

1,1-Dichloroeten

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego^{1,2,3}

dr DANUTA LIGOCKA
e-mail: ligocka@imp.lodz.pl
mgr AGNIESZKA JANKOWSKA
e-mail: ajan@imp.lodz.pl
prof. dr hab. SŁAWOMIR CZERCZAK
e-mail: malgo@imp.lodz.pl
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

NDS: 8 mg/m³

NDSCh: -

NDSP: -

DSB: -

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 3.10.2012 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 20.12.2012 r.

Słowa kluczowe: 1,1-dichloroeten, chlorek winylidenu, NDS, narażenie zawodowe.

Keywords: 1,1-dichloroethene, vinylidene chloride, MAC, occupational exposure.

Streszczenie

1,1-Dichloroeten jest niskowrzącą cieczą o słodkawym zapachu stosowaną jako kopolimer (często z chlorkiem winylu) do produkcji: termoplastycznych tworzyw sztucznych, lakierów, środków

wiązujących substancje zmniejszające palność wykładzin podłogowych, sztucznych włosów oraz włókien do produkcji odzieży ochronnej.

U ludzi w wyniku ostrego narażenia na 1,1-dichlo-

¹ Przyjęta przez Międzyresortową Komisję do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy wartość NDS 1,1-dichloroetenu została w 2012 r. przedłożona (wniosek nr 88) ministrowi pracy i polityki społecznej w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 części A wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

² Metoda oznaczania stężenia 1,1-dichloroetenu w powietrzu środowiska pracy była opublikowana w kwartalniku Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 2000, nr 3(25).

³ Publikacja przygotowana na podstawie wyników uzyskanych w ramach II etapu programu wieloletniego: „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy” dofinansowanego w latach 2011-2013 w zakresie służb państwowych przez Ministerstwo Pracy i Polityki Społecznej. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

roeten o stężeniu około 16 000 mg/m³ obserwowano działanie depresyjne związku na ośrodkowy układ nerwowy (oszołomienie oraz utrata przytomności).

W 2010 r. liczba pracowników zatrudnionych w warunkach narażenia na 1,1-dichloroeten o stężeniach między 0,1 a 0,5 wartości NDS wynosiła 13 osób, natomiast w 2011 r. – 7 osób. Według danych Głównego Urzędu Statystycznego w 2007 r. oraz w 2010 r. na stanowiskach pracy nie odnotowano stężeń 1,1-dichloroetenu powyżej wartości NDS, tj. 12,5 mg/m³.

Po ostrym narażeniu zwierząt laboratoryjnych na 1,1-dichloroeten drogą inhalacyjną lub pokarmową skutki działania szkodliwego związku występowały w: komórkach Clary płuc, wątrobie oraz nerkach. 1,1-Dichloroeten wykazywał działanie mutagenne u *Salmonella Typhimurium* i *Escherichia coli* wyłącznie w testach z aktywacją metaboliczną. Eksperti IARC stwierdzili, że istnieją ograniczone dowody na działanie rakotwórcze 1,1-dichloroetenu u zwierząt oraz niewystarczające dowody działania rakotwórczego związku u ludzi. 1,1-Dichloroeten został zaklasyfikowany do grupy 3., czyli do związków nieklasyfikowanych jako rakotwórcze dla ludzi.

Za podstawę do ustalenia wartości NDS 1,1-dichloroetenu przyjęto wyniki badań na szczurach Sprague-Dawley (obu płci) narażanych na pary 1,1-dichloroetenu o stężeniach 100 lub 300 mg/m³ 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 17 miesięcy (w ciągu pierwszego miesiąca stosowano mniejsze stężenia związku, które po miesiącu narażenia podwyższono do 100 lub 300 mg/m³ z powodu braku skutków działania 1,1-dichloroetenu u narażanych zwierząt). U badanych zwierząt występowało odwracalne stłuszczenie komórek wątroby, które nie wpływało na: zmianę parametrów biochemicznych krwi, funkcje wątroby oraz zwiększenie jej masy. Wartość LOAEC dla szczurów ustalono na poziomie 100 mg/m³.

Po zastosowaniu odpowiednich współczynników niepewności przyjęto stężenie 8 mg/m³ 1,1-dichloroetenu za wartość NDS. Wartość ta powinna zabezpieczyć pracowników przed wystąpieniem skutków szkodliwego działania 1,1-dichloroetenu na wątrobę, którą uznano za narząd krytyczny działania związku. Nie ma podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) 1,1-dichloroetenu, a także dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB).

Summary

1,1-Dichloroethene (vinylidene chloride) is a low temperature boiling liquid with a sweet scent. 1,1-Dichloroethene is used as a chemical intermediate (usually with vinyl chloride) in the production of thermoplastic resins, lacquers, fibres for safety clothes, etc. In human, acute toxicity of 1,1-dichloroethene at concentration of ca. 16 000 mg/m³ was observed as a CNS depression (stunning and loss of consciousness). After acute inhalation or oral administration of 1,1-dichloroethene to laboratory animals some reversed adverse effects were observed in liver, kidneys and Clara cells. 1,1-Dichloroethene was mutagenic in *Salmonella Typhimurium* and *Escherichia coli* only due to metabolic activation. IARC concluded that there was inadequate evidence in humans and limited evidence in laboratory

animals of the carcinogenicity of 1,1-dichloroethene. This substance is not classifiable as to its carcinogenicity to humans (IARC Group 3). Results of a 17-month inhalation study in rats exposed to 1,1-dichloroethene concentration of 100 or 300 mg/m³ were considered in setting a maximum admissible concentration (MAC) value. Reversible fatty infiltration of the liver was reported in rats but no hematological alternations, no change in liver weight and no other indications of abnormal liver function were observed. Based on the LOAEC value for female rats (100 mg/m³) and the relevant uncertainty factors, a MAC value of 8 mg/m³ has been calculated. No STEL nor BEI value has been established.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka 1,1-dichloroetenu (HSDB 2012):

- nazwa chemiczna 1,1-dichloroeten
- wzór sumaryczny $C_2H_2Cl_2$
- wzór strukturalny $Cl_2C = CH_2$
- nazwa CAS 1,1-dichloroeten
- numer CAS 75-35-4
- numer indeksowy 602-025-00-8
- numer WE 200-864-0
- synonimy: 1,1-dichloroetylen;
chlerek winylidenu.

Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie, zgodnie z tabelą 3.1. załącznika VI do 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 (Dz. Urz. WE L 353 z dnia 31.12.2008 r., 1–1355 ze zm.), przedstawiono w tabeli 1. i na rysunku 1.

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie 1,1-dichloroetenu zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1272/2002 (Dz. Urz. WE L 353)

Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
Flam. Liq. 1 Carc. 2 Acute Tox. 4 *	H224 H351 H332	GHS02 GHS08 GHS07 Dgr	H224 H351 H332		

Objaśnienia:

Flam. Liq. 1 – substancje ciekłe łatwopalne, kategoria zagrożenia 1.

H224 – skrajnie łatwopalna ciecz i pary.

Carc. 2 – rakotwórczość, kategoria zagrożenia 2.

H351 – podejrzewa się, że powoduje raka.

Acute Tox. 4 – toksyczność ostra (droga pokarmowa), kategoria zagrożenia 4.

H332 – działa szkodliwie w następstwie wdychania.



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

1,1-Dichloroeten został zaklasyfikowany, zgodnie z tabelą 3.2. załącznika VI do 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 (Dz. Urz. UE z dnia 31.12.2008 r. L 353), jako:

- F+ – substancja skrajnie łatwopalna z przypisanym zwrotem zagrożenia R12, produkt skrajnie łatwopalny

- Carc. Cat. 3 – substancja rakotwórcza kategorii 3., z przypisanym zwrotem zagrożenia R40, ograniczone dowody działania rakotwórczego
- Xn – substancja szkodliwa z przypisanym zwrotem zagrożenia R20, działa szkodliwie przez drogi oddechowe.

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne 1,1-dichloroetenu (HSDB 2012; IPCS 2003):

- postać bezbarwna ciecz o słodkawym zapachu
- masa cząsteczkowa 96,94
- temperatura topnienia -122,5 °C
- temperatura wrzenia 31,7 °C
- gęstość $d_4^{20} = 1,2129 \text{ g/cm}^3$
- gęstość pary nasyconej 3,25 (powietrze = 1)
- ciśnienie pary nasyconej 810,4 hPa (w temp. 25 °C)
- współczynnik podziału log KOW 2,13
- temperatura zapłonu: -15 °C (metoda tygła otwartego)
-19 °C (metoda tygła zamkniętego)
- granice wybuchowości (w temp. 20 °C) 5,6% (dolna) i 16% (górna)
- temperatura samozapłonu 513 °C
- stężenie pary nasyconej 2640 g/m³
- rozpuszczalność: etanol, aceton, benzen i tetrachlorek węgla bardzo dobrze rozpuszczal-

ny w eterze dietylowym i chloroformie

- rozpuszczalność w wodzie 3 g/l (w temp. 16 °C)
- reaktywność: w obecności tlenu tworzy nadtlarki, które mają własności wybuchowe; gwałtownie reaguje ze środkami utleniającymi
- współczynniki przeliczeniowe: 1 ppm \approx 4 mg/ m³;
1 mg/ m³ \approx 0,25 ppm (w temp. 25 °C i ciśn. 1013 hPa).

Produkcja, zastosowanie, narażenie zawodowe

1,1-Dichloroeten w przyrodzie nie występuje w sposób naturalny, jest otrzymywany w reakcji 1,1,2-trichloroetanu z wodorotlenkiem sodowym lub wapniowym, a następnie oczyszczany drogą bezpośredniej destylacji z mieszaniny reakcyjnej.

Związek ma zastosowanie jako kopolimer (często z chlorkiem winylu) do produkcji: termoplastycznych tworzyw sztucznych (stosowanych m.in. w opakowaniach żywności), lakierów, środków wiążących substancje zmniejszające palność wykładzin podłogowych, sztucznych włosów oraz włókien do produkcji odzieży ochronnej. Światowa produkcja 1,1-dichloroetenu w 2003 r. wynosiła około 8 mln ton (HSDB 2012; IPCS 2003).

