uwagę, iż w normatywach higienicznych środowiska pracy wartość ta się znajduje i nadal jest wymieniana w OSHA (patrz tab. 2.).

Tabela 2.
Skutki ostrego zatrucia 1,2-dibromoetanem u ludzi

Droga narażenia	Stężenie/czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Inhalacyjna	70 g	wymioty, ból brzucha, biegunka, trudności w oddychaniu, zawroty głowy, niepokój, rozdrażnienie, śmierć po 44 h	<i>Marmetschke</i> 1910
	nieznane	podrażnienie spojówek, obrzęk powiek i węzłów chłonnych	<i>Kochmann</i> 1928
Pokarmowa	115 ÷ 315 mg/m ³ / 5 ÷ 30 min	nudności, wymioty, biegunka, podrażnienie oczu, skóry i dróg oddechowych, kaszel, majaczenie, dezorientacja, śpiączka, skąpomocz, częstoskurcz i zatrzymanie akcji serca, kwasica metaboliczna, zahamowania OUN, uszkodzenia wątroby, nerek, płuc; śmierć po 12 ÷ 64 h	<i>Letz</i> i in. 1984
	140 mg/kg, 1 dawka nieznane	wymioty, ból brzucha, biegunka, nudności, bezmocz, śmierć po 54 h	<i>Olmstead</i> 1960
	3 ml 6,5 g (140 mg/kg)	nudności, wymioty, pieczenie w gardle, żółtaczka, uszkodzenia wątroby, płuc, nerek	<i>Sarawat</i> i in. 1986,
	3 ml	wymioty, biegunka, skąpomocz, senność, dezorientacja, żółtaczka, powiększenie wątroby, zator i ogniska martwicy wątroby; śmierć po 8 dniach	<i>Singh</i> i in. 1993
	3 ml	uszkodzenia wątroby i nerek, kwasica metaboliczna, koagulopatia	<i>Singh</i> i in. 2000
	3 ml	wymioty, biegunka, ból brzucha, żółtaczka, obrzęk i powiększenie wątroby	<i>Mehrotra</i> i in. 2001
	1,5 ÷ 15 ml	nudności, wymioty i ból brzucha, biegunka, senność, palpacje serca, skąpomocz; śmierć po 12 h ÷ 5 dni	<i>Singh</i> i in. 2007
Skórna	0,5 ml/30 min	bolesne zapalenie skóry, opuchnięcie, pęcherze na skórze	<i>Pflessner</i> 1938
	0,5 ml/100 min	odczucie ciepła, łagodne poparzenie, bolesne opuchnięcie, zaczerwienienie trwające przez 24 h	<i>Pflessner</i> 1938
	0,5 ml/30 min	opuchnięcie, zaczerwienienie, świąd występujące 30 min po narażeniu	<i>Pflessner</i> 1938
	55%/ kilka h	bolesne poparzenie stóp z zaczerwienieniem i pęcherzami między palcami	<i>Pflessner</i> 1938

Obserwacje dotyczące ostrego zatrucia u ludzi przedstawiono w tabeli 2. Śmiertelne przypadki zatrucia 1,2-dibromoetanem zaobserwowano u dwóch pracowników narażonych inhalacyjnie podczas czyszczenia zbiornika, służącego tymczasowo do magazynowania mieszaniny nawozów sztucznych. Żaden z pracowników nie miał ochron indywidualnych układu oddechowego ani skóry. Stężenie 1,2-dibromoetanu w zbiorniku

zmierzone 20 h po wypadku mieściło się w granicach 115 ÷ 315 mg/m³ (15 ÷ 41 ppm) – średnio 215 mg/m³ (28 ppm). Pierwszy pracownik był narażony inhalacyjnie około 5 min, drugi przez czas około 20 ÷ 30 min. Mężczyźni byli również narażeni dermalnie na roztwór 1,2-dibromoetanu w zbiorniku (o stężeniu 0,1- ÷ 0,3-procentowym), który mógł być wchłonięty do organizmu tą drogą. Pierwszy pracownik stracił przytomność pod-

czas wykonywania pracy i zmarł po 12 h na skutek kwasicy metabolicznej, zahamowania czynności ośrodkowego układu nerwowego oraz stwierdzonego w badaniu histopatologicznym uszkodzenia wątroby. Przełożony, próbując uratować mężczyznę, również stracił przytomność wewnątrz zbiornika i zmarł po 64 h. U tego pracownika także zaobserwowano: kwasicę metaboliczną, uszkodzenie wątroby i nerek oraz martwicę mięśni szkieletowych i innych tkanek. U obu mężczyzn występowały ponadto takie objawy, jak: nudności, wymioty, biegunka, podrażnienie oczu, skóry i dróg oddechowych, kaszel, męczliwość, dezorientacja, śpiączka, skąpomocz, częstoskurcz i zatrzymanie akcji serca. Na podstawie autopsji stwierdzono również: obrzęk płuc, uszkodzenia wątroby i nerek (Letz i in. 1984).

Dwoje spośród sześciorga pacjentów próbujących popełnić samobójstwo zmarło po spożyciu 1,2-dibromoetanu. U wszystkich osób wystąpiły: nudności, wymioty oraz uczucie pieczenia w gardle. Zmiany patologiczne stwierdzono w: wątrobie, płucach i nerkach. Zaobserwowano ponadto intensywną żółtaczkę oraz zmiany martwicze w wątrobie (Sarawat i in. 1986).

Umyślne połknięcie kapsułki (3 ml) zawierającej 6,5 g (140 mg/kg m.c.) 1,2-dibromoetanu doprowadziło do śmierci kobiety. Wkrótce po spożyciu kapsułki wystąpiły wymioty i biegunka trwające 2 ÷ 3 dni, a później skąpomocz. W chwili przyjęcia do szpitala pacjentka była półprzytomna, zdezorientowana, z objawami żółtaczki i niewielkim powiększeniem wątroby. Zmarła po ośmiu dniach. Biopsja wątroby wykazała zator oraz ogniska martwicy (Singh i in. 1993).

Dwa przypadki zatrucia drogą pokarmową (jedno umyślne, drugie przypadkowe) 1,2-dibromoetanem opisali Mehrotra i in. (2001). Dwaj męż-

czyźni spożyli 3 ml substancji (o nieustalonym stężeniu). Pierwsze objawy (wymioty, biegunka, ból brzucha) pojawiły się w przeciągu 0,5 ÷ 1 h po spożyciu. W czwartym dniu od zatrucia wystąpiła żółtaczką. U pierwszego z pacjentów zaobserwowano ponadto obrzęk i powiększenie wątroby. Obaj pacjenci wrócili do zdrowia.

Singh i in. (2007) przeprowadzili analizę danych na temat 64 przypadków zatrucia 1,2-dibromoetanem. Wszyscy pacjenci pochodzili z Gwalioru w Indiach bądź z sąsiednich okolic – 26 osób przeżyło, a 38 zmarło, po spożyciu od 0,5 (1,5 ml) do pięciu ampulek 1,2-dibromoetanu. Połknięcie 1,2-dibromoetanu w ilości 4,5 ml stanowi dawkę śmiertelną. Śmiertelność wśród osób spożywających: 0,5; 1 lub 1,5 ampułki wyniosła: 20; 46 i 100%. Najczęstszymi objawami zatrucia były: nudności, wymioty, ból brzucha i biegunka, a ponadto: senność, palpacje serca oraz skąpomocz. Zgony pacjentów następowały w czasie od 12 h do 5 dni po spożyciu. U wszystkich pacjentów 1,2-dibromoetan działał toksycznie na układ pokarmowy, u 32 (50%) osób na nerki, u 28 (43,8%) na wątrobę i na serce, u 8 (12,5%) osób wystąpiły zaburzenia OUN, a u 24 (37,5%) osób wystąpiła hipoglikemia.

Obserwacje kliniczne.

Toksyczność przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących przewlekłego działania 1,2-dibromoetanu na ludzi.

Badania epidemiologiczne

Badania epidemiologiczne zostały opisane w rozdziale dotyczącym działania rakotwórczego 1,2-dibromoetanu.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i przedłużona

1,2-Dibromoetan (DEB) u zwierząt doświadczalnych działał toksycznie po podaniu wszystkimi drogami (pokarmową, inhalacyjną oraz na skórę). Wartości dawek śmiertelnych przedstawiono w tabeli 3. Zmiany patologiczne po narażeniu ostrym

występowały głównie w: płucach – zator, obrzęk, krwotoki oraz zapalenie płuc, nerkach – łagodny zator śródmiąższowy oraz obrzęk z przyćmieniem miąższowym w nabłonku kanalikowym i wątrobie – przyćmienie miąższowe oraz odtłuszczenie i martwica w obrębie środkowego zrazika (Rowe i in. 1952).

Tabela 3.

Wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych 1,2-dibromoetanu (DL₅₀ i LC₅₀), (EHC 1996)

Gatunek zwierząt	Wartość		Droga narażenia	Piśmiennictwo
Szczur ♂	146 mg/kg m.c.	DL ₅₀	pokarmowa	Rowe i in. 1952
Szczur ♀	117 mg/kg m.c.	DL ₅₀	pokarmowa	Rowe i in. 1952
Szczur ♂ ♀	140 mg/kg m.c.	DL ₅₀	pokarmowa	McCullister i in. 1956
Mysz ♀	420 mg/kg m.c.	DL ₅₀	pokarmowa	Rowe i in. 1952
Królik ♀	55 mg/kg m.c.	DL ₅₀	pokarmowa	Rowe i in. 1952
Świnka morska ♂ ♀	110 mg/kg m.c.	DL ₅₀	pokarmowa	Rowe i in. 1952
Szczur	4620 mg/m ³	CL ₅₀	oddechowa	Rowe i in. 1952
		1 h		
Szczur	2304 mg/m ³	CL ₅₀	oddechowa	McCullister i in. 1956
		4 h		
Królik	450 mg/kg m.c.	DL ₅₀	dermalna	Rowe i in. 1952

Substancja w teście Draize'a wywoływała silne podrażnienie skóry królików oraz świnek morskich. Test Draize'a potwierdził także działanie drażniące 1,2-dibromoetanu na oczy królików oraz psów (IUCLID 2000). Narażenie na pary 1,2-dibromoetanu u zwierząt wywoływało podrażnienie dróg oddechowych oraz zahamowanie czynności OUN (stężenie związku nie podano), (EHC 1996).

Samicom myszy B6C3F₁ podawano zgłębnikiem 1,2-dibromoetan rozpuszczony w oleju kukurydzianym w dawkach: 100; 125; 160 lub 200 mg/kg m.c. codziennie przez 14 dni. U zwierząt zaobserwowano: zmniejszenie masy grasicy i śledziona, mniejszą liczbę czerwonych krwinek, obniżenie poziomu hemoglobiny, hematokrytu oraz osłabienie odpowiedzi immunologicznej. Zwiększyła się ponadto u narażanych zwierząt względna masa wątroby oraz nerek (Ratajczak i in. 1994).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Droga inhalacyjna

Szczury Fisher 344 (samce i samice) narażano inhalacyjnie na 1,2-dibromoetan (DEB) o stężeniach: 0; 23; 77; 308 mg/m³ (0; 3; 10; 40 ppm) 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 13 tygodni. Zwierzęta badano po upływie: tygodnia, 6 lub 13 tygodni narażenia oraz po 88 ÷ 89 dniach rekonwalescencji. Narażenie na 1,2-dibromoetan wywołało u szczurów głównie zmiany histopatologiczne w obrębie jamy nosowej. Stężenie 23 mg/m³ 1,2-dibromoetanu zdefiniowano jako wartość NOEL. Po narażeniu na 1,2-dibromoetan o średnim stężeniu

(77 mg/m³) zaobserwowano łagodny rozrost komórek nabłonka nosowego, zarówno po tygodniu, jak i po 6 oraz 13 tygodniach narażenia. Po 88 dniach rekonwalescencji opisane zmiany ustąpiły. W grupie zwierząt narażanych na związek o największym stężeniu 1,2-dibromoetanu (308 mg/m³) wystąpił rozrost i nierogowaciejąca płaskonabłonkowa metaplasja nabłonka oddechowego w jamie nosowej oraz zmniejszenie masy ciała (trwające przez 13 tygodni narażenia) i zwiększenie masy wątroby i nerek (po 6 i 13 tygodniach). Zmiany te były odwracalne u 19/20 szczurów po 88 dniach od ustania narażenia (Nitschke i in. 1981).

Szczury Fisher 344 (w grupach po 5 samców i 5 samic) oraz myszy B6C3F₁ (w grupach po 10 samców i 10 samic) narażano inhalacyjnie na 1,2-dibromoetan o stężeniach: 0; 23; 115 lub 577 mg/m³ (0; 3; 15; 75 ppm) 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez 13 tygodni. U zwierząt narażenie na 1,2-dibromoetan wywołało zmiany w obrębie układu oddechowego (jamy nosowej, tchawicy i płuc). Narażenie na związek o najmniejszym stężeniu u obu gatunków oraz o średnim stężeniu u myszy nie spowodowało żadnych zmian (wartość NOAEL). W pozostałych grupach zwierząt zaobserwowano cytomegalię komórek podstawnych, rozrost oraz metaplasję płaskonabłonkową w obrębie jamy nosowej, jednak zmiany te najczęściej występowały u samic myszy narażonych na 1,2-dibromoetan o największym stężeniu. W grupie zwierząt narażanych na związek o największym stężeniu wystąpiła także martwica nabłonka węchowego i oddechowego nosa oraz martwica i metaplasja płaskonabłonkowa w obrębie tchawicy i płuc (Reznik i in. 1980).

Masa ciała szczurów samców zmniejszała się zależnie od wielkości stężenia związku, u samic jedynie w grupie narażanej na 1,2-dibromoetan o największym stężeniu; u myszy – zależnie od dawki u obu płci. Zmiany występujące u szczurów obserwowano jedynie w grupie zwierząt narażanych na związek o największym stężeniu: obrzmienie i wakuolizacja komórek kory nadnerczy (8/10) oraz zmiany w tarczycy (6/10). U myszy narażanych na związek o największym stężeniu obserwowano podrażnienie oczu, a u 3/10 samców i 9/10 samic – zmiany w oskrzelikach (NTP 1982).

