



Nikiel i jego związki – w przeliczeniu na Ni, z wyłączeniem tetrakarbonyliku niklu

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

Nickel and its compounds – as Ni, excluding nickel tetracarbonyl Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

ADAM DARAGÓ

<https://orcid.org/0000-0002-1801-3227>

e-mail: adam.darago@umed.lodz.pl

ANDRZEJ SAPOTA

Web of Science ResearcherID: DQI-6505-2022

ANNA KILANOWICZ

<https://orcid.org/0000-0001-6261-0769>

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Medical University of Lodz, Łódź, Poland

NDS	0,05 mg Ni/m ³ – frakcja wdychalna* 0,01 mg Ni/m ³ – frakcja respirabilna * 0,1 mg Ni/m ³ – frakcja wdychalna do 17 stycznia 2025 r.
NDSch	nie ustalono
DSB	nie ustalono
A	substancja o działaniu uczulającym na skórę i układ oddechowy
Carc. 1A	substancja o działaniu rakotwórczym kat. 1A – związki niklu
Carc. 2	substancja o działaniu rakotwórczym kat. 2 – nikiel metaliczny
Ft	substancja o działaniu szkodliwym na rozrodczość

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 19-21.10.2021 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 20.10.2022 r.

Streszczenie

Nikiel (Ni) jest metalem o charakterystycznym połysku. Znalazł zastosowanie do produkcji stopów, w galwanizacji, produkcji baterii, protez, pigmentów, w przemyśle ceramicznym i komputerowym. Skutki narażenia ludzi na nikiel i jego związki w warunkach zawodowych obejmują głównie wpływ na układ oddechowy (w tym ryzyko wystąpienia chorób nowotworowych płuc i jamy nosowej, zwłóknienie i pylicę płuc, astmę oskrzelową) oraz działanie uczulające na skórę

¹ Wartość NDS niklu i jego związków – w przeliczeniu na Ni, z wyłączeniem tetrakarbonyliku niklu, została w dniu 20.10.2022 r. przyjęta na 103. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i następnie została przedłożona ministrowi właściwemu ds. pracy (wniosek nr 119) w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy.

² Opracowano i wydano na podstawie wyników V etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Projekt nr II.PB.03 pt. „Opracowanie dokumentacji dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego dla 30 czynników chemicznych szkodliwych dla zdrowia, w tym rakotwórczych”. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy

i układ oddechowy. Szkodliwy wpływ niklu i jego związków na układ oddechowy potwierdzają wyniki badań doświadczalnych na zwierzętach. Długotrwałe narażenie na nikiel i jego związki powodowało również osłabienie układu odpornościowego oraz skutki nefro- i hepatotoksyczne. Rozpuszczalne sole niklu nie wywoływały mutacji w komórkach bakterii, ale genotoksyczność niklu i jego związków potwierdzono w badaniach z użyciem komórek eukariotycznych ssaków, przy czym jedynie przy wysokich stężeniach niklu. Nikiel i jego związki mogą przenikać przez łożysko oraz do mleka matki. Działanie rakotwórcze na układ oddechowy po narażeniu inhalacyjnym było także wykazane w badaniach na szczurach, głównie dla siarczku niklu oraz tlenku niklu. Zaproponowano przyjęcie wartości wiążących dla związków niklu ujętych w dyrektywie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2022/431 z dnia 9 marca 2022 r., zmieniającej dyrektywę 2004/37/WE, jako wartości NDS: 0,01 mg Ni/m³ (frakcja respirabilna), 0,05 mg Ni/m³ (frakcja wdychalna). Zaproponowano przyjęcie do 17 stycznia 2025 r. włącznie okresu przejściowego, podczas którego obowiązywać będzie wartość NDS wynosząca 0,1 mg/m³ w odniesieniu do frakcji wdychalnej związków niklu. Proponuje się oznakować jako substancje o działaniu: uczulającym, rakotwórczym kat. 1A – związki niklu (Carc. 1A), rakotwórczym kat. 2 – nikiel metaliczny (Carc. 2), szkodliwym na rozrodczość.

Słowa kluczowe: nikiel, związki niklu, toksyczność, substancje rakotwórcze, narażenie zawodowe, NDS.

Abstract

Nickel (Ni) is a metal with a distinctive luster, and has found applications in alloying, electroplating, battery manufacturing, prosthetics, pigments, ceramics and computer industries. The effects of human exposure to nickel and its compounds under occupational conditions mainly include effects on the respiratory system (including the risk of cancer of the lungs and nasal cavity, fibrosis and pneumoconiosis, bronchial asthma) and sensitization of the skin and respiratory system. The harmful effects of nickel and its compounds on the respiratory system are confirmed by the results of experimental studies on animals. Long-term exposure to nickel and its compounds also caused immune system impairment and nephro- and hepatotoxic effects. Soluble nickel salts did not induce mutations in bacterial cells, but the genotoxicity of nickel and its compounds has been confirmed in studies using mammalian eukaryotic cells, with only high nickel concentrations. Nickel and its compounds can cross the placenta and into breast milk. Respiratory carcinogenic effects after inhalation exposure have also been demonstrated in rat studies, mainly in regard of nickel sulfide and nickel oxide. It has been proposed to adopt the binding values for nickel compounds included in Directive (EU) 2022/431 of the European Parliament and of the Council of March 9, 2022, amending Directive 2004/37/EC, as the NDS values: 0.01 mg Ni/m³ (respirable fraction), 0.05 mg Ni/m³ (inhalable fraction). It is proposed to adopt a transitional period up to and including January 17, 2025, during which an NDS value of 0.1 mg/m³ will apply to the inhalable fraction of nickel compounds. It is proposed to label as substances with the following effects: sensitizer, carcinogen cat. 1A – nickel compounds, Carc. 2 – carcinogenic cat. 2 – nickel metal, reproductive toxicity.

Key words: nickel, nickel compounds, toxicity, carcinogens, occupational exposure, MAC-TWA.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Nikiel (Ni) jest to twardy, srebrzystobiały, kowalny metal (gęstość 8,9 g/cm³ w 20°C), nierozpuszczalny w wodzie. Należy do VIII B grupy układu okresowego. Temperatura topnienia niklu wynosi 1455°C. Wykazuje właściwości magnetyczne już w temperaturze pokojowej. Nikiel na ogół występuje jako dwuwartościowy jon Ni²⁺ (Ni(II)) zarówno w połączeniach organicznych, jak i nieorganicznych, a także w różnych minerałach w połączeniu z kobaltem, miedzią, żelazem i/lub magnezem. Nikiel może występować na różnych stopniach utlenienia -1, 0, +1, +2, +3 i +4. W większości związków kompleksowych nikiel ma liczbę koordynacyjną 6, a w roztworze wodnym występuje jako jon sześciowodny [Ni(H₂O)₆]²⁺.

Związki niklu

Związki nieorganiczne

Związki nieorganiczne (35 substancji) można pogrupować według ich rozpuszczalności w wodzie. Związki rozpuszczalne obejmują: chlorek niklu, siarczan niklu i azotan niklu, natomiast do słabo rozpuszczalnych należą: tlenek niklu i disiarczek trinitru.

Związki organiczne

Organiczne związki niklu (20 substancji) można sklasyfikować ze względu na chemiczną naturę ligandu np. karboksylany będą dysocjować w znacznym stopniu w roztworze wodnym, z kolei inne kompleksy mogą być w roztworze względnie trwałe.

W większości związków organicznych (z wyjątkiem tetrakarbonylku nikiel) metal występuje na +2 stopniu utlenienia. W tetrakarbonylku nikiel występuje na 0 stopniu utlenienia.

Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie wg tabeli 3 załącznika VI do rozporządzenia 1272/2008 zamieszczono w tabeli 1.

Tabela 1. Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie wybranych związków nikiel zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 (Dz. Urz. WE L 353)

Table 1. Harmonized classification and labeling of selected nickel compounds according to the Regulation of the European Parliament and of the Council (EC) No. 1272/2008 (Official Journal of the EC L 353)

Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer indeksowy	Numer WE	Numer CAS	Klasa zagrożenia i kody kategorii	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia
Nikiel metaliczny	028-002-00-7	231-11-4	7440-02-0	Carc. 2 STOT RE 1 Skin Sens. 1	H351 H372** H317
Tlenek nikiel(II)	028-003-00-2	215-215-7	1313-99-1	Carc. 1A STOT RE 1 Skin Sens. 1 Aquatic Chronic 4	H350i H372** H317 H413
Tlenek nikiel(III)	028-005-00-3	215-217-8	1314-06-3	Carc. 1A STOT RE 1 Skin Sens. 1 Aquatic Chronic 4	H350i H372** H317 H413
Tlenek nikiel(IV)	028-004-00-8	234-823-3	12035-36-8	Carc. 1A STOT RE 1 Skin Sens. 1 Aquatic Chronic 4	H350i H372** H317 H413
Wodorotlenek nikiel(II)	028-008-00-X	235-008-5	12054-48-7	Carc. 1A Repr. 1B Muta. 2 STOT RE 1 Acute Tox. 4 * Acute Tox. 4 * Skin Irrit. 2 Resp. Sens. 1 Skin Sens. 1 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H350i H360D*** H341 H372** H332 H302 H315 H334 H317 H400 H410
Węglan nikiel(II)	028-010-00-0	222-068-2	3333-67-3	Carc. 1A Repr. 1B Muta. 2 STOT RE 1 Acute Tox. 4 * Acute Tox. 4 * Skin Irrit. 2 Resp. Sens. 1 Skin Sens. 1 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H350i H360D*** H341 H372** H332 H302 H315 H334 H317 H400 H410
Siarczek nikiel(II)	028-006-00-9	240-841-2	16812-54-7	Carc. 1A Muta. 2 STOT RE 1 Skin Sens. 1 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H350i H341 H372** H317 H400 H410
Disiarczek trinielku	028-007-00-4	234-829-6	12035-72-2	Carc. 1A Muta. 2 STOT RE 1 Skin Sens. 1 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H350i H341 H372** H317 H400 H410

cd. tab. 1 / Table 1 cont.

Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer indeksowy	Numer WE	Numer CAS	Klasa zagrożenia i kody kategorii	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia
Dichlorek niklu	028-011-00-6	231-743-0	7718-54-9	Carc. 1A Muta. 2 Repr. 1B Acute Tox. 3 * Acute Tox. 3 * STOT RE 1 Skin Irrit. 2 Resp. Sens. 1 Skin Sens. 1 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H350i H341 H360D*** H331 H301 H372** H315 H334 H317 H400 H410
Siarczan(VI) niklu(II)	028-009-00-5	232-104-9	7786-81-4	Carc. 1A Repr. 1B Muta. 2 STOT RE 1 Acute Tox. 4 * Acute Tox. 4 * Skin Irrit. 2 Resp. Sens. 1 Skin Sens. 1 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H350i H360D*** H341 H372** H332 H302 H315 H334 SH317 H400 H410
Azotan(V) niklu(II)	028-012-00-1	236-068-5	13138-45-9	Ox. Sol. 2 Carc. 1A Muta. 2 Repr. 1B STOT RE 1 Acute Tox. 4 * Acute Tox. 4 * Skin Irrit. 2 Eye Dam. 1 Resp. Sens. 1 Skin Sens. 1 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H272 H350i H341 H360D*** H372** H332 H302 SH318 H315 RH317 H400 H410
Octan niklu(II)	028-022-00-6	206-761-7	373-02-4	Carc. 1A Muta. 2 Repr. 1B STOT RE 1 Acute Tox. 4 * Acute Tox. 4 * Resp. Sens. 1 Skin Sens. 1 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H350i H341 H360D*** H372** H332 H302 RH334 H317 H400 H410
Kamień niklowy	028-013-00-7	273-749-6	69012-50-6	Carc. 1A STOT RE 1 Skin Sens. 1 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H350i H372 ** H317 H400 H410
Bis(sulfamidian) niklu (amidosulfonian niklu)	028-018-00-4	237-396-1	13770-89-3	Carc. 1A Muta. 2 Repr. 1B STOT RE 1 Resp. Sens. 1 Skin Sens. 1 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1 Acute Tox. 4	H302 H350i H341 H360D *** H372 ** H334 H317 H400 H410

cd. tab. 1 / Table 1 cont.

Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer indeksowy	Numer WE	Numer CAS	Klasa zagrożenia i kody kategorii	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia
Dijodek nikiel [1], dibromek nikiel [2], difluorek nikiel [3], fluorek nikiel i potasu [4]	028-029-004	233-071-3 [1] 236-665-0 [2] 236-666-6 [3]	10028-18-9 [1] 13462-88-9 [2] 13462-90-3 [3] 11132-10-8 [4]	Carc. 1A Muta. 2 Repr. 1B STOT RE 1 Resp. Sens. 1 Skin Sens. 1 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H350i H341 H360D *** H372 ** H334 H317 H400 H410
Szczawian nikiel [1], kwas szczawiowy, sól nikielowa [2]	028-039-00-9	208-933-7 [1] 243-867-2 [2]	547-67-1 [1] 20543-06-0 [2]	Carc. 1A STOT RE 1 Skin Sens. 1 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H350i H372 ** H317 H400 H410
Tetralenek diglinu i nikiel [1], tritlenek nikiel i tytanu [2], tlenek nikiel i tytanu [3], heksatlenek nikiel i diwanadu [4], oktatlenek kobaltu, dimolibdenu i nikiel [5], tritlenek nikiel i cyrkonu [6], tetralenek molibdenu i nikiel [7], tetralenek nikiel i wolframu [8], oliwin, zieleń nikielowa [9], ditlenek litu i nikiel [10], tlenek molibdenu i nikiel [11]	028-057-00-7	234-454-8 [1] 234-825-4 [2] 235-752-0 [3] 257-970-5 [4] 268-169-5 [5] 274-755-1 [6] 238-034-5 [7] 238-032-4 [8] 271-112-7 [9]	12004-35-2 [1] 12035-39-1 [2] 12653-76-8 [3] 52502-12-2 [4] 68016-03-5 [5] 70692-93-2 [6] 14177-55-0 [7] 14177-51-6 [8] 68515-84-4 [9] 12031-65-1 [10] 12673-58-4 [11]	Carc. 1A STOT RE 1 Skin Sens. 1	H350i H372 ** H317
Tlenek kobaltu, litu i nikiel	028-058-00-2	442-750-5	-	Carc. 1A Acute Tox. 2 * STOT RE 1 Skin Sens. 1 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H350i H330 H372 ** H317 H400 H410
{c-[3-(1-{3-[e,6-Dichloro-5-cyjanopiryimidyn-f-ylo(metylo)-amino]propylo)-1,6-dihydro-2-hydroksy-4-metylo-6-okso-3-pirydylo]-4-sulfonianofenylosulfamoilo]ftalocyjanino-a,b,d-trisulfoniano(6-)-} nikiel(II) tetrasodu gdzie a = 1, 2, 3 lub 4; b = 8, 9, 10 lub 11; c = 15, 16, 17 lub 18; d = 22, 23, 24 lub 25; e i f są odpowiednio 2 i 4 lub 4 i 2	607-288-002	410-160-7	148732-74-5	Eye Irrit. 2 Skin Sens. 1 Aquatic Chronic 3	H319 H317 H412
[1-(3-Karboksylano-2-oksido-5-sulfonianofenylo)-5-hydroksy-7-sulfonianonaftaleno-2-amido]-nikiel(II) trisodu	611-103-00-0	407-110-1	-	Eye Dam. 1 Skin Sens. 1 Aquatic Chronic 2	H318 H317 H411
{Di[N-(3-{4-[5-(5-amino-3-metylo-1-fenylpirazol-4-iloazo)-2,4-disulfoanilino]-6-chloro-1,3,5-triazyn-2-yloamino}fenylo)sulfamoilo](disulfo)ftalocyjaniano}nikiel	611-122-00-4	417-250-5	151436-99-6	Eye Dam. 1 Skin Sens. 1	H318 H317

Objaśnienia symboli i zwrotów rodzaju zagrożenia:

Flam. Liq. 2	Substancja ciekła łatwopalna kat. 2.
Ox. Sol. 2	Substancja stała utleniająca kat. 2.
Carc. 1A	Rakotwórczość kat. 1A.
Carc. 2	Rakotwórczość kat. 2.
Repr. 1B	Działanie szkodliwe na rozrodczość kat. 1B.