W 2010 r. liczba pracowników zatrudnionych w warunkach narażenia na 1,1-dichloroeten o stężeniu między 0,1 a 0,5 wartości NDS wynosiła 13 osób, natomiast w 2011 r. – 7 osób. Osoby te były zatrudnione w sektorze edukacji (GIS 2012). Według danych Głównego Urzędu Statystycznego w 2007 r. oraz w 2010 r. nie odnotowano stężeń 1,1-dichloroetenu powyżej wartości NDS, tj. 12,5 mg/m³ na stanowiskach pracy (GIS 2007; 2012).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

W piśmiennictwie opisano przypadek zatrucia pracowników narażonych na 1,1-dichloroeten o stężeniu około 16 000 mg/m³, u których wystąpiły objawy działania depresyjnego związku na ośrodkowy układ nerwowy – oszołomienie i utrata przytomności.

Sutki toksycznego działania 1,1-dichloroetenu były odwracalne. Istnieje prawdopodobieństwo, że skutki neurotoksyczne obserwowane w wyniku narażenia pracowników na 1,1-dichloroeten były spowodowane działaniem zanieczyszczeń związku lub *p*-metoksyfenolu stosowanego jako stabilizator 1,1-dichloroetenu (Kirk-Other... 1970; EPA 1979; IPCS 1990; HSDB 2012; SCOEL 2008).

Obserwacje kliniczne. Zatrucia przewlekłe

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji na temat objawów klinicznych przewlekłego zatrucia ludzi 1,1-dichloroetenem.

Badania epidemiologiczne

W badaniach *Ott* i in. (1976) u 138 pracowników narażonych na 1,1-dichloroeten o stężeniach od 20 do 280 mg/m³ nie stwierdzono znaczących zmian w: morfologii krwi, wynikach badań biochemicznych oraz umieralności w porównaniu z pracownikami z grupy kontrolnej. Ze względu na niewielką liczebność badanej grupy wyniki badań są mało wiarygodne (IPCS 2003; SCOEL 2008).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i przedłużona

W tabeli 2. zamieszczono wartości median dawek i stężeń śmiertelnych 1,1-dichloroetenu. Wartości LD₅₀ po dożołądkowym podaniu 1,1-dichloroetenu szczurom są bardzo zróżnicowane. Wyniki wcześniejszych badań wskazują na wartość LD₅₀ wynoszącą 1500 mg/kg, natomiast autorzy badania z 2001 r. (*Muralidhara* i in. 2001), w

którym 1,1-dichloroeten był podawany szczurom w oleju kukurydzianym ustalili wartość LD₅₀ na poziomie 8200 mg/kg. Różnica ta wynika prawdopodobnie z zastosowania innego nośnika związku. Działanie toksyczne 1,1-dichloroetenu jest silniejsze po podaniu związku *per os* w Twienie niż w oleju roślinnym lub mineralnym (IPCS 2003), ze względu na jego szybsze wchłanianie (*Dallas* i in. 1983).

Tabela 2.

Wartości median dawek i stężeń śmiertelnych 1,1-dichloroetenu ustalonych w badaniach na zwierzętach (IPCS 1990)

Gatunek zwierząt, płeć	Droga podania	Dawka LD ₅₀ /LC ₅₀
Szczury, samce	dożołądkowo	1550 mg/kg
Szczury, samce	dożołądkowo	1800 mg/kg
Szczury, samice	dożołądkowo	1500 mg/kg
Myszy, samce	dożołądkowo	217 mg/kg
Myszy, samice	dożołądkowo	194 mg/kg
Szczury, samce	inhalacyjnie	25 000 mg/m ³ /4 h
Szczury, samce (głodzone)	inhalacyjnie	800 mg/m ³ /4,1 h
		1600 mg/m ³ /3,6 h
		2000 mg/m ³ /3,0 h
		4000 mg/m ³ /2,4 h
		8000 mg/m ³ /1,4 h
Myszy, samce	inhalacyjnie	390 mg/m ³ /22 ÷ 23 h
Myszy, samice	inhalacyjnie	420 mg/m ³ /22 ÷ 23 h

Myszy wykazują większą wrażliwość na działanie ostre 1,1-dichloroetenu niż szczury. Wartość LD_{50} po podaniu *per os* wynosi u myszy 200 mg/kg. Na podstawie wyników narażenia inhalacyjnego szczurów i myszy na pary 1,1-dichloroetenu przez 4 h wyznaczono wartość LC_{50} na poziomie 25 000 mg/m³ dla szczurów oraz 400 mg/m³ dla myszy. Zarówno w przypadku narażenia zwierząt na 1,1-dichloroeten *per os*, jak i narażenia inhalacyjnego dochodziło do uszkodzenia: komórek Clary płuc, komórek wątroby oraz nerek. W płucach zaobserwowano zmiany histopatologiczne komórek Clary oraz procesy naprawcze w postaci proliferacji komórek. Działanie toksyczne 1,1-dichloroetenu na wątrobę obejmowało: wzrost aktywności enzymów wątrobowych w surowicy krwi, uszkodzenie komórek nabłonka kanalików żółciowych, wakuolizację komórek wątroby oraz martwicę krwotoczną. Skutki działania toksycznego 1,1-dichloroetenu na nerki obejmowały: wzrost masy nerek, stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny we krwi oraz wakuolizację komórek, poszerzenie kanalików i martwicę kanalików bliższych (IPCS 1990).

1,1-Dichloroeten o stężeniu równym lub mniejszym niż 100 mg/m³ u zwierząt powodował: podrażnienie błony śluzowej oczu, dróg oddechowych oraz nieznaczne podrażnienie skóry (IPCS 1990). Istnieje prawdopodobieństwo, że podrażnienie obserwowane u zwierząt w wyniku narażenia na 1,1-dichloroeten jest spowodowane działaniem *p*-metoksyfenolu stosowanego jako stabilizator 1,1-dichloroetenu (IPCS 1990; HSDB 2012; SCOEL 2008).

W doświadczeniu na myszach szczepu C57BL/6, które otrzymały dawkę 200 mg/kg masy ciała 1,1-dichloroetenu dożołądkowo, obserwowano uszkodzenie komórek Clary płuc, które wystąpiło w ciągu 24 h po podaniu związku. Zmiany te całkowicie ustąpiły po upływie 7 dni (Forkert, Reynolds 1982).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Szczurom rasy F344 oraz myszom rasy B6C3F1 obu płci (po 10 w grupie) podawano dawki: 0; 5; 15; 40; 100 lub 250 mg/kg m.c./dzień 1,1-dichloroetenu w oleju roślinnym 5 razy w tygodniu, przez 13 tygodni (NTP 1982). W pierw-

szym tygodniu doświadczenia stwierdzono padnięcie 3 samic myszy i szczurów otrzymujących dawkę 250 mg/kg m.c./dzień związku. W badaniu histopatologicznym zwierząt, które padły, stwierdzono rozległą martwicę środkowej części zrazika wątroby. Niewielkie lub średnie powiększenie komórek wątroby stwierdzono u 6/10 samców i 3/10 samic szczura otrzymujących dawkę 100 mg/kg m.c./dzień związku. U samców narażanych na największą dawkę związku obserwowano zmniejszenie masy ciała. Zmiany patologiczne spowodowane działaniem 1,1-dichloroetenu obserwowano tylko w wątrobie. U szczurów narażanych na dawkę 40 mg/kg/dzień i mniejsze dawki związku nie stwierdzono żadnych statystycznie znamienych zmian w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej. Wartość NOAEL dla szczurów ustalono na poziomie 40 mg/kg m.c./dzień, a wartość LOAEL – na poziomie 100 mg/kg m.c./dzień.

U samców myszy otrzymujących dawkę 100 mg/kg m.c. 1,1-dichloroetenu stwierdzono zmniejszoną masę ciała w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. U samic z tej grupy oraz u pozostałych zwierząt narażanych na mniejsze dawki związku nie obserwowano takich zmian. Obserwowane zmiany patologiczne dotyczyły, podobnie jak u szczurów, wyłącznie wątroby i występowały w postaci martwicy środkowej części zrazika u połowy samców i samic narażanych na największą dawkę 1,1-dichloroetenu oraz u 2/10 samców i 2/10 samic z grupy narażanej na dawkę 100 mg/kg m.c./dzień. U zwierząt otrzymujących dawkę 40 mg/kg i dawki mniejsze 1,1-dichloroetenu nie obserwowano żadnych statystycznie istotnych zmian w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej. Wartość NOAEL dla myszy ustalono na poziomie 40 mg/kg m.c., a wartość LOAEL na poziomie 100 mg/kg m.c. (NTP 1982).

U psów rasy Beagle, którym dożołądkowo podawano dawki: 0; 6,25; 12,5 lub 25 mg/kg m.c./dzień 1,1-dichloroetenu w oleju przez 97 dni, nie stwierdzono żadnych objawów toksycznego działania związku. Wyznaczona wartość NOEL wynosiła 25 mg/kg m.c./dzień i była największą zastosowaną dawką (Quast i in. 1983).