Szczury Fischer 344 i myszy B6C3F₁ (50 samców i 50 samic z każdego gatunku) narażano inhalacyjnie (całe ciało) na 1,2-dibromoetan o stężeniach: 0; 77 lub 308 mg/m³, 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez 78 ÷ 106 tygodni. U szczurów zmiany nienowotworowe obejmowały: układ oddechowy, wątrobę, nerki, jądra, oczy oraz korę nadnerczy. Martwica wątroby występowała odpowiednio w grupie kontrolnej, narażanej na związek o małym i dużym stężeniu u 2, 6 i 19 samców oraz u 2, 3 i 13 samic. Toksyczną nefropatię obserwowano u: 0, 4 i 28 samców i 8 samic z grupy o największym narażeniu. Zaobserwowano również zmiany w jądrach: zwyrodnienie (u 1/50, 10/50, 18/49 zwierząt) oraz ich zanik (1/50, 2/50, 5/49 zwierząt), które mogło być związane bardziej z nowotworami niż z właściwościami toksycznymi substancji. Zwyrodnienie kory nadnerczy występowało u 1 samca z grupy o małym i u 1 z grupy o dużym narażeniu oraz odpowiednio u samic: 4 z grupy kontrolnej, 7 narażanych na 1,2-dibromoetan o małym stężeniu i 13 o dużym stężeniu. Zaobserwowano również zmiany w siatkówce oka: zwyrodnienie u 1 samca i 1 samicy z grupy kontrolnej, a u zwierząt narażanych: w grupie narażanych na związek o małym stężeniu u 1 samca i u 10 samic oraz w grupie narażanej na związek o dużym stężeniu zanik siatkówki u 5 samic. Nienowotworowe zmiany u myszy występowały jedynie w układzie oddechowym: rozrost nabłonka oraz surowicze i ropne zapalenie (NTP 1982).

Myszy B6C3F₁ (50 samców i 50 samic) narażano inhalacyjnie na 1,2-dibromoetan o stężeniu 77 mg/m³ (10 ppm) lub 308 mg/m³ (40 ppm), 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 103 tygodnie (77 mg/m³) lub 90 tygodni (308 mg/m³). Zwierzęta badano pod kątem zmian w jamie nosowej. Zaobserwowano zmiany proliferacyjne, głównie w przedniej części jamy nosowej. Zmiany rozrostowe u zwierząt pojawiały się zależnie od wielkości dawki, porównywalnie u obu płci myszy. Występujące nowotwory opisano również w rozdziale: Działanie rakotwórcze u zwierząt (*Stinson i in.* 1981).

Droga pokarmowa

Eksperci National Cancer Institute przeprowadzili badania na myszach i szczurach. Mysiom B6C3F₁ podawano zgłębnikiem 1,2-dibromoetan o średnich dawkach: 62 lub 107 mg/kg m.c., 5 dni w tygodniu, przez 52 tygodnie. Poza skutkami nowotworowymi zaobserwowano nadmierne rogowacenie i zgrubienie warstwy kolczystej naskórki (hiperkeratoza i akantozę) przedżołądka u 12/50 samców i 18/50 samic z grupy otrzymującej dużą dawkę oraz u 4/50 samic otrzymujących dawkę małą i u 1/20 samic z grupy kontrolnej. U niektórych narażanych zwierząt wystąpiły także zmiany zwyrodnieniowe w: wątrobie (plamica wątrobowa), korze nadnerczy oraz jądrach (zanik), (NCI 1978).

Szczurom Osborne-Mendel podawano zgłębnikiem średnie dawki 1,2-dibromoetanu: 38 lub 41 mg/kg m.c. (samcom) oraz 37 lub 39 mg/kg m.c. (samicom), 5 dni w tygodniu, przez 36 ÷ 57 tygodni (szczegóły opisano w rozdziale dotyczącym działania rakotwórczego). U zwierząt zaobserwowano, oprócz skutków nowotworowych, akantozę przedżołądka u 5/49 samców i 9/50 samic narażanych na większe dawki 1,2-dibromoetanu oraz u 1/50 samców narażanych na dawki mniejsze. Duże dawki 1,2-dibromoetanu wywołały ponadto hiperkeratozę żołądka u 13/49 samców i 12/50 samic, a małe dawki u 1/49 samic. U niektórych samców otrzymujących dużą dawkę związku zaobserwowano zanik jąder (NCI 1978).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

Działanie mutagenne na ludzi

Działanie cytogenetyczne 1,2-dibromoetanu (DEB) oceniano testem wymiany chromatyd siostrzanych (SCE) oraz aberracji chromosomowych (CA) w limfocytach krwi obwodowej pobranych od pracowników zakładów w USA. Pierwsze badanie dotyczyło 14 osób natraskujących środek ochronny na bazie 1,2-dibromoetanu na ścięte drzewa, a drugie – 60 osób pakujących owoce papai, do których odmywania używano 1,2-dibromoetanu. Średnie 8-godzinne stężenie 1,2-dibromoetanu w I badaniu wynosiło $0,46 \text{ mg/m}^3$ (60 ppb), ($5 \div 281 \text{ ppb}$; $0,038 \div 2,2 \text{ mg/m}^3$), średnie stężenie chwilowe ($4 \div 15 \text{ min}$) wynosiło $3,6 \text{ mg/m}^3$ (463 ppb), (zakres $8 \div 2165 \text{ ppb}$; $0,061 \div 16,6 \text{ mg/m}^3$). Narażenie trwało od 5 do 26 dni (średnio 14 dni), a próbki były pobierane przed i po narażeniu. Grupę kontrolną stanowiła krew 6 nienarażonych osób. Osoby pracujące przy pakowaniu owoców były narażone na 1,2-dibromoetan, którego średnie 8-godzinne stężenie wynosiło $0,68 \text{ mg/m}^3$ (88 ppb), a najwyższe stężenie chwilowe (NDSCh) – 2 mg/m^3 (262 ppb) prawie przez 5 lat. Grupę kontrolną stanowiły 42 osoby pracujące w pobliskiej cukrowni. W żadnym z omówionych wcześniej badań nie zaobserwowano zwiększenia częstości wymiany chromatyd siostrzanych ani aberracji chromosomowych we krwi osób narażonych na 1,2-dibromoetan (Steenland i in. 1985; 1986).

Działanie mutagenne na zwierzęta

Działanie mutagenne i genotoksyczne 1,2-dibromoetanu zostało potwierdzone w testach, których wyniki przedstawiono w tabeli 3. 1,2-Dibromoetan działa mutagenie na bakterie *Salmonella* Typhimurium szczepów: BA13, TA100, TA1530, TA1535; *Escherichia coli*, *Streptomyces coelicolor* oraz grzyby *Aspergillus nidulans*. Nie zaobserwowano powstawania mutacji w szczepach TA1537 i TA1538 *S. Typhimurium*, a dla szczepu TA98 wyniki są niejednoznaczne. 1,2-Dibromoetan indukował mutacje w komórkach somatycznych, a także sprzężone z płcią, recesywne mutacje letalne u samców muszki owocowej *Drosophila melanogaster*, obserwowane w pokoleniach F_2 i F_3 . Wykazano, na podstawie wyników badań z różnymi pod względem zdolności naprawy DNA szczepami muszki,

że za mutagenne działanie 1,2-dibromoetanu są odpowiedzialne modyfikacje przy atomach azotu puryn (N7 guaniny i N1 adeniny). Mutacje genowe pod wpływem działania 1,2-dibromoetanu zaobserwowano także w komórkach jajnika chomika chińskiego i chłoniaka myszy, a także w ludzkich komórkach nabłonkopodobnych i limfoblastoidalnych w badaniach w warunkach *in vitro*. 1,2-Dibromoetan nie wywoływał natomiast mutacji letalnych ani u myszy, ani u szczurów.

1,2-Dibromoetan indukował pęknięcia nici i powstawanie wiązań krzyżowych w hepatocytach i spermatocytach szczurów w warunkach *in vitro*, a także u myszy i szczurów w warunkach *in vivo*. Pozytywny wynik na nieplanową syntezę DNA uzyskano dla hepatocytów i spermatocytów szczura i ludzkich hepatocytów w warunkach *in vitro*. Badania w warunkach *in vivo* potwierdziły ten wynik tylko dla hepatocytów szczura. Zwiększoną częstość wymiany chromatyd siostrzanych zaobserwowano w komórkach szpiku kostnego myszy po podaniu 1,2-dibromoetanu w warunkach *in vivo*, a także w komórkach płuc chomika chińskiego w warunkach *in vitro*, jednak dla komórek ludzkich limfocytów wynik tego testu był ujemny. W teście mikrojądrowym wynik pozytywny uzyskano jedynie w przypadku badań w warunkach *in vivo* dla traszki. Nie zaobserwowano powstawania mikrojąder w ludzkich limfocytach (*in vitro*) ani komórkach szpiku myszy (*in vivo*). 1,2-Dibromoetan indukował aberracje chromosomowe w komórkach jajnika i płuc chomika chińskiego (*in vitro*), których nie zaobserwowano w komórkach szpiku kostnego myszy (*in vivo*). Związek wywoływał transformacje komórek myszy, a jego metabolity wiązały się kowalencyjnie z: DNA, RNA oraz białkami komórek myszy i szczurów zarówno w badaniach w warunkach *in vitro*, jak i w warunkach *in vivo*.

Działanie rakotwórcze na ludzi

Przeprowadzono badanie kohortowe populacji pracowników (161 osób) pracujących przy produkcji 1,2-dibromoetanu od 1942 do 1969 r. (zakład I) oraz od połowy lat 20. XX w. do 1976 r. (zakład II). Średnie stężenia 1,2-dibromoetanu można było określić jedynie dla II zakładu. Mieściły się one w granicach $6,1 \div 38,4 \text{ mg/m}^3$ ($0,8 \div 5 \text{ ppm}$). Biorąc pod uwagę długość narażenia – najczęściej badanych osób pracowało przez okres od roku do 5 lat, kolej-

nymi co do liczebności grupami byli pracownicy zatrudnieni < 1 roku i pracujący 6 ÷ 10 lat. Osoby pracujące ponad 16 lat stanowiły znaczącą grupę jedynie w zakładzie I. W obu zakładach zmarło w tym czasie 36 osób (21 osób w zakładzie I, wartość oczekiwana: 19,5; 15 osób w zakładzie II, wartość oczekiwana: 13), z czego 7 (2 I; 5 II) z powodu nowotworów – wartość oczekiwana 5,8; standaryzowany wskaźnik zgonów (SMR) = 1,21 95-percentowy przedział ufności (CI) 0,52 ÷ 2,33 (3,6 I; 2,2 II). Jedna osoba zmarła na skutek złośliwego nowotworu płuca, 2 osoby – nowotworu żołądka, 1 – prostaty, 1 – trzustki, 1 – mięsaka siateczkowokomórkowego i 1 – nieokreślonego nowotworu. Osoby zmarłe na skutek nowotworów pracowały w narażeniu od 19 ÷ 242 miesięcy (Ott i in. 1980).

Przeprowadzono badanie wśród 2510 pracowników zakładu chemicznego zatrudnionych w latach 1952-1977, w którym jednym z używanych chemikaliów był 1,2-dibromoetan. Nie stwierdzono w zakładzie zwiększonej umieralności ogółem – stwierdzono zmniejszoną wartość SMR = 0,74 95%CI 0,63 ÷ 0,86; (156 osób w stosunku do oczekiwanej wartości 211,14) ani spowodowanej nowotworami wartości SMR = 1,02 95%CI 0,71 ÷ 1,42 (32 osoby w stosunku do oczekiwanej wartości 31,32), (Sweeney i in. 1986).

Analizowano umieralność wśród osób mających kontakt z 1,2-dibromoetanem przy fumigacji (wielkości narażenia nie podano). Spośród 9660 pracowników młynów, którzy byli najczęściej narażeni na 1,2-dibromoetan, zmarło 1914 osób. Wskaźnik SMR wynosił 89 i był niższy w porównaniu ze wskaźnikiem narodowym ($p < 0,05$): 25 osób zmarło na skutek białaczek (SMR = 136 95% CI 0,89 ÷ 1,97); 21 – z powodu chłoniaków nieziarniczych (nie-Hodgkina), (SMR = 149 95% CI 0,94 ÷ 2,22) oraz 33 – z powodu raka trzustki (SMR 133 95% CI 0,93 ÷ 1,84). W badaniu kli-

niczno-kontrolnym wśród osób pracujących w młynach stwierdzono zwiększone ryzyko zapadalności na następujące nowotwory: chłoniaki nieziarnicze (iloraz szans (OR): 4,2; 95% CI: 1,2 ÷ 14,2), raki trzustki (OR: 2,2; 95% CI: 1,1 ÷ 4,3) i białaczki (OR: 1,8; 95% CI: 0,8 ÷ 3,9), (Alavanja i in. 1990).

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Droga inhalacyjna

Myszy B6C3F₁ (50 samców i 50 samic) narażano inhalacyjnie na 1,2-dibromoetan o stężeniu 77 mg/m³ (10 ppm) lub 308 mg/m³ (40 ppm), 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 103 tygodnie (77 mg/m³) lub 90 tygodni (308 mg/m³). U zwierząt oceniano zmiany w jamie nosowej. U myszy narażanych na związek o największym stężeniu zaobserwowano gruczolaki lub brodawczaki kolczystokomórkowe (u 3 samic i 7 samców) oraz gruczolakoraki lub raki kolczystokomórkowe (u 7 samic). Jeden przypadek słabo zróżnicowanego mięsaka oraz 2 przypadki mięsaków z naczyń krwionośnych wystąpiły u samic z grup narażonych na 1,2-dibromoetan o małym i dużym stężeniu (Stinson i in. 1981).

Myszy B6C3F₁ (50 samców i 50 samic) narażano inhalacyjnie (całe ciało) na 1,2-dibromoetan o stężeniu 0 (w grupie kontrolnej) i 77 lub 308 mg/m³, 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez 78 ÷ 106 tygodni. Raki oraz gruczolaki pęcherzykowe/oskrzelikowe występowały znacznie częściej u samic i samców narażanych na 1,2-dibromoetan w porównaniu z grupą kontrolną. U samic zaobserwowano ponadto zwiększenie częstotliwości występowania mięsaków z naczyń krwionośnych, włókniakomięsaków w tkance podskórnej, raków w jamie nosowej oraz gruczolakoraków gruczołu sutkowego (tab. 4.), (NTP 1982).

Tabela 4.