Muta. 2	Działanie mutagenne na komórki rozrodcze kat. 2.
STOT RE 1	Działanie toksyczne na narządy docelowe – powtarzane narażenie STOT wielokrotne narażenie kat. 1.
Acute Tox. 2 *	Toksyczność ostra kat. 2.
Acute Tox. 3 *	Toksyczność ostra kat. 3.
Acute Tox. 4 *	Toksyczność ostra kat. 4.
Eye Dam. 1	Poważne uszkodzenie oczu kat. 1.
Skin Irrit. 2	Działanie drażniące na skórę kat. 2.
Resp. Sens. 1	Działanie uczulające na drogi oddechowe kat. 1.
Skin Sens. 1	Działanie uczulające na skórę kat. 1.
Aquatic Acute 1	Stwarzające zagrożenie dla środowiska wodnego, kategoria ostra 1.
Aquatic Chronic 1	Stwarzające zagrożenie dla środowiska wodnego, kategoria przewlekła 1.
H225	Wysoce łatwopalna ciecz i pary.
H272	Może intensyfikować pożar; utleniacz.
H301	Działa toksycznie po połknięciu.
H302	Działa szkodliwie po połknięciu.
H315	Działa drażniąco na skórę.
H317	Może powodować reakcję alergiczną skóry.
H318	Powoduje poważne uszkodzenie oczu.
H330	Wdychanie grozi śmiercią.
H331	Działa toksycznie w następstwie wdychania.
H332	Działa szkodliwie w następstwie wdychania.
H334	Może powodować objawy alergii lub astmy lub trudności w oddychaniu w następstwie wdychania.
H341	Podaje się, że powoduje wady genetyczne.
H350i	Wdychanie może spowodować raka.
H351	Podaje się, że powoduje raka.
H360D***	Może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki.
H372**	Powoduje uszkodzenie narządów <podać wszystkie znane narządy, których to dotyczy> poprzez długotrwałe lub powtarzane narażenie <podać drogę narażenia, jeżeli udowodniono, że inne drogi narażenia nie stwarzają zagrożenia>.
H400	Działa bardzo toksycznie na organizmy wodne.
H410	Działa bardzo toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.
*	minimum klasyfikacji.
**	<i>Droga narażenia nie może zostać wykluczona</i> W przypadku niektórych klas zagrożeń, np. STOT, droga narażenia powinna zostać określona w zwrocie wskazującym rodzaj zagrożenia, jeżeli ostatecznie udowodniono, że inna droga narażenia nie powoduje zagrożenia zgodnie z kryteriami określonymi w załączniku I. Na mocy dyrektywy 67/548/EWG droga narażenia była określana wtedy, gdy istniały dane uzasadniające klasyfikację R48 dla tej drogi narażenia. Klasyfikacja na mocy dyrektywy 67/548/EWG wskazująca drogę narażenia została przełożona na odpowiadającą jej klasę i kategorię zgodnie z niniejszym rozporządzeniem, jednak bez zwrotu wskazującego rodzaj zagrożenia określającego drogę narażenia, ponieważ nie są dostępne niezbędne informacje. Wspomniane zwroty określające rodzaj zagrożenia zostały oznaczone odnośnikiem ** w tabeli 3.
***	Zwroty określające zagrożenie H360 i H361 wskazują na ogólne obawy związane z wpływem na płodność lub na rozwój płodu: „Może działać szkodliwie/Podaje się, że działa szkodliwie na płodność lub na dziecko w łonie matki”. Zgodnie z kryteriami ogólny zwrot określający rodzaj zagrożenia można zastąpić zwrotem określającym konkretny skutek działania zgodnie z sekcją 1.1.2.1.2. Jeżeli nie podaje się dalszego zróżnicowania, wynika to z uzyskanych dowodów, że nie występują takie skutki, z niejednoznacznych danych lub z braku danych, a do zróżnicowania tego mają zastosowanie obowiązki wymienione w art. 4 ust. 3. Aby nie pominąć informacji dotyczących płodności i wpływu na rozwój na mocy dyrektywy 67/548/EWG, przetłumaczono klasyfikacje jedynie dla efektów zaklasyfikowanych zgodnie z tą dyrektywą. Wspomniane zwroty określające rodzaj zagrożenia zostały oznaczone odnośnikiem *** w tabeli 3.

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne niklu i jego związków przedstawiono w tabeli 2.

Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe

Nikiel jest szeroko rozpowszechniony w środowisku naturalnym, występuje w złożach minerałów głównie w połączeniu z tlenem (tzw. rudy laterytowe), siarką (rudy siarczkowe), arsenem, antymonem i krzemem. Największe znaczenie użytkowe mają złoża zawierające siarczki niklu w skałach magmowych zawierających pentandryt [(Ni, Fe)₅S₈]. Znajdują się one w Australii, Kanadzie i Rosji. Rudy

laterytowe występują w Brazylii, Nowej Kaledonii, na Filipinach i Kubie (IARC 1990; 2012; HSDB 2010). W Polsce na Dolnym Śląsku występują niezbyt bogate w nikiel złoża rud tlenkowych oraz złoża rud miedzi, z których nikiel jest odzyskiwany w postaci siarczanu niklu. W 2008 r. w procesie technologicznym z rud siarczkowych odzyskano 2182 ton siarczanu niklu. W 2008 r. import niklu w Polsce wyniósł 7,49 tys. ton, głównie były to odpady i złom niklu oraz nikiel niestopowy, a eksport wyniósł 2,18 tys. ton, głównie w postaci siarczanu niklu. W kolejnym roku (2009) zarówno import niklu, jak i jego eksport zmniejszyły się o kilka procent (PIG 2010).

Tabela 2. Właściwości fizykochemiczne wybranych związków niklu (ATSDR 2005; HSDB 2010)
Table 2. Physicochemical properties of selected nickel compounds (ATSDR 2005; HSDB 2010)

Nazwa substancji, numer CAS	Wzór sumaryczny	Masa cząsteczkowa	Postać i wygląd	Temperatura wrzenia, °C	Temperatura topnienia, °C	Gęstość, g/cm ³	Prężność par	Rozpuszczalność	Współczynniki przeliczeniowe
Nikiel metaliczny 7440-02-0	Ni	58,69	błyszczący, biało-srebrzysty metal	2730	1455	8,90	1 mmHg w 1810°C	nierozpuszczalny w wodzie; rozpuszczalny w rozcieńczonych utleniających kwasach (m.in. kwasie azotowym), słabo rozpuszczalny w kwasie solnym i siarkowym; odporny na działanie ługów; w wyniku działania stężonego kwasu azotowego i wody królewskiej ulega pasywacji	1 mg/m ³ ≈ ≈ 0,42 ppm 1 ppm ≈ ≈ 2,38 mg/m ³
Tlenek niklu(II) 1313-99-1	NiO	74,69	szary proszek lub zielonkawo-czarne kryształy	-	1955	6,72	-	nierozpuszczalny w wodzie, rozpuszczalny w kwasach i wodorotlenku amonowym	1 mg/m ³ ≈ ≈ 0,327 ppm 1 ppm ≈ ≈ 3,05 mg/m ³
Tlenek niklu(III) 1314-06-3	Ni ₂ O ₃	165,38	-	-	-	-	-	-	1 mg/m ³ ≈ ≈ 0,15 ppm 1 ppm ≈ ≈ 6,67 mg/m ³
Tlenek niklu(IV) 12035-36-8	NiO ₂	90,69	-	-	-	-	-	słabo rozpuszczalny w wodzie	1 mg/m ³ ≈ ≈ 0,27 ppm 1 ppm ≈ ≈ 3,7 mg/m ³
Wodorotlenek niklu(II) 12054-48-7	Ni(OH) ₂	92,71	zielone kryształy lub czarny proszek	-	rozkład w temp. 230°C	4,15	-	prawie nierozpuszczalny w wodzie (0,13 g/l); rozpuszczalny w rozcieńczonych kwasach, wodorotlenku amonowym i amoniaku	1 mg/m ³ ≈ ≈ 0,264 ppm 1 ppm ≈ ≈ 3,79 mg/m ³
Węglan niklu(II) 3333-67-3	NiCO ₃	118,70	jasno-zielone kryształy	-	-	4.39	-	w wodzie: 0,093 g/l (25°C); rozpuszczalny w rozcieńczonych kwasach	1 mg/m ³ ≈ ≈ 0,206 ppm 1 ppm ≈ ≈ 4,85 mg/m ³
Siarczek niklu(II) 16812-54-7	NiS	90,77	-	-	-	-	-	-	1 mg/m ³ ≈ ≈ 0,269 ppm 1 ppm ≈ ≈ 3,71 mg/m ³

cd. tab. 2 / Table 2 cont.

Nazwa substancji, numer CAS	Wzór sumaryczny	Masa cząsteczkowa	Postać i wygląd	Temperatura wrzenia, °C	Temperatura topnienia, °C	Gęstość, g/cm ³	Prężność par	Rozpuszczalność	Współczynniki przeliczeniowe
Disiarczek trinitku 12035-72-2	Ni ₃ S ₂	240,19	żółtawe lub brązowe kryształy o metalicznym połysku	-	787	5,82	-	nierozpuszczalny w wodzie, rozpuszczalny w kwasie azotowym	1 mg/m ³ ≈ ≈ 0,102 ppm 1 ppm ≈ ≈ 9,82 mg/m ³
Dichlorek niklu 7718-54-9	NiCl ₂	129,60	żółte, złote lub brązowe, rozplwające się łuski	sublimuje w temp. 973°C	1001	3,51	-	rozpuszczalny w wodzie (642 g/l, 20°C), rozpuszczalny w etanolu, wodorotlenku amonu; nierozpuszczalny w kwasie azotowym, amoniaku	1 mg/m ³ ≈ ≈ 0,189 ppm 1 ppm ≈ ≈ 5,30 mg/m ³
Siarczan(VI) niklu(II) 7786-81-4	NiSO ₄	154,75	bladzielone lub zielonozółte kryształy	-	rozkład w temp. 840°C	4,01	-	rozpuszczalny w wodzie (1293 g/l, 20°C), nierozpuszczalny w etanolu, eterze etylowym, acetonie	1 mg/m ³ ≈ ≈ 0,158 ppm 1 ppm ≈ ≈ 6,33 mg/m ³
Azotan(V) niklu(II) 13138-45-9	Ni(NO ₃) ₂	182,70	zielone kryształy	-	-	-	-	rozpuszczalny w wodzie	1 mg/m ³ ≈ ≈ 0,134 ppm 1 ppm ≈ ≈ 7,47 mg/m ³
Octan niklu(II) 373-02-4	Ni(CH ₃ CO ₂) ₂	176,78	zielone kryształy	16,6	-	1,798	-	nierozpuszczalny w etanolu	1 mg/m ³ ≈ ≈ 0,138 ppm 1 ppm ≈ ≈ 7,23 mg/m ³

Proces technologiczny pozyskiwania niklu z rud obejmuje prażenie, następnie wytapianie kamienia niklowego, który poddawany jest dalszym procesom rafinacji, w tym rafinacji elektrolitycznej, co pozwala uzyskać czysty nikiel (99,9%). Najczystsza forma niklu (99,97%) można uzyskać konwertując mieszaninę siarczków niklu i miedzi do tlenków, które następnie są redukowane przez ogrzewanie z parą wodną w temperaturze 350 ÷ 400°C. Następnie aktywny nikiel poddaje się reakcji z tlenkiem węgla z wytworzeniem lotnego karbonylniku niklu [Ni(CO)₄]. Ostatnia z wymienionych reakcji jest odwracalna, pod wpływem ogrzewania otrzymuje się czysty nikiel i CO (tzw. metoda Monda), (Hałatek, Iżycki 1997; HSDB 2010; Wnuk i in. 2000).

Nikiel znalazł zastosowanie głównie jako składnik stopów, które cechuje odporność na korozję i wysoką temperaturę, twardość oraz wytrzymałość. Stop miedzi i niklu, tzw. stop Monela, jest stosowany w przemysłowych instalacjach wodno-kanalizacyjnych, w przemyśle okrętowym i petrochemicznym, w wymiennikach ciepła, pompach i elektrodach spawalniczych. Stopy odporne na temperaturę oraz działanie kwasów i soli, stosowane w przemyśle, uzyskuje się przez połączenie niklu z chromem (Nichrom), z żelazem i chromem (Incoloy) oraz z żelazem, chromem i molibdenem (Hastelloy). Stop niklu i aluminium (50% : 50%), tzw. nikiel Raneya wykorzystuje się w procesie uwodorniania katalicznego. Powszechnie stosowana stal nierdzewna

zawiera najczęściej 8 ÷ 10% (sporadycznie 25 ÷ 30%) niklu. W USA ze stopu zawierającego 25% niklu i 75% miedzi produkowane są monety. Właściwości magnetyczne niklu sprawiły, że jego stopy znalazły także zastosowanie do produkcji stałych magnesów. Nikiel metaliczny, jego związki i stopy wykorzystuje się także w procesach galwanizacji, do produkcji baterii niklowo-kadmowych, protez chirurgicznych i dentystycznych, pigmentów (np. żółcień niklowo-tytanowa), w przemyśle ceramicznym i komputerowym. Do 2006 r. powszechne było stosowanie stopów niklu z metalami szlachetnymi w jubilerstwie. Zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 1907/2006 z dnia 18 grudnia 2006 r. w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH) i utworzenia Europejskiej Agencji Chemikaliów, zmieniającym dyrektywę 1999/45/WE oraz uchylającym rozporządzenie Rady (EWG) nr 793/93 i rozporządzenie Komisji (WE) nr 1488/94, jak również dyrektywę Rady 76/769/EWG i dyrektywę Komisji 91/155/EWG, 93/67/EWG, 93/105/WE i 2000/21/WE (ze zmianami), możliwości stosowania niklu w wyrobach jubilerskich zostały znacznie ograniczone (HSDB 2010; IARC 1990; 2012).

W Polsce od 1983 r. nie przerabia się już rud niklowych, przy czym narażenie na nikiel może wystąpić przy produkcji stopów niklowych, stali szlachetnych lub podczas galwanizacji. W jednej z polskich hut metali nieżelaznych (Górny Śląsk) oznaczone w latach 90. poziomy stężenie niklu wynosiły 0,17 ÷ 13,87 µg/m³ (Braszczyńska i in. 1994), a w hucie miedzi na stanowiskach produkcji siarczynu niklu(I) stężenia niklu w powietrzu w latach 2002-2004 wahały się 0,010 mg/m³ ÷ 0,019 mg/m³ (Gawęda 2005).

W badaniach przeprowadzonych kilkanaście lat wcześniej (pomiar indywidualny) na różnych stanowiskach pracy w walcowni metali nieżelaznych stężenia niklu wynosiły 0,015 ÷ 2,4 mg Ni/m³ (Dobecki i in. 1988).

Eksperci IARC oszacowali, że na działanie niklu narażonych jest 5% spawaczy zatrudnionych przy spawaniu stali chromowo-niklowych (IARC 1990; 2012). Z kolei wg NIOSH w USA w latach 1981-1983 ponad 700 tys. osób było zawodowo narażonych na nikiel i jego związki, przy czym stężenia niklu w powietrzu środowiska pracy pozostawały w przedziale 0,04 ÷ 1,5 mg/m³ (ATSDR 2005; Mastromatteo 1986).