W tabeli 3. zamieszczono wyniki 90-dniowego narażenia inhalacyjnego szczurów rasy Sprague-Dawley (15 w grupie), świnek morskich rasy Hartley (15 w grupie), psów rasy Beagle (2 w

grupie), albinotycznych królików rasy New Zealand (3 w grupie) oraz małp (3 lub 9 w grupie). Zwierzęta były narażane na 1,1-dichloroeten o stężeniach: 20; 60; 100 lub 190 mg/m³. Obserwowano padnięcia świnek morskich (2/45; 3/15; 3/15 i 7/15) i małp (1/21; 0/9; 2/3 i 3/9) w zależności od wielkości stężenia związku. U wszystkich gatunków zwierząt narażanych na 1,1-dichloroeten o największym stężeniu obserwowano statystycznie znamienne zmniejszenie masy ciała w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej. U świnek morskich narażanych na 1,1-dichloroeten o stężeniu 190 mg/m³ stwierdzono znaczne podwyższenie aktywności aminotransferazy alaninowej oraz fosfatazy alkalicznej w osoczu. U szczurów, psów

oraz małp narażanych na 1,1-dichloroeten o stężeniu 190 mg/m³ obserwowano w wątrobie: stłuszczenie, martwicę ogniskową, zwłóknienie, złogi hemosyderyny, nacieki limfocytarne i rozrost komórek nabłonka przewodników żółciowych. U wszystkich szczurów narażanych na 1,1-dichloroeten o stężeniu 190 mg/m³ w badaniu histopatologicznym nerek obserwowano powiększenie jąder komórek nabłonka kanalików bliższych. U zwierząt narażanych na 1,1-dichloroeten o stężeniu 100 mg/m³ lub mniejszym nie stwierdzono żadnych zmian w wątrobie lub nerkach. U szczurów wartość NOAEL ustalono na poziomie 100 mg/m³, a wartość LOAEL – na poziomie 190 mg/m³ (Prendergast i in. 1967).

Tabela 3.

Wyniki badań przewlekłego narażenia zwierząt doświadczalnych na 1,1-dichloroeten (Prendergast i in. 1967)

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m ³	Czas narażenia	Skutki
Szczur	190	24 h/dzień, 90 dni	zmniejszenie przyrostu masy ciała; wątroba: stłuszczenie, martwica ogniskowa, złogi hemosyderyny, nacieki limfocytarne, rozrost przewodników żółciowych, zwłóknienie; hipertrofia jąder komórkowych nabłonka kanalików nerkowych
Świnka morska			padnięcie 7/15 zwierząt (4 ÷ 9 dzień); nieznaczne podwyższenie poziomu fosfatazy alkalicznej i aminotransferazy alaninowej
Pies			zmniejszenie przyrostu masy ciała; gruczołek kory nadnerczy 1/2
Małpa			zmniejszenie przyrostu masy ciała; wątroba: stłuszczenie, martwica ogniskowa, złogi hemosyderyny, nacieki limfocytarne, rozrost przewodników żółciowych, zwłóknienie; padnięcie zwierząt 3/9 (60. i 64. dnia)
Szczur	100	24 h/dzień, 90 dni	–
Świnka morska			padnięcie zwierząt 3/15 (3. ÷ 5. dnia)
Królik			zmniejszenie przyrostu masy ciała
Pies			zmniejszenie przyrostu masy ciała
Małpa			padnięcie zwierząt 2/3 (3. ÷ 6. dnia)
Szczur	60	24 h/dzień, 90 dni	zmniejszenie przyrostu masy ciała
Świnka morska			padnięcie zwierząt 3/15 (3. ÷ 4. dnia)
Pies			–
Małpa			zmniejszenie przyrostu masy ciała
Szczur	20	24 h/dzień, 90 dni	zmniejszenie przyrostu masy ciała; padnięcie zwierząt 2/45
Świnka morska			padnięcie zwierząt 2/45
Pies			zmniejszenie przyrostu masy ciała
Małpa			padnięcie zwierząt 1/45

U szczurów (grupa narażana 48 zwierząt, grupa kontrolna 80 zwierząt), które otrzymywały dawki: 7; 10 lub 20 mg/kg m.c./dzień (samce) oraz: 9; 14 lub 30 mg/kg m.c./dzień (samice) 1,1-dichloroetenu przez 2 lata nie stwierdzono

istotnych zmian w: spożyciu paszy, przyroście masy ciała, wartościach parametrów biochemicznych krwi i moczu oraz w masie narządów. Po 12 miesiącach narażenia u zwierząt nie stwierdzono zmniejszenia poziomu glutationu w

wątrobie i nerkach. Po zakończeniu eksperymentu u samców szczurów otrzymujących dawkę 20 mg/kg m.c./dzień 1,1-dichloroetenu stwierdzono statystycznie istotne ($p < 0,05$) niewielkie stłuszczenie hepatocytów oraz nieznaczne przyćmienie komórek miąższowych wątroby. U samic po zakończeniu narażenia stwierdzono wzrost przypadków występowania niewielkiego stopnia stłuszczenia komórek wątroby odpowiednio po dawkach: 9 mg/kg m.c./dzień u 12/48 zwierząt; 14 mg/kg u 14/48 ($p < 0,05$); 30 mg/kg m.c./dzień u 22/47 zwierząt ($p < 0,05$, grupa kontrolna 10/80) oraz minimalne przyćmienie komórek wątroby ($p < 0,05$). W żadnej z narażanych grup nie stwierdzono zmian o charakterze martwicy, a także zmian: masy wątroby, parametrów biochemicznych krwi ani innych oznak zaburzenia funkcji wątroby. Przyjmując za objaw działania szkodliwego 1,1-dichloroetenu statystycznie znamienne zwiększenie częstości występowania stłuszczenia komórek wątroby, ustalono wartość NOAEL na poziomie 10 mg/kg m.c./dzień dla samców i 9 mg/kg m.c. dziennie dla samic oraz wartość LOAEL na poziomie 20 mg/kg m.c. dziennie dla samców i 14 mg/kg m.c. dziennie dla samic (Quast i in. 1983).

Quast i in. (1986) narażali szczury rasy Sprague-Dawley obu płci (86 zwierząt tej samej płci na grupę) na pary 1,1-dichloroetenu o stężeniach: 40 lub 160 mg/m³ 6 h dziennie przez 5 dni w tygodniu. W trakcie badania uśmierca-

no po 4 ÷ 5 zwierząt w grupie po 1., 6. i 12. miesiącu. Wobec braku skutków działania toksycznego związku po pierwszym miesiącu narażenia zwiększono stężenia 1,1-dichloroetenu do 100 i 300 mg/m³ i kontynuowano narażenie przez 17 miesięcy. Po zakończeniu narażenia zwierzęta obserwowano do 24. miesiąca. Nie stwierdzono zależnego od przebytego narażenia: wzrostu liczby padłych zwierząt, zmiany wyglądu i zachowania zwierząt, masy ciała oraz parametrów biochemicznych i hematologicznych krwi, składu moczu ani też zmian w szpiku kostnym. U samców i samic szczura narażanych na 1,1-dichloroeten o stężeniach 100 lub 300 mg/m³ po 6 miesiącach narażenia obserwowano minimalne stłuszczenie środkowej części zrazika wątroby. Zmiany te, jednak bez ich nasilenia, stwierdzono również po 12 miesiącach narażenia u samców (grupa kontrolna 0/5; 100 mg/m³ – 3/5; 300 mg/m³ 5/5) i samic (grupa kontrolna 0/5; 100 mg/m³ – 5/5; 300 mg/m³ – 5/5). Po 17 miesiącach narażenia szczurów na 1,1-dichloroeten nie zaobserwowano stłuszczenia komórek wątroby u samców, natomiast u samic zmiany te obserwowano nadal (grupa kontrolna – 0/16; 100 mg/m³ – 6/29; 300 mg/m³ – 7/20). Po upływie 6 miesięcy od zakończenia 18- -miesięcznego narażenia u badanych zwierząt nie stwierdzono żadnych zmian w wątrobie. Wartość LOAEC w tym doświadczeniu ustalono na poziomie 100 mg/m³ dla samców i samic.

ODLEGŁE SKUTKI TOKSYCZNE

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Wyniki badań działania mutagennego 1,1-dichloroetenu przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4.

Działanie mutagenne i genotoksyczne 1,1-dichloroetenu (IARC 1999)

Rodzaj testu	Bez aktywacji metabolicznej	Z aktywacją metaboliczną	Dawka (LED/HID) ^a	Piśmiennictwo
<i>S. Typhimurium</i> BA13/BAL13 mutacja typu dzikiego	–	+	500 ug/ml	Roldan-Arjona i in. 1991
<i>S. Typhimurium</i> TA 100 mutacja powrotna	NT	+	2% w powietrzu	Malaveille i in. 1977
<i>S. Typhimurium</i> TA 100, mutacja powrotna	NT	+	5% w powietrzu	Jones, Hathway 1978c
<i>S. Typhimurium</i> TA 100, mutacja powrotna	–	+	5% w powietrzu	Simmon, Tardiff 1978

cd. tab. 4.

Rodzaj testu	Bez aktywacji metabolicznej	Z aktywacją metaboliczną	Dawka (LED/HID) ^a	Piśmiennictwo
<i>S. Typhimurium</i> TA 100, mutacja powrotna	+	+	5% w powietrzu	Waskell 1978
<i>S. Typhimurium</i> TA 100, mutacja powrotna	NT	+	2% w powietrzu	Bartsch i in. 1979
<i>S. Typhimurium</i> TA 100, mutacja powrotna	-	+	1500 mg/m ³ w powietrzu	Oesch i in. 1983
<i>S. Typhimurium</i> TA 100, mutacja powrotna	(+)	+	125 ug/ml	Strobel, Grummt 1987
<i>S. Typhimurium</i> TA 104, mutacja powrotna	-	-	500 ug/ml	Strobel, Grummt 1987
<i>S. Typhimurium</i> TA 1535, mutacja powrotna	-	+	3% w powietrzu	Baden i in. 1977
<i>S. Typhimurium</i> TA 1535, mutacja powrotna	NT	+	5% w powietrzu	Jones, Hathway 1978c
<i>S. Typhimurium</i> TA 1535, mutacja powrotna	-	+	1500 mg/m ³ w powietrzu	Oesch i in. 1983
<i>S. Typhimurium</i> TA 1537, mutacja powrotna	-	(+)	1500 mg/m ³ w powietrzu	Oesch i in. 1983
<i>S. Typhimurium</i> TA 98, mutacja powrotna	-	+	1500 mg/m ³ w powietrzu	Oesch i in. 1983
<i>S. Typhimurium</i> TA 98, mutacja powrotna	-	(+)	125	Strobel, Grummt 1987
<i>S. Typhimurium</i> TA 92, mutacja powrotna	-	(+)	1500 mg/m ³ w powietrzu	Oesch i in. 1983
<i>S. Typhimurium</i> TA 97, mutacja powrotna	-	+	5 ug/ml	Strobel, Grummt 1987
<i>E. coli</i> K12, mutacja typu dzikiego lub mutacja powrotna	-	(+)	242 ug/ml	Oesch i in. 1983
<i>E. coli</i> WP2 uvrA, mutacja powrotna	-	+	1500 mg/m ³ w powietrzu	Oesch i in. 1983
<i>S. cerevisiae</i> D7, konwersja genu	-	+	2910 ug/ml	Bronzetti i in. 1983
<i>S. cerevisiae</i> D7, mitotyczna konwersja genu	+ ^b	-	7300 ug/ml	Koch i in. 1988
<i>S. cerevisiae</i> D7, mutacja powrotna	-	+	2910 ug/ml	Bronzetti i in. 1983
<i>S. cerevisiae</i> D7, mutacja powrotna	+ ^b	+	4876 ug/ml	Koch i in. 1988
<i>S. cerevisiae</i> D61.M, aneuploidy	+	+	2435 ug/ml	Koch i in. 1988
Mutacje genowe, komórki V79 płuc chomika chińskiego, <i>hprt</i> locus in vitro	-	-	10% w powietrzu	Drevon, Kuroki 1979
Mutacje genowe, komórki V79 płuc chomika chińskiego, oporność na ouabainę in vitro	-	-	10% w powietrzu	Drevon, Kuroki 1979
Mutacje genowe, komórki chłoniaka myszy L5178Y, <i>tk</i> locus in vitro	?	+	0,16% w powietrzu	McGregor i in. 1991
Wymiana chromatyd siostrzanych, komórki płuc chomika chińskiego in vitro	-	+	75 ug/ml	Sawada i in. 1987
Aberracje chromosomów, komórki chomika chińskiego DON-6 in vitro	-	NT	2910 ug/ml	Sasaki i in. 1980