Wyniki testów działania genotoksycznego i mutagennego 1,2-dibromoetanu

Typ testu	Wynik		Piśmiennictwo
	bez aktywacji	z aktywacją	
Indukcja profaga, test naprawy SOS, pęknięcia nici DNA, wiązania krzyżowe	+	nb	Quillardet i in. 1985; Nakamura i in. 1987; Ong i in. 1987
Test SOS, <i>umu</i> , <i>S. Typhimurium</i> NM5004 z ekspresją GST 5-5	+	nb	Oda i in. 1996
Test SOS, <i>umu</i> , <i>S. Typhimurium</i> TA1535/pSK1002	-	nb	Oda i in. 1996
<i>S. Typhimurium</i> BA13, mutacje pierwotne	+	+	Roldán-Arjona i in. 1991

cd. tab. 4.

Typ testu	Wynik		Piśmiennictwo
	bez aktywacji	z aktywacją	
<i>S. Typhimurium</i> TA100 TA1530, TA1535 mutacje powrotne	+	+	<i>Barber</i> i in. 1981; <i>Brem</i> i in. 1974; <i>Dunkel</i> i in. 1985; <i>Elliott, Ashby</i> (1980); <i>Kerklaan</i> i in. 1983; <i>McCann</i> i in. 1975; <i>Moriya</i> i in. 1983; <i>Novotná, Duverger-van Bogaert</i> 1994; <i>Principe</i> i in. 1981; <i>Rannug</i> i in. 1978; <i>Simula</i> i in. 1993; <i>Stolzenberg, Hine</i> 1980; <i>van Bladeren</i> i in. 1980
<i>S. Typhimurium</i> TA1537, TA1538 mutacje powrotne	–	–	<i>Brem</i> i in. 1974; <i>Dunkel</i> i in. 1985; <i>Principe</i> i in. 1981
<i>S. Typhimurium</i> TA98, mutacje powrotne	+/-	+/-	<i>Barber</i> i in. 1981; <i>Dunkel</i> i in. 1985; <i>Principe</i> i in. 1981
<i>S. Typhimurium</i> TA1535 z obniżonym poziomem GSH, mutacje powrotne	+	nb	<i>Kerklaan</i> i in. 1983
<i>S. Typhimurium</i> TA100, TA1535 z ekspresją GSTA1-1 lub GSTT1-1, mutacje powrotne	+	nb	<i>Simula</i> i in. 1993; <i>Thier</i> i in. 1996
<i>E. coli, uvrA</i> , mutacje pierwotne lub powrotne	+	+	<i>Dunkel</i> i in., 1985; <i>Izutani</i> i in. 1980; <i>Mohn</i> i in. 1984; <i>Scott</i> i in. 1978
<i>Streptomyces coelicolor</i> mutacje pierwotne	+	nb	<i>Principe</i> i in. 1981
<i>Aspergillus nidulans</i> mutacje powrotne	+	+	<i>Principe</i> i in. 1981; <i>Scott</i> i in. 1978
<i>Drosophila melanogaster</i> mutacje somatyczne (i rekombinacje); recesywne mutacje letalne sprzężone z płcią	+		<i>Ballering</i> i in. 1993, 1994; <i>Foureman</i> i in. 1994; <i>Kale, Baum</i> 1979a; 1979b; 1981; 1983; <i>Kale, Kale</i> 1995; <i>Vogel, Chandler</i> 1974;
Testy w warunkach in vitro			
Pęknięcia nici DNA, wiązania krzyżowe, hepatocyty szczura; komórki rozrodcze jąder szczura	+	nb	<i>Bradley, Dysart</i> 1985; <i>Sina</i> i in. 1983
Nieplanowa synteza DNA, hepatocyty szczura, hepatocyty ludzkie, spermatoocyty szczura	+	nb	<i>Williams</i> i in. 1982; <i>Working</i> i in. 1986; <i>Cmarik</i> i in. 1990
Mutacje genowe, komórki jajnika chomika chińskiego, komórki chłoniaka myszy L5178Y, locus <i>tk</i>	+	+	<i>Brimer</i> i in. 1982; <i>Clive</i> i in. 1979; <i>Tan, Hsie</i> 1986
Mutacje genowe, ludzkie komórki nabłonkopodobne EUE, ludzkie komórki limfoblastoidalne linii AHH-1 i TK6	+	nb	<i>Crespi</i> i in. 1985; <i>Ferreri</i> i in. 1983
SCE, wymiany chromatyd siostrzanych, komórki płuc chomika chińskiego V79; komórki jajnika chomika chińskiego	+	+	<i>Ivett</i> i in. 1989; <i>Tezuka</i> i in. 1980
SCE, wymiany chromatyd siostrzanych, ludzkie limfocyty	–	n.b.	<i>Tucker</i> i in. 1984
Aberracje chromosomowe, komórki płuc chomika chińskiego V79; komórki jajnika chomika chińskiego	+	+	<i>Ivett</i> i in. 1989; <i>Tezuka</i> i in. 1980
Transformacja komórek, komórki myszy BALB/c 3T3	+	+	<i>Perocco</i> i in. 1991; <i>Colacci</i> i in. 1995
Test mikrojądrowy, ludzkie limfocyty	–	n.b.	<i>Channarayappa</i> i in. 1992
Kowalencyjne wiązanie do DNA z grasicy cielęcej, z hepatocytów szczyrzych i ludzkich	+	+	<i>Arfellini</i> i in. 1984; <i>Cmarik</i> i in. 1990; <i>Colacci</i> i in. 1985; <i>Inskip</i> i in. 1986; <i>Prodi</i> i in. 1986;
Kowalencyjne wiązanie do ludzkiej albuminy	nb	+	<i>Kaphalia, Ansari</i> 1992
Kowalencyjne wiązanie do RNA lub białek	+	+	<i>Arfellini</i> i in. 1984

cd. tab. 4.

Typ testu	Wynik		Piśmiennictwo
	bez aktywacji	z aktywacją	
Testy w warunkach in vivo			
Pęknięcia nici DNA, wiązania krzyżowe, hepatocyty szczura, hepatocyty myszy Swiss-Webster, B6C3F ₁ , jądrowe komórki rozrodcze szczura F344	+		<i>Bradley, Dysart 1985; Kitchin, Brown 1994; Nachtom, Sarma 1977; Storer, Conolly 1983; White i in. 1981</i>
Test naprawy DNA z wyjątkiem nieplanowej syntezy DNA, hepatocyty myszy Swiss-Webster	+		<i>White i in. 1981</i>
Nieplanowa synteza DNA, hepatocyty samców szczura F344	+		<i>Working i in. 1986</i>
Nieplanowa synteza DNA, spermatocyty samców szczura F344	–		<i>Working i in. 1986; Bentley, Working 1988</i>
SCE, wymiany chromatyd siostrzanych, komórki szpiku kostnego myszy	(+)		<i>Krishna i in. 1985</i>
Test mikrojądrowy, traszka <i>Pleurodeles waltl</i>	+		<i>Fernandez i in. 1993</i>
Test mikrojądrowy, myszy ddY, komórki szpiku kostnego myszy CD1	–		<i>Asita i in. 1992; Krishna i in. 1985</i>
Aberracje chromosomowe, komórki szpiku kostnego myszy CD1	–		<i>Krishna i in. 1985</i>
Test dominujących mutacji letalnych, myszy ICR/Ha Swiss, BDF ₁ i samce DBA/2J oraz szczury Sprague-Dawley i Fischer 344	–		<i>Epstein i in. 1972; Teramoto i in. 1980; Barnett i in. 1992; Teaf i in. 1990</i>
Kowalencyjne wiązanie do DNA wątroby, nerek, żołądka, płuc myszy BALB/c i szczurów Wistar	+		<i>Arfellini i in. 1984; Prodi i in. 1986</i>
Kowalencyjne wiązanie do DNA hepatocytów szczurów Sprague-Dawley, Fischer 344 i Osborne-Mendel oraz myszy ICR Swiss i B6C3F ₁	+		<i>Inskeep i in. 1986; Kim, Guenguerich 1990</i>
Kowalencyjne wiązanie do RNA lub białek wątroby, nerek, żołądka i płuc myszy BALB/c i szczurów Wistar	+		<i>Arfellini i in. 1984; Prodi i in. 1986</i>
Kowalencyjne wiązanie do albuminy szczurów Sprague-Dawley	+		<i>Kaphalia, Ansari 1992</i>

Objaśnienia:

+ wynik pozytywny; (+) wynik słabo pozytywny; – wynik negatywny; n.b. nie badano.

Szczury Fischer 344 (50 samców i 50 samic) narażano inhalacyjnie (całe ciało) na 1,2-dibromoetan o stężeniu 0 (w grupie kontrolnej), 77 lub 308 mg/m³, 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez 88 ÷ 106 tygodni. 1,2-Dibromoetan indukował u obu płci znacznie częściej: raki, gruczolakoraki i gruczolaki w jamie nosowej oraz mięsaki naczyń

krwionośnych i gruczolaki przysadki. U samców występowały ponadto znacznie częściej międzylonki osłonki pochwowej jądra oraz polipy gruczolakowate w jamie nosowej, a u samic: włókniakomięsaki sutka oraz raki i gruczolaki (łącznie) pęcherzykowo/oskrzelikowe (tab. 5.), (NTP 1982).

Tabela 5.

Zmiany nowotworowe u szczurów i myszy narażanych inhalacyjnie na 1,2-dibromoetan przez 2 lata (NTP 1982)

Myszy B6C3F ₁ narząd/skutek toksyczny	Płeć	Stężenie, mg/m ³		
		częstość występowania zmian		
		0	77	308
Płuca:	♂	0/41	0/48	11/46 ^b
– gruczolaki pęcherzykowe/oskrzelikowe	♀	3/49	7/49	13/50 ^a

cd. tab. 5.

Myszy B6C3F ₁ narząd/skutek toksyczny	Płeć	Stężenie, mg/m ³		
		częstość występowania zmian		
		0	77	308
– raki pęcherzykowe/oskrzelikowe	♂	0/41	3/48	19/46 ^b
	♀	1/49	5/49	37/50 ^b
Układ krążenia:				
– mięsaki z naczyń krwionośnych	♀	0/50	11/50 ^b	23/50 ^b
Tkanka podskórna:				
– włókniamięsaki	♀	0/50	5/50 ^a	11/50 ^b
Jama nosowa:	♀	0/50	0/50	6/50 ^a
– raki				
Gruzoł sutkowy:				
– gruczolakoraki	♀	2/50	14/50 ^b	8/50 ^a
Szczur F344/N				
Narząd/skutek toksyczny				
Jama nosowa:	♂	0/50	11/50 ^b	0/50
– gruczolaki	♀	0/50	11/50 ^b	3/50
– raki	♂	0/50	0/50	21/50 ^b
	♀	0/50	0/50	25/50 ^b
– gruczolakoraki	♂	0/50	20/50 ^b	28/50 ^b
	♀	0/50	20/50 ^b	29/50 ^b
– polipy gruczolakowa te	♂	0/50	18/50 ^b	5/50 ^a
	♀	0/50	5/50 ^a	5/50 ^a
– wszystkie nowotwory łącznie (gruczolaki, gruczolakoraki, polipy gruczolakowate, raki kolczystokomórkowe, gruczolaki brodawkowate, brodawczaki kolczysto-komórkowe, raki) ^c	♂	0/50	39/50 ^b	41/50 ^b
Układ krążenia:	♂	0/50	1/50	15/50 ^b
– mięsaki z naczyń krwionośnych	♀	0/50	0/50	5/50 ^a
Przysadka:	♂	0/45	7/48 ^a	2/47
– gruczolaki	♀	1/50	18/49 ^a	4/45
O słonka pochwowa jądra	♂	0/50	7/50 ^a	25/50 ^b
– międzybłoniaki				
Gruzoł sutkowy:	♀	4/50	29/50 ^b	24/50 ^b
– gruczolakowłókniki				
Płuca:	♀	0/50	0/48	5/47 ^a
– raki lub gruczolaki pęcherzykowe/ oskrzelikowe				

Objaśnienia:

^a $p < 0,05$; ^b $p \leq 0,001$; ^c dane wykorzystane przez ekspertów EPA do wyliczenia ryzyka jednostkowego, po zweryfikowaniu metodą Poly-3.

Droga pokarmowa

Myszom B6C3F₁ (30 samców i 30 samic) podawano 1,2-dibromoetan w wodzie do picia w dawkach: 116 (samce) lub 103 mg/kg m.c. (samice) przez 450 dni (64 tygodnie i 2 dni). W grupie kontrolnej podawano destylowaną pitną wodę. U obu płci zaobserwowano raki kolczystokomórkowe przedłożdka: u 26 samców i 22 samic oraz brodawczaki kolczystokomórkowe przełyku u 3 samic. W grupie

kontrolnej (45 samców i 50 samic) nie zaobserwowano żadnego nowotworu (*van Duuren* i in. 1985). Eksperci NCI przeprowadzili badania nad rakotwórczym działaniem 1,2-dibromoetanu z udziałem myszy i szczurów (tab. 6.). Myszom B6C3F₁ (50 samców i 50 samic) podawano zgłębnikiem 1,2-dibromoetan rozpuszczony w oleju kukurydzianym w średnich dawkach 62 lub 107 mg/kg m.c., 5 dni w tygodniu, przez 52 tygodnie i następnie obserwowano je od 24 ÷ 37 tygodni. Narażenie było

zróznicowane w czasie. Grupa o małym narażeniu otrzymywała dawki $60 \div 100$ mg/kg m.c. 1,2-dibromoetanu, a grupa o dużym narażeniu dawki $60 \div 200$ mg/kg m.c. Grupom kontrolnym liczącym po 20 samców i 20 samic podawano zgłębnikiem sam olej. 1,2-Dibromoetan indukował u zwierząt po-

wstawanie raków oraz nielicznych brodawczaków kolczystokomórkowych przedżołądka. W płucach narażanych zwierząt zaobserwowano znacząco częściej niż w grupach kontrolnych gruczolaki pęcherzykowe/oskrzelikowe u obu płci oraz nieliczne raki pęcherzykowe/oskrzelikowe (NCI 1978).

Tabela 6.