W Polsce liczba osób narażonych na dymy spawalnicze wynosiła około 8000 osób (Wnuk i in. 2000). Z danych Instytutu Medycyny Pracy wynika, że w 2007 r. 101 osób było zatrudnionych na stanowiskach pracy, na których stężenie niklu pozostawało powyżej 0,25 mg/m³ (NDS obowiązujące w Polsce). Według najnowszych danych GIS w 2016 r. liczba pracowników zatrudnionych w warunkach >0,1 NDS ÷ 0,5 NDS wynosiła 685, a >0,5 NDS ÷ NDS – 13 osób. W 2017 r. zatrudnionych w warunkach narażenia na nikiel >0,1 NDS ÷ 0,5 NDS było 1410 pracowników, w tym powyżej wartości NDS 1 osoba (tab. 5).

W tabeli 3 przedstawiono procesy technologiczne i zakłady przemysłowe związane z zawodowym narażeniem na nikiel (IARC 1990).

W warunkach zawodowych pracownicy są narażeni inhalacyjnie na pyły, dymy i aerozole różnych związków zawierających nikiel w postaci stałej lub gazowej (głównie karbonyl niklu). Dymy powstające w procesie rafinacji zawierają głównie tlenek niklu, disiarczki trinitru, siarczany niklu, węglan niklu i nikiel metaliczny. Tlenki stanowią główną formę niklu obecnego w pyłach i dymach

Tabela 3. Procesy technologiczne i zakłady przemysłowe związane z zawodowym narażeniem na nikiel (IARC 1990)

Table 3. Processes and industrial plants associated with occupational exposure to nickel (IARC 1990)

Ceramika	Płatnerstwo	Produkcja świec zapłonowych
Przemysł chemiczny	Proces Monda	Rafinerie niklu
Dezynfekcje	Produkcja akumulatorów; magazyny	Rafinerie ropy
Emaliernie	Produkcja długopisów	Spawanie
Farbiarnie	Produkcja lamp elektronowych	Stalownie
Górnictwo niklu	Produkcja magnesów	Utwardzanie olejów
Hutnictwo niklu	Produkcja masek przeciwgazowych	Wytwórnice farb
Jubilerstwo	Produkcja niklu	Wytwórnice glazury
Kataliza	Produkcja stopów niklowych	Wytwórnice kostek karbidowych
Odlewnie	Produkcja tuszy i atramentów	Zakłady syntezy organicznej

powstających w czasie wytapiania stopów niklu oraz spawania stali nierdzewnej. Narażenie na rozpuszczalny siarczan i chlorek niklu jest związane z procesami galwanizacji (Hałatek, Iżycki 1997; IARC 2012; Wnuk i in. 2000).

W Polsce liczba osób narażonych na tlenki niklu w latach 2005-2019 utrzymywała się na podobnym poziomie, wynoszącym około 6000 pracowników (tab. 4).

Liczbę osób zawodowo narażonych na nikiel w Polsce w latach 2016-2017 i 2019-2020 wg danych GIS przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 4. Narażenie na związki niklu w Polsce w latach 2005-2019 (Centralny Rejestr... 2020)

Table 4. Occupational exposure to nickel compounds in Poland in 2005-2019 (Centralny Rejestr ... 2020)

Nazwa związku	Rok	Liczba województw	Liczba zakładów	Liczba mężczyzn	Liczba kobiet razem	Liczba kobiet <45 r.ż.	Liczba osób razem
Tlenek niklu(II)	2005	12	42	734	72	bd.	806
	2006	13	53	2559	139	bd.	2698
	2007	13	65	1803	92	bd.	1895
	2008	11	60	964	67	bd.	1031
	2009	13	67	1636	138	bd.	1774
	2010	12	64	1832	272	bd.	2104
	2011	12	74	1174	143	bd.	1317
	2012	12	69	2176	175	102	2351
	2013	12	76	2791	118	84	2909
	2014	13	78	1477	70	46	1547
	2015	14	78	1556	127	85	1683
	2016	14	86	1670	330	213	2000
	2017	14	85	1843	215	129	2058
	2018	14	90	1681	206	154	1887
	2019	14	108	2034	218	152	2252
Tlenek niklu(IV)	2006	5	9	1919	37	bd.	1956
	2007	8	18	1273	4	bd.	1277
	2008	8	20	447	27	bd.	474
	2009	9	18	1084	0	0	1084
	2010	7	20	1171	1	bd.	1172
	2011	9	24	524	4	bd.	528
	2012	6	19	1544	0	0	1544
	2013	7	25	1822	38	20	1860
	2014	6	18	745	13	7	758
	2015	9	23	932	16	10	948
	2016	8	33	955	43	36	998
	2017	11	35	1037	59	53	1096
	2018	9	36	919	27	19	946
2019	8	43	1208	41	31	1249	

cd. tab. 4 / Table 4 cont.

Nazwa związku	Rok	Liczba województw	Liczba zakładów	Liczba mężczyzn	Liczba kobiet razem	Liczba kobiet <45 r.ż.	Liczba osób razem
Tritlenek diniklu	2005	1	1	20	0	0	20
	2006	1	1	1	0	0	1
	2007	-	-	-	-	-	-
	2008	1	1	26	0	0	26
	2009	-	-	-	-	-	-
	2010	1	1	2	0	0	2
	2011	2	2	19	0	0	19
	2012	3	3	237	0	0	237
	2013	2	4	21	0	0	21
	2014	2	2	4	0	0	4
	2015	3	4	143	0	0	143
	2016	3	5	113	0	0	113
	2017	4	7	224	1	1	225
	2018	4	5	103	0	0	103
2019	6	8	164	0	0	164	
Siarczyk nikiel(II)	2005	8	22	146	111	bd.	257
	2006	8	15	2193	113	bd.	2306
	2007	11	18	1313	41	bd.	1354
	2008	8	17	335	66	bd.	401
	2009	8	17	1114	82	bd.	1196
	2010	10	16	1300	73	bd.	1373
	2011	12	21	524	62	bd.	586
	2012	6	8	1181	206	85	1387
	2013	4	8	1676	120	69	1796
	2014	5	8	663	177	87	840
	2015	3	9	664	91	48	755
	2016	3	10	710	218	137	928
	2017	4	7	633	247	150	880
	2018	4	8	584	231	151	815
2019	3	6	557	4	1	561	
Disiarczyk trinitklu	2005	1	1	1	8	bd.	9
	2006	2	2	356	8	bd.	364
	2007	2	3	970	4	bd.	974
	2008	1	1	124	0	0	124
	2009	1	1	148	0	0	148
	2010	1	1	106	0	0	106
	2011	1	1	150	0	0	150
	2012	-	-	-	-	-	-
	2013	1	1	2	0	0	2
	2014	-	-	-	-	-	-
	2015	1	1	1	1	1	2
	2016	1	1	47	56	49	103
	2017	1	1	6	0	0	6
	2018	2	2	49	53	49	102
2019	1	1	7	0	0	7	

cd. tab. 4 / Table 4 cont.

Nazwa związku	Rok	Liczba województw	Liczba zakładów	Liczba mężczyzn	Liczba kobiet razem	Liczba kobiet <45 r.ż.	Liczba osób razem
Wodorotlenek niklu(II)	2005	-	-	-	-	-	-
	2006	-	-	-	-	-	-
	2007	-	-	-	-	-	-
	2008	-	-	-	-	-	-
	2009	-	-	-	-	-	-
	2010	-	-	-	-	-	-
	2011	-	-	-	-	-	-
	2012	1	2	18	2	1	20
	2013	1	1	6	2	1	8
	2014	1	1	5	2	1	7
	2015	2	2	5	2	1	7
	2016	3	5	9	9	5	18
	2017	3	3	1	3	2	4
2018	2	3	6	4	2	10	
2019	3	4	44	4	2	48	
Siarczan(VI) niklu(II)	2005	-	-	-	-	-	-
	2006	-	-	-	-	-	-
	2007	-	-	-	-	-	-
	2008	-	-	-	-	-	-
	2009	-	-	-	-	-	-
	2010	-	-	-	-	-	-
	2011	-	-	-	-	-	-
	2012	11	28	319	126	98	445
	2013	12	43	385	158	101	543
	2014	13	53	390	101	71	491
	2015	14	61	485	78	49	563
	2016	14	57	312	192	150	504
	2017	16	71	485	318	205	803
2018	15	105	511	291	213	802	
2019	12	80	379	151	114	530	
Węglan niklu, pozycja obejmuje następujące związki: węglan niklu; kwas węglowy, sól niklowa(2+) [1], kwas węglowy, sól niklowa [2], [μ-[karbonato(2-)-O:O']]dihydroksyttrinikiel [3], [karbonato(2-)]tetrahydroksyttrinikiel, zasadowy węglan niklu [4]	2005	-	-	-	-	-	-
	2006	-	-	-	-	-	-
	2007	-	-	-	-	-	-
	2008	-	-	-	-	-	-
	2009	-	-	-	-	-	-
	2010	-	-	-	-	-	-
	2011	-	-	-	-	-	-
	2012	2	2	6	0	0	6
	2013	3	3	40	7	5	47
	2014	2	2	104	0	0	104
	2015	3	4	116	5	5	121
	2016	3	5	104	1	1	105
	2017	4	6	140	2	2	142
2018	4	7	112	7	6	119	
2019	4	5	16	40	26	56	

cd. tab. 4 / Table 4 cont.

Nazwa związku	Rok	Liczba województw	Liczba zakładów	Liczba mężczyzn	Liczba kobiet razem	Liczba kobiet <45 r.ż.	Liczba osób razem
Chlorek niklu(II)	2005	-	-	-	-	-	-
	2006	-	-	-	-	-	-
	2007	5	9	63	9	bd.	72
	2008	4	7	49	22	bd.	71
	2009	6	8	45	12	bd.	57
	2010	7	10	29	3	bd.	32
	2011	11	21	114	86	bd.	200
	2012	10	26	185	73	58	258
	2013	9	36	240	57	31	297
	2014	12	49	318	86	63	404
	2015	13	55	417	118	77	535
	2016	16	77	577	302	216	879
	2017	16	85	665	309	223	974
	2018	16	107	768	351	257	1119
2019	16	111	787	522	385	1309	
Azotan(V) niklu(II)	2005	-	-	-	-	-	-
	2006	-	-	-	-	-	-
	2007	-	-	-	-	-	-
	2008	-	-	-	-	-	-
	2009	-	-	-	-	-	-
	2010	-	-	-	-	-	-
	2011	-	-	-	-	-	-
	2012	9	16	92	34	21	126
	2013	12	25	126	85	58	211
	2014	13	33	197	116	76	313
	2015	16	49	210	121	74	331
	2016	15	68	348	250	178	598
	2017	15	76	269	218	125	487
	2018	16	104	372	532	335	904
2019	16	105	399	477	290	876	
Szlamy i osady powstające w procesie elektrolitycznej rafinacji miedzi, odmiedzioywane, siarczan(VI) niklu	2005	-	-	-	-	-	-
	2006	-	-	-	-	-	-
	2007	-	-	-	-	-	-
	2008	-	-	-	-	-	-
	2009	-	-	-	-	-	-
	2010	-	-	-	-	-	-
	2011	-	-	-	-	-	-
	2012	-	-	-	-	-	-
	2013	-	-	-	-	-	-
	2014	1	1	18	1	1	19
	2015	-	-	-	-	-	-
	2016	-	-	-	-	-	-

cd. tab. 4 / Table 4 cont.

Nazwa związku	Rok	Liczba województw	Liczba zakładów	Liczba mężczyzn	Liczba kobiet razem	Liczba kobiet <45 r.ż.	Liczba osób razem
Bis(sulfamidian) niklu / amidosulfonian niklu(II)	2005	-	-	-	-	-	-
	2006	-	-	-	-	-	-
	2007	-	-	-	-	-	-
	2008	-	-	-	-	-	-
	2009	-	-	-	-	-	-
	2010	-	-	-	-	-	-
	2011	1	1	4	0	0	4
	2012	2	2	6	0	0	6
	2013	2	2	8	0	0	8
	2014	2	2	12	0	0	12
	2015	3	4	17	35	25	52
2016	3	4	19	20	10	39	
Octan niklu(II)	2005	-	-	-	-	-	-
	2006	-	-	-	-	-	-
	2007	-	-	-	-	-	-
	2008	-	-	-	-	-	-
	2009	-	-	-	-	-	-
	2010	-	-	-	-	-	-
	2011	-	-	-	-	-	-
	2012	1	1	0	4	0	4
	2013	2	2	8	7	7	15
	2014	2	3	13	9	9	22
	2015	2	2	5	1	1	6
2016	3	3	16	2	2	18	
Pozycja obejmuje następujące halogenki: difluorek niklu [1], dibromek niklu [2], dijodek niklu [3], fluorek niklowo-potasowy [4]	2005	-	-	-	-	-	-
	2006	-	-	-	-	-	-
	2007	-	-	-	-	-	-
	2008	-	-	-	-	-	-
	2009	-	-	-	-	-	-
	2010	-	-	-	-	-	-
	2011	-	-	-	-	-	-
	2012	-	-	-	-	-	-
	2013	-	-	-	-	-	-
	2014	-	-	-	-	-	-
	2015	2	2	38	5	5	43 ([1] - 22 osoby, [2] - 21 osób)
2016	2	2	36	6	6	42 ([1] - 21 osób, [2] - 21 osób)	

cd. tab. 4 / Table 4 cont.

Nazwa związku	Rok	Liczba województw	Liczba zakładów	Liczba mężczyzn	Liczba kobiet razem	Liczba kobiet <45 r.ż.	Liczba osób razem
Pozycja obejmuje następujące związki nikielu (pochodne kwasów zawierających fosfor): wodorofosforan nikielu [1], bis(diwodorofosforan) nikielu [2], bis(ortofosforan) trinitru [3], difosforan dinikielu [4], bis(fosfinian) nikielu [5], fosfinian nikielu [6], sól wapniowo-niklowa kwasu fosforowego(V) [7], sól niklowa(II) kwasu difosforowego [8]	2005	-	-	-	-	-	-
	2006	-	-	-	-	-	-
	2007	-	-	-	-	-	-
	2008	-	-	-	-	-	-
	2009	-	-	-	-	-	-
	2010	-	-	-	-	-	-
	2011	1	1	9	0	0	9 ([2], [3])
	2012	3	3	18	4	3	22 ([2] - 22 osoby)
2013	4	5	80	4	2	84 ([1] - 11 osób, [2] - 23 osoby, [7] - 46 osób)	
2014	4	7	49	4	2	53 ([1] - 21 osób, [2] - 42 osoby)	
2015	5	8	44	5	3	49[1]-16 osób [2]-33 osoby	
2016	6	12	103	33	26	136 ([1] - 20 osób, [2] - 44 osoby, [4] - 67 osób, [5] - 5 osób)	
Chromian(VI) nikielu(II)	2005	-	-	-	-	-	-
	2006	-	-	-	-	-	-
	2007	-	-	-	-	-	-
	2008	-	-	-	-	-	-
	2009	-	-	-	-	-	-
	2010	-	-	-	-	-	-
	2011	-	-	-	-	-	-
	2012	-	-	-	-	-	-
	2013	1	1	4	0	0	4
	2014	1	1	2	0	0	2
	2015	-	-	-	-	-	-
	2016	1	1	20	0	0	20
Arsenian(V) nikielu(II)	2005	-	-	-	-	-	-
	2006	-	-	-	-	-	-
	2007	-	-	-	-	-	-
	2008	-	-	-	-	-	-
	2009	-	-	-	-	-	-
	2010	-	-	-	-	-	-
	2011	-	-	-	-	-	-
	2012	-	-	-	-	-	-
	2013	-	-	-	-	-	-
	2014	1	1	1	0	0	1
	2015	-	-	-	-	-	-
	2016	-	-	-	-	-	-

cd. tab. 4 / Table 4 cont.