cd. tab. 4.

Rodzaj testu	Bez aktywacji metabolicznej	Z aktywacją metaboliczną	Dawka (LED/HID) ^a	Piśmiennictwo
Aberracje chromosomów, fibroblasty płuc chomika chińskiego CHL in vitro	–	NT	2000 ug/ml	Ishidate 1983
Aberracje chromosomów, komórki płuc chomika chińskiego in vitro	–	+	250 ug/ml	Sawada i in. 1987
Test pośredniego gospodarza, <i>S. cerevisiae</i> D7 u myszy CD	+	NT	100 mg/kg <i>p.o.</i> · 23	Bronzetti i in. 1981
Test pośredniego gospodarza, <i>S. cerevisiae</i> D7 u myszy CD	+	NT	400 mg/kg; <i>p.o.</i> · 1	Bronzetti i in. 1981
Test mikrojądrowy, szpik kostny myszy in vivo	–		200 mg/kg; <i>p.o.</i> · 1	Sawada i in. 1987
Test mikrojądrowy, krwinki czerwone płodów mysich in vivo	–		100 mg/kg; <i>p.o.</i> · 1	Sawada i in. 1987
Aberracje chromosomowe, szczury Sprague-Dawley szpik kostny in vivo	–		300 mg/m ³ inh., 6 h/dz., 5 dni w tyg., 6 miesięcy	Rampy i in. 1977
Test dominujących mutacji letalnych, samce myszy CD-1	–		200 mg/m ³ inh., 6 h/dz., 5 dni	Anderson i in. 1977
Test dominujących mutacji letalnych, szczury CD	–		220 mg/m ³ inh., 6 h/dz., 5 dni w tyg., 11 tygodni	Short i in. 1977b

Objaśnienia:

Wyniki: (+) – dodatni; (+) – słabo dodatni; (–) – ujemny; NT – nie testowano; ? – wątpliwy

^aLED – najmniejsza dawka działająca (*lowest effective dose*); HID – największa dawka nie działająca (*highest ineffective dose*)^bwynik dodatni w komórkach rosnących w fazie logarytmicznej.

1,1-Dichloroeten wykazywał działanie mutagenne u *Salmonella Typhimurium* i *Escherichia coli* wyłącznie z aktywacją metaboliczną, z wyjątkiem badania na *S. Typhimurium* TA 100, w którym związek powodował mutacje powrotne również w przypadku braku aktywacji metabolicznej. W komórkach *Saccharomyces cerevisiae* 1,1-dichloroeten powodował mutacje powrotne w badaniach in vitro oraz w teście pośredniego gospodarza, jak również mitotyczną konwersję genów oraz aneuploidię. 1,1-Dichloroeten nie wykazywał działania genotoksycznego w większości testów in vitro na komórkach ssaków. Nie znaleziono danych dotyczących działania klastogenego związku w teście na komórkach chłoniaka myszy. W badaniach in vivo u myszy i szczurów nie stwierdzono działania mutagennego 1,1-dichloroetenu (IARC 1999; IPCS 2003; SCOEL 2008).

Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

W doświadczeniu przeprowadzonym przez Andersona i in. (1977) samce myszy CD-1 (20 osobników w grupie) narażano na 1,1-dichloroeten o stężeniach: 40; 120 lub 200 mg/m³, 6 h dziennie

przez 5 dni, a następnie kojarzono z nienarażonymi samicami. Nie stwierdzono wpływu narażenia na funkcje reprodukcyjne samców.

W trzypokoleniowym badaniu na szczurach rasy Sprague-Dawley, którym podawano dawki: 9; 14 lub 30 mg/kg/dzień 1,1-dichloroetenu w wodzie, nie stwierdzono żadnych skutków działania szkodliwego związku na funkcje reprodukcyjne u zwierząt obu płci (Nitschke i in. 1983).

Ciężarne samice szczura rasy Sprague-Dawley narażano na 1,1-dichloroeten o stężeniach: 80; 320 lub 640 mg/m³, 7 h dziennie między 6. ÷ 15. dniem ciąży. U matek narażanych na ten związek o stężeniach 320 lub 640 mg/m³ stwierdzono skutki działania toksycznego 1,1-dichloroetenu w postaci zmniejszenia masy ciała oraz u płodów tych matek statystycznie znamienne opóźnienie kostnienia. Podobne zmiany obserwowano w badaniu na królikach (New Zealand), które narażano na 1,1-dichloroeten o stężeniach 320 lub 640 mg/m³ między 6. a 18. dniem ciąży. W grupie narażanej na związek o największym stężeniu stwierdzono zwiększoną liczbę resorpcji płodów oraz opóźnienie kostnienia i zmiany w układzie kostnym (Murray 1979).

U ciężarnych samic szczura rasy Sprague-Dawley, którym między 6. i 15. dniem ciąży

podawano dziennie dawkę 40 mg/kg m.c. 1,1-dichloroetenu w wodzie do picia, nie stwierdzono skutków szkodliwych działania związku (Murray i in. 1979).

Ciężarne samice myszy CD-1 narażano inhalacyjnie na 1,1-dichloroeten o stężeniach: 60; 120 lub 230 mg/m³, między 6. a 16. dniem ciąży. W grupie myszy narażonych na 1,1-dichloroeten o stężeniu 60 mg/m³ stwierdzono opóźnienie kostnienia u płodów, przy jednoczesnym braku skutków szkodliwych u matek. Podobne skutki obserwowano również w grupie kontrolnej, w której myszy były głodzone (Short i in. 1977; IPCS 2003; SCOEL 2008).

Podsumowując omówione wyniki badań, można stwierdzić, że 1,1-dichloroeten w dawkach nietoksycznych dla dorosłych zwierząt nie wykazywał działania szkodliwego na potomstwo oraz funkcje rozrodcze osobników dorosłych.

Działanie rakotwórcze

Badanie działania rakotwórczego 1,1-dichloroetenu przeprowadzono na: szczurach po dożołądkowym podaniu związku (Quast i in. 1983; Yang 1993), myszach (Yang 1993) oraz pstrągach (Hendricks i in. 1995). Wyniki tych badań nie wykazały działania rakotwórczego 1,1-dichloroetenu (IPCS 2003; SCOEL 2008).

Badania działania rakotwórczego 1,1-dichloroetenu w wyniku narażenia inhalacyjnego przeprowadzono na: myszach (Lee i in. 1977; 1978; Hong i in. 1981; Maltoni i in. 1985), szczurach (Lee i in. 1977; 1978; Viola, Caputo 1977; Hong i in. 1981; Maltoni i in. 1985; Quast i in. 1986; Cotti i in. 1988) i chomikach (Maltoni i in. 1985). U badanych zwierząt nie stwierdzono znaczącego wzrostu liczby nowotworów w porównaniu ze zwierzętami z grup kontrolnych. Wyniki tych badań nie są jednak wiarygodne, ponieważ badania nie zostały wykonane zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi badań działania rakotwórczego. Czas narażenia zwierząt wynosił rok, a stężenia były poniżej maksymalnej tolerowanej dawki. Jedynym wiarygodnym badaniem było badanie Maltoni i in. (1985) na myszach, w którym stosowano związek o stężeniu bliskim maksymalnej tolerowanej dawki (IPCS 2003). W badaniu tym myszy rasy Swiss obu płci narażano na 1,1-dichloroeten o stężeniach: 0; 40 lub 100 mg/m³,

4 h/dzień 5 dni w tygodniu przez 52 tygodnie. Zwierzęta obserwowano jeszcze do 126. tygodnia. U narażanych zwierząt nie stwierdzono zmniejszenia masy ciała w stosunku do masy ciała zwierząt z grupy kontrolnej. W grupie samców narażanych na 1,1-dichloroeten o stężeniu 100 mg/m³ stwierdzono wzrost występowania przypadków gruczolakoraka nerki (28/119 ÷ 23,5%; $p < 0,01$). U samic stwierdzono statystycznie znamienne, niezależny od wielkości stężenia, wzrost częstości raka sutka (grupa kontrolna 3/185 – 1,6%; 40 mg/m³ 6/30 – 20%; 100 mg/m³ 16/148 – 11%). Stwierdzono też statystycznie znamienne, niezależny od wielkości stężenia, wzrost przypadków gruczolaka płuc u samców (grupa kontrolna 6/153 – 3,9%; 40 mg/m³ 11/28 – 39,3%; 100 mg/m³ 23/141 – 16,3%) i samic (grupa kontrolna 6/178 – 3,4%; 40 mg/m³ 3/30 – 10%; 100 mg/m³ 18/147 – 12,2%). Nie stwierdzono żadnego przypadku wystąpienia raka płuc.