Zmiany nowotworowe u szczurów i myszy, którym przez 2 lata 1,2-dibromoetan podawano przez zgłębnik (NCI 1978)

Myszy B6C3F ₁ narząd/skutek toksyczny	Płeć	Średnia dawka, mg/kg m.c.		
		częstość występowania zmian		
		0	62	107
Przedżołądek: – raki kolczystokomórkowe – brodawczaki kolczystokomórkowe Płuca: – gruczolaki pęcherzykowe/oskrzelikowe – raki pęcherzykowe/oskrzelikowi Gruczoł sutkowy: – gruczolakoraki	♂ ♀ ♂ ♀ ♂ ♀ ♂ ♀ ♂	0/20	45/50 ^b	29/49 ^b
		0/20	46/49 ^b	28/50 ^b
		0/20	0/50	2/49
		0/20	1/49	0/50
		0/20	4/45	10/47 ^a
		0/20	10/43 ^a	6/46
		0/20	0/50	0/50
		0/20	1/43	0/50
		0/20	3/48	1/50
Szczur F344/N narząd/skutek toksyczny	Płeć	Średnia dawka, mg/kg m.c.		
		częstość występowania zmian		
		0	37 ÷ 38	39 ÷ 41
Układ krążenia: – mięsaki z naczyń krwionośnych Wątroba: – raki wątrobowokomórkowe Przedżołądek: – raki kolczysto komórkowe Tarczycza: – gruczolaki lub raki pęcherzykowokomórkowe Gruczoł sutkowy: – gruczolaki lub gruczolakoraki – gruczolaki lub włókniakogruczołaki Nadnercza: – gruczolaki lub raki kory	♂ ♀	0/20	11/50 ^a	4/50
		0/20	1/49	3/48
	♂ ♀	0/20	1/47	5/48
		0/20	45/50 ^b	33/50 ^b
	♂ ♀	0/20	40/50 ^b	29/50 ^b
		0/20	5/50	8/49
	♂ ♀	1/20	0/50	2/50
		0/20	0/50	3/50
	♀	0/50	0/44	4/45

Objaśnienia:

^ap < 0,05; ^bp ≤ 0,001.

Podanie na skórę

Grupie 30 samic myszy Ha:ICR Swiss aplikowano 25 lub 50 mg 1,2-dibromoetanu (w acetonie) na ogoloną skórę grzbietu, trzy razy w odstępach tygodniowych. Związek indukował powstawanie raków i brodawczaków skóry oraz nowotworów płuc i żołądka. Nowotwory skóry (brodawczaki) pojawiły się u 2 myszy po 434 dniach od nałożenia na skórę 25 mg 1,2-dibromoetanu, a u 8 my-

szy po 395 dniach od nałożenia 50 ml związku. Nowotwory żołądka zaobserwowano u 3 osobników, którym zaaplikowano 25 mg 1,2-dibromoetanu, a także u 3, którym podawano 50 mg związku. W porównaniu z grupą kontrolną u narażanych zwierząt znacząco częściej występowały brodawkowe gruczolaki płuc (24/30 – 25 ml; 26/30 – 50 ml) oraz brodawczaki skóry (8/30 – 50 ml), (van Duuren i in. 1979).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Działanie na ludzi

Wpływ 1,2-dibromoetanu na rozrodczość u ludzi badano wśród pracowników 4 zakładów chemicznych w USA. Wielkość narażenia wahała się w granicach $3,8 \div 38 \text{ mg/m}^3$. Szacowanie wpływu na płodność mężczyzn oparto na podstawie liczby urodzeń żywych dzieci w ich małżeństwach porównanej z danymi statystycznymi ogólnokrajowymi. Wśród pracowników jednego z zakładów zaobserwowano znaczące zmniejszenie płodności, jednak łącznie w 4 zakładach skutek ten nie był istotny (Wong i in. 1979).

U 46 mężczyzn, zatrudnionych przy fumigacji owoców papaja (Hawaje), badano jakość nasienia. Mężczyźni pracowali w narażeniu na 1,2-dibromoetan o stężeniu $61 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ (średnia ważona dla 8-godzinnego dnia pracy), z najwyższą wartością 2 mg/m^3 i średnio przez 5 lat. Grupę kontrolną stanowiło 43 nienarażonych mężczyzn. U narażonych pracowników zaobserwowano znaczące zmniejszenie liczby plemników w ejakulacie oraz zmniejszenie odsetka żywych i ruchliwych plemników, a także zwiększenie liczby plemników o nieprawidłowej budowie (wydłużone główki, brak główki, nieprawidłowe witki). Autorzy sugerowali, że narażenie na 1,2-dibromoetan o stężeniu $346 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ (45 ppb) może zwiększyć ryzyko zaburzeń rozrodczości u pracowników (Ratcliffe i in. 1987).

Jakość nasienia oceniano także u 10 leśników pracujących w narażeniu na 1,2-dibromoetan o stężeniu $0,46 \text{ mg/m}^3$, z najwyższą wartością rzędu 17 mg/m^3 , przez około 6 tygodni, a także u 6 nienarażonych mężczyzn (Colorado, USA). U wszystkich narażonych osób oraz u 2 z grupy kontrolnej zaobserwowano zmniejszenie ruchliwości plemników, a u 9 osób pracujących i 2 niepracujących w narażeniu – zmniejszenie objętości nasienia. Długotrwałe narażenie na 1,2-dibromoetan może zmniejszyć ruchliwość i żywotność plemników, a krótkotrwałe – spowolnić ich prędkość. Autorzy sugerowali, że narażenie na 1,2-dibromoetan wpływa na aktywność gruczołów płciowych (Schrader i in. 1988).

Działanie na zwierzęta

1,2-Dibromoetan u zwierząt doświadczalnych wpływał na rozrodczość i powodował zaburzenia spermatogenezy oraz cyklu rujowego. U narażonych

szczurów i myszy obserwowano także działanie embriotoksyczne i teratogenne związku.

Wpływ 1,2-dibromoetanu na rozrodczość zwierząt badano na samcach i samicach szczura rasy CD narażanych inhalacyjnie na związek o stężeniach: 0; 146; 300 lub 684 mg/m^3 , 7 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 10 tygodni. U samców w grupie narażanej na związek o największym stężeniu obserwowano zmniejszenie masy jąder i zmniejszenie stężenia testosteronu w surowicy krwi. Samce z tej grupy nie były zdolne do zapłodnienia samic w okresie rui w czasie 2 tygodni. U zwierząt tych zaobserwowano ponadto nieprawidłowości w: jądrach, najądrzach, gruczołach krokowym oraz pęcherzykach nasiennych. U samic narażanych na 1,2-dibromoetan o największym stężeniu wystąpiły zaburzenia cyklu rujowego, które po kilku dniach od ustania narażenia powróciły do normy. U zwierząt z grup narażanych na 1,2-dibromoetan o mniejszym stężeniu nie zaobserwowano żadnych nieprawidłowości w rozrodzie (Short i in. 1979).

Samcom białych królików nowozelandzkich wstrzykiwano codziennie przez 5 dni podskórnym 1,2-dibromoetan w dawkach: 15; 30 lub 45 mg/kg m.c. Nasienie do badań pobierano raz w tygodniu oraz 6 tygodni przed rozpoczęciem narażenia, w trakcie jego trwania i 12 tygodni po jego zakończeniu. Nasienie oceniano pod względem: stężenia, liczebności, budowy, żywotności oraz ruchliwości plemników. Badano również samice sztucznie zapłodnione badanym nasieniem: odsetek ciężarnych samic szczurów, wielkość miotów, masę oraz rozwój strukturalny płodów. W grupie zwierząt otrzymujących największą dawkę 1,2-dibromoetanu padnięcia zwierząt wynosiły 30% i u szczurów tych zaobserwowano znaczące obniżenie jakości nasienia mierzonego takimi parametrami, jak: prędkość poruszania się plemników, odsetek ruchliwych plemników czy amplituda bocznych wychyleń główki. Stwierdzono, że narażenie nie wpłynęło na płodność samców oraz rozwój płodów (Williams i in. 1991).

Wpływ 1,2-dibromoetanu na cykl rujowy badano u samic myszy szczepu B6C3F₁, którym podawano substancję przez zgłębnik, w dawkach: 13,25; 62,5 lub 125 mg/kg m.c. , 5 dni w tygodniu, przez 12 tygodni. U samic narażanych na związek o największym stężeniu cykl uległ znaczącemu wydłużeniu (Ratajczak i in. 1995).

Ciężarne myszy CD-1 i szczury CD od 6. dnia ciąży narażano przez 10 dni inhalacyjnie na 1,2-di-

bromoetan o stężeniach: 154; 292 lub 615 mg/m³, 23 h na dobę. Szczury badano w 20., a myszy w 18. dniu ciąży. Myszy okazały się bardziej wrażliwe na działanie 1,2-dibromoetanu niż szczury. Wśród myszy narażanych na 1,2-dibromoetan o stężeniu 292 lub 615 mg/m³ oraz u szczurów narażonych na związek o stężeniu 615 mg/m³ obserwowano zwiększoną liczbę padnięć. U wszystkich narażanych zwierząt zaobserwowano ponadto zmniejszenie masy ciała oraz ilości spożytej karmy. U szczurów narażanych na 1,2-dibromoetan o stężeniu 615 mg/m³ oraz u myszy narażanych na związek o stężeniu 292 mg/m³ zwiększyła się śmiertelność płodów. Ponadto zaobserwowano zmniejszenie masy płodów u szczurów (292 mg/m³) i myszy (154 mg/m³). Objawy toksyczności płodowej oraz matczynej występowały po narażeniu na 1,2-dibromoetan o podobnym stężeniu (*Short* i in. 1978).

Wpływ 1,2-dibromoetanu na rozrodczość samców szczura F344 analizowano na podstawie oceny behawioralnej potomstwa w pokoleniu F₁. Zwierzętom codziennie podawano dootrzewnowo przez 5 kolejnych dni dawki: 1,25; 2,5; 5 lub 10 mg/kg m.c. związku. Po 4 lub 9 tygodniach od zakończenia narażenia samce kojarzono z nienarażanymi samicami. Potomstwo obserwowano do 21. dnia życia, oceniając: jego zachowanie, odruchy oraz koordynację ruchową. Zaobserwowano

znaczące różnice w: rozwoju, koordynacji i aktywności ruchowej u potomstwa narażanych samców (*Fanini* i in. 1984).

Ciężarne samice myszy C57BL narażano na 1,2-dibromoetan znakowany izotopem ¹⁴C w celu sprawdzenia rozmieszczenia znacznika u płodów. Płody badano między 16. ÷ 17. dniem ciąży i oznaczano poziom znacznika związanego z nabłonkiem dróg oddechowych oraz górnym odcinkiem przewodu pokarmowego. Poziom znacznika związanego z nabłonkiem jamy ustnej płodów był trzykrotnie wyższy, w nabłonku jamy nosowej oraz w żołądku był porównywalny, podczas gdy w oskrzelach był niższy niż poziom metabolitów 1,2-dibromoetanu w wątrobie matek (*Kowalski* i in. 1986).

Na podstawie wyników badań z zastosowaniem kultur szczurzych embrionów wykazano, że 1,2-dibromoetan pod wpływem bioaktywacji za pośrednictwem S-transferazy glutationowej izolowanej ze szczurzych bądź ludzkich hepatocytów płodowych wpływał na: zmniejszenie długości płodów, średnicę woreczka żółtkowego oraz liczbę segmentów. Najbardziej znaczące uszkodzenia u embrionów wystąpiły w: ośrodkowym układzie nerwowym, narządach węchu i wzroku, kończynach tylnych oraz w woreczku żółtkowym i omocznici (*Mitra* i in. 1992a; 1992b).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

1,2-Dibromoetan (DEB) może wchłaniać się do organizmu drogą pokarmową, oddechową oraz przez skórę.

Samcom szczura Sprague-Dawley podawano przez zgłębnik 1,2-dibromoetan znakowany [¹⁴C-1,2] w dawce 15 mg/kg m.c. Po 24 h 1,2-dibromoetan we krwi osiągnął stężenie 0,9 mg/l, a po 48 h – 0,64 mg/l. Badano również rozmieszczenie 1,2-dibromoetanu w innych tkankach. Największy poziom związku zaobserwowano w wątrobie i nerkach, ale jego obecność wykryto także w: śledzionie, jądrach, mózgu i tkance tłuszczowej (*Plotnick* i in. 1979). Po podaniu *per os* szczurom rasy Wistar dawki 10 lub 50 mg/kg m.c. znakowanego ¹⁴C 1,2-dibromoetanu, a także po podaniu dożylnym dawki 50 lub 150 mg/kg m.c. związku w wątrobie, płucach i nerkach znaleziono < 1% znacznika, a w

erytrocytach 0,3% (*Wormhoudt* i in. 1998). Po 4 h od dożołądkowego podania szczurom dawek 10 lub 100 mg/kg m.c. ¹⁴C-DEB znacznik związany z DNA, RNA i białkami był obecny w: nerkach, żołądku, wątrobie i w niewielkiej ilości także w jądrach, a więc w tych narządach, w których obserwuje się skutki działania toksycznego związku (*Short* i in. 1979).

Świnki morskie narażano dermalnie na 1,2-dibromoetan przez 6 h. Stężenie substancji we krwi wzrastało gwałtownie w czasie pierwszej godziny po narażeniu do poziomu 2 mg/l, a następnie łagodnie się zmniejszało (*Jakobson* i in. 1982).

Po dootrzewnowym podaniu dawki 30 mg/kg m.c. ¹⁴C-DEB świnkom morskim największy poziom badanej substancji zaobserwowano w wątrobie i nerkach, ale także w nadnerczach (*Plotnick, Conner* 1976).

U szczurów (Sprague-Dawley, Fischer) i myszy (C57BL), którym podano ^{14}C -DEB dożylnie lub dootrzewnowo, najwięcej związanych metabolitów wykryto w: nabłonku układu oddechowego, górnego odcinka układu pokarmowego oraz pochwy. Mniejszą ilość zaobserwowano w: wątrobie, korze nadnerczy, tkance śródmiąższowej jąder i nerkach (Kowalski i in. 1985). U szczurów, którym podano znakowany ^{14}C -DEB dootrzewnowo, znacznik był obecny głównie w wątrobie oraz nerkach (Hill i in. 1978).