Nazwa związku	Rok	Liczba województw	Liczba zakładów	Liczba mężczyzn	Liczba kobiet razem	Liczba kobiet <45 r.ż.	Liczba osób razem
Pozycja obejmuje następujące związki: szary peryklaz kobaltu i niklu; C.I. Czerń pigmentowa 25; C.I. 77332 [1], ditlenek kobaltu i niklu [2], tlenek kobaltu i niklu [3]	2005	-	-	-	-	-	-
	2006	-	-	-	-	-	-
	2007	-	-	-	-	-	-
	2008	-	-	-	-	-	-
	2009	-	-	-	-	-	-
	2010	-	-	-	-	-	-
	2011	-	-	-	-	-	-
	2012	-	-	-	-	-	-
	2013	-	-	-	-	-	-
	2014	-	-	-	-	-	-
	2015	-	-	-	-	-	-
	2016	1	1	8	15	10	23 ([2])
Dichromian(VI) niklu(II)	2005	-	-	-	-	-	-
	2006	-	-	-	-	-	-
	2007	-	-	-	-	-	-
	2008	-	-	-	-	-	-
	2009	-	-	-	-	-	-
	2010	-	-	-	-	-	-
	2011	-	-	-	-	-	-
	2012	1	1	2	0	0	2
	2013	2	3	45	0	0	45
	2014	1	2	4	0	0	4
	2015	1	2	2	0	0	2
	2016	2	3	27	0	0	27
Selenian(IV) niklu(II)	2005	-	-	-	-	-	-
	2006	-	-	-	-	-	-
	2007	-	-	-	-	-	-
	2008	-	-	-	-	-	-
	2009	-	-	-	-	-	-
	2010	-	-	-	-	-	-
	2011	-	-	-	-	-	-
	2012	-	-	-	-	-	-
	2013	-	-	-	-	-	-
	2014	-	-	-	-	-	-
	2015	1	1	5	5	0	10
	2016	-	-	-	-	-	-
Sól ołowiu i niklu kwasu krzemowego	2005	-	-	-	-	-	-
	2006	-	-	-	-	-	-
	2007	-	-	-	-	-	-
	2008	-	-	-	-	-	-
	2009	-	-	-	-	-	-
	2010	-	-	-	-	-	-
	2011	-	-	-	-	-	-
	2012	-	-	-	-	-	-
	2013	1	1	7	0	0	7
	2014	-	-	-	-	-	-
	2015	-	-	-	-	-	-
	2016	1	1	1	4	2	5

cd. tab. 4 / Table 4 cont.

Nazwa związku	Rok	Liczba województw	Liczba zakładów	Liczba mężczyzn	Liczba kobiet razem	Liczba kobiet <45 r.ż.	Liczba osób razem
Pozycja obejmuje następujące związki: dichloran(V) niklu [1], dibromian(V) niklu [2], sól nikielowa(II) wodorosiarczanu etylu [3]	2005	-	-	-	-	-	-
	2006	-	-	-	-	-	-
	2007	-	-	-	-	-	-
	2008	-	-	-	-	-	-
	2009	-	-	-	-	-	-
	2010	-	-	-	-	-	-
	2011	-	-	-	-	-	-
	2012	-	-	-	-	-	-
	2013	1	1	10	0	0	10 ([1])
	2014	-	-	-	-	-	-
	2015	-	-	-	-	-	-
	2016	2	2	7	2	2	9 ([1])
Pozycja obejmuje 31 organicznych związków niklu: trifluoroocetan niklu(II) [1], propionian niklu(II) [2], bis(benzenosulfonian) niklu [3], wodorocytrynian niklu(II) [4], sól amonowo-nikielowa kwasu cytrynowego [5], sól nikielowa kwasu cytrynowego [6], bis(2-etyloheksanian) niklu [7], sól nikielowa kwasu 2-etyloheksanowego [8], sól nikielowa kwasu dimetyloheksanowego [9], izooktanian niklu(II) [10], izooktanian niklu [11], bis(izononianian) niklu [12], neononianian niklu(II) [13], izodekarianian niklu(II) [14], neodekarianian niklu(II) [15], sól nikielowa kwasu neodekarianowego [16], neoundekarianian niklu(II) [17], bis(D-glukonian-O1,O2)niklu [18], 3,5-bis(tert-butylo)-4-hydroksybenzoesan niklu (2:1) [19], palmitynian niklu(II) [20], (2-etyloheksanianio-O)-(izononianiano-O) nikiel [21], (izononianiano-O)(izooktarianiano-O)-nikiel [22], (izononianiano-O)(neodekarianiano-O)-nikiel [23], (2-etyloheksanianio-O)-(izodekarianiano-O) nikiel [24], (2-etyloheksanianio-O)-(neodekarianiano-O) nikiel [25], (izodekarianiano-O)(izooktarianiano-O)-nikiel [26], (izodekarianiano-O)(izononianiano-O)-nikiel [27], (isononianiano-O)(neodekarianiano-O)-nikiel [28], sole nikielowe kwasów tłuszczowych C6-19 o łańcuchach rozgałęzionych [29], sole nikielowe kwasów tłuszczowych o łańcuchach C8-18 i nienasyconych C18 [30], sól nikielowa(II) kwasu 2,7-naftalenodisulfonowego [31]	2005	-	-	-	-	-	-
	2006	-	-	-	-	-	-
	2007	-	-	-	-	-	-
	2008	-	-	-	-	-	-
	2009	-	-	-	-	-	-
	2010	-	-	-	-	-	-
	2011	-	-	-	-	-	-
	2012	-	-	-	-	-	-
	2013	-	-	-	-	-	-
	2014	1	1	13	3	3	16
	2015	-	-	-	-	-	-
	2016	2	5	3	31	24	34

cd. tab. 4 / Table 4 cont.

Nazwa związku	Rok	Liczba województw	Liczba zakładów	Liczba mężczyzn	Liczba kobiet razem	Liczba kobiet <45 r.ż.	Liczba osób razem
Pozycja obejmuje następujące związki: siarczan(IV) niklu(II) [1], tritlenek niklu i telluru [2], tetratlenek niklu i telluru [3], wodorotlenek, tlenek i fosforan molibdenu i niklu [4]	2005	-	-	-	-	-	-
	2006	-	-	-	-	-	-
	2007	-	-	-	-	-	-
	2008	-	-	-	-	-	-
	2009	-	-	-	-	-	-
	2010	-	-	-	-	-	-
	2011	-	-	-	-	-	-
	2012	1	2	12	0	0	12 ([1])
	2013	3	3	11	1	1	12 ([1])
	2014	3	3	6	5	4	11 ([1])
	2015	3	4	7	0	0	7 ([1])
2016	10	28	285	55	41	340 ([1])	
Pozycja obejmuje następujące łączone tlenki: tetratlenek diglinu i niklu [1], tritlenek niklu i tytanu [2], tlenek niklu i tytanu [3], heksatlenek niklu i diwanadu [4], oktatlenek kobaltu, dimolibdenu i niklu [5], tritlenek niklu i cyrkonu [6], tetratlenek molibdenu i niklu [7], tetratlenek niklu i wolframu [8], oliwin, zieleń niklowa [9], ditlenek litu i niklu [10], tlenek molibdenu i niklu [11]	2005	-	-	-	-	-	-
	2006	-	-	-	-	-	-
	2007	-	-	-	-	-	-
	2008	-	-	-	-	-	-
	2009	-	-	-	-	-	-
	2010	-	-	-	-	-	-
	2011	-	-	-	-	-	-
	2012	1	1	2	8	5	10 ([10])
	2013	2	2	16	10	5	26 ([2] - 16 osób, [10] - 10 osób)
	2014	1	1	1	5	4	6 ([10])
	2015	2	2	84	4	1	88 ([3])
2016	2	2	15	5	1	20 ([3] i [8] - 1 osoba, [2] - 19 osób)	

Objaśnienia:

bd. – brak danych.

r.ż. – rok życia.

Tabela 5. Liczba pracowników narażonych na nikiel w Polsce w latach 2016, 2017, 2019 i 2020 w stężeniach wyrażonych wartościami NDS, wg danych GIS
Table 5. Number of workers exposed to nickel in Poland in 2016, 2017, 2019, and 2020 in concentrations expressed in NDS values, according to GIS data

Rok	PKD	Liczba pracowników zatrudnionych w warunkach		
		>0,1 NDS ÷ 0,5 NDS	>0,5 NDS ÷ NDS	>NDS
2016	20, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 42, 46, 2612 Z	685 w tym: PKD 25 - 409	13	-
2017	20, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 42, 46, 2612 Z	1410 w tym: PKD 25 - 336, PKD 29 - 806	-	1
2019	01, 18, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 47, 74,	665 w tym: PKD 25 - 307, PKD 28 - 198	27	6
2020	18, 20, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 47, 74	374 w tym: PKD 25 - 168, PKD 28 - 67	11	6

Na podstawie danych Centralnego Rejestru Chorób Zawodowych Zakładu Epidemiologii Środowiskowej Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi z czerwca 2018 r. w Polsce odnotowano łącznie 49 przypadków chorób zawodowych u narażonych na nikiel i jego związki, w tym: 2 przypadki astmy oskrzelowej w zakładach pracy zaklasyfikowanych w dziale „Edukacja, Opieka zdrowotna i pomoc społeczna”, 2 przypadki alergicznego nieżyty nosa w dziale „Opieka zdrowotna i pomoc społeczna, Pozostała działalność usługowa”, 2 przypadki nowotworów płuca w dziale „Przetwórstwo przemysłowe”, 40 przypadków alergicznego kontaktowego zapalenia skóry w dziale „Handel hurtowy i detaliczny, Transport i gospodarka magazynowa, Przetwórstwo przemysłowe, Opieka zdrowotna i pomoc społeczna, Działalność związana z zakwaterowaniem i usługami, Działalność finansowa

i ubezpieczeniowa”, 2 przypadki kontaktowego zapalenia skóry z podrażnienia w dziale „Przetwórstwo przemysłowe, Opieka zdrowotna i pomoc społeczna”, 1 przypadek pokrzywki kontaktowej w dziale „Pozostała działalność usługowa”.

Szacuje się, że w warunkach narażenia środowiskowego dzienne dawki niklu przyjmowane przez osoby dorosłe mieszczą się w przedziale $0,1 \div 0,9$ mg (średnia dawka – 0,2 mg/dzień). Głównym źródłem niklu jest pożywienie ($150 \div 250$ μg /dzień), woda pitna (do 20 μg /dzień) oraz papierosy ($4 \div 8$ μg /20 papierosów). Ilość niklu pobierana w wyniku narażenia inhalacyjnego w środowisku komunalnym w miastach jest mała i wynosi ok. 0,04 μg .

Według EU RAR (2008a) przy narażeniu drogą dożołądkową wchłanianie niklu wynosi ok. 2%, a inhalacyjną 100%.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne

Skutki narażenia zawodowego ludzi na nikiel i jego związki opisane w piśmiennictwie dotyczą głównie działania na układ oddechowy oraz działania uczulającego i obejmują:

- podwyższone ryzyko wystąpienia nowotworów, w tym raka płuca, krtani, zatok nosowych, raka żołądka oraz mięsaków,
- działanie drażniące na górne drogi oddechowe (nieżyty nosa, zapalenie zatok nosowych),
- perforację przegrody nosowej,
- utratę węchu,
- zwłóknienia płuc,
- pylicę płuc,
- astmę oskrzelową,
- zwiększenie podatności na infekcje dróg oddechowych,
- zapalenie skóry,
- działanie uczulające.

Działanie ostre i przedłużone

Najbardziej toksycznym ze wszystkich związków niklu jest tetrakarbonylnikiel (nazwa zwyczajowa: tetrakarbonyłek niklu), o czym świadczą liczne zatrucia ludzi (Seilkop 1996). Oszacowane stężenie powodujące zgon u ludzi występowało

już przy narażeniu na 30 ppm (208 mg/m^3) przez 20 min (HSDB 2010).

Zatrucie inhalacyjne tetrakarbonylkiem niklu przebiega w 2 etapach – natychmiastowym i opóźnionym. Bezpośrednio po narażeniu występują trwające $4 \div 5$ h zaburzenia neurologiczne (ból i zawroty głowy, bezsensowność, rozdrażnienie), mdłości, wymioty oraz podrażnienie górnych dróg oddechowych. Po upływie okresu bezobjawowego ($12 \text{ h} \div 5$ dni) występują ścisające bóle w klatce piersiowej, suchy kaszel, duszności, sinienie, tachykardia, zaburzenia ze strony układu pokarmowego, osłabienie, nadmierne poty (Kurta i in. 1993; Sunderman 1970; Vuopala i in. 1970). Autopsja osób, które zmarły w wyniku zatrucia tetrakarbonylkiem niklu, wykazała krwotoki wewnętrzne, obrzęk oraz zapalenie płuc z towarzyszącym zwyrodnieniem komórek nabłonka pęcherzyków płucnych, komórek nabłonkowych oskrzeli oraz włóknikowym wysiękiem w świetle pęcherzyków płucnych. Stwierdzano także uszkodzenie wątroby, nerek, nadnerczy i śledziony (Sunderman 1970; Vuopala i in. 1970). Rekonwalescencja osób, które przeżyły zatrucie tetrakarbonylkiem niklu, była bardzo powolna i długotrwała (Shi 1994). Rok po ostrym zatruciu tetrakarbonylkiem niklu w badaniu radiologicznym nadal widoczne było zwłóknienie płuc. Testy czynnościowe płuc

przeprowadzone po 3 ÷ 5 latach wykazały u części pacjentów zaburzenia wartości spirometrycznych (FVC i FEV), (Shi 1994).

Rendall i in. (1994) opisali przypadek zgonu pacjenta 13. dnia po 90-minutowym narażeniu na wysokie stężenia respirabilnych pyłów metalicznego niklu. Oszacowane stężenie niklu w powietrzu wynosiło 382 mg/m³. Śmierć nastąpiła w wyniku zespołu zaburzeń oddechowych; w badaniu histologicznym stwierdzono uszkodzenie ścian pęcherzyków płucnych i obrzęk płuc, a także martwicę kanalików nerkowych. Zawartość niklu w moczu pacjenta w kilka dni po narażeniu wynosiła 700 µg/l w porównaniu z osobami nienarażonymi, u których stężenia te wynosiły 0,1 ÷ 13,3 µg/l (Sunderman 1993).

Hisatomi i in. (2006) opisali przypadki zapalenia płuc u 2 malarzy przemysłowych (mężczyźni) nakładających ciśnieniowo, w wysokiej temperaturze farby zawierające stopy niklu i chromu. U obu pacjentów wystąpiła hipoksemia, leukocytoza, podwyższony poziom cytokin w osoczu oraz obustronne zmiany w płucach w obrazie CT.

Sunderman i in. (1988) opisali przypadek omyłkowego wypicia wody zanieczyszczonej siarczanem i chlorkiem niklu (1,63 g Ni/l) przez 32 pracowników zakładu galwanizacji. Objawy zatrucia, w tym bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka, kaszel, zawroty głowy, uczucie zmęczenia i skrócenie oddechu, wystąpiły u 20 osób i trwały od kilku godzin do 2 dni. Dawkę pobraną przez pracowników oszacowano na poziomie 0,5 ÷ 2,5 g. Badania stężeń niklu w surowicy i moczu wykonano następnego dnia po zatruciu u 15 narażonych osób. Średnie stężenie niklu w surowicy wynosiło 286 µg/l (12,8 ÷ 1340 µg/l), natomiast w moczu 5,8 mg/l (0,23 ÷ 37,1 mg/l). Odpowiednie wartości stężeń w grupie kontrolnej pozostałych pracowników zakładu wynosiły 4,0 µg Ni/l (2,0 ÷ 6,5 µg/l) w surowicy i 50 µg Ni/l (22 ÷ 70 µg/l) w moczu. U 7 spośród narażonych osób stwierdzono podwyższony poziom retikuloцитów we krwi, u 3 podwyższony poziom albumin w moczu, a u 2 bilirubiny w surowicy.