Wyniki tych badań nie wskazały jednoznacznie na rakotwórcze działanie 1,1-dichloroetenu (IPCS 2003; SCOEL 2008).

Van Duuren i in. (1979) przeprowadzili badania działania rakotwórczego 1,1-dichloroetenu po dermalnym narażeniu myszy szczepu Ha: ICR Swiss. Wykonano trzy rodzaje testów: dermalną promocję, powtarzane narażenie dermalne i test po podaniu podskórnym. Do testu włączono 3 grupy kontrolne: dodatnią, otrzymującą stosowany rozpuszczalnik i grupę bez żadnej ingerencji. Test promocji wykonano, stosując octan mirystynianu forbolu (promotor), a następnie 33 myszom zaaplikowano po 121 mg 1,1-dichloroetenu (inicjator) na skórę. U myszy stwierdzono statystycznie znamienne wzrost przypadków brodawczaka skóry (9 u 8 myszy; $p < 0,005$). W doświadczeniu narażenia powtarzanego 1,1-dichloroeten zaaplikowano na ogoloną skórę myszy (po 30 zwierząt w grupie) w ilości 40 lub 121 mg. U narażanych zwierząt nie stwierdzono żadnego przypadku mięsaka. W kolejnym doświadczeniu myszy otrzymywały raz w tygodniu podskórnym 2 mg 1,1-dichloroetenu. Po 548 dniach u żadnego zwierzęcia nie stwierdzono mięsaka.

W doświadczeniu dwuetapowym 1,1-dichloroeten działał inicjująco na proces tworzenia nowotworów, jednak nie wykazał działania rakotwórczego po podaniu na skórę ani po podaniu podskórnym.

Opublikowane wyniki badań działania kancerogennego 1,1-dichloroetenu są sprzeczne. Działanie rakotwórcze 1,1-dichloroetenu, na które wskazują wyniki eksperymentu *Maltoni in. (1985)*, nie zostało potwierdzone żadnym innym badaniem. W końcowym raporcie EPA z 1986 r. stwierdzono, że ze względu na wyniki badań na gryzoniach przeprowadzone przez *Maltoni in. (1985)*, substancję tą należy zakwalifikować do grupy związków prawdopodobnie rakotwórczych dla ludzi – ograniczone dane na temat rakotwórczości u zwierząt przy braku danych u ludzi (grupa C). W raporcie

EPA z 2002 r. stwierdzono natomiast, że dowody działania rakotwórczego 1,1-dichloroetenu są niewystarczające do zaklasyfikowania tej substancji jako rakotwórczej dla ludzi (EPA 2002). Eksperti IARC stwierdzili, że istnieją ograniczone dowody na działanie rakotwórcze 1,1-dichloroetenu na zwierzęta oraz niewystarczające dowody działania rakotwórczego związku na ludzi. 1,1-Dichloroeten został zaklasyfikowany do grupy 3., czyli do substancji nieklasyfikowanych jako rakotwórcze dla ludzi (IARC 1999).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

1,1-Dichloroeten szybko wchłania się do organizmu po podaniu do żołądka oraz po narażeniu inhalacyjnym. Podanie 1,1-dichloroetenu drogą dożołądkową w roztworze Tweenu zwiększyło 5-krotnie szybkość jego wchłaniania w stosunku do roztworów olejowych (*D'Souza, Andersen 1988; ACGIH 2012a*), osiągając maksymalne stężenie we krwi już po 8 min (*Putcha i in. 1986; IPCS 1990*). Nie znaleziono danych ilościowych dotyczących wchłaniania związku przez skórę.

Rozmieszczenie

1,1-Dichloroeten w organizmie szczura ulega szybkiemu rozmieszczeniu we wszystkich tkankach, osiągając najwyższy poziom już po 1 h od chwili podania związku dożołądkowo w tkankach: płuc, wątroby i nerek. W badaniach z wykorzystaniem związku znakowanego izotopowo węglem stwierdzono, że znacznik najdłużej utrzymywał się w wątrobie i nerkach (*Jones, Hathway 1978; McKenna i in. 1878a; IPCS 1990*).

Również w badaniu, w którym szczury narażane były inhalacyjnie, największe stężenie 1,1-dichloroetenu stwierdzono w wątrobie i nerkach (*McKenna 1878b; IPCS 1990*). U szczurów, które narażano na pary 1,1-dichloroetenu o stężeniu 600 mg/m³, stan równowagi we krwi został osiągnięty po upływie 45 min (*Dallas i in. 1983; IPCS 2003*).

Metabolizm

Na podstawie wyników badań w warunkach in vitro na mikrosomach wątroby i płuc myszy oraz

szczurów wykazano, że pierwszy etap przemian metabolicznych 1,1-dichloroetenu zachodzi przy udziale CYP2E1 i prowadzi do powstania reaktywnych produktów pośrednich. 1,1-Dichloroeten jest szybko utleniany do: tlenku 1,1-dichloroetenu (w formie epoksydu), chlorku 2-chloroacetylu i aldehydu dichlorooctowego. Główne metabolity (epoksyd dichloroetenu i chlorek 2-chloroacetylu) mogą następnie: sprzęgać się z glutationem, wiązać się z makrocząsteczkami, ulegać hydrolizie lub utlenianiu. Ponieważ badania w warunkach in vitro na mikrosomach wątroby i płuc ludzi wskazują na występowanie tych samych produktów przejściowych, istnieje prawdopodobieństwo, że metabolizm u ludzi przebiega podobnie (*Kainz i in. 1993; Dowsley i in. 1999; IPCS 2003; SCOEL 2008*).

U myszy aktywacja metaboliczna 1,1-dichloroetenu przebiega szybciej niż u szczurów, co powoduje, że są one bardziej wrażliwe na działanie toksyczne tego związku (*Jones, Hathway 1978; IPCS 2003*).

Końcowymi produktami przemian metabolicznych 1,1-dichloroetenu są: kwas tiodiglikolowy, *N*-acetylo-*S*-(2-karboksymetylo)cysteina i *N*-acetylo-*S*-(hydroksyetylo)cysteina (*Jones, Hathway 1978; McKenna i in. 1977; IPCS 2003*).

W przeciwieństwie do zwierząt laboratoryjnych, u ludzi stwierdzono występowanie dużego zróżnicowania międzyosobniczego oraz międzyetnicznego w aktywności cytochromu CYP2E1. W wątrobie aktywność ta może różnić się nawet pięćdziesięciokrotnie między poszczególnymi osobami (*Dowsley i in. 1999; Bolt 2003; SCOEL 2008*).

Wydalanie

Ilość wydychanego 1,1-dichloroetenu w postaci niezmiennionej jest zależna od dawki. U samców szczurów, którym podano *per os* dawkę 1 mg/kg m.c. 1,1-dichloroetenu, w wydychanym powietrzu wykryto mniej niż 3% związku w postaci niezmiennionej (McKenna 1978a; IPCS 1990). U myszy i szczurów, którym podano *per os* dawkę 50 mg/kg m.c. 1,1-dichloroetenu, związek ten w postaci

niezmienionej wydalał się z powietrzem wydychanym u myszy w ilości 6% podanej dawki, a u szczurów – 28%. Większość wchłoniętego związku została wydalona z moczem w postaci zmetabolizowanej jako *N*-acetylo-*S*-(2-karboksymetylo)cysteina i *N*-acetylo-*S*-(hydroksyetylo)cysteina w ciągu 24 h. Po upływie 72 h około 72 ÷ 94% podanej dawki wydzieliło się w postaci metabolitów (Jones, Hathway 1978; IPCS 2003).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Sprzęganie z glutationem jest kluczowym etapem w procesie detoksykacji 1,1-dichloroetenu. Obniżenie poziomu glutationu prowadzi do kumulacji toksycznych metabolitów (Kanz i in. 1988; Forkert, Moussa 1993; Gek, Moussa 1991), które powodują powstawanie martwic (Forkert, Moussa 1993; Gek, Moussa 1991).

Skutki działania toksycznego 1,1-dichloroetenu u zwierząt po narażeniu drogą pokarmową lub inhalacyjną to głównie zmiany w: wątrobie, nerkach i płucach. Szkodliwe działanie 1,1-dichloroetenu na wątrobę ujawnia się w postaci: uszkodzenia komórek nabłonka kanalików żółciowych, stłuszczenia i martwicy komórek wątroby (Kanz, Reynolds 1986; Reynolds i in. 1984). Skutkiem szkodliwego działania 1,1-dichloroetenu były rozległe zmiany martwicze płuc zwierząt (Forkert, Reynolds 1982; Forkert i in. 1985) oraz rozrostowe zmiany naprawcze (Forkert i in. 1985). Zmiany w nerkach zwierząt obejmowały wakuolizację oraz martwicę komórek nabłonka kanalików bliższych (Jenkins, Jr. Andersen 1978; Jackson, Conolly 1985). Były one proporcjonalne do: aktywności CYP2E1 w kanalikach bliższych nerek, obniżonego poziomu glutationu, tworzenia wiązań kowalencyjnych oraz poziomu betalazy w nerkach zwierząt (Dekant 1996; Brittebo i in. 1993).

Za szkodliwe działanie 1,1-dichloroetenu są odpowiedzialne jego reaktywne metabolity, które po wyczerpaniu endogennych zasobów glutationu tworzą, zamiast normalnego szlaku metabolicznej detoksykacji, wiązania z alkiłowymi makromolekułami (Forkert 2001; Dowsley i in. 1999). Wyczerpanie zasobów glutationu jest zatem podstawą procesu zmian martwiczych. Ponieważ w organizmie ludzkim tworzy się mniej form epoksydowych i chloroacylowych oraz chloroaldehydów niż u gryzoni, dlatego ludzie narażeni na ten związek o podobnych stężeniach są mniej wrażliwi na wystąpienie szkodliwych skutków jego działania (D'Souza, Andersen 1988; ACGIH 2012a).