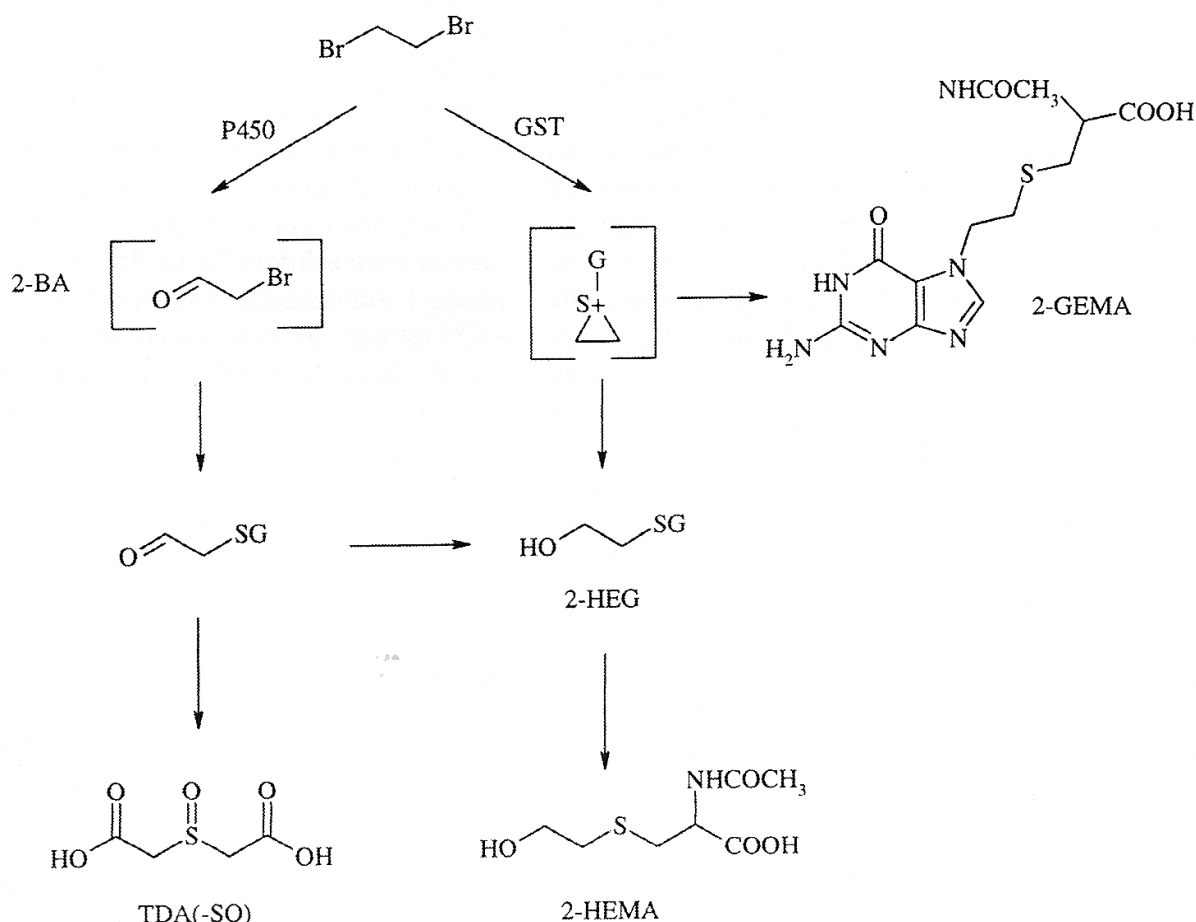
U małpy makaka (*Macaca fascicularis*), której podano dootrzewnowo 1,2-dibromoetan znakowany izotopem ^{14}C , produkty metabolizmu były związane głównie z wątrobą i kanalikami nerek, a w znacznie mniejszym stopniu (w porównaniu z gryzoniami) z drogami oddechowymi czy górnym odcinkiem układu pokarmowego. Rozmieszczenie metabolitów w tkankach u małp odpowiadało zmianom obserwowanym u ludzi narażanych na 1,2-dibromoetan (Brandt i in. 1987).

Metabolizm i wydalanie

Schemat przemian metabolicznych przedstawiono na rysunku 2. 1,2-Dibromoetan ulega sprzęganiu z glutationem i utlenianiu katalizowanym przez cytochrom CYP2E1 (EPA 2004). Wykazano, że około 80% związku ulega oksydacyjnym przemianom metabolicznym do reaktywnego metabolitu: 2-bromoacetaldehydu (2-BA) i innych związków: kwasu tiodioctowego (TDA), sulfotlenku tiodioctowego (TDA-SO) i kwasu *S*-2-hydroksyetylmerkapturowego (2-HEMA), (van Bladeren i in. 1981). 2-BA może ulec przemianom do *S*-(2-hydroksyetylo)glutationu (2-HEG) i *S*-karboksymetylo-glutationu różnymi szlakami metabolicznymi, bezpośrednio z udziałem glutationu (GSH) lub na drodze oksydacyjnej do 2-bromoetanolu i kwasu 2-bromoocetowego, a następnie koniugacji z GSH (EPA 2004).

Drugi ze szlaków metabolicznych 1,2-dibromoetanu – koniugacja z glutationem za pośrednictwem *S*-transferazy glutationowej (GST) prowadzi do powstania *S*-(2-bromoetylo)glutationu, który spontanicznie przekształca się w jon episulfoniowy i może tworzyć rakotwórczy addukt – kwas *S*-[2-(N^7 -guanylo)etylo]merkapturowy (2-GEMA) bądź ulega dalszym przemianom do 2-HEG i następnie do 2-HEMA (Thomas i in. 2001). Na podstawie wyników badania w warunkach *in vitro* wykazano, że około 60% jonu episulfoniowego jest przekształcana w 2-HEG (Cmarik i in. 1990).

W moczu szczurów, którym podawano 1,2-dibromoetan dootrzewnowo, zidentyfikowano także addukt 2-GEMA powstający z adduktu *S*-[2-(N^7 -guanylo)etylo]GSH, który stanowi ponad 95% wszystkich adduktów (Kim, Guengerich 1989; Cmarik i in. 1990). Mogą również powstawać inne addukty: *S*-[2-(N^1 -adenylo)etylo]GSH, *S*-[2-(N^3 -deoksy-cytydylo)etylo]GSH, *S*-[2- O^6 -deoksy-guanozylo)etylo]GSH oraz *S*-[2- N^2 -deoksyguanozylo)etylo]GSH (rys. 3.), (Cmarik i in. 1992). Liczba powstałych adduktów u szczurów w wątrobie i nerkach w badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vivo* zależała od podanej dawki związku (Kim, Guengerich 1989), jak również od zastosowanych inhibitorów GST i CYP2E1 (Kim, Guengerich 1990). Zaobserwowano, że więcej adduktów powstaje w wątrobie szczurów niż myszy (Kim, Guengerich 1990).



Rys. 2. Schemat przemian metabolicznych 1,2-dibromoetanu (Hissink i in. 2000): P450 – oksydacyjny szlak przemian, zależny od cytochromu 450; GST – redukcyjny szlak przemian zależny od *S*-transferazy glutationowej; 2-BA – 2-bromoacetaldehyd; 2-GEMA – kwas 2-guanyloetylomerkapturowy, 2-HEG – 2-hydroksyetyloglutation; TDA(-SO) – sulfotlenek tiodioctowy; 2-HEMA – kwas 2-hydroksyetylomerkapturowy

W moczu szczurów, którym podawano 1,2-dibromoetan dootrzewnowo, zidentyfikowano także addukt 2-GEMA powstający z adduktu *S*-[2-(*N*⁷-guanylo)etylo]GSH, który stanowi ponad 95% wszystkich adduktów (Kim, Guengerich 1989; Cmarik i in. 1990). Mogą również powstawać inne addukty: *S*-[2-(*N*¹-adenylo)etylo]GSH, *S*-[2-(*N*³-deoksytydylo)etylo]GSH, *S*-[2-(*O*⁶-deoksyguanozylo)etylo]GSH oraz *S*-[2-(*N*²-deoksyguanozylo)etylo]GSH (Cmarik i in. 1992). Liczba powstałych adduktów u szczurów w wątrobie i nerkach w badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vivo* zależała od podanej dawki związku (Kim, Guengerich 1989), jak również od zastosowanych inhibitorów GST i CYP2E1 (Kim, Guengerich 1990). Zaobserwowano, że więcej adduktów po-

wstaje w wątrobie szczurów niż myszy (Kim, Guengerich 1990).

W preparatach ludzkiej wątroby, izolowanych hepatocytów, także płodowych, metabolity 1,2-dibromoetanu tworzyły rozpuszczalne w wodzie addukty z białkami lub DNA (Wiersma i in. 1986; Cmarik i in. 1990; Wormhoudt i in. 1996; Thier i in. 1996). Na podstawie wyników badań z zastosowaniem ludzkich hepatocytów wykazano, że bioaktywacja 1,2-dibromoetanu za pośrednictwem GST jest o wiele wydajniejsza niż przemiany na szlaku z udziałem cytochromu P450 u płodów, przez co płody są bardziej wrażliwe na działanie tego związku od dorosłych osobników (Kulkarni i in. 1992).

Modele toksykokinetyczne ilościowo opisujące metabolizm 1,2-dibromoetanu u zwierząt eksperymentalnych wskazują, że szlak oksydacyjny u gryzoni ma 4-krotnie większą wydajność od szlaku GST. W modelu zaproponowanym przez *Hissinka* i in., opracowanym na podstawie wyników badań przeprowadzonych w warunkach *in vitro* na komórkach szczurzych i ludzkich, przewidziano, że stężenie 1,2-dibromoetanu i jego metabolitów (z obu szlaków) we krwi jest większe u szczurów niż u ludzi. Szlak metaboliczny z udziałem cytochromu P450 jest nieaktywny w ludzkich komórkach nerek, a w szczurzych zachodzi w znacznym stopniu. Ponadto, w ludzkich komórkach mięśni szkieletowych, płuc i żołądka, aktywność szlaku GST jest znacząco mniejsza w porównaniu z komórkami szczurzymi. Przyjmując, że koniugacja z GSH oraz powstawanie jonu episułfoniowego są odpowiedzialne w dużej mierze za genotoksyczne i rakotwórcze działanie 1,2-di-

bromoetanu, można wywnioskować, że ludzie są mniej wrażliwi na działanie 1,2-dibromoetanu niż gryzonia (*Hissink* i in. 2000).

Po dootrzewnowym podaniu świnkom morskim dawki 30 mg/kg m.c. ^{14}C -1,2-dibromoetanu 66% dawki zostało wydalone z moczem w przeciągu 72 h. Z kałem wydalono się zaledwie 3% dawki. Znacząca była zawartość 1,2-dibromoetanu w wydychanym powietrzu: $10 \div 12\%$ dawki (*Plotnick, Conner* 1976). Po 24 h po podaniu przez zgłębnik dawki 15 mg/kg m.c. ^{14}C -DEB samcom szczura Sprague-Dawley z moczem wydalono się 72, a z kałem 1,7% podanej dawki (*Plotnick* in. 1979). U szczurów, którym dożylnie podano dawki 10 lub 50 mg/kg m.c. ^{14}C -DEB, lub *per os* dawki 10 czy 50 mg/kg m.c. $75 \div 82\%$ dawki wydalono się z moczem po 48 h od podania, $3,2 \div 4\%$ z kałem po 48 h, a $0,53 \div 7,2\%$ z wydychanym powietrzem w przeciągu 2 h od podania związku (*Wormhoudt* i in. 1998).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Głównym skutkiem narażenia na 1,2-dibromoetan jest działanie rakotwórcze. Podstawą tego procesu jest tworzenie się adduktów DNA (*Sipes* i in. 1986). Na podstawie wyników eksperymentów przeprowadzonych w układach ludzkich i szczurzych komórek wątroby wykazano podobny przebieg genotoksycznego szlaku metabolicznego 1,2-dibromoetanu, jednak w preparatach ludzkich hepatocytów powstaje około 40% poziomu adduktów obecnych w szczurzych hepatocytach (*Cmarik* i in. 1990).

Za działanie mutagenne najbardziej odpowiedzialna wydaje się *S*-transferaza glutationowa GSTT1. U bakterii *S. Typhimurium* TA1535 z ekspresją szczurzego enzymu GSTT1 zaobserwowano

zwiększoną liczbę mutacji powrotnych w porównaniu ze szczepem kontrolnym (*Thier* i in. 1996).

Zwiększony udział genotoksycznego szlaku metabolicznego GST u płodów może leżeć u podstawy działania fetotoksycznego 1,2-dibromoetanu (*Kulkarni* i in. 1992).

Brom uwalniający się w procesie debrominacji w cyklu metabolicznym może przyczyniać się do peroksydacji lipidów i uszkodzeń błony komórkowej (*Guha* i in. 1993). Metabolity 1,2-dibromoetanu powstające na szlaku z udziałem cytochromu P450 są odpowiedzialne w dużej mierze za cytotoksyczność tego związku, tj. peroksydację lipidów i wiązanie się z makromolekułami komórkowymi (*Khan* i in. 1993).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Istnieje wiele doniesień na temat potęgującego wpływu disulfiramu, jak również etanolu na toksyczność 1,2-dibromoetanu (*NIOSH* 1978; *Yodaiken* 1978; *Elliott, Ashby* 1980; *Wong* i in. 1982). Badano wpływ etanolu na toksyczność 1,2-dibromoetanu u szczurów. Etanol podany w dawce 2,5 g/kg m.c. (*per os*) znacząco zwiększył cytotoksyczne działanie związku podanego w daw-

ce 87 mg/kg m.c. (*per os*). Wykazano, że za ten skutek jest odpowiedzialny metabolit etanolu – acetaldehyd. Eksperyment z zastosowaniem disulfiramu, inhibitora dehydrogenazy aldehydowej, potwierdził hipotezę, że etanol zwiększa hepatotoksyczne działanie 1,2-dibromoetanu, ponieważ jego metabolit (acetaldehyd) hamował koniugację z GSH, zwiększając przy tym procesy oksy-

dacyjne i akumulację reaktywnych utleniaczy (Aragno i in. 1996).

Szczury Sprague-Dawley (48 samców i 48 samic) narażano inhalacyjnie (całe ciało) na 1,2-dibromoetan o stężeniu 0 (grupa kontrolna) lub 154 mg/m³, 7 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez 18 miesięcy (78 tygodni). Niektórym narażanym zwierzętom podawano dodatkowo w pa-szy disulfiram (lek stosowany w leczeniu alkoholizmu, którego działanie wpływa na metabolizm etanolu). Zaobserwowano zwiększoną liczbę padnięć zwierząt w grupie narażanych szczurów w porównaniu z grupą zwierząt narażanych łącznie

na 1,2-dibromoetan i disulfiram. 1,2-Dibromoetan indukował statystycznie istotnie częściej naczyniakomięsaki w śledzionie w grupie narażanych zwierząt (♂10 ♀6; grupa kontrolna ♀0 ♂0), nowotwory nadnerczy (♂11 ♀6; grupa kontrolna ♂2 ♀1), nowotwory gruczołu sutkowego u samic (25, grupa kontrolna 2) oraz podskórne guzy mezenchymalne u samców (11, grupa kontrolna 3). Podanie disulfiramu zwierzętom narażanym na 1,2-dibromoetan znacząco zwiększało częstość występowania nowotworów w porównaniu z grupami zwierząt narażanych tylko na 1,2-dibromoetan lub tylko na disulfiram (Wong i in. 1982).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Nie znaleziono w dostępnym piśmiennictwie danych potwierdzających zależność skutku tok-

sycznego od wielkości narażenia na 1,2-dibromoetan.