Thtarskaya (1965) opisała śmiertelny przypadek zatrucia 2,5-letniej dziewczynki po połknięciu 10 ÷ 15 g krystalicznego siarczanu niklu. Jako przyczynę śmierci podano zatrzymanie akcji serca. Bezpośrednio po spożyciu dziecko straciło przytomność, wystąpiły sztywność karku, rozszerzenie źrenic i brak reakcji na światło, rumień,

tachykardia i rzęzenie w płucach. Badanie sekcyjne wykazało ostry, krwotoczny nieżyt żołądka oraz podniesiony poziom niklu we krwi, moczu i w wątrobie (Daldrup i in. 1983).

Sunderman i in. (1989) opisali przypadek przejściowego niedowidzenia połowicznego jednostronnego, które wystąpiło u ochotnika po spożyciu pojedynczej dawki siarczanu niklu w wodzie do picia (0,05 mg Ni/kg mc.), biorącego udział w badaniu toksykokinetyki niklu u ludzi. Objawy utrzymywały się przez 2 h i nie wystąpiły u pozostałych ochotników, którzy otrzymali mniejszą dawkę siarczanu niklu.

Webster i in. (1980) opisali przypadkowe zatrucie 23 dializowanych pacjentów w wyniku zanieczyszczenia dializatu niklem pochodzącym z niklowanego zbiornika. U pacjentów wystąpiły nudności, wymioty, osłabienie, bóle głowy i palpacje. Objawy ustąpiły po przerwaniu dializy (Webster i in. 1980).

Z dostępnych danych wynika, że siarczan niklu o stężeniu powyżej 20% może powodować podrażnienie skóry (EU RAR 2008a; 2008c; 2008d).

Działanie podprzewlekłe i przewlekłe

Skutki zdrowotne o charakterze nienowotworowym związane z narażeniem powtarzanym na nikiel i jego związki obejmują głównie działanie na układ oddechowy oraz dermatozy kontaktowe. W wyniku wieloletniego narażenia na pył niklowy u pracowników obserwowano zmniejszenie pojemności zalegającej płuc i podwyższoną częstość oddechu, a także przypadki rozlanego zwłóknienia w obrębie płuc (Zislin i in. 1969; Zober 1981a; 1981b). U spawaczy narażonych na stężenia niklu <0,5 mg/m³ stwierdzano zapalenie oskrzeli i rzęzenie w płucach (Zober 1982).

Skutki zdrowotne przewlekłego narażenia na rozpuszczalne sole niklu (głównie siarczan niklu) u pracowników rafinerii niklu i galwanizerni obejmowały: nieżyt nosa, zapalenie zatok, nadżerki, perforacje przegrody nosowej, astmę i dermatozy kontaktowe. Spośród 486 pracowników rafinerii niklu u 10 ÷ 16% wystąpiło zapalenie śluzówki nosa, u 5,3% zapalenie przewlekłe zatok, u 13% wystąpiły nadżerki, u 6,1% perforacje, a u 1,4% owrzodzenia przegrody nosowej. Próg czucia zapachu obniżył się u 30,6%, a 32,9% badanych straciło węch (Thtarskaya 1965).

Skutki przedłużonego narażenia na nikiel w warunkach narażenia zawodowego opisał *Kucharin* (1970). Spośród 302 osób narażonych przez co najmniej 10 lat na siarczan niklu o stężeniach $0,02 \div 4,5 \text{ mg/m}^3$ oraz kwas siarkowy u 83% stwierdzono przypadki zapalenia zatok, z czego u 46% wystąpiło obniżenie progu czucia zapachu lub utrata węchu; nadżerki przegrody nosowej wystąpiły u 41,4%, a perforacje przegrody nosowej u 5,6% badanych (*Kucharin* 1970). W innym badaniu spośród 151 pracowników rafinerii narażonych na rozpuszczalne sole niklu u 24% stwierdzono zmiany w obrębie nosogardła, w tym nadżerki przegrody u 9,3% badanych. Wielkość narażenia na rozpuszczalne sole niklu pozostawała na poziomie $0,035 \div 1,65 \text{ mg/m}^3$ (*Sushenko, Rafikova* 1972).

Wyniki badań opublikowanych przez *Vyskocila* i in. (1994) wskazywały na umiarkowane działanie nefrotoksyczne siarczanu i chlorku niklu przy narażeniu przewlekłym ($15 \div 25$ lat).

Działanie uczulające

Układ oddechowy

Nikiel może wywoływać reakcję alergiczną (IgE zależną) w warunkach narażenia inhalacyjnego (*Dolovich* i in. 1984; *Estlander* i in. 1993; *Fernández-Nieto* i in. 2006; *Kusaka* i in. 1991; *Nieboer* i in. 1984). Istnieją opisy przypadków zaburzeń astmatycznych o podłożu alergicznym występujących u osób zawodowo narażonych inhalacyjnie na siarczan niklu (*Bright* i in. 1997; *Cirla* i in. 1982; *Malo* i in. 1982). Astmę udokumentowano u pracowników wykonujących prace związane z niklowaniem oraz spawaniem stali nierdzewnej (ATSDR 1988). *Nicklin* i *Nielsen* (1994) skategoryzowali te odpowiedzi jako: 1) szybką odpowiedź (nadwrażliwość typu I) związaną z ostrym skurczem oskrzeli, 2) reakcję późną – odpowiedź w okresie $6 \div 12$ h po narażeniu (kompleks immunologiczny antygen–przeciwciało – pośrednia reakcja zapalna) i 3) reakcję mieszaną lub łączoną. Częstość występowania astmy zawodowej wśród spawaczy stali nierdzewnej w Finlandii wynosiła $0,9 \div 2$ na 1000 pracowników (*Hannu* i in. 2007). Siarczan niklu zakwalifikowano jako związek powodujący astmę zawodową (*Baur, Bakehe* 2014). Jednak występowanie astmy wywołanej nikiem jest wśród narażonych pracowników stosunkowo rzadkie w porównaniu z występowaniem kontaktowego zapalenia skóry (*Fernández-Nieto* i in. 2006). Opisano tylko

kilka przypadków astmy związanej z narażeniem na siarczan niklu, w tym niektóre przypadki udało się potwierdzić testem prowokacji inhalacyjnej. W literaturze można znaleźć informacje o specyficznych przeciwciałach IgE przeciwko koniugatowi niklowo-albuminowemu w ludzkiej surowicy (*Block, Yeung* 1982; *Dolovich* i in. 1984; *Estlander* i in. 1993; *Fernández-Nieto* i in. 2006; *Malo* i in. 1982; *Nieboer* i in. 1984; *Novey* i in. 1983). Jednak tylko nieliczne badania można uznać za wiarygodne, ponieważ zamieszczono dowody na korelację swoistego IgE z dodatnimi testami skórnymi i pozytywnymi testami prowokacyjnymi z użyciem siarczanu niklu u osób narażonych – wskazują one na związek choroby astmatycznej z miejscem pracy (*Bright* i in. 1997; *Cirla* i in. 1982). Astma zawodowa może być również spowodowana przez pary spawalnicze ze stali nierdzewnej, które zawierają związki chromu i niklu. *Hannu* i in. (2007) opisali 34 przypadki astmy w latach 1993-2004 z diagnozą potwierdzoną testem prowokacji inhalacyjnej z wykorzystaniem spawów ze stali nierdzewnej w specjalnej komorze zgrzewalniczej. Testy skórne przeprowadzone z użyciem niklu, chromu i soli kobaltu w 70% nie wykazały pozytywnych reakcji alergicznych. Nie przeprowadzono pomiarów stężenia swoistych przeciwciał IgE w surowicy dla soli niklu, chromu lub kobaltu. Podstawowy mechanizm astmy zawodowej wywołanej przez stal nierdzewną pozostał nierozstrzygnięty, ale na podstawie wyników badań *Hannu* i in. (2007) oszacowano częstość występowania astmy zawodowej w Finlandii na poziomie $0,9 \div 2,0$ na 1000 osób rocznie.

U pacjentów z astmą wywołaną przez nikiel wykazano transformację limfocytów, co sugeruje, że nadwrażliwość komórkowa może odgrywać istotną rolę w astmie wywołanej przez ten metal (*Cruz* i in. 2006). Jednak w większości przypadków pracownicy narażeni byli nie tylko na nikiel, ale również na inne związki zawierające metale (*Fernández-Nieto* i in. 2006).

Według wielu ekspertów (SCOEL (2011)) to wyłącznie jon Ni^{2+} jest odpowiedzialny za immunologiczne działanie związków niklu. Uważa się, że reakcja alergiczna wywołana przez siarczan niklu może powstać również w wyniku narażenia na chlorek niklu, diwodorooctan niklu, węglan niklu i wodorotlenek niklu, dlatego wszystkie związki niklu należy traktować jako działające uczulająco na drogi oddechowe.

Skóra

Nikiel jest najczęściej diagnozowaną przyczyną alergicznego kontaktowego zapalenia skóry na świecie (Hostynek 2006). Znacząca większość przypadków jest skutkiem narażenia pozazawodowego związanego z kontaktem z przedmiotami codziennego użytku zawierającymi nikiel (m.in.: biżuteria, guziki, zegarki, zamki błyskawiczne). Oszacowano, że około 10 ÷ 15% populacji kobiet i 1 ÷ 2% mężczyzn jest uczulonych na nikiel (Brandrup, Larsen 1979; Bruynzeel i in. 2005; Dotterud, Falk 1994; Goon, Goh 2005; Menné i in. 1982; Peltonen 1979; Uter i in. 2005). Dane epidemiologiczne w USA wskazują, że alergiczne kontaktowe zapalenie skóry spowodowane przez nikiel występuje u 14,3% populacji generalnej, a w ostatnich 10 latach stwierdzono tendencję wzrostową (wzrost o 4%), (EFSA 2015). Podobne dane zostały przedstawione przez Schmucha i in. (2002), którzy zebrali dane z UE, Azji i USA. Z kolei Mortz i in. (2013) przedstawili wyniki badania kohortowego dzieci w wieku szkolnym, na podstawie którego uczulenie na nikiel stwierdzono u 11,8% osób z grupy badanej.

Narażenie na nikiel w warunkach zawodowych może również wywoływać alergię kontaktową objawiającą się występowaniem tzw. świądu niklowego, głównie na rękach i przedramionach. W przypadku nieprzerwanego narażenia egzema przechodzi w stadium chroniczne z hiperkeratozą i wypryskiem modzelowatym i rozprzestrzenia się na sąsiednie powierzchnie skóry (Kanerva i in. 1997; 1998; Lidén 1994; Lidén i in. 1998; Meding i in. 1994; Uter i in. 2003). W 2004 r. w ramach Europejskiego Systemu Nadzoru nad Alergiami Kontaktowymi (European Surveillance System of Contact Allergies, ESSCA) testy skórne z zastosowaniem siarczanu niklu wykonano 11 643 pacjentom w 11 krajach UE. Reakcja pozytywna wystąpiła u 20% wszystkich badanych i 27% osób z grupy cierpiącej na zawodowe zapalenie skóry (ESSCA Writing Group 2008). Przyczyną nadwrażliwości kontaktowej mogą być zarówno związki niklu, jak i nikiel metaliczny oraz jego stopy (Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe... 2008).

Działanie uczulające na skórę występuje więc dla większości związków niklu od rozpuszczalnych soli niklu po nierozpuszczalne tlenki, które także uważa się za spełniające kryteria klasyfikacji jako czynniki uczulające skórę.

Systemowy zespół alergii na nikiel

Podczas gdy alergia kontaktowa jest najczęstszym objawem klinicznym opisywanym u osób uczulonych na ten pierwiastek, to w przypadku narażenia na nikiel drogą pokarmową (np. nikiel w żywności i/lub wodzie) można wykazać dodatkowe występowanie nietypowych objawów ogólnoustrojowych. Opisano bóle żołądkowo-jelitowe (np. ból brzucha, biegunka i/lub zaparcie, nudności i/lub wymioty), nietypowe objawy ze strony układu nerwowego: bóle głowy, przewlekłe zmęczenie oraz przewlekłe objawy dermatologiczne (np. pokrzywka – obrzęk naczyńioruchowy), które nazywane są układowym zespołem alergii na nikiel (SNAS – *Systemic Nickel Allergy Syndrome*). O ile związek między kontaktem z nikiem a ostrym kontaktowym zapaleniem skóry (ACD) jest niekwestionowany i szeroko potwierdzony w literaturze, to sytuacja jest inna w przypadku SNAS. Aktualny stan wiedzy o SNAS i jego związku z narażeniem na nikiel nie pozwala na wyciągnięcie ostatecznych wniosków i potrzebne są dalsze, bardziej zaawansowane badania (EFSA 2015).

Podsumowanie badań dotyczących działania uczulającego niklu u ludzi przedstawiono w tabeli 6.

Badania epidemiologiczne

Opublikowane wyniki badań epidemiologicznych na wielokrotnie ocenianych kohortach pracowników rafinerii, kopalni oraz zakładów przeróbki niklu dotyczą wpływu narażenia na związki niklu na ryzyko zachorowalności na nowotwory (głównie układu oddechowego), co zostało opisane w rozdziale dotyczącym rakotwórczości niklu i jego związków.

Tabela 6. Podsumowanie badań dotyczących działania uczulającego niklu u ludzi

Table 6. Summary of studies on nickel sensitization in humans

Typ badania	Badana substancja	Informacje o badaniu	Obserwacje	Piśmiennictwo
Badania kohortowe	nikiel metal	kohorta uczniów 8 klasy (Dania) 15 lat obserwacji $n = 442$ (test płatkowy) 11; 33; 66 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ płatki usuwane po 48 h odczyt w dniu 3/4	częstość występowania alergii na nikiel wyniosła 11,8% (znaczenie kliniczne 80,8%) wskaźnik zapadalności na 15 lat wyniósł 6,7% atopowe zapalenie skóry u dzieci związane z alergią na nikiel u kobiet w wieku dorosłym tylko przebiecie uszu przed wprowadzeniem regulacji niklowej wiązało się z alergią na nikiel	<i>Mortz</i> i in. 2013
Badania kohortowe	nikiel metal	nastolatkiem (Polska) $n = 528$ 5% siarczanu niklu w wazelinie odczyty po 2 i 4 dniach po aplikacji	dodatni wynik testu płatkowego (12,3% kobiet, 1,4% mężczyzn) zawartość niklu: 10% badanych kolczyków; 11,4% zapięć; 56,2% sprzączek	<i>Kręciszi</i> i in. 2012a
Badania kohortowe	nikiel (związki niesprecyzowane)	$n = 21$ (różne zawody) 0,05 ÷ 45 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$; 48 h	poziomy niklu na palcach u kasjerów, sprzedawców i pracowników biurowych były $\geq 0,035 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ pojedyncza aplikacja 5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ powodowała po 2 dniach zapalenie skóry u 6/21 uczulonych na nikiel	<i>Gawkrodder</i> i in. 2012
Badania kohortowe	nikiel (związki niesprecyzowane)	dorośli (Kopenhaga, Dania), (18 ÷ 69 lat) $n = 3203$ odczyt po 2 dniach	kontaktowe uczulenie na co najmniej 1 alergen, ale nie nikiel i tiomersal, było znacząco powiązane z atopowym zapaleniem skóry (iloraz szans, OR=2,53; 1,59–4,04) subanaliza kobiet bez przebitych uszu, pozytywne powiązanie również dla uczulenia na nikiel	<i>Thyssen</i> i in. 2012
Badania kohortowe	nikiel (związki niesprecyzowane)	pacjenci (Włochy) $n = 12\ 492$ ($n = 4334$; 34,7% z dodatnim wynikiem testu płatkowego) siarczan niklu 5% w wazelinie 48 h, odczyt 24 h po usunięciu płatka	uczulenie na nikiel znacząco większe u kobiet OR=6,1 (5,2–7,1); oraz u osób ze współuczuleniem na kobalt, chrom lub oba metale, ponadto wzrost u pracowników mających kontakt z metalami oraz osób sprzątających	<i>Rui</i> i in. 2012b
Badania kohortowe	nikiel (związki niesprecyzowane)	pacjenci z podejrzeniem alergicznego zapalenia skóry (Włochy) $n = 19\ 088$ (67,2% kobiet, 32,8% mężczyzn) 5% siarczanu niklu w wazelinie płatki usuwane po 48 h, odczyt w 3. dniu	częstość występowania uczulenia na nikiel zmniejszała się znacząco u kobiet ≤ 26 r.ż. z 38,3% (1996-1998) do 29% (2008-2010), podczas gdy zaobserwowano wzrost w grupach wiekowych 36 ÷ 45 oraz 46 ÷ 58 r.ż. badanie pokazało obniżenie trendu uczulenia na nikiel tylko wśród młodszych kobiet	<i>Rui</i> i in. 2012a
Badania kohortowe	nikiel (związki niesprecyzowane)	$n = 529$ w 12 fabrykach (Chiny) 0,2 mg/cm ² w teście płatkowym	u pracowników z zawodowym kontaktowym zapaleniem skóry siarczan niklu był najczęstszą przyczyną reakcji alergicznej częstość występowania w ciągu 1 roku dla pracowników przemysłu odzieżowego: 10,8% dla pracowników i 3,2% dla kierowników	<i>Chen</i> i in. 2017
Praca przeglądowa i opis przypadku	nikiel	$n = 3$	kontaktowe zapalenie skóry powstałe poprzez narażenie zawodowe (asystent w chemicznym laboratorium, stewardessa lub kasjer) ogólnie środki zapobiegawcze zmniejszyły skutek	<i>Tanko</i> i in. 2008
Badania kohortowe	nikiel (związki niesprecyzowane)	dorośli pacjenci (Litwa) $n = 297$ stężenie 5% badanie po 3, 4 i 7 dniach	30,6% przypadków alergii na nikiel 16,4% wzrostu występowania uczuleń w latach 2006-2008 i 30,6% wzrostu w latach 2014-2015 ($p < 0,0001$)	<i>Linauskienė</i> i in. 2017

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyčność ostra i przedłużona

Wartości LD₅₀ i LC₅₀ dla wybranych związków niklu przedstawiono w tabeli 7. Związki niklu wykazują zróżnicowaną toksyczność ostrą w zależności od rozpuszczalności i drogi podania.