Spowodowane przez związek uszkodzenia: komórek nerek, komórek Clary płuc oraz komórek wątroby, wynikające z tworzenia się wiązań kowalencyjnych, były proporcjonalne do aktywności CYP2E1 w tych tkankach (Forkert 2001; Dowsley i in. 1999). Istnieje zmienność osobnicza w aktywności cytochromu CYP2E1 związana ze: stanem wątroby, dietą oraz ilością spożywanego alkoholu. Stwierdzono ponadto występowanie polimorfizmu genu kodującego ten enzym CYP2E1 (Dowsley i in. 1999).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Ponieważ 1,1-dichloroeten jest stosowany jako kopolimer, pracownicy mogą być narażeni jednocześnie na inne związki, takie jak: chlorek winylu, akrylan etylu czy akrylonitryl. W wielu badaniach epidemiologicznych stwierdzono narażenie łączne na 1,1-dichloroeten i kopolimery, jednak informa-

cje dostępne w piśmiennictwie nie pozwalają na ocenę siły działania łącznego tych kopolimerów z 1,1-dichloroetenem.

Z mechanizmu działania związku można wywnioskować, że narażenie na substancje powodujące indukcję cytochromu CYP2E1 może wzmac-

niać toksyczne działanie 1,1-dichloroetenu (np. CYP2E1 w organizmie, mogą osłabiać to działanie etanol), natomiast te, które powodują inhibicję (np. niektóre leki).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W badaniach *Ott* i in. (1976) u 138 pracowników narażonych na 1,1-dichloroeten o stężeniach od 20 do 300 mg/m³ nie stwierdzono znaczących zmian w wynikach badań hematologicznych i biochemicznych krwi oraz zwiększonej umieralności w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. 1,1-Dichloroeten o stężeniu około 16 000 mg/m³ działał depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, a towarzyszyły temu objawy oszołomienia i utrata przytomności. Skutki ostrego działania toksycznego 1,1-dichloroetenu u ludzi były jednak w pełni odwracalne (*Thiess* i in. 1979).

W 13-tygodniowych badaniach prowadzonych przez NTP (1982) szczurom F344 oraz myszom B6C3F1 obu płci (po 10 zwierząt w grupie) podawano dawki: 0; 5; 15; 40; 100 lub 250 mg/kg/dzień 1,1-dichloroetenu w oleju roślinnym 5 razy w tygodniu. U zwierząt otrzymujących dziennie dawki 40 mg/kg i mniejsze nie stwierdzono żadnych statystycznie znamienych zmian w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej. U szczurów otrzymujących dawkę 100 mg/kg dziennie 1,1-dichloroetenu stwierdzono niewielkie lub średnie powiększenie komórek wątroby. U myszy obu płci otrzymujących dziennie dawkę 100 mg/kg 1,1-dichloroetenu zaobserwowano martwicę środkowej części zrazika. Wartość NOAEL dla szczurów oraz myszy wyznaczono na poziomie 40 mg/kg/dzień, a wartość LOAEL – na poziomie 100 mg/kg m.c./dzień.

Szczury obu płci otrzymywały dziennie przez dwa lata dawki odpowiednio: 7; 10 lub 20 mg/kg m.c. 1,1-dichloroetenu w grupie samców, a 9; 14 lub 30 mg/kg m.c./dzień w grupie samic. U samców szczurów otrzymujących dawki 7 lub 10 mg/kg 1,1-dichloroetenu nie stwierdzono żadnych statystycznie znamienych zmian w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej. Lekkie przyćmienie komórek wątroby o charakterze odwracalnym stwierdzono u samic narażonych na dawkę 9 mg/kg m.c. i większe dawki 1,1-dichloroetenu oraz samców narażonych na

20 mg/kg m.c. 1,1-dichloroetenu. Ponadto w wyniku narażenia samców szczurów na 20 mg/kg m.c. 1,1-dichloroetenu oraz samic na 14 lub 30 mg/kg m.c./dzień 1,1-dichloroetenu stwierdzono statystycznie znamienne nieznaczne stłuszczenie komórek wątroby. Przyjmując za objaw działania szkodliwego 1,1-dichloroetenu zwiększenie częstości występowania stłuszczenia komórek wątroby, wartość NOAEL w tym doświadczeniu wynosiła 10 mg/kg m.c./dzień dla samców i 9 mg/kg m.c./dzień dla samic szczura, a wartość LOAEL – 20 mg/kg m.c./dzień dla samców i 14 mg/kg m.c./dzień dla samic szczura (*Quast* i in. 1983).

Quast i in. (1986) narażali szczury Sprague-Dawley obu płci na pary 1,1-dichloroetenu o stężeniach 40 lub 160 mg/m³ 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 18 miesięcy. W trakcie badania uśmiercano po 4 ÷ 5 zwierząt w grupie po 1., 6. i 12. miesiącu trwania doświadczenia. Wobec braku skutków działania toksycznego związku po pierwszym miesiącu trwania doświadczenia, zwiększono stężenie 1,1-dichloroetenu do: 100 lub 300 mg/m³ i kontynuowano narażenie przez 17 miesięcy. Po zakończeniu narażenia zwierzęta obserwowano do 24. miesiąca. U badanych zwierząt stwierdzono nieznaczne, odwracalne stłuszczenie komórek wątroby, które nie wpływało na: zmianę parametrów biochemicznych krwi oraz masę i czynność narządu. Wartość LOAEC w tym doświadczeniu ustalono na poziomie 100 mg/m³ dla samców i samic.

Badanie działania kancerogennego 1,1-dichloroetenu przeprowadzono na myszach Swiss obu płci (*Maltoni* i in. 1985), które narażano na 1,1-dichloroeten o stężeniach: 0; 40 lub 100 mg/m³ 4 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 52 tygodnie, a następnie obserwowano do 126. tygodnia. W grupie samców narażanych na 1,1-dichloroeten o stężeniu 100 mg/m³ stwierdzono wzrost występowania przypadków gruczolakoraka nerki (28/119 – 23,5%; $p < 0,01$).

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

Istniejące wartości NDS i DSB

Istniejące wartości normatywów higienicznych 1,1-dichloroetenu w różnych państwach przedstawiono w tabeli 5. Wartości te są zróżnicowane i

znajdują się w przedziale od 8 mg/m³ w Niemczech, Danii i propozycji SCOEL do 40 mg/m³ w Wielkiej Brytanii. Wartości chwilowe normatywów higienicznych zostały przyjęte przez SCOEL oraz Szwecję.

Tabela 5.

Istniejące wartości normatywów higienicznych 1,1-dichloroetenu w różnych państwach (ACGIH 2012b; DFG 2012; RTECS 2012; SCOEL 2008; Rozporządzenie.... DzU 2002 r., nr 217 z poz. 1833, z późn. zm.)

Państwo/rok wydania	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³	Uwagi
Austria (2006)	8 (2 ppm)	32 (8 ppm)	–
Belgia (2002)	20 (5 ppm)	80 (20 ppm)	–
Polska (2007)	12,5	–	–
Holandia	20 (5 ppm)	–	–
Finlandia (2009)	8 (2 ppm)	20 (5 ppm)	–
Szwecja (2005)	20 (5 ppm)	40 (10 ppm)	–
Niemcy (2011)	8	II(2)	3B, grupa C
Francja (2007)	20 (5 ppm)	–	–
Dania (2007)	8 (2 ppm)	–	–
Szwajcaria (2009)	8 (2 ppm)	16 (4 ppm)	–
Wielka Brytania (2007)	40 (10 ppm)	–	–
USA:			
– ACGIH (2001)	20 (5 ppm)	–	A4, skutek krytyczny, uszkodzenie wątroby i nerek
– OSHA	–	–	
– NIOSH	–	–	
Propozycja SCOEL/SUM/132/2008, projekt 4. wykazu	8 (2 ppm)	20 (5 ppm)	–

Objaśnienia:

Grupa II(2) – substancje wykazujące działanie układowe, NDSCh = 2 · wartość NDS; czas trwania narażenia chwilowego nie może przekroczyć 15 min nie częściej niż 4 razy na 8-godzinną zmianę roboczą w odstępach jednogodzinnych.

3B – substancje, dla których badania w warunkach in vitro lub badania na zwierzętach wykazały działanie nowotworowe niewystarczające do zaklasyfikowania substancji do innej kategorii. Potrzebne są dalsze badania przed podjęciem ostatecznej decyzji. Wartość MAK lub BAT może być ustalona w związku z brakiem dowodów działania genotoksycznego.

Grupa C – nie występuje ryzyko uszkodzenia płodu lub zarodka.

A4 – nieklasyfikowane jako kancerogen u ludzi.

W ACGIH zaproponowano przyjęcie wartości TLV 1,1-dichloroetenu równej 20 mg/m³, co ma zmniejszyć do minimum możliwość wystąpienia u pracowników skutków działania szkodliwego związku na: nerki, wątrobę lub inne narządy. Przyjęto następujące uzasadnienie dla proponowanej wartości – ostre narażenie ludzi na 1,1-dichloroeten o bardzo dużych stężeniach może wywołać działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy oraz utratę przytomności. Narażenie na ten

związek o dużym stężeniu powoduje, podobnie jak narażenie na tetrachlorek węgla, rozległą martwicę zrazików wątrobowych i objawy działania toksycznego na nerki. Stwierdzono, że 1,1-dichloroeten działa silniej hepatotoksycznie niż inne chloroetyleny.