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

Istniejące wartości NDS i DSB

Obowiązujące wartości normatywów higienicznych 1,2-dibromoetanu w Polsce i na świecie przedstawiono w tabeli 7. W Polsce obowiązuje wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) 1,2-dibromoetanu na poziomie 0,5 mg/m³, natomiast wartości najwyższego

dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) nie ustalono. W Europie wartości NDS 1,2-dibromoetanu są dość zróżnicowane i wynoszą – od 0,002 mg/m³ w Holandii do 3,9 mg/m³ w Wielkiej Brytanii. W USA także istnieją ogromne różnice w podejściu do tego normatywu – od 0,35 mg/m³ (NIOSH) do 154 mg/m³ (OSHA).

Tabela 7.

Istniejące normatywy higieniczne 1,2-dibromoetanu (ACGIH 2009; GESTIS... 2010; RTECS 2009; Patty's... 2001; CIOP 2007; DzU nr 217/2002, poz. 1833 ze zm.; SCOEL 2009)

Państwo/institucja/ organizacja	NDS		NDSCh		Oznaczenia
	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
Australia	–	–	–	–	Skin, Carc.
Austria	0,1	0,8	0,4	3,2	Skin
Belgia	–	–	–	–	Skin, Carc.
Dania	0,1	1	–	–	Skin, Carc.
Hiszpania	0,5	3,9	–	–	Skin
Holandia	–	0,002	–	–	–
Niemcy	–	–	–	–	Skin, grupa 2 rakotwórczości
Polska	–	0,5	–	–	Rakotw. Kat. 2, Ft, I, Sk
Szwajcaria	0,1	0,8	–	–	Skin, Carc.
Szwecja	–	–	–	–	Carc. B
Wielka Brytania	0,5	3,9	–	–	Skin, Carc.

cd. tab. 7.

Państwo/institucja/ organizacja	NDS		NDSCh		Oznaczenia
	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
UE SCOEL/SUM/166	–	–	–	–	Carc. Grupa A (genotoksyczny kancerogen)
USA: – ACGIH (1980)	–	–	–	–	Skin; rakotw. A3
– OSHA	20	154	30/50 _(5 min)	230/384	–
– NIOSH	0,045	0,35	0,13 _(15 min)	1	Ca

Objaśnienia:

skin – substancja wchłania się przez skórę; Carc – substancja rakotwórcza; Ca – substancja rakotwórcza; Grupa A3 wg ACGIH – substancje rakotwórcze dla zwierząt o nieznanym działaniu rakotwórczym u ludzi.

1,2-Dibromoetan w większości państw jest oznakowany jako kancerogen oraz substancja, która może wchłaniać się przez skórę. W IARC (1999) zaklasyfikowano 1,2-dibromoetan do grupy 2.A (substancje prawdopodobnie rakotwórcze dla ludzi). W SCOEL i w Niemczech nie ustalono wartości normatywów higienicznych dla 1,2-dibromoetanu, uznając ten związek za genotoksyczny kancerogen, działający bezprogowo. Eksperti SCOEL zaliczyli 1,2-dibromoetan do grupy A, Niemcy – do grupy 2. (substancji rozważanych jako rakotwórcze dla ludzi na podstawie wyników badań na zwierzętach), a w ACGIH do grupy A3. (substancji działających rakotwórczo na zwierzęta). W ACGIH także nie ustalono wartości normatywów higienicznych dla 1,2-dibromoetanu.

W Polsce, podobnie jak w UE, 1,2-dibromoetan pod względem działania rakotwórczego jest klasyfikowany jako substancja rakotwórcza kategorii 2. z przypisanym zwrotem R45 – może powodować raka (Dz. Urz. UE L 353). Substancja ta znajduje się również w wykazie substancji, preparatów, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy (DzU nr 280/2004, poz. 2771 ze zm.; DzU nr 160/2005, poz. 1356).

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Istnieją dowody działania rakotwórczego 1,2-dibromoetanu na zwierzęta co potwierdzają wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach, którym związek podawano: drogą pokarmową, inhalacyjną oraz przez skórę. Niestety, brak jest odpowiednich badań epidemiologicznych, głównie ze względu na działanie łączne występujące w środowisku pracy. Znany jest jednak mechanizm działania rakotwórczego, związany ze szlakiem aktywacji biologicznej, z udziałem S-transferazy

glutationowej, w której wyniku powstaje reaktywny jon episulfoniowy. Zważywszy, że ten sam szlak metaboliczny występuje także u ludzi, można przypuszczać, iż 1,2-dibromoetan będzie działał rakotwórczo, podobnie jak u gryzoni.

Za podstawę do wyznaczenia wartości NDS przyjęto skutek działania rakotwórczego 1,2-dibromoetanu stwierdzany w badaniach na myszach i szczurach narażanych inhalacyjnie. Eksperti EPA (Amerykańskiej Agencji Ochrony Środowiska) oszacowali ryzyko jednostkowe na podstawie wyników 2-letniego, inhalacyjnego badania działania rakotwórczego, przeprowadzonego przez NTP w 1982 r. na szczurach i myszach, a w szczególności częstości występowania nowotworów w jamie nosowej, przyjętej przez ekspertów NTP za narząd krytyczny działania 1,2-dibromoetanu (NTP 1982). Wartość ryzyka jednostkowego oszacowanego przez EPA – na podstawie częstości występowania nowotworów w jamie nosowej u samców szczura zweryfikowanych metodą Poly-3 i przy zastosowaniu wielostopniowego modelu Weibulla, wynosi $0,6 \text{ (mg/m}^3\text{)}^{-1}$, (EPA 2004).

Wartość ryzyka rozwoju nowotworu u ludzi wywołanego narażeniem na kancerogen można obliczyć na podstawie wzoru (Szymczak 1995):

$$\text{ryzyko} = UR \cdot C_s,$$

gdzie:

UR – ryzyko jednostkowe,

C_s – średnie całonocne stężenie.

Średnie całonocne stężenie obliczamy na podstawie wzoru:

$$C_s = WD \cdot TWA \cdot STA\dot{Z},$$

gdzie:

WD – współczynnik dopasowujący narażenie zawodowe do całonocnego,

TWA – średnie, ważone 8-godzinnym dniem pracy, stężenie substancji na stanowisku,

STAŻ – rzeczywisty lub przewidywany okres zatrudnienia człowieka na danym stanowisku, dla całościowego narażenia przyjęto okres 40 lat.

Podstawiając przyjęte wartości do wzoru, otrzymujemy:

$$WD = 8/24 \cdot 240/365 \cdot 40/70 = 0,125.$$

Ryzyko nowotworu u ludzi po narażeniu na kancerogen wynosi:

$$\begin{aligned} \text{Ryzyko} &= UR \cdot WD \cdot TWA \\ \text{ryzyko} &= 0,6 \text{ (mg/m}^3\text{)}^{-1} \cdot 0,125 \cdot TWA \\ \text{ryzyko} &= 0,07515 \cdot TWA \text{ (mg/m}^3\text{)}^{-1}. \end{aligned}$$

Międzyresortowa Komisja ds. NDS i NDN przyjęła dla czynników rakotwórczych akcepto-

wane poziomy ryzyka zawodowego zawarte w zakresie $10^{-4} \div 10^{-3}$ (IMP 2010). Zgodnie z powyższym, wartość NDS powinna mieścić się w granicach:

$$\begin{aligned} \text{NDS} &= 0,0001/0,07515 \div 0,001/0,07515 = \\ &= 0,001331 \div 0,01331 \text{ mg/m}^3. \end{aligned}$$

Proponuje się zmniejszenie obowiązującej wartości NDS 1,2-dibromoetanu z poziomu 0,5 do 0,01 mg/m³ (poziom akceptowalny) oraz niestabilizowanie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) związku. Brak jest podstaw do zaproponowania wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) 1,2-dibromoetanu. Jednocześnie proponuje się niezmienniczenie oznakowania 1,2-dibromoetanu i pozostawienie: Rakotw. Kat. 2., Ft, I i Sk.

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

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

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, wątrobę, nerki, błony śluzowe oczu i skórę.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, ALT i GGTP), badanie ogólne moczu, a w zależności od wskazań spirometria.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, wątrobę, nerki, błony śluzowe oczu i skórę. W zależności od wskazań badanie dermatologiczne i neurologiczne.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, ALT i GGTP), badanie ogólne moczu, a w zależności od wskazań spirometria.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badanie profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specja-

listyczne 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 oddechowy, wątrobę, błony śluzowe oczu i skórę. W zależności od wskazań badanie dermatologiczne i neurologiczne.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, ALT i GGTP), badanie ogólne moczu, a w zależności od wskazań spirometria.

Narządy (układy) krytyczne

Układ oddechowy, wątroba, nerki, błony śluzowe oczu, skóra i ośrodkowy układ nerwowy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekła obturacyjna choroba płuc, astma oskrzelowa, przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych, choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji wątroby, choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji nerek, przewlekłe stany zapalne błon śluzowych oczu, nawrotowe zapalenie skóry o charakterze atopowego zapalenia skóry i wyprysku kontaktowego oraz choroby ośrodkowego układu nerwowego.

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.

Zgodnie z odrębnymi przepisami, w narażeniu na 1,2-dibromoetan nie wolno zatrudniać: pracowników młodocianych, kobiet w ciąży i karmiących piersią, ponieważ substancja jest chemicznym czynnikiem rakotwórczym i mutagennym kategorii 2.

Ze względu na niekorzystny wpływ 1,2-dibromoetanu na płodność mężczyzn, należy informować o takim zagrożeniu mężczyzn podejmujących pracę w narażeniu oraz pracowników planujących posiadanie potomstwa.

PIŚMIENNICTWO

- ACGIH (2009) Guide to occupational exposure values.
- Alavanja M.C., Blair A., Masters M.N. (1990) Cancer mortality in the US flour industry. *J. Natl Cancer Inst.* 82, 840–848.
- Aragno M., Tamagno E., Danni O., Chiarotto E., Biasi F., Scavazza A., Albano E., Poli G., Dianzani M.U. (1996) In vivo potentiation of 1,2-dibromoethane hepatotoxicity by ethanol through inactivation of glutathione-S-transferase. *Chem. Biol. Interact.* 5, 99(1–3), 277–88.
- Arfellini G., Bartoli S., Colacci A., Mazzullo M., Galli M.C., Prodi G., Grilli S. (1984) In vivo and in vitro binding of 1,2-dibromoethane and 1,2-dichloroethane to macromolecules in rat and mouse organs. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 108, 204–213.
- Asita A.O., Hayashi M., Kodama Y., Matsuoka A., Suzuki T., Sofuni T. (1992) Micronucleated reticulocyte induction by ethylating agents in mice. *Mutat. Res.* 271, 29–37.
- Ballerling L.A.P., Nivard M.J.M., Vogel E.W. (1993) Characterisation of the genotoxic action of three structurally related 1,2-dihaloalkanes in *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.* 285, 209–217.
- Ballerling L.A.P., Nivard M.J.M., Vogel E.W. (1994) Mutation spectra of 1,2-dibromoethane, 1,2-dichloroethane and 1-bromo-2-chloroethane in excision repair proficient and repair deficient strains of *Drosophila melanogaster*. *Carcinogenesis* 15, 869–875.
- Barber E.E., Donish W.H., Mueller K.R. (1981) Procedure for the quantitative measurement of the mutagenicity of volatile liquid in the Ames Salmonella/microsome assay. *Mutat. Res.* 90, 31–48.
- Barnett L.B., Lovell D.P., Felton C.F., Gibson B.J., Cobb R.R., Sharpe D.S., Shelby M.D., Lewis S.E. (1992) Ethylene dibromide: negative results with the mouse dominant lethal assay and the electrophoretic specific locus test. *Mutat. Res.* 282, 127–133.
- Bentley K.S., Working P.K. (1988) Activity of germ-cell mutagens and nonmutagens in the rat spermatocyte UDS assay. *Mutat. Res.* 203, 135–142.
- Bradley M.O., Dysart G. (1985) DNA single-strand breaks, double-strand breaks, and crosslinks in rat testicular germ cells: measurements of their formation and repair by alkaline and neutral filter elution. *Cell Biol. Toxicol.* 1, 181–195.
- Brandt I., Brittebo E.B., Kowalski B. i in. (1987) Tissue binding of 1,2-dibromoethane in the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). *Carcinogenesis* 8, 1359–1361.
- Brem H., Stein A.B., Rosenkranz H.S. (1974) The mutagenicity and DNA-modifying effect of haloalkanes. *Cancer Res.* 34, 2576–2579.
- Brimer P.A., Tan E. L., Hsie A.W. (1982) Effect of metabolic activation on the cytotoxicity and mutagenicity of 1,2-dibromoethane in the CHO/HGPRT system. *Mutat. Res.* 95, 377–388.
- Channarayappa Ong, T., Nath J. (1992) Cytogenetic effects of vincristine sulfate and ethylene dibromide in human peripheral lymphocytes: micronucleus analysis. *Environ. mol. Mutag.* 20, 117–126.
- Czynniki szkodliwe w środowisku pracy – wartości dopuszczalne (2007) Warszawa, CIOP–PIB, wyd. VI zaktualizowane.
- Clive D., Johnson K.O., Spector J.F.S., Batson S.G., Brown M.M.M. (1979) Validation and characterization of the L5178Y/TK+/- mouse lymphoma mutagen assay system. *Mutat. Res.* 59, 61–108.
- Cmarik J.L., Humphreys W.G., Bruner K.L., Lloyd R.S., Tibbets C., Guengerich F.P. (1992) Mutation spectrum and sequence alkylation selectivity resulting from modification of bacteriophage M13mp18 DNA with S-(2-chloroethyl)glutathione. Evidence for a role of S-(2-N7-guanyl)ethylglutathione as a mutagenic lesion formed from ethylene dibromide. *J. Biol. Chem.* 267(10), 6672–9.