Toksyčność ostra niklu metalicznego jest uzależniona od drogi podania. Dawka tolerowana przez psa podana dożołądkowo wynosi ok. 3 g/kg mc. (Sunderman 1992). Natomiast wartości LD₅₀ przy podaniu dożylnym, podskórnym lub dotchawicznym były znacznie niższe. Nikiel metaliczny wpływał toksycznie na system odpornościowy zwierząt. Podanie domięśniowe szczurom 20 mg pyłu metalicznego niklu wywołało długotrwałe zmniejszenie aktywności komórek NK (*natural*

killer cells) we krwi o 50 ÷ 60% w stosunku do grupy kontrolnej w okresie 8 ÷ 18 tyg. od narażenia (Judde i in. 1987).

Tlenek niklu wykazuje niską toksyczność ostrą bez względu na drogę podania. Po dotchawicznym podaniu szczurom tlenku niklu w dawkach 3 ÷ 300 mg/kg mc. nie obserwowano w płucach skutków niepożądanych, w tym zmian makro- lub mikroskopowych (Benson i in. 1986; Toya i in. 1997; Wehner i in. 1975).

Disiarczek trinitru u myszy BALB/c 3 dni po podaniu dotchawicznym (12 mg/mysz) spowodował krwotoki płucne. U szczurów podany drogą dotchawiczą w dawkach: 3,2; 32 lub 320 mg/kg mc. wywołał zmiany w obrębie płuc objawiające się wieloogniskowym zapaleniem pęcherzyków

Tabela 7. Toksyčność ostra wybranych związków niklu u zwierząt doświadczalnych

Table 7. Acute toxicity of selected nickel compounds in laboratory animals

Nazwa substancji	Gatunek zwierząt (droga podania)	Wartość LD ₅₀ /LC ₅₀	Piśmiennictwo
Nikiel (metal)	szczur (pokarmowa) szczur (dootrzewnowa) pies (dożylna) pies (pokarmowa)	LD ₅₀ > 4 g/kg mc. LD ₅₀ 0,25 g/kg mc. LDL ₀ 0,01 ÷ 0,02 g/kg mc. d. tolerowana 1 ÷ 3 g/kg mc.	<i>Mastromatteo</i> 1986 RTECS 2018 <i>Sunderman</i> 1992
Tlenek niklu(II)	mysz (podskórna) szczur (pokarmowa)	LD ₅₀ 0,05 g/kg mc. LD ₅₀ > 0,005 g/kg mc.	RTECS 2018 <i>Mastromatteo</i> 1986
Tlenek niklu(III)	mysz (podskórna)	LD ₅₀ 0,05 g/kg mc.	RTECS 2018
Tlenek niklu(IV)	szczur (pokarmowa)	LD ₅₀ 0,2 g/kg mc.	<i>Mastromatteo</i> 1986
Węglan niklu(II)	szczur (pokarmowa)	LD ₅₀ 1 g/kg mc.	<i>Mastromatteo</i> 1986
Disiarczek trinitru	szczur (pokarmowa) mysz (dotchawicza)	LD ₅₀ 5 g/kg mc. LD ₅₀ 0,004 g/kg mc.	<i>Mastromatteo</i> 1986 RTECS 2018
Wodorotlenek niklu(II)	szczur (pokarmowa) szczur (inhalacyjna) szczur (skóra)	LD ₅₀ 1,6 g/kg mc. LC ₅₀ 1,2 g/m ³ /4 h LD ₅₀ > 2 g/kg mc.	<i>Mastromatteo</i> 1986 RTECS 2018
Siarczan(VI) niklu(II)	szczur (dootrzewnowa) szczur (dootrzewnowa) szczur (pokarmowa) mysz (dootrzewnowa)	LD ₅₀ 0,034 g/kg mc. LD ₅₀ 0,5 g/kg mc. LD ₅₀ 0,3 g/kg mc. LD ₅₀ 0,02 g/kg mc.	RTECS 2018 <i>Mastromatteo</i> 1986 RTECS 2018
Dichlorek niklu	szczur (dożołądkowa) szczur (dootrzewnowa) szczur (dożylna) mysz (dożołądkowa) mysz (dootrzewnowa) mysz (dożylna) królik (domięśniowa)	LD ₅₀ 0,1 g/kg mc. LD ₅₀ 0,7 g/kg mc. LD ₅₀ 0,01 g/kg mc. LD ₅₀ 0,068 g/kg mc. LD ₅₀ 0,048 g/kg mc. LD ₅₀ 0,369 g/kg mc. LD ₅₀ 0,01 g/kg mc. LD ₅₀ 0,02 g/kg mc. LD ₅₀ 0,027 g/kg mc.	RTECS 2018
Octan niklu(II)	szczur (dożołądkowa) szczur (dootrzewnowa) mysz (dożołądkowa) mysz (dootrzewnowa)	LD ₅₀ 0,35 g/kg mc. LD ₅₀ 0,023 g/kg mc. LD ₅₀ 0,41 g/kg mc. LD ₅₀ 0,032 g/kg mc.	RTECS 2018

płucnych z przerostem komórek pęcherzykowych typu II po 7 dniach od narażenia (Benson i in. 1986; Finch i in. 1987).

W badaniu przeprowadzonym przez Mastromatteo (1986), w którym szczurom Fischer 344 podawano dotchawczo siarczan niklu, zanotowano zmiany aktywności enzymów w popłuczykach płuc przy jednoczesnym stanie zapalnym pęcherzyków płucnych. Podobne skutki uzyskał w swoich badaniach Benson i in. (1986). Podanie siarczanu niklu drogą pokarmową wywoływało u zwierząt laboratoryjnych ostre podrażnienie przewodu pokarmowego (Mastromatteo 1986). Dawka letalna podawana szczurom dożołądkowo spowodowała obniżenie temperatury ciała, nadmierne ślinienie i drgawki, a w badaniu histopatologicznym obserwowano zmiany zwyrodnieniowe wątroby i nerek (Kosova 1979).

Podanie dootrzewnowe myszom i szczurom chlorku niklu w dawce 250 $\mu\text{mol/kg}$ mc. spowodowało gwałtowną hipotermię (zmniejszenie temperatury ciała o $3,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$). Największe obniżenie temperatury obserwowano 1,5 h od podania; po 4 tygodniach temperatura ciała wróciła do normy. Zdaniem autorów badania nikiel bezpośrednio działał na autonomiczny mechanizm termoregulacji (Watanabe i in. 1990). Pojedyncze podanie dootrzewnowe chlorku niklu wywołało u szczurów aminoacydurię i białkomocz, co było spowodowane morfologicznymi zmianami w kłębuszkach nerkowych (Gitlitz i in. 1975; Sunderman, Horak 1982). U szczurów, które padły w wyniku dożołądkowego podania wysokiej dawki chlorku niklu, obserwowano wrzodziejące zapalenie żołądka i jelit (Wnuk i in. 2000).

Wyniki badań toksyczności ostrej i przedłużonej przedstawiono także w tabelach 18a, 18b i 18c.

Działanie drażniące

Nikiel metaliczny nie wykazywał działania drażniącego na oczy i skórę zwierząt doświadczalnych. Siarczan niklu nie wywoływał podrażnienia skóry u królików. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących działania drażniącego węglanu i chlorku niklu (EU RAR 2008a; 2008c; 2008d).

Działanie uczulające na skórę

W piśmiennictwie dostępne są ograniczone dane dotyczące wywołania reakcji uczuleniowej na nikiel.

Uczulenie na nikiel zostało wywołane u kawii domowych (świnek morskich) po nanoszeniu na skórę lub śródskórnym wstrzyknięciu siarczanu niklu (Nielsen i in. 1992; Rohold i in. 1991; Turk, Parker 1977; Wahlberg 1976; Zissu i in. 1987). Reakcja alergiczna była również obserwowana u myszy (Siller, Seymour 1994). W badaniach z użyciem chlorku niklu obserwowano jedynie bardzo słabe działanie uczulające (Goodwin i in. 1981; Hicks i in. 1979).

W teście lokalnych węzłów limfatycznych (LLNA) nie wykazano dodatkowej odpowiedzi na siarczan niklu, nawet przy różnych nośnikach i schematach narażenia (Ikarashi i in. 1992; Kimber i in. 1990; Ryan i in. 2002). Jedynie w przypadku chlorku niklu udało się wywołać niewielką odpowiedź (Basketter i in. 1994). Ostatecznie nikiel został uznany za „fałszywie ujemny” w teście LLNA oraz w innych testach na zwierzętach przeznaczonych do pomiaru potencjału uczuleniowego skóry (Kimber i in. 2011). Badania działania uczulającego wykonane współcześnie podsumowano w tabeli 8.

Brak jest dostępnych danych dotyczących działania uczulającego na drogi oddechowe u zwierząt doświadczalnych.

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

W przypadku długotrwałego narażenia zwierząt doświadczalnych na nikiel i jego związki, pomijając zmiany o charakterze nowotworowym, narządem krytycznym był układ oddechowy. Skutki przewlekłego narażenia obserwowano zarówno w płucach, jak i w jamie nosowej. U szczurów i myszy narażanych inhalacyjnie obserwowano przewlekłe zmiany o charakterze zapalnym w płucach oraz zanik nabłonka węchowego. Zmianom histopatologicznym w płucach towarzyszyły zmiany parametrów biochemicznych (podwyższone poziomy enzymów w popłuczykach płuc), (Haber i in. 2000). Długotrwałe narażenie na nikiel i jego związki powodowało u badanych zwierząt także działanie na układ odpornościowy oraz skutki nefro- i hepatotoksyczne. Wyniki badań toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej przedstawiono szczegółowo w rozdziale dotyczącym zależności skutku toksycznego od wielkości narażenia w tabelach 15a, 15b, 15c.

W badaniu prowadzonym przez NTP (NTP 1996c) szczury samce i samice narażano na sześciowodny siarczan niklu w postaci aerozolu,

Tabela 8. Podsumowanie badań dotyczących uczulającego na skórę działania niklu i jego związków na zwierzęta doświadczalne
Table 8. Summary of studies on skin sensitisation effects of nickel and its compounds on laboratory animals

Metoda	Gatunek zwierząt	Substancja badana	Dawkowanie	Wynik	Piśmiennictwo
Narażenie dermalne	samice myszy C57BL/6, C3H/HeN, C3H/HeJ	NiCl ₂ (10%)	około 100 mg/ucho w celu uczulenia, po 3 tyg. 2 dawki wywołujące z przerwą 24 h, uśmiercanie 2 dni po podaniu 1. dawki	uwrażliwione myszy wykazywały większy stopień obrzęku w porównaniu do nieuwrażliwionych i nienarażonych myszy, ponadto znaczące zwiększenie liczby limfocytów CD4+ i CD8+	Vennegaard i in. 2014
Podanie śródskórne	samice myszy C57BL/6	chlorek niklu(II) lub (III) dla uczulenia	uczulenie: 10 mM Ni poprzez wstrzyknięcie śródskórne (A), aplikacja naskórna (B), aplikacja miejscowa <i>topical</i> (C), dożołądkowo (D), dawka wywołująca po 10 dniach od uczulenia: wstrzyknięcie do ucha (A), aplikacja naskórna (B), śródskórna (C,D) odczyt 2 dni po dawce wywołującej	narażenie na Ni zakwalifikowane jako drażniące, bez odpowiedzi alergicznej: brak znaczących różnic w reakcjach skórnych u uwrażliwionych i nieuwrażliwionych myszy	Johansen i in. 2010
Testy dla miejscowych skutków po implantacji ISO 10993-6:1994 oraz OECD 406	kawie domowe	Ni (metal), implant (test płatkowy dla uczulenia z 5-procentowym siarczanem niklu w wazelinie)	implanty w mięśniach (9 miesięcy)	grupy wykazywały uczulenie w teście płatkowym (alergiczne kontaktowe zapalenie skóry) oraz zwiększenie liczby eozynofili we krwi obwodowej	Kręcisz i in. 2012b
OECD 404 i 406, toksyczność dermalna (A), test <i>delayed contact sensitization</i>	króliki, kawie domowe	żużel stalowniczy z pieca łukowego	żużel zawierający 44,2 mg/kg Ni, 0,5 g żużlu zmieszanego z 0,25 ml wody destylowanej (A) aplikowanego przez 4 h, obserwacja do 7 dni, (B) 3 dawki uczulające (0,5 g żużlu) przez 2 h/tydz. w przeciągu 3 tygodni i jedna dawka wywołująca (0,5 g) 14 dni po ostatnim uczuleniu	brak toksyczności lub uczulenia	Suh i in. 2014

o stężeniach: 0; 0,12; 0,25 lub 0,5 mg/m³ (0; 0,027; 0,056 i 0,11 mg Ni/m³) przez 2 lata, 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu. Autopsja zwierząt wykazała nienowotworowe zmiany zapalne w płucach u samców i samic przy narażeniu na stężenia powyżej 0,056 mg Ni/m³. W 7. miesiącu narażenia u wszystkich samców i 5 samic narażonych na 0,056 mg Ni/m³ obserwowano rozrost populacji makrofagów pęcherzykowych (*alveolar macrophage hyperplasia*). Skutek ten nie wystąpił u zwierząt narażonych na najniższe stężenie niklu. W 15. miesiącu narażenia poziom makrofagów pęcherzykowych u zwierząt narażonych na 0,056 mg Ni/m³ obniżył się do poziomu porównywalnego z grupą kontrolną. Stężenie 0,027 mg Ni/m³ przyjęto za wartość

NOAEL dla zmian w płucach zwierząt narażonych przewlekłe.