W SCOEL zaproponowano przyjęcie stężenia 8 mg/m³ (2 ppm) za wartość normatywu higienicznego OEL dla 8-godzinnego narażenia oraz stężenia 20 mg/m³ (5 ppm) dla narażenia chwiło-

wego. Podstawą przyjęcia normatywu była wartość LOAEC ustalona w badaniach na szczurach wynosząca 100 mg/m^3 . Skutkiem krytycznym było działanie hepatotoksyczne i nefrotoksyczne związku. Przy ustalaniu wartości normatywu eksperci SCOEL wzięli pod uwagę międzyosobnicze różnice w aktywności cytochromu CYP2E1 u ludzi. Normatyw higieniczny dla narażenia krótkotrwałego został zaproponowany na poziomie 2,5 razy wartość OEL, chociaż obserwowane u zwierząt działanie drażniące 1,1-dichloroetenu o stężeniu równym lub mniejszym niż 100 mg/m^3 na: błony śluzowe oczu, dróg oddechowych oraz skórę, jest spowodowane prawdopodobnie działaniem *p*-metoksyfenolu stosowanego jako stabilizator związku. Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne i teratogenne 1,1-dichloroetenu u zwierząt było obserwowane po narażeniu na związek o toksycznych stężeniach dla matek, dlatego proponowana wartość normatywu higienicznego powinna zapewnić odpowiedni margines bezpieczeństwa dla tego działania.

W Polsce od 2002 r. obowiązywała wartość NDS dla dichloroetenów: 1,1-dichloroetenu i 1,2-dichloroetenu (*cis*- i *trans*-) równa 50 mg/m^3 i wartość NDSch równa 80 mg/m^3 tylko dla 1,1-dichloroetenu. Związki te wykazują całkowicie odmienne działanie toksyczne, a wartość normatywu higienicznego jest zbyt duża dla 1,1-dichloroetenu, a zbyt mała dla 1,2-dichloroetenu. W 2007 r. zaproponowano dla 1,1-dichloroetenu wartość NDS na poziomie $12,5 \text{ mg/m}^3$. W 2007 r. oraz w 2010 r., wg danych GIS, nie odnotowano pracowników zatrudnionych na stanowiskach pracy, gdzie występował 1,1-dichloroeten o stężeniach powyżej wartości NDS, tj. $12,5 \text{ mg/m}^3$.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Za podstawę do ustalenia wartości NDS 1,1-dichloroetenu przyjęto wyniki doświadczeń Quast i in. (1986), którzy narażali szczury Sprague-Dawley obu płci na pary 1,1-dichloroetenu o stężeniach 100 lub 300 mg/m^3 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 17 miesięcy. U badanych zwierząt występowało nieznaczne stłuszczenie komó-

rek wątroby o charakterze odwracalnym, które nie wpływało na: zmianę parametrów biochemicznych krwi, funkcje wątroby oraz zwiększenie jej masy.

Stężenie 100 mg/m^3 przyjęto za wartość LOAEC dla szczurów.

Wartość NDS 1,1-dichloroetenu obliczono na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = \frac{\text{LOAEC}}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E},$$

w którym:

$A = 3$, współczynnik uwzględniający różnice wrażliwości osobniczej (ze względu na duże zróżnicowanie u ludzi w poziomie aktywności CYP2E1 biorącym udział w metabolizmie związku),

$B = 2$, współczynnik uwzględniający różnice międzygatunkowe (badania na zwierzętach),

$C = 1$, współczynnik uwzględniający przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych,

$D = 2$, współczynnik uwzględniający zastosowanie wartości LOAEC,

$E = 1$, współczynnik modyfikujący (dotyczy kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych).

Podstawiając wartości współczynników niepewności do wzoru, otrzymano wartość NDS:

$$\text{NDS} = \frac{100 \text{ mg/m}^3}{3 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 1} = 8,3 \text{ mg/m}^3.$$

Zaproponowano przyjęcie za wartość NDS 1,1-dichloroetenu stężenia 8 mg/m^3 , które powinno zabezpieczyć pracowników przed wystąpieniem skutków szkodliwego działania związku na wątrobę, którą uznano za narząd krytyczny. Nie ma podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch) 1,1-dichloroetenu, ponieważ związek nie wykazuje działania drażniącego. Nie ma także podstaw do ustalenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) związku.

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
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na wątrobę i układ nerwowy.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AlAT i AspAT).

Zakres badania okresowego

Ogólne badania lekarskie ze zwróceniem uwagi na wątrobę i układ nerwowy.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AlAT i AspAT).

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

U w a g a

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

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na wątrobę i układ nerwowy.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AlAT i AspAT).

Narządy (układy) krytyczne

Wątroba oraz ośrodkowy układ nerwowy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji wątroby oraz choroby ośrodkowego układu nerwowego.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

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

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2012a) Documentation of the threshold limit values and biological exposures indices. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati, OH.

ACGIH (2012b) Guide to occupational exposure values. Cincinnati. Exposure Values, Acetic Anhydride [komputerowa baza danych].

Anderson D., Hodge M.C.E. & Purchase I.F.H. (1977) Dominant lethal studies with the halogenated olefins vinyl

chloride and vinylidene chloride in male CD-1 mice. *Environ. Health Perspect.* 21, 71–78.

Baden J.M., Kelley M., Wharton R.S., Hitt B.A., Simmon V.F. & Mazze R.I. (1977) Mutagenicity of halogenated ether anesthetics. *Anesthesiology* 46, 346–350.

Bartsch H., Malaveille C., Barbin A. & Planche G. (1979) Mutagenic and alkylating metabolites of halo-ethylenes, chlorobutadienes, and dichlorobutenes produced by rodent or human liver tissues. Evidence for oxirane formation by

- P450-linked microsomal mono-oxygenases. *Arch. Toxicol.* 41, 249–277 [cyt. za IPCS 1990].
- Bolt H.M., Roos P.H., Thier R. (2003) The cytochrome P-450 isoenzyme CYP2E1 in the biological processing of industrial chemicals: consequences for occupational and environmental medicine. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 76, 174–185.
- Brittebo E.B., Darnerud P.O., Eriksson C. & Brandt I. (1993) Nephrotoxicity and covalent binding of 1,1-dichloroethylene in buthionine sulphoximine-treated mice. *Arch. Toxicol.* 67, 605–612.
- Bronzetti G., Bauer C., Corsi C., Leporini C., Nieri R. & del Carratore R. (1981) Genetic activity of vinylidene chloride in yeast. *Mutat. Res.* 89, 179–185 [cyt. za IPCS 1990].
- Bronzetti G., Bauer C., Corsi C., del Carratore R., Nieri R., Paolini M., Galli A. & Giagoni P. (1983) Comparison of genetic and biochemical effects of halogenated olefins. *Mutat. Res.* 113, 236–237 [cyt. za IPCS 1990].
- Cotti G., Maltoni C., Lefemine G. (1988) Long-term carcinogenicity bioassay on vinylidene chloride administered by inhalation to Sprague-Dawley rats. New results. *Ann NY Acad. Sci.*, 534, 160–168 [cyt. za IPCS 2003].
- Dallas C.E., Weir F.W., Feldman S. (1983) The uptake and disposition of 1,1-dichloroethylene in rats during inhalation exposure. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 68, 140–151.
- Dekant W. (1996) Biotransformation and renal processing of nephrotoxic agents. *Arch. Toxicol. Suppl.* 18, 163–172.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2012) MAK and BAT values.
- Dowsley T.F., Reid K., Petsikas D., Ulreich J.B., Fisher R.L., Forkert P.G. (1999) Cytochrome P-450-dependent bioactivation of 1,1-dichloroethylene to a reactive epoxide in human lung and liver microsomes. *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.* 289, 641–648.
- Drevon C., Kuroki T. (1979) Mutagenicity of vinyl chloride, vinylidene chloride and chloroprene in V79 Chinese hamster cells. *Mutat. Res.* 67, 173–182 [cyt. za IPCS 1990].
- D'Souza R.W., Andersen M.E. (1988) Physiologically based pharmacokinetic model for vinylidene chloride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* Vol. 95, Issue 2, 230–240 [cyt. za ACGIH 2012a].
- EPA, Environmental Protection Agency (2002) U.S. Environmental Protection Agency. Toxicological Review of 1,1-dichloroethylene. Washington, DC.
- EPA, Environmental Protection Agency (1979) US Environmental Protection Agency Status assessment of toxic chemicals: vinylidene chloride. Cincinnati, Ohio (EPA 600/2-79-2100; PB 80-146442).
- Forkert P.G., Forkert L., Farooqui M. & Reynolds E.S. (1985) Lung injury and repair: DNA synthesis following 1,1-dichloroethylene. *Toxicology* 36, 199–214.
- Forkert P.G., Moussa M. (1993) Temporal effects of 1,1-dichloroethylene on nonprotein sulfhydryl content in murine lung and liver. *Drug. Metab. Dispos.* 21, 770–776.
- Forkert P.G., Reynolds E.S. (1982) 1,1-Dichloroethylene-induced pulmonary injury. *Exp. Lung. Res.* 3, 57–68.
- Forkert P.G. (2001) Mechanisms of 1,1-dichloroethylene-induced cytotoxicity in lung and liver. *Drug. Metab. Rev.* 33, 49–80.
- Gek F.P., Moussa M. (1991) 1,1-Dichloroethylene elicits dose-dependent alterations in covalent binding and glutathione in murine liver. *Drug. Metab. Dispos.* 19, 580–586.
- GIS, Główny Inspektor Sanitarny (2007), (dane ze Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Bydgoszczy).
- GIS, Główny Inspektor Sanitarny (2012) Drugie zestawienie zbiorcze danych dotyczących ekspozycji pracowników na wybrane substancje chemiczne w latach 2010-2011 z. 16 WSSE.
- Hendricks J.D., Shelton D.W., Loveland P.M., Pereira C.B., Bailey G.S. (1995) Carcinogenicity of dietary dimethyl-nitrosomorpholine, *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine, and dibromoethane in rainbow trout. *Toxicol. Pathol.* 23, 447–457.
- Hong C.B., Winston J.M., Thornburg L.P., Lee C.C., Woods J.S. (1981) Follow-up study on the carcinogenicity of vinyl chloride and vinylidene chloride in rats and mice; tumor incidence and mortality subsequent to exposure. *J. Toxicol. Environ. Health* 7, 909–924 [cyt. za IPCS 2003].
- HSDB, Hazardous Substance Data Bank (2012) [komputerowa baza danych, on-line].
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1999) Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine, and hydrogen peroxide (part 3). IARC, Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, International Agency for Research on Cancer, vol. 71. 1163–1180.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2003) 1,1-Dichloroethene (vinylidene chloride). Concise International Programme on Chemical Safety Chemical Assessment Document 51. World Health Organization, International Programme on Chemical Safety.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1990) Vinylidene chloride. Environmental health criteria 100. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety.
- Ishidate M. (1983) The data book of chromosomal aberration tests in vitro on 587 chemical substances using a Chinese hamster fibroblast cell line (CHL Cell). Tokyo, Realize Inc. [cyt. za IPCS 1990].
- Jackson N.M., Conolly R.B. (1985) Acute nephrotoxicity of 1,1-dichloroethylene in the rat after inhalation exposure. *Toxicol. Lett* 29, 191–199.
- Jenkins L.J., Jr., Andersen M.E. (1978) 1,1-Dichloroethylene nephrotoxicity in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 46, 131–141.
- Jones B.K., Hathway D.E. (1978) The biological fate of vinylidene chloride in rats. *Chem. Biol. Interact.* 20, 27–41.
- Kainz A., Cross H., Freeman S., Gescher A. & Chipman J.K. (1993) Effects of 1,1-dichloroethene and of some of its metabolites on the functional viability of mouse hepatocytes. *Fundam. Appl. Toxicol.* 21, 140–148.
- Kanz M.F., Reynolds E.S. (1986) Early effects of 1,1-dichloroethylene on canalicular and plasma membranes: ultrastructure and stereology. *Exp. Mol. Pathol.* 44, 93–110.
- Kanz M.F., Whitehead R.F., Ferguson A.E. & Moslen M.T. (1988) Potentiation of 1,1-dichloroethylene hepatotoxicity:

- comparative effects of hyperthyroidism and fasting. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 95, 93–103.
- Kirk-Other encyclopedia of chemical technology (1970) [Red.] John Wiley and Sons. Sec. Vol. 21, Inc., New York, 275–279 [cyt. za EPA 1979].
- Koch R., Schlegelmilch R. & Wolf H.U. (1988) Genetic effects of chlorinated ethylenes in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat. Res.* 206, 209–216 [cyt. za IPCS 1990].
- Lee C.C., Bhandari J.C., Winston J.M., House W.B., Peters P.J., Dixon R.L., Woods J.S. (1977) Inhalation toxicity of vinyl chloride and vinylidene chloride. *Environ. Health Perspect.* 21, 25–32 [cyt. za IPCS 2003].
- Lee C.C., Bhandari J.C., Winston J.M., House W.B., Dixon R.L., Woods J.S. (1978) Carcinogenicity of vinyl chloride and vinylidene chloride. *J. Toxicol. Environ. Health* 24, 15–30 [cyt. za IPCS 2003].
- Malaveille C., Planche G. & Bartsch H. (1977) Factors for efficiency of the *Salmonella*/microsome mutagenicity assay. *Chem. Biol. Interact.* 17, 129–136 [cyt. za IPCS 1990].
- Maltoni C., Lefemine G., Cotti G., Chieco P., Patella V. (1985) Experimental research on vinylidene chloride carcinogenesis. [W:] Archives of research on industrial carcinogenesis. Vol. III. Princeton, NJ, Princeton Scientific Publishers, Inc., 229 [cyt. za IARC 1999].
- McGregor D., Brown A.G., Cattanch P., Edwards I., McBride D., Riach C., Shepherd W. & Caspary W.J. (1991) Responses of the L5178Y mouse lymphoma forward mutation assay. V. Gases and vapors. *Environ. Mol. Mutagen.* 17, 122–129 [cyt. za IPCS 1990].
- McKenna M.J., Watanabe P.G., Gehring P.J. (1977) Pharmacokinetics of vinylidene chloride in the rat. *Environ. Health Perspect.* 21, 99–105.
- McKenna M.J., Zempel J.A., Madrid E.O., Braun W.H., Gehring P.J. (1978a) The pharmacokinetics of [¹⁴C]vinylidene chloride in rats following inhalation exposures. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 45, 599–610 [cyt. za IPCS 1990].
- McKenna M.J., Zempel J.A., Madrid E.O., Braun W.H., Gehring P.J. (1978b) Metabolism and pharmacokinetic profile of vinylidene chloride in rats following oral administration. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 45, 821–835 [cyt. za IPCS 1990].
- Muralidhara S., Ramanathan R., Mehta S.M., Lash L.H., Acosta D., Bruckner J.V. (2001). Acute, subacute, and subchronic oral toxicity studies of 1,1-dichloroethane in rats: application to risk evaluation. *Toxicol. Sci.* 64, 135–45.
- Murray F.J., Nitschke K.D., Rampy L.W., Schwetz B.A. (1979) Embryotoxicity and fetotoxicity of inhaled or ingested vinylidene chloride in rats and rabbits. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 49, 189–202.
- NTP, National Toxicology Program (1982) Carcinogenesis bioassay of vinylidene chloride in F344 rats and B6C3F1 mice (gavage study). Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program (NTP-80-2; NIH Publication No. 82–1784).
- Nitschke K.D., Smith F.A., Quast J.F., Norris J.M. & Schwetz B.A. (1983) A three-generation rat reproductive toxicity study of vinylidene chloride in the drinking water. *Fundam. Appl. Toxicol.* 3, 75–79.
- Oesch F., Protić-Sabljić M., Friedberg T., Klimisch H. J. & Glatt H.R. (1983) Vinylidene chloride: changes in drug-metabolizing enzymes, mutagenicity and relation to its targets for carcinogenesis. *Carcinogenesis* 4, 1031–1038 [cyt. za IARC 1999].
- Ott M.G., Fishbeck W.A., Townsend J.C. & Schneider E.J. (1976) A health study of employees exposed to vinylidene chloride. *J. Occup. Med.* 18, 735–738 [cyt. za IPCS 2003].
- Prendergast J.A., Jones R.A., Jenkins L.J., Jr, Siegel J. (1967) Effects on experimental animals of long-term inhalation of trichloroethylene, carbon tetrachloride, 1,1,1-trichloroethane, dichlorodifluoromethane, and 1,1-dichloroethylene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 10, 270–289.
- Putchala L., Bruckner J.V., D'Souza R., Desai F. & Feldman S. (1986) Toxicokinetics and bioavailability of oral and intravenous 1,1-dichloroethylene. *Fundam. Appl. Toxicol.* 6, 240–250.
- Quast J.F. i in. (1983) A chronic toxicity and oncogenicity study in rats and subchronic toxicity study in dogs on ingested vinylidene chloride. *Fundam. Appl. Toxicol.* 3, 55–62.
- Quast J.F. i in. (1986) Chronic toxicity and oncogenicity study on inhaled vinylidene chloride in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 6, 105–144.
- Rampy L.W. i in. (1977) Interim results of two-year toxicological studies in rats of vinylidene chloride incorporated in the drinking water or administered by repeated inhalation. *Environ. Health Perspect.* 21, 33–43 [cyt. za IPCS 1990].
- Reynolds E.S. i in. (1984) 1,1-Dichloroethylene: an apoptotic hepatotoxin? *Environ. Health Perspect.* 57, 313–320.
- Roldan-Arjona T. i in. (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 [cyt. za IPCS 1990].
- Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29.11.2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy. DzU nr 217 z 2002 r., poz. 1833 ze zm.; DzU nr 212 z 2005 r., poz. 1769; DzU nr 161 z 2007 r., poz. 1142; DzU 2009 nr 105, poz. 873; DzU nr 141 z 2010 r., poz. 950 oraz DzU nr 274 z 2011 r., poz. 1621.
- 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 dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. UE z dnia 31.12. 2008 r. L 353).
- RTECS (2012) [komputerowa baza danych, on-line].
- Sasaki M. i in. (1980) Cytogenic effects of 60 chemicals on cultured human and Chinese hamster cells. *Kromosomo* II 20, 574–584 [cyt. za IARC 1999].
- Sawada M. i in. (1987) Cytogenic studies on 1,1-dichloroethylene and its two isomers in mammalian cells in vitro and in vivo. *Mutat. Res.* 187, 157–163 [cyt. za IPCS 1990].
- SCOEL, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (2008) SUM/132 Recommendation from the Scien-

tific Committee for Occupational Exposure Limits for 1,1-dichloroethene (Vinylidene Chloride).

Short R.D. i in. (1977) A dominant lethal study in male rats after repeated exposures to vinyl chloride or vinylidene chloride. *J. Toxicol. Environ. Health* 3, 965–968 [cyt. za IPCS 1990].

Simmon V.F., Tardiff R.G. (1978) The mutagenic activity of halogenated compounds found in chlorinated drinking water. [W:] Water chlorination. Environmental impact and health effects. Vol. 2. Ann. Arbor. MI. Ann. Arbor. Science. 417–431 [cyt. za IPCS 1990].

Strobel K., Grummt T. (1987) Aliphatic and aromatic hydrocarbons as potential mutagens in drinking water. III. Halogenated ethanes and ethenes. *Toxicol. and Environ. Chem.* 15, 101–128 [cyt. za IPCS 1990].

Thiess A.M., Frentzel-Beyme R., Penning E. (1979) Mortality study of vinylidene chloride expose persons. [W:]

Proceedings of the 5th Medicchem Congress. San Francisco, CA: University of California at San Francisco, 270–278 [cyt. za IPCS 1990].

Van Duuren B.L. i in. (1979) Carcinogenicity of halogenated olefinic and aliphatic hydrocarbons in mice. *J. Natl. Cancer Inst.* 63, 1433–1439.

Viola P.L., Caputo A. (1977) Carcinogenicity studies on vinylidene chloride. *Environ. Health. Perspect.* 21, 45–47 [cyt. za IPCS 2003].

Waskell L. (1978) A study of the mutagenicity of anesthetics and their metabolism. *Mutat. Res.* 57, 141–153.

Yang R. (1993) NTP technical report on the toxicity studies of a Chemical Mixture of 25 Groundwater Contaminants Administered in Drinking Water to F344/N Rats and B6C3F(1) Mice. *Toxic. Rep. Ser.* 35, 1–112.