- Cmarik J.L., Inskip P.B., Meredith M.J., Meyer D.J., Ketterer B., Guengerich F.P. (1990) Selectivity of rat and human glutathione S-transferases in activation of ethylene dibromide by glutathione conjugation and DNA binding and induction of unscheduled DNA synthesis in human hepatocytes. *Cancer Res.* 50, 2747–2752.
- Colacci A., Mazzulo M., Arfellini G., Prodi G., Grilli S. (1985) In vitro microsome- and cytosol-mediated binding of 1,2-dichloroethane and 1,2-dibromoethane with DNA. *Cell Biol. Toxicol.* 1, 45–55.
- Colacci A., Perocco P., Vaccari M., Da Via C., Silingardi P., Manzini E., Horn W., Bartoli S., Grilli S. (1995) 1,2-Dibromoethane as an initiating agent for cell transformation. *Jpn. J. Cancer Res.* 86, 168–173.
- Crespi C.L., Seixas G.M., Turner T.R., Ryan C.G., Penman B.W. (1985) Mutagenicity of 1,2-dichloroethane and 1,2-dibromoethane in two human lymphoblastoid cell lines. *Mutat. Res.* 142, 133–140.
- Dunkel V.C., Zeiger D., Brusick D., McCoy E., McGregor D., Mortelmans K., Rosenkranz H.S., Simmon V.F. (1985) Reproducibility of microbial mutagenicity assays: II. Testing of carcinogens and noncarcinogens in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*. *Environ. Mol. Mutag.* 7 (Suppl. 5), 1–248.
- EHC, Environmental Health Criteria (1996) 1,2-Dibromoethane (Environmental Health Criteria 177). Geneva, WHO International Programme on Chemical Safety
- Elliott B.M., Ashby J. (1980) Ethylene dibromide and disulfiram: studies in vivo and in vitro on the mechanism of the observed synergistic carcinogenic response. *Carcinogenesis* 1, 1049–1057.
- EPA (2004) Toxicological review of 1,2-Dibromoethane (CAS No. 106-93-4) In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS) [<http://www.epa.gov/iris/toxreviews/0361tr.pdf>].
- Epstein S.S., Arnold E., Andrea J., Bass W., Bishop Y. (1972) Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse. *Toxicol. appl. Pharmacol.* 23, 288–325.
- Fanini D., Legator M.S., Adams P.M. (1984) Effects of paternal ethylene dibromide exposure on F1 generation behavior in the rat. *Mutat. Res.* 139, 133–138.
- Fernandez M., L'Haridon J., Gauthier L., Zoll-Moreux C. (1993) Amphibian micronucleus test(s): a simple and reliable method for evaluating in vivo genotoxic effects of freshwater pollutants and radiations. Initial assessment. *Mutat. Res.* 292, 83–99.
- Ferreri A.M., Rocchi P., Capucci A., Prodi G. (1983) Induction of diphtheria toxin-resistant mutants in human cells by halogenated compounds. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 105, 111–112.
- Foureman P., Mason J.M., Valencia R., Zimmering S. (1994) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. X. Results of 70 coded chemicals tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mol. Mutag.* 23, 208–227.
- GESTIS, International limit values (2010) BG-Institute for Occupational Safety and Health – BGIA [http://bgia-online.hvbg.de/LIMITVALUE/WebForm_ueliste.aspx].
- GIS, Główny Inspektor Sanitarny (2010) Dane według Stacji Sanitarно-Epidemiologicznej w Bydgoszczy.
- Guha S.N., Schöneich C., Asmus K.D. (1993) Free radical reductive degradation of vicdibromoalkanes and reaction of bromine atoms with polyunsaturated fatty acids: possible involvement of Br(·) in the 1,2-dibromoethane-induced lipid peroxidation. *Arch. Biochem Biophys.* 305, 132–140.
- Hill D.L., Shih T.W., Johnston T.P. i in. (1978) Macromolecular binding and metabolism of the carcinogen 1,2-dibromoethane. *Cancer Res.* 38, 2438–2442.
- Hissink A.M., Wormhoud L.W., Sherratt P.J., Hayes J.D., Commandeur J.N., Vermeulen N.P., van Bladeren P.J. (2000) A physiologically-based pharmacokinetic (PB-PK) model for ethylene dibromide: relevance of extrahepatic metabolism. *Food Chem. Toxicol.* 38, 707–716.
- HSDB, Hazardous Substance Data Bank (2009) [komputerowa baza danych].
- IARC (1999) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans. Reevaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide (Part two), Ethylene dibromide (1,2-dibromoethane), 71, 641–669.
- ICSC (1993) Database System – ICSC card ETHYLENE DIBROMIDE.
- IMP (2011) Sprawozdanie z realizacji tematu nr IMP 24.3/2011 Tworzenie bazy danych Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje, Preparaty, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym (badanie ciągłe) [dane niepublikowane].
- IMP (2010) Sprawozdanie z realizacji projektu nr 2.R.01: Opracowanie dokumentacji wartości dopuszczalnych stężeń chemicznych i pyłowych czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy w aspekcie obligatoryjnej listy Unii Europejskiej dla 14 substancji chemicznych [dane niepublikowane].
- Inskip P.B., Koga N., Cmarik J.L., Guengerich F.P. (1986) Covalent binding of 1,2-dihaloalkanes to DNA and stability of the major DNA adducts, S-[2-(N7-guanyl)ethyl] glutathione. *Cancer Res.* 46, 2839–2844.
- IUCLID (2000) Komputerowa baza danych [<http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/>].
- Ivett J.L., Brown B.M., Rodgers C., Anderson B.E., Resnick M.A., Zeiger E. (1989) Chromosomal aberrations and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells. IV. Results with 15 chemicals in vitro. *Environ. Mol. Mutag.* 14, 165–187.
- Izutani K., Nakata A., Shinagawa H., Kawamata J. (1980) Forward mutation assay for screening carcinogens by alkaline phosphatase constitutive mutations in *Escherichia coli* K-12. *Biken J.* 23, 69–75.
- Jakobson I., Wahlberg J.E., Holmberg B., Johansson G. (1982) Uptake via the blood and elimination of 10 organic solvents following epicutaneous exposure of anesthetized guinea pigs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 63, 181–187.
- Kale P., Baum J.W. (1979a) Sensitivity of *Drosophila melanogaster* to low concentrations of the gaseous 1,2-dibromoethane. 1. Acute exposures. *Environ. Mutag.* 1, 15–18.
- Kale P., Baum J.W. (1979b) Sensitivity of *Drosophila melanogaster* to low concentrations of gaseous mutagens: II. Chronic exposures. *Mutat. Res.* 68, 59–68.
- Kale P., Kale R. (1995) Induction of delayed mutations by benzene and ethylene dibromide in *Drosophila*. *Environ. Mol. Mutag.* 25, 211–215.

- Kale P.G., Baum J.W. (1981) Sensitivity of *Drosophila melanogaster* to low concentrations of gaseous mutagens: III. Dose-rate effects. *Environ. Mutag.* 3, 65–70.
- Kale P.G., Baum J.W. (1983) Sensitivity of *Drosophila melanogaster* to low concentrations of gaseous mutagens: IV. Mutations in embryonic spermatogonia. *Mutat. Res.* 113, 135–143.
- Kaphalia B.S., Ansari G.A. (1992) Covalent binding of ethylene dibromide and its metabolites to albumin. *Toxicol. Lett.* 62, 221–230.
- Kerklaan P., Bouter S., Mohn G. (1983) Isolation of a mutant of *Salmonella typhimurium* strain TA1535 with decreased levels of glutathione (GSH): primary characterization and chemical mutagenesis studies. *Mutat. Res.* 122, 257–266.
- Khan S., Sood C., O'Brien P.J. (1993) Molecular mechanisms of dibromoalkane cytotoxicity in isolated rat hepatocytes. *Biochem. Pharmacol.* 45, 439–447.
- Kim D.H., Guengerich F.P. (1989) Excretion of the mercapturic acid *S*-[2-(*N*7-guanyl)ethyl]-*N*-acetylcysteine in urine following administration of ethylene dibromide to rats. *Cancer Res.* 49, 5843–5847.
- Kim D.H., Guengerich F.P. (1990) Formation of the DNA adduct *S*-[2-(*N*7-guanyl)ethyl]-glutathione from ethylene dibromide: effects of modulation of glutathione and glutathione transferase levels and lack of a role for sulfation. *Carcinogenesis* 11, 419–424.
- Kitchin K.T., Brown J.L. (1994) Dose–response relationship for rat liver DNA damage caused by 49 rodent carcinogens. *Toxicology* 88, 31–49.
- Kochmann M. (1928) [Possible industrial poisonings with ethylene dibromide] (*Muench. Med. Wochenschr* 75, 1334–36 [cyt. za NIOSH 1977]).
- Kowalski B., Brittebo E.B., Brandt I. (1985) Epithelial binding of 1,2-dibromoethane in the respiratory and upper alimentary tracts of mice and rats. *Cancer Res.* 45, 2616–2625.
- Kowalski B., Brittebo E.V., D'Argy R., Sperber G.O., Brandt I. (1986) Fetal epithelial binding of 1,2-dibromoethane in mice. *Carcinogenesis* 7, 1709–1714.
- Krishna G., Xu J., Nath J., Petersen M., Ong T. (1985) In vivo cytogenetic studies on mice exposed to ethylene dibromide. *Mutat. Res.* 158, 81–87.
- Kulkarni A.P., Edwards J., Richards I.S. (1992) Metabolism of 1,2-dibromoethane in the human fetal liver. *Gen. Pharmacol.* 23, 1–5.
- Letz G.A., Pond S.M., Osterloh J.D., Wade, R.L., Becker C.E. (1984) Two fatalities after acute occupational exposure to ethylene dibromide. *J. Am. Med. Assoc.* 252, 2428–2431.
- Marmetschke M. (1910) [On lethal ethyl bromide and ethylene bromide intoxication] *Vierteljahresschr. Gerichtl. Med. Oeff. Sanitaetswes* 40, 61–76 [cyt. za NIOSH 1977].
- McCann J., Choi E., Yamasaki E., Ames B.N. (1975) Detection of carcinogens as mutagens in the *Salmonella*/microsome test: assay of 300 chemicals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 72, 5135–5139.
- McCullister D.D., Hollingsworth R.L., Oyen F., Rowe V.K. (1956) Comparative inhalation toxicity of fumigant mixtures. *Am. Med. Assoc. Arch. Ind. Health* 13, 1–7.
- Mehrotra P., Naik S.R., Choudhuri G. (2001) Two cases of ethylene dibromide poisoning. *Vet. Hum. Toxicol.* 43(2), 91–2.
- Mitra A., Hilbelink D.R., Dwornik J.J., Kulkarni A. (1992a) A novel model to assess developmental toxicity of dihaloalkanes in humans: bioactivation of 1,2-dibromoethane by the isozymes of human fetal liver glutathione *S*-transferase. *Teratog. Carcinog. Mutag.* 12, 113–127.
- Mitra A., Hilbelink D.R., Dwornick J.J., Kulkarni A. (1992b) Rat hepatic glutathione *S*-transferase-mediated embryotoxic bioactivation of ethylene dibromide. *Teratolog* 46, 439–446.
- Mohn G.R., Kerklaan P.R.M., Van Zeeland A.A., Ellenberger J., Baan R.A., Lohman P.H.M., Pons F.W. (1984) Methodologies for the determination of various genetic effects in permeable strains of *E. coli* K-12 differing in DNA repair capacity. Quantification of DNA adduct formation, experiments with organ homogenates and hepatocytes, and animal-mediated assays. *Mutat. Res.* 125, 153–184.
- Moriya M., Ohta T., Watanabe K., Miyazawa T., Kato K., Shirasu Y. (1983) Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. *Mutat. Res.* 116, 185–216.
- Nachtomi E., Sarma D.S.R. (1977) Repair of rat liver DNA *in vivo* damaged by ethylene dibromide. *Biochem. Pharmacol.* 26, 1941–1945.
- Nakamura S.I., Oda Y., Shimada T., Oki I., Sugimoto K. (1987) SOS-inducing activity of chemical carcinogens and mutagens in *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK1002: examination with 151 chemicals. *Mutat. Res.* 192, 239–246.
- NCI, United States National Cancer Institute (1978) Bioassay of 1,2-Dibromoethane for Possible Carcinogenicity (CAS No. 106-93-4) (Tech. Rep. Ser. No. 86; DHEW Publ. No. (NIH) 78-1336), Bethesda, MD, United States Department of Health, Education, and Welfare [ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr086.pdf].
- NIOSH (1977) Criteria for a recommended standard: occupational exposure to ethylene dibromide. Cincinnati, Ohio, National Institute for Occupational Safety and Health, 208 pp (DHEW (NIOSH) Publication No. 77-221).
- NIOSH (1978) Current Intelligence Bulletin 23 Ethylene Dibromide and Disulfiram Toxic Interaction.
- Nitschke K.D., Kociba R.J., Keyes D.G., McKenna M.J. (1981) A thirteen week repeated inhalation study of ethylene dibromide in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1, 437–442.
- NOES, National Occupational Exposure Survey (1981–1983) Estimated numbers of employees potentially exposed to specific agents [http://www.cdc.gov/noes/].
- Novotná B., Duverger-van Bogaert M. (1994) Role of kidney S9 in the mutagenic properties of 1,2-dibromoethane. *Toxicol. Lett.* 74, 255–263.
- NTP, United States National Toxicology Program (1982) Carcinogenesis Bioassay of 1,2-Dibromoethane (CAS No. 106-93-4) in F344 Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Study), (Tech. Rep. Ser. No. 210; NIH Publ. No. 82-1766), Research Triangle Park, NC.
- NTP, United States National Toxicology Program (2002) 1,2-Dibromoethane. *Rep. Carcinog* 10, 81–2.
- Oda Y., Yamazaki H., Thier R., Ketterer B., Guengerich F.P., Shimada T. (1996) A new *Salmonella Typhimurium* NM5004 strain expressing rat glutathione *S*-transferase 5-5: use in detection of genotoxicity of dihaloalkanes using an SOS/*umu* test system. *Carcinogenesis* 17, 297–302.