W dwóch innych badaniach prowadzonych przez NTP szczury narażano na disiarczek trinitliku i tlenek niklu. W pierwszym badaniu szczury narażano inhalacyjnie na disiarczek trinitliku o stężeniach: 0; 0,15 lub 1 mg/m³ (0; 0,11 lub 0,73 mg Ni/m³) przez 2 lata, 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu. U wszystkich zwierząt narażonych na disiarczek trinitliku obserwowano zwłóknienie i stany zapalne w płucach oraz rozrost pęcherzyków i oskrzelików płucnych. W kolejnym badaniu NTP narażano szczury na tlenek niklu o stężeniach: 0; 0,62; 1,25 lub 2,5 mg/m³ (0; 0,5; 1,0 lub 2 mg Ni/m³) przez 2 lata, 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu.

We wszystkich grupach badanych wystąpiły przewlekłe stany zapalne płuc i pigmentacja pęcherzyków (NTP 1996a; 1996b). Zmiany nienowotworowe w układzie oddechowym opisane w badaniach NTP przedstawiono w tabeli 9.

W badaniach na myszach (Haber i in. 2000; NTP 1996a), (tab. 10) zwierzęta narażano na siarczan nikielu o stężeniach: 0; 0,25; 0,5 lub 1 mg/m³ (tj. 0; 0,056; 0,11 i 0,22 mg Ni/m³), 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu przez 2 lata. Podobnie jak w przypadku szczurów, obserwowane zmiany ograniczały się do układu oddechowego. Przewlekłe stany zapalne i kumulacja makrofagów w pęcherzykach płucnych występowały u samic już przy narażeniu na najniższe stężenia Ni, natomiast u samców przy stężeniu ≥0,11 mg Ni/m³. Proteinoza w obrębie pęcherzyków płucnych i infiltracja śródmiąższowa występowały u samic narażanych na stężenia ≥0,11 mg Ni/m³ oraz u samców przy stężeniu 0,22 mg Ni/m³. Kumulacja makrofagów w oskrzelowych węzłach chłonnych wystąpiła u obu płci po narażeniu na 0,11 mg Ni/m³, natomiast rozrost tkanki limfatycznej po narażeniu na 0,22 mg Ni/m³. Zanik nabłonka węchowego u samców stwierdzono przy stężeniu 0,11 mg Ni/m³, a u samic przy stężeniu najwyższym. W badaniu nie wyznaczono wartości NOAEL.

W badaniach, których wyniki opublikowano w 2008 r., prowadzonych przez Oller i in., szczury Wistar narażano inhalacyjnie na pyły nikielu metalicznego o stężeniach: 0; 0,1; 0,4 lub 1,0 mg Ni/m³ przez 24 miesiące, 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu. Największą liczbę padnięć zwierząt stwierdzono w grupie narażanej na najwyższe stężenie, przy czym w grupie narażonej na 0,4 mg Ni/m³ liczba padnięć była również podwyższona, szczególnie wśród samic. Średnia masa ciała w grupie zwierząt narażanych na 0,4 mg Ni/m³ była niższa o 27% u samców i o 18% u samic niż w kontroli. W grupie narażanej na 0,1 mg Ni/m³ znacząco mniejszą masę ciała (11%) w stosunku do kontroli stwierdzono tylko u samców. Zmiany w układzie oddechowym (proteinoza, histiocytoza w obrębie pęcherzyków, przewlekłe stany zapalne, rozrost pęcherzyków i oskrzelików) oraz infiltracja histiocytozy do węzłów chłonnych oskrzelowych wystąpiły w grupie zwierząt narażanych na 0,1 mg Ni/m³. Autorzy badania nie określili wartości NOAEL, natomiast za LOAEL przyjęto 0,1 mg Ni/m³ (Oller i in. 2008). Wyniki tego badania przedstawiono w tabeli 10.

Tabela 9. Zmiany nienowotworowe w układzie oddechowym szczurów narażanych inhalacyjnie na związki nikielu w badaniach 2-letnich (NTP 1996a; 1996b; 1996c)

Table 9. Non-cancerous changes in the respiratory system of rats inhalationally exposed to nickel compounds in a 2-year study (NTP 1996a; 1996b; 1996c)

Rodzaj zmian		Stężenie, mg Ni/m ³											
		sześciowodny siarczan nikielu				disiarczek trinitku			tlenek nikielu				
		0	0,03	0,06	0,11	0	0,11	0,73	0	0,5	1,0	2,0	
Zwłóknienie	♂	3/54	6/53	35/53	43/53	2/53	48/53	40/53					
	♀	8/52	7/53	45/53	49/54	0/53	50/53	44/53					
Przewlekłe zapalenie	♂	14/54	11/53	42/53	46/53	9/53	53/53	51/53					
	♀	14/52	13/53	42/53	46/53	7/53	51/53	51/53					
Pigmentacja pęcherzyków	♂								28/54	53/53	53/53	52/53	
	♀								18/53	52/53	53/53	54/54	
Rozrost makrofagów pęcherzykowych	♂					9/53	48/53	52/53	1/54	53/53	53/53	52/52	
	♀					8/53	51/53	52/53	0/53	52/53	53/53	54/54	
Rozrost makrofagów	♂	7/54	9/53	35/53	48/53								
	♀	9/52	10/53	32/53	45/54								
Proteinoza pęcherzyków	♂	0/54	0/53	12/53	41/53	1/53	36/53	51/53					
	♀	1/52	0/53	22/53	49/54	2/53	49/53	53/53					

cd. tab. 9 / Table 9 cont.

Rodzaj zmian		Stężenie, mg Ni/m ³										
		sześciowodny siarczan niklu				disiarczek trinitru			tlenek niklu			
		0	0,03	0,06	0,11	0	0,11	0,73	0	0,5	1,0	2,0
Rozrost tkanki limfatycznej, oskrzela	♂ ♀					0/53 0/53	10/53 15/53	14/53 18/53				
Obrzęk śródmiąższowy	♂ ♀					17/53 28/53	31/53 36/53	39/53 43/53				

Objaśnienia:

♂ – samce.

♀ – samice.

Tabela 10. Zmiany nienowotworowe w płucach szczurów narażanych inhalacyjnie przez 2 lata na pyły niklu metalicznego (Oller i in. 2008)**Table 10.** Non-cancerous changes in the lungs of rats exposed inhalationally for 2 years to nickel metal dusts (Oller et al. 2008)

Skutki narażenia	Stężenie, mg Ni/m ³					
	0	0,1	0,4	0	0,1	0,4
	samce			samice		
Zmiany w płucach:						
proteinoza pęcherzyków	0	50	50	8	50	54
histiocytoza pęcherzyków	28	40	44	26	50	50
przewlekłe zapalenie	14	44	41	16	45	45
rozrost pęcherzyków i oskrzelików	3	7	16	1	18	9
rozrost histiocytoz	4	14	27	2	32	22
Przeżywalność szczurów:						
<i>103 tyg. (zakończenie narażenia)</i>						
liczba zwierząt	41	41	36	30	38	24
procent przeżyć	82%	82%	72%	76%	76%	48%
<i>130 tyg. (zaplanowana eutanazja)</i>						
liczba zwierząt	25	18	23	22	19	7
procent przeżyć	50%	36%	46%	44%	38%	14%

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

Skutki genotoksycznego działania związków niklu u osób zawodowo narażonych przedstawiono w tabeli 11. Nie stwierdzono zwiększonej częstości aberracji chromosomowych w limfocytach krwi obwodowej osób narażonych na nikiel metaliczny (IARC 2012). Badania cytogenetyczne limfocytów pracowników narażonych na rozpuszczalne związki niklu powstające w procesach rafinacji elektrolitycznej i galwanizacji wykazały zwiększoną częstość aberracji strukturalnych (pęknięcia i przerwy chromatydowe), natomiast nie obserwowano

zwiększonej częstości wymian chromatyd siostrzanych (IARC 2012). W badaniach *Kiilunen i in.* (1997) przeprowadzonych wśród pracowników zatrudnionych przy rafinacji elektrolitycznej niklu nie stwierdzono podwyższonej częstości występowania mikrojąder w komórkach nabłonkowych błony śluzowej jamy ustnej. Zaobserwowano zwiększoną częstość aberracji strukturalnych (pęknięcia i przerwy chromatydowe) oraz brak zmian częstości wymian chromatyd siostrzanych w limfocytach pracowników formierni narażonych na tlenki i siarczki niklu (IARC 2012). Istotne

zwiększenie częstości aberracji chromosomowych w limfocytach obserwowano przy narażeniu na tlenek nikielu(II) o stężeniu 0,77 mg/m³ (6 osób narażonych), natomiast nieznaczne zwiększenie częstości aberracji chromosomowych obserwowano w przypadku narażenia na rozpuszczalne związki nikielu o średnim stężeniu 1,3 mg/m³. W badaniach

genotoksyczności nikielu i jego związków dodatnie wyniki testów obserwowano głównie przy zastosowaniu komórek eukariotycznych, natomiast testy na bakteriach dawały zwykle wynik ujemny. Wyniki badań genotoksyczności nikielu prowadzonych w warunkach in vitro i in vivo przedstawiono w tabelach 11, 12 i 13.

Tabela 11. Działanie genotoksyczne nikielu i jego związków u ludzi narażonych zawodowo
Table 11. Genotoxic effects of nickel and its compounds in humans with occupational exposure

Proces technologiczny (liczba osób narażonych)	Warunki narażenia	Wyniki	Piśmiennictwo
Wytapianie (9)	0,1 ÷ 1,0 mg/m ³ NiO, NiS okres narażenia 3 ÷ 33 lata stężenie we krwi 4,2 µg Ni/l	11,9% aberracje strukturalne (przerwy chromatydowe), (kontrola 3,7%); częstość wymian chromatyd siostrzanych – bez zmian	Waksvik, Boysen 1982
Elektroliza (10)	0,1 ÷ 0,5 mg/m ³ NiCl, NiSO ₄ okres narażenia 8 ÷ 31 lat stężenie we krwi 5,2 µg Ni/l	18,3% aberracje strukturalne (przerwy chromatydowe), (kontrola 3,7%); częstość pęknięć nici DNA – bez zmian częstość wymian chromatyd siostrzanych – bez zmian	Waksvik, Boysen 1982
Wytapianie i elektroliza (11)	1,0 mg/m ³ okres narażenia >25 lat (badanie 8 lat po ustaniu narażenia)	zwiększenie częstości aberracji strukturalnych (pęknięcia i przerwy chromatydowe)	Waksvik i in. 1984
Elektropowlekanie nikiem (7)	0,005 ÷ 0,094 mg Ni/m ³	4,3% aberracje chromosomowe (kontrola 0,8%) częstość wymian chromatyd siostrzanych 7,5±2,19 (kontrola 6,06±2,30)	Deng i in. 1988
Produkcja NiO (6)	średnie stężenie: 0,77 mg/m ³ (zakres stężeń: 0,28 ÷ 1,52)	9,5% aberracje chromosomowe	Senft i in. 1992
Produkcja NiSO ₄ (15)	średnie stężenie: 1,3 mg/m ³ (zakres stężeń: 0,28 ÷ 1,52)	5,2% aberracje chromosomowe	Senft i in. 1992
Grupa kontrolna (19)	grupa kontrolna w późniejszym czasie uznana również za narażoną na Ni	4,05% aberracje chromosomowe (wartość referencyjna ≤2%)	Senft i in. 1992
Elektroliza (25)	230 ÷ 800 µg Ni/m ³ – powietrze środowiska pracy 0,9 ÷ 2,4 µg Ni/m ³ – przestrzeń za maską ochronną	częstość występowania mikrojąder w komórkach nabłonkowych błony śluzowej jamy ustnej – bez zmian	Kiilunen i in. 1997

Tabela 12. Genotoksyczność związków nikielu w badaniach in vitro
Table 12. In vitro genotoxicity of nickel compounds

Nazwa związku	Gatunek/linia komórkowa	Rodzaj testu	Wynik (najniższa dawka skuteczna, µg/ml)	Piśmiennictwo
Nikiel metaliczny	ludzkie limfocyty krwi obwodowej komórki zarodka chomika syryjskiego	aberracje chromosomowe transformacja komórek	– +(20)	IARC 1990

cd. tab. 12 / Table 12 cont.

Nazwa związku	Gatunek/linia komórkowa	Rodzaj testu	Wynik (najniższa dawka skuteczna, µg/ml)	Piśmiennictwo
Siarczan niklu	ludzkie limfocyty	aberracje chromosomowe wymiana chromatyd siostrzanych (4 badania)	+ (1,0) + (1,4; 0,6; 0,1; 0,6)	IARC 1990
	ludzkie limfocyty	test mikrojądrowy wymiana chromatyd siostrzanych	+ (1,0) + (5,0)	Katsifis i in. 1998
	ludzkie komórki nabłonka nerek (primary human kidney epithelium cells)	uszkodzenie DNA (pęknięcia) unieśmiertelnienie (<i>immortalisation</i>)	– + (5,0)	
Chlorek niklu	<i>bakterie – różne szczepy</i>	wyniki testów głównie negatywne		IARC 1990
	komórki jajnika chomika (CHO)	uszkodzenie DNA wymiana chromatyd siostrzanych indukcja nieplanowej syntezy DNA (UDS) aberracje chromosomowe	+ (0,45) + (6,0) + (5,9) + (6,0)	
	komórki jajnika chomika (CHO)	uszkodzenie DNA wymiana chromatyd siostrzanych chromosomy dicentryczne	+ + +	Lin i in. 1991
	komórki raka sutka myszy	aberracje chromosomowe	+ (35,0)	
	komórki raka sutka myszy komórki V79 chomika komórki chłoniaka myszy	mutacje genowe <i>hprt</i> locus mutacje genowe <i>hprt</i> locus mutacje genowe <i>tk</i> locus	+ (11,7) + (17,7) + (10,0)	Morita i in. 1991
Tlenek niklu(II)	limfocyty krwi obwodowej	aberracje chromosomowe	–	IARC 1990
	komórki zarodka chomika syryjskiego	transformacja komórek	+ (14,0)	
	komórki BHK 21 chomika	transformacja komórek	+ (4,0)	
	ludzkie fibroblasty	wzrost niezależny od podłoża (<i>surface independent growth</i>)	+ (3,0)	
Tlenek niklu(III)	komórki zarodka chomika syryjskiego	transformacja komórek	+ (5,0)	IARC 1990
Krystaliczny siarczek niklu	komórki zarodka chomika syryjskiego	transformacja komórek	+ (6,5)	IARC 1990
	hepatocyty szczura	uszkodzenie DNA (pęknięcia)	+ (114,0)	
	komórki jajnika chomika (CHO)	uszkodzenie DNA (pęknięcia) aberracje chromosomowe wymiana chromatyd siostrzanych	+ (6,5) + (3,2) + (0,65)	
	komórki V79 chomika	mutacje genowe <i>hprt</i> locus	+ (4,9)	
Amorficzny siarczek niklu	komórki zarodka chomika syryjskiego	transformacja komórek	–	IARC 1990
	komórki jajnika chomika (CHO)	uszkodzenie DNA (pęknięcia)	–	
Krystaliczny disiarczek trinitlu	komórki zarodka chomika syryjskiego	transformacja komórek	+ (3,7)	IARC 1990
	komórki jajnika chomika (CHO)	mutacje genowe <i>hprt</i> locus	+ (1,1)	
	komórki nabłonkowe wątroby szczura	mutacje genowe <i>hprt</i> locus	+ (3,7)	
	ludzkie limfocyty fibroblasty zarodka szczura	wymiana chromatyd siostrzanych mutacje genu <i>lacI</i>	+ (0,73) – (0,17 mM = 40,8 mg Ni ₃ S ₂ /l)	Mayer i in. 1998

Objaśnienia:

+ – wynik dodatni; – – wynik ujemny.