- Olmstead E.V. (1960) Pathological changes in ethylene dibromide poisoning. *AMA Arch. Ind. Health* 21, 525–9 [cyt. za NIOSH].
- Ong T., Stewart J., Wen Y., Whong W.Z. (1987) Application of SOS umu-test for the detection of genotoxic volatile chemicals and air pollutants. *Environ. Mutag.* 9, 171–176.
- Ott M.G., Scarnweber H.C., Langner R.R. (1980) Mortality experience of 161 employees exposed to ethylene dibromide in two production units. *Br. J. ind. Med.* 37, 163–168.
- Patty's Toxicology (2001) [Red.] E. Bingham, B. Cofrissen, C.H. Powell. 5th ed. New York, John Wiley Sons, Interscience vol. 5, 8, 176–185, 1237–1238.
- Perocco P., Colacci A., Santucci M.A., Vaccari M., Grilli S. (1991) Transforming activity of ethylene dibromide in BALB/c 3T3 cells. *Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol.* 73, 159–172.
- Pflessner G. (1938) Skin-damaging effect of ethylene dibromide-A constituent of the liquid from remote water gauges. *Arch. Gewerbepathol. Gewerbehyg* 8, 591–600 [cyt. za NIOSH 1977].
- Piekarska A., Szadkowska-Stańczyk I., Szymczak W. (1997) 1,2-Dibromoetan. Wytyczne Szacowania Ryzyka Zdrowotnego 6, 5–27.
- Plotnick H.B., Conner W.L. (1976) Tissue distribution of ¹⁴C-labeled ethylene dibromide in the guinea pig. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 13(2), 251–259.
- Plotnick H.B., Weigel W.W., Richards D.E., Cheever K.L. (1979) The effect of dietary disulfiram upon the tissue distribution and excretion of ¹⁴C-1,2-dibromoethane in the rat. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 26, 535–545.
- Principe P., Dogliotti E., Bignami M., Crebelli R., Falcone E., Fabrizi M., Conti G., Comba P. (1981) Mutagenicity of chemicals of industrial and agricultural relevance in *Salmonella*, *Streptomyces* and *Aspergillus*. *J. Sci. Food Agric.* 32, 826–832.
- Prodi G., Arfellini G., Colacci A., Grilli S., Mazzullo M. (1986) Interaction of halocompounds with nucleic acids. *Symposium*, 14, 438–444.
- Quillardet P., De Bellecombe C., Hofnung M. (1985) The SOS chromotest, a colorimetric bacterial assay for genotoxins: validation study with 83 compounds. *Mutat. Res.* 147, 79–95.
- 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.
- Ratajczak H.V., Aranyi C., Bradof J.N., Barbera P., Fugmann R., Fenters J.D., Thomas P.T. (1994) Ethylene dibromide: evidence of systemic and immunologic toxicity without impairment of in vivo host defenses. *In Vivo* 8, 879–884.
- Ratajczak H.V., Thomas P.T., Gerhart J., Sothorn R.B. (1995) Immunotoxicologic effects of ethylene dibromide in the mouse and their modulation by the estrous cycle. *In Vivo* 9, 299–304.
- Ratcliffe J.M., Schrader S.M., Steenland K., Clapp D.E., Turner T., Hornung R.W. (1987) Semen quality in papaya workers with long term exposure to ethylene dibromide. *Br. J. Ind. Med.*, 44, 317–326.
- Reznik G., Stinson S.F., Ward J.M. (1980) Respiratory pathology in rats and mice after inhalation of 1,2-dibromo-3-chloropropane or 1,2-dibromoethane for 13 weeks. *Arch. Toxicol.* 46, 233–240.
- Roldán-Arjona T., García-Pedrajas M.D., Luque-Romero F.L., Hera C., Pueyo C. (1991) An association between mutagenicity of the Ara test of *Salmonella typhimurium* and carcinogenicity in rodents for 16 halogenated aliphatic hydrocarbons. *Mutagenesis*, 6, 199–205.
- Rowe V.K., Spencer H.C., McCollister D.D., Hollingsworth R.L., Adams E.M. (1952) Toxicity of ethylene dibromide determined on experimental animals. *Am. Med. Assoc. Arch. Ind. Hyg. Occupat. Med.* 6, 158–173.
- Rozporządzenie Komisji (WE) nr 790/2009 z dnia 10.08.2009 r. dostosowujące do postępu naukowo-technicznego rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin. *Dz. Urz. UE L 235/1* z dnia 5.09.2009 r.
- Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29.11.2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. *DzU 2002 r.*, nr 217, poz. 1833 z późn. zm.
- Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 1.12.2004 r. w sprawie substancji, preparatów, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagenym w środowisku pracy. *DzU nr 280/2004*, poz. 2771 ze zm. *DzU nr 160/2005*, poz. 1356.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) Nr 127/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 *Dz. Urz. UE L 353/1* z dnia 31.12.2008 r.
- RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2009).
- Sarawat P.K., Kandara M., Dhurva A.K., Malhotra V.K., Jhanwar R.S. (1986) Poisoning by ethylene dibromide – six cases. A clinicopathological and toxicological study. *Indian J. Med. Sci.* 40(5), 121–123.
- Sax's dangerous properties of industrial materials (2004) [Red.] R.J.Sr. Lewis. 11th ed. New York, Van Nostrand Reinhold, E1Y500, 1660–1661.
- Schrader S.M., Turner T.W., Ratcliffe J.M. (1988) The effects of ethylene dibromide on semen quality: a comparison of short-term and chronic exposure. *Reprod. Toxicol.* 2, 191–198.
- SCOEL (2009) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 1,2-dibromoethane (ethylene dibromide). *SCOEL/SUM/166A* [www.ser.nl/documents/43875.pdf].
- Scott B.R., Sparrow A.H., Schwemmer S.S., Schairer L.A. (1978) Plant metabolic activation of 1,2-dibromoethane (EDB) to a mutagen of greater potency. *Mutat. Res.* 49, 203–212.
- Short R.D., Minor J.L., Winston J.M., Seifter J., Lee C.C. (1978) Inhalation of ethylene dibromide during gestation by rats and mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 46, 173–182.

- Short R.D., Winston J.M., Hong C. B., Minor J.L., Lee C.C., Seifter J. (1979) Effects of ethylene dibromide on reproduction in male and female rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 49, 97–105.
- Simula T.P., Glancey M.J., Wolf C.R. (1993) Human glutathione S-transferase-expressing *Salmonella typhimurium* tester strains to study the activation/detoxification of mutagenic compounds: studies with halogenated compounds, aromatic amines and aflatoxin B1. *Carcinogenesis* 14, 1371–1376.
- Sina J.F., Bean C.L., Dysart G.R., Taylor V.I., Bradley M.O. (1983) Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. *Mutat. Res.* 113, 357–391.
- Singh N., Jatav O.P., Gupta R.K., Tailor M.K., Jain R. (2007) Outcome of sixty-four cases of ethylene dibromide ingestion treated in tertiary care hospital. *J. Assoc. Physicians India* 55, 842–845.
- Singh S., Chaudhry D., Garg M., Sharma B.K. (1993) Fatal ethylene dibromide ingestion. *J. Assoc. Phys. India* 41, 608.
- Singh S., Gupta A., Sharma S., Sud A., Wanchu A., Bambery P. (2000) Non-fatal ethylene dibromide ingestion. *Hum Exp Toxicol* 19(2), 152–3.
- Sipes I.G., Wiersma D.A., Armstrong D.J. (1986) The role of glutathione in the toxicity of xenobiotic compounds: metabolic activation of 1,2-dibromoethane by glutathione. *Adv. Exp. Med. Biol.* 197, 457–467.
- Steenland K., Carrano A., Clapp D., Ratcliffe J., Ashworth L., Meinhardt T. (1985) Cytogenetic studies in humans after short term exposure to ethylene dibromide. *J. Occup. Med.* 27, 729–732.
- Steenland K., Carrano A., Ratcliffe J., Clapp D., Ashworth L., Meinhardt Y.T. (1986) A cytogenetic study of papaya workers exposed to ethylene dibromide. *Mutat. Res.* 170, 151–160.
- Stinson S.F., Reznik G., Ward J.M. (1981) Characteristics of proliferative lesions in the nasal cavities of mice following chronic inhalation of 1,2-dibromoethane. *Cancer. Lett.* 12, 121–129.
- Stolzenberg S.J., Hine C.H. (1980) Mutagenicity of 2- and 3-carbon halogenated compounds in the *Salmonella*/mammalian-microsome test. *Environ. Mol. Mutag.* 2, 59–66.
- Storer R.D., Conolly R.B. (1983) Comparative in vivo genotoxicity and acute hepatotoxicity of three 1,2-dihaloethanes. *Carcinogenesis*, 4, 1491–1494.
- Sweeney M.H., Beaumont J.J., Waxweiler R.J., Halperin W.E. (1986) An investigation of mortality from cancer and other causes of death among workers employed at an East Texas chemical plant. *Arch. environ. Health*, 41, 23–28.
- Szymczak W. (1995) Ilościowa ocena rakotwórczości. *Wytyczne Szacowania Ryzyka Zdrowotnego* 1, 20–22
- Tan E. L., Hsie A.W. (1981) Mutagenicity and cytotoxicity of haloethanes as studied in the CHO/HGPRT system. *Mutat. Res.* 90, 183–191.
- Teaf C.M., Bishop J.B., Harbison R.D. (1990) Potentiation of ethyl methanesulfonate induced germ cell mutagenesis and depression of glutathione in male reproductive tissues by 1,2-dibromoethane. *Teratog. Carcinog. Mutag.* 10, 427–438.
- Teramoto S., Saito R., Aoyama H., Shirasu Y. (1980) Dominant lethal mutation induced in male rats by 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP). *Mutat. Res.* 77, 71–78.
- Tezuka H., Ando N., Ruzuki R., Terahata M., Moriya M., Shirasu Y. (1980) Sister-chromatid exchanges and chromosomal aberrations in cultured Chinese hamster cells treated with pesticides positive in microbial reversion assays. *Mutat. Res.* 78, 177–191.
- The Merck Index (2001) [Red.] S. Budavari. 14th ed. Rahway, NJ, Merck & Co., Inc. 9965.
- Thier R., Pemble S.E., Kramer H., Taylor J.B., Guengerich F.P., Ketterer B. (1996) Human glutathione S-transferase T1-1 enhances mutagenicity of 1,2-dibromoethane, bromomethane and 1,2,3,4-diepoxybutane in *Salmonella typhimurium*. *Carcinogenesis* 17, 163–166.
- Thomas C, Will Y, Schoenberg S.L., Sanderlin D., Reed D.J. (2001) Conjugative metabolism of 1,2-dibromoethane in mitochondria: disruption of oxidative phosphorylation and alkylation of mitochondrial DNA. *Biochem. Pharmacol.* 61(5), 595–603.
- Toxicological profile for 1,2-dibromoethane (1992) Agency for Toxic Substances and Disease Registry U.S. Public Health Service, July.
- Tucker J.D., Xu J., Stewart J., Ong, T. M. (1984) Detection of sister-chromatid exchanges in human peripheral lymphocytes induced by ethylene dibromide vapor. *Mutat. Res.* 138, 93–98.
- van Bladeren P.J., Breimer D.D., Rotteveel-Smijds G.M.T., Mohn G.R. (1980) Mutagenic activation of dibromomethane and diiodomethane by mammalian microsomes and glutathione transferases. *Mutat. Res.* 74, 341–346.
- van Bladeren P.J., Hoogeterp J.J., Breimer D.D., Van der Gen A. (1981) The influence of disulfiram and other inhibitors of oxidative metabolism on the formation of 2-hydroxyethyl-mercapturic acid from 1,2-dibromoethane by the rat. *Biochem. Pharmacol.* 30(21), 2983–2987.
- Van Duuren B.L., Goldschmidt B.M., Loewengart G., Smith A.C., Melchionne S., Seidman I., Rock D. (1979) Carcinogenicity of halogenated olefinic and aliphatic hydrocarbons in mice. *J. Natl. Cancer. Inst.* 63, 1433–1439.
- van Duuren B.L., Seidman I., Melchionne S., Kline S.A. (1985) Carcinogenicity bioassays of bromoacetaldehyde and bromoethanol-potential metabolites of dibromoethane. *Teratog. Carcinog. Mutag.* 5, 393–403.
- Vogel E., Chandler J.L.R. (1974) Mutagenicity testing of cyclamate and some pesticides in *Drosophila melanogaster*. *Experientia* 30, 621–623.
- White R.D., Sipes I.G., Gandolfi A.J., Bowden G.T. (1981) Characterization of the hepatic DNA damage caused by 1,2-dibromoethane using the alkaline elution technique. *Carcinogenesis* 2, 839–844.
- Wiersma D.A., Schnellmann R.G., Sipes I.G. (1986) The in vitro metabolism and bioactivation of 1,2-dibromoethane (ethylene dibromide) by human liver. *J. Biochem. Toxicol.* 1, 1–11.
- Williams G.M., Laspia M.F., Dunkel V.C. (1982) Reliability of the hepatocyte primary culture/DNA repair test in testing of coded carcinogens and noncarcinogens. *Mutat. Res.* 97, 359–370.

- Williams J., Gladen B.C., Turner T.W., Schrader S.M., Chapin R.E.* (1991) The effects of ethylene dibromide on semen quality and fertility in the rabbit: evaluation of a model for human seminal characteristics. *Fundam. Appl. Toxicol.* 16, 687–700.
- Wong L.C., Winston J.M., Hong C.B., Plotnick H.* (1982) Carcinogenicity and toxicity of 1,2- dibromoethane in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 63, 155–165.
- Wong O., Utidjian M.D., Karten V.S.* (1979) Retrospective evaluation of reproductive performance of workers exposed to ethylene dibromide (EDB). *J. Occup. Med.* 21, 98–102.
- Working P.K., Smith-Oliver T., White R.D., Butterworth B.E.* (1986) Induction of DNA repair in rat spermatocytes and hepatocytes by 1,2-dibromoethane: the role of glutathione conjugation. *Carcinogenesis*, 7, 467–472.
- Wormhoudt L.W., Ploemen J.H., De Waziers I., Commandeur J.N.M., Beaune P.H., van Bladeren P.J., Vermeulen N.P.E.* (1996) Inter-individual variability in the oxidation of 1,2-dibromoethane: use of heterologously expressed human cytochrome P450 and human liver microsomes. *Chem. Biol. Interact.* 101, 175–192.
- Wormhoudt L.W., Commandeur J.N.M., Ploemen J.H., Abdoelgafoer R.S., Makansi A., van Bladeren P.J., Vermeulen, N.P.E* (1997) Urinary thiodiacetic acid a selective biomarker for the cytochrome P450-catalyzed oxidation of 1,2-dibromoethane in the rat. *Drug. Met. Disp.* 25(4), 508–515.
- Wormhoudt L.W., Hissink A.M., Commandeur J.N.M., van Bladeren P.J., Vermeulen N.P.E.* (1998) Disposition of 1,2-¹⁴C]dibromoethane in male wistar rats. *Drug. Met. Disp.* 26(5), 437–447.
- Yodaiken R.E.* (1978) Ethylene dibromide and disulfiram. A Lethal Combination *JAMA* 239(26), 2783.