Tabela 13. Genotoksyczność związków nikiel w badaniach in vivo

Table 13. In vivo genotoxicity of nickel compounds

Nazwa związku	Gatunek zwierząt (droga podania)	Dawka, mg/kg mc.	Wynik	Piśmiennictwo
Chlorek nikiel	mysz Swiss (dootrzewnowo)	6 ÷ 24	zwiększona częstość aberracji chromosomowych w komórkach szpiku kostnego	<i>Mohanty</i> 1987
	chomik chiński (dootrzewnowo)	2 ÷ 10 (4 ÷ 20% DL ₅₀)	zwiększona częstość aberracji chromosomowych w komórkach szpiku kostnego	<i>Chorvatovicová</i> 1983
	mysz (dootrzewnowo)	12,5 ÷ 100	test na dominujące mutacje letalne – ujemny	<i>Deknudt, Léonard</i> 1982
	mysz (dootrzewnowo)	10 ÷ 40	test mikrojądrowy – ujemny	<i>Dhiri</i> in. 1991
	mysz (dootrzewnowo)	3,2 ÷ 25	test mikrojądrowy – dodatni	<i>Dhiri</i> in. 1991
Azotan nikiel	mysz (dootrzewnowo)	56	test na dominujące mutacje letalne – ujemny test mikrojądrowy – ujemny	<i>Deknudt, Léonard</i> 1982
Tlenek nikiel(II)	mysz (dootrzewnowo)	18,1 ÷ 145	test mikrojądrowy – ujemny	<i>Morita</i> i in. 1997
Węglan nikiel	szczur (dootrzewnowo)	10 ÷ 40	uszkodzenie DNA (pęknięcia) w komórkach nerek, ale nie w hepatocytach	<i>Ciccarelli, Wetterhahn</i> 1984
Siarczan nikiel	mysz (dootrzewnowo)	5 ÷ 20	test mikrojądrowy – ujemny	<i>Morita</i> i in. 1997
	szczur (dootrzewnowo)	3 ÷ 6 (9 ÷ 14d)	aberracje chromosomowe w komórkach szpiku kostnego i jąder – ujemny	<i>Mathuri</i> i in. 1978
	szczur (dożołądkowo)	125, 250, 500 mg siarczuanu nikiel (6-hydrat)/kg mc./dzień	test mikrojądrowy – ujemny	<i>Oller, Erexson</i> 2007
Octan nikiel	mysz (dootrzewnowo)	30	modyfikacja DNA	<i>Chang</i> i in. 1993
	mysz (dootrzewnowo)	16	uszkodzenie DNA w wątrobie i nerkach	<i>Kasprzak</i> i in. 1997
Disiarczek trinikiel	transgeniczny szczur transgeniczna mysz	4 ÷ 13 (MTD) inhalacja	mutacje genu lacI – ujemny	<i>Mayer</i> i in. 1998

Objaśnienie:

MTD – maksymalna dawka tolerowana.

W testach in vitro metaliczny nikiel wywoływał transformacje komórek zarodka chomika syryjskiego, ale nie wywoływał aberracji chromosomowych w limfocytach ludzkich (IARC 2012). Chlorek nikiel powodował pęknięcia DNA, aberracje chromosomowe, zwiększenie częstości wymian chromatyd siostrzanych i w niewielkim stopniu mutacje genowe w komórkach ssaków w warunkach in vitro (IARC 2012). Krystaliczny siarczek, podsiarczek oraz tlenek nikiel wywoływały transformacje komórek zarodka chomika syryjskiego. Krystaliczny siarczek i disiarczek trinikiel wywoływały pęknięcia DNA, aberracje chromosomowe, zwiększenie częstości wymian chromatyd siostrzanych i w niewielkim stopniu mutacje genowe w komórkach ssaków (IARC 2012). Disiarczek trinikiel był mutageny w teście z wykorzystaniem fibroblastów zarodka transgenicznych szczurów

(*Mayer* i in. 1998). Mutagenność czystych związków nikiel obserwowano przy relatywnie wysokich stężeniach. Jony nikiel natomiast w znacznie niższych stężeniach nasilały działanie mutagenne benzo[*a*]pirenu, metanosulfonianu metylu lub promieniowania UV w komórkach ssaków i bakteriiach poprzez zahamowanie mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA (IARC 2012; *Schwerdtle* i in. 2002).

W badaniach w warunkach in vivo chlorek nikiel wywoływał aberracje chromosomowe w komórkach szpiku kostnego myszy i chomików chińskich, ale nie wywoływał dominujących mutacji letalnych w komórkach myszy (IARC 2012). Wyniki testu mikrojądrowego w komórkach szpiku myszy dla chlorku nikiel były sprzeczne u różnych badaczy, natomiast ujemne dla siarczuanu i tlenku nikiel (*Dhiri* i in. 1991; *Morita* i in. 1997;

Oller, Erexson 2007). Disiarczek trinitru nie wykazywał działania mutagennego w komórkach układu oddechowego transgenicznych szczurów i myszy (Mayer i in. 1998).

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze u ludzi

Działanie rakotwórcze niklu i jego związków zostało potwierdzone w wielu badaniach epidemiologicznych. Opisywane zmiany o charakterze nowotworowym dotyczyły najczęściej układu oddechowego, w tym płuc i jamy nosowej.

Nikiel metaliczny, stopy niklu

Pracownicy narażeni na nikiel metaliczny o wysokim stężeniu ($\geq 5 \text{ mg/m}^3$) są głównie narażeni jednocześnie na inne związki niklu. Najwyższe stężenia niklu metalicznego odnotowywano przy piecach zwapniających oraz podczas sprzątania parku maszynowego, gdzie również stężenia tlenków i siarczku niklu pozostawały na wysokim poziomie. Zwiększoną zachorowalność na raka płuca i zatok przynosowych opisano w 2 kohortach pracowników narażonych na nikiel metaliczny i inne związki niklu przez okres ≥ 15 lat w rafinerii niklu w Clydach w Wielkiej Brytanii. Podwyższonej zachorowalności na nowotwory układu oddechowego nie odnotowano wśród pracowników Oak Ridge Gaseous Diffusion Plant (Tennessee, USA), którzy byli narażeni wyłącznie na nikiel metaliczny o stężeniu $< 1 \text{ mg/m}^3$ (Doll 1990; IARC 1990).

Arena i in. (1998) opisali umieralność z powodu nowotworów w grupie 31 165 pracowników zatrudnionych w 13 zakładach produkujących stopy niklu w latach 1948-1988. Stężenia, na które byli narażeni pracownicy, zależnie od stanowiska i charakteru pracy wynosiły: $1,5 \text{ mg/m}^3$ przy metalurgii proszków, $0,3 \text{ mg/m}^3$ przy szlifowaniu oraz $0,1 \text{ mg/m}^3$ przy procesach wysokotemperaturowych. Na pozostałych stanowiskach średnie stężenia niklu były niższe. Porównanie ze wskaźnikami umieralności z powodu nowotworów w populacji Stanów Zjednoczonych wykazało podwyższone ryzyko zgonu z powodu raka płuca wśród pracowników zatrudnionych przy produkcji stopów niklu. Wzrost ryzyka był znaczący w przypadku pracowników zatrudnionych na stanowiskach nie bezpośrednio związanych z produkcją, gdzie stężenia niklu w powietrzu były stosunkowo niższe. Analizy poziomu umieralności z powodu raka płuca

w funkcji czasu zatrudnienia i początku zatrudnienia nie wykazały istotnej zależności w żadnej z badanych podgrup wydzielonych w zależności od stanowiska czy płci. W związku z pojawiającymi się wątpliwościami co do poprawnego doboru populacji referencyjnej porównano dane dotyczące kohort osób narażonych z dodatkowymi 2 populacjami referencyjnymi – populacją osób mieszkających w pobliżu zakładów niklowych (tab. 14) oraz kohortą pracowników zakładów produkcji stali. Poziomy ryzyka dla różnych stanowisk pracy i podgrup ze względu na płeć były porównywalne we wszystkich 3 kohortach. Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka raka płuca w porównaniu z populacją lokalną. Zwiększone ryzyko raka okrężnicy wśród mężczyzn rasy niebiałej i raka nerki wśród mężczyzn rasy białej stwierdzono w porównaniu ze wszystkimi grupami referencyjnymi, jednak autorzy uznali, że brak jest silnych dowodów epidemiologicznych potwierdzających związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy narażeniem zawodowym przy produkcji stopów niklu a umieralnością z powodu nowotworu.

Rozpuszczalne sole niklu

Klasyfikacja rozpuszczalnych związków niklu jako rakotwórczych jest oparta przede wszystkim na podwyższonej zachorowalności na nowotwory w 2 skandynawskich kohortach: pracowników z Kristiansand (Norwegia) i kohorty z Harjavalta (Finlandia), (Doll 1990).

Pracownicy zakładów w Kristiansand, zatrudnieni przy procesach rafinacji elektrolitycznej niklu z użyciem kwasu siarkowego, byli narażeni głównie na wysokie stężenia siarczanu niklu ($\geq 1 \text{ mg/m}^3$) i znacznie niższe stężenia słabo rozpuszczalnych związków niklu. Stwierdzono podwyższone ryzyko zachorowalności na nowotwory płuca i jamy nosowej. Dokonywana ostatnio ocena związku pomiędzy narażeniem na związki niklu a nowotworami układu oddechowego w powiększonej grupie pracowników zatrudnionych w rafinerii w Kristiansand w latach 1916-1983 potwierdza tezę o rakotwórczym działaniu rozpuszczalnych związków niklu (Andersen i in. 1996), (tab. 15). Wśród 1979 zgonów opisano 32 nowe przypadki raka nosa (SIR 18,0; 95% CI: 12,3–25,4), (SIR – Susceptible – Infective – Recovered) i 203 nowe przypadki raka płuca (SIR 3,0; 95% CI: 2,6–3,4). W dalszych badaniach kohorty z Kristiansand przeanalizowano diagnostykę z okresu 1952-1995 (Grimsrud i in. 2002). W przeszłości szczególnie

Tabela 14. Względne ryzyko (95-procentowy przedział ufności) zgonu z powodu raka płuca wśród pracowników zatrudnionych w zakładach produkcji i przetwarzania stopów niklowych w latach 1948-1988 (Arena i in. 1998)

Table 14. Relative risk (95% confidence interval) of death from lung cancer among workers in nickel alloy production and processing plants, 1948-1988 (Arena et al. 1998)

Grupa badana	Ryzyko względne w odniesieniu do:	
	populacji Stanów Zjednoczonych	populacji lokalnej
Kohorta badana, $n = 30,661$	1,13* (1,06–1,21)	1,01 (0,95–1,08)
Biali mężczyźni, $n = 25,753$	1,13* (1,05–1,21)	1,02 (0,96–1,10)
Niebiały mężczyźni, $n = 2,072$	1,08 (0,85–1,34)	0,82 (0,66–1,03)
Kobiety, $n = 2,836$	1,33 (0,98–1,78)	1,26 (0,94–1,68)

Objaśnienie:

* $p < 0,05$.

Tabela 15. Związek pomiędzy częstością występowania raka płuca a poziomem narażenia na rozpuszczalne związki niklu^{a)} (Andersen i in. 1996)

Table 15. Association between lung cancer incidence and level of exposure to soluble nickel compounds (Andersen et al. 1996)

Poziom narażenia, mg/m ³	Średni poziom narażenia, mg/m ³	Liczba przypadków raka płuca (n)	Ryzyko skorygowane ^{b)}	95% CI
<1	0,1	86	1,0	reference
1 ÷ 4	2,3	36	1,2	0,8–1,9
5 ÷ 14	8,8	23	1,6	1,0–2,8
≥15	28,9	55	3,1	2,1–4,8

Objaśnienia:

^{a)} doprecyzowanie związków niklu niemożliwe.

^{b)} skorygowanie takimi czynnikami jak: palenie tytoniu, wiek, narażenie na tlenek niklu.

wysokie stężenie rozpuszczalnych związków niklu występowało w dziale elektrolizy (Doll 1990). Powyższe dane wydają się przekonywające, chociaż nie można całkowicie wykluczyć narażenia na inne związki niklu i kwas siarkowy.

Kohorta pracowników zatrudnionych w fińskiej rafinerii niklu w Harjavalta była analizowana przez Karjalainen i in. (1992), obserwacje do grudnia 1995 r. kontynuowali Anttila i in. (1998). Obserwowano zwiększenie zachorowalności na nowotwory w grupie 369 pracowników przy ogólnej liczbie 8794 osobołat w dziale elektrolitycznej rafinacji niklu pomiędzy 1960 a 1995 r. Dwa przypadki raka nosa obserwowano w grupie pracowników narażonych głównie na rozpuszczalne związki niklu o średnim stężeniu 0,25 mg/m³ (Anttila i in. 1998). Opisano podwyższone ryzyko zachorowania na raka płuca (6 przypadków, SIR 2,61; 95% CI: 0,96–5,67) i raka żołądka (3 przypadki, SIR 4,98; 95% CI: 1,62–11,6). Wśród osób pracujących przy wytapianiu, narażonych na słabo rozpuszczalne związki niklu, również stwierdzono podwyższoną zachorowalność na raka płuca.

Nie odnotowano natomiast znaczącego zwiększenia zachorowalności na raka płuca w kohorcie 2747 pracowników działu elektrolizy rafinerii Port

Colborne (Ontario, Kanada). Średni poziom narażenia na rozpuszczalne związki niklu oszacowano na względnie niskim poziomie – 0,25 mg/m³ (w porównaniu z 1 mg/m³ w Kristiansand). Zwiększenie częstości występowania nowotworów wystąpiło jedynie w grupie pracowników, którzy byli narażeni także na słabo rozpuszczalne związki niklu powstające przy procesach spiekania (Doll 1990). Część autorów badających powyższą kohortę tłumaczy powyższy efekt jako promocyjne działanie nierozpuszczalnych związków niklu w narażeniu łącznym ze związkami rozpuszczalnymi (Seilkop 1997).

Nie obserwowano również (Pang i in. 1996) podwyższonej umieralności na raka płuca w kohorcie 284 pracowników galwanizerni (Anglia) zatrudnionych w latach 1945-1975 przy elektrolitycznym pokrywaniu powierzchni części samochodowych związkami niklu. Autorzy wspominają o zwiększeniu umieralności na raka żołądka, jednak ze względu na bardzo krótki średni czas zatrudnienia i braku danych ilościowych odnośnie do narażenia wartość powyższego badania jest wątpliwa.

Siarczki i tlenki niklu

W badaniach epidemiologicznych trudne jest różnicowanie narażenia oddzielnie na siarczki i tlenki niklu, ponieważ w zakładach produkcji niklu siarczki ulegają najczęściej utlenieniu do tlenków. Narażenie na siarczki i tlenki niklu wiąże się z podwyższonym ryzykiem zachorowania na nowotwory nosa i płuca. Kohorta z rafinerii w Clydach składała się z 2521 mężczyzn zatrudnionych na różnych stanowiskach pracy, w tym przy mieniu i prażeniu rud niklu zawierających siarczki niklu i miedź, ekstrakcji miedzi w obecności kwasu siarkowego, redukcji tlenków niklu, ekstrakcji niklu z postaci gazowej karbonylku niklu rozkładanego następnie w wysokiej temperaturze. Pracownicy byli narażeni głównie na pyły zawierające siarczki i tlenki niklu oraz nikiel metaliczny, a w znacznie mniejszym stopniu także na rozpuszczalne związki niklu w działach hydrometalurgicznych. Brak jest wiarygodnych danych ilościowych dotyczących narażenia, wiadomo jedynie, że na wysokie stężenia związków niklu w środowisku pracy narażone były osoby pracujące przy mieniu i szlifowaniu, prażeniu oraz pracach porządkowych. Opisano zwiększenie zachorowalności na raka nosa i płuca wśród pracowników zatrudnionych przed 1930 r. (Doll 1990). We wspomnianej podgrupie stwierdzono 172 przypadki raka płuca z SMR (standaryzowany wskaźnik zgonów) 393 (95% CI: 336–456) i 74 raki nosa z SMR 21 119 (95% CI: 16 583–26 514). W związku z poprawą warunków środowiska pracy i zastosowaniem środków ochrony indywidualnej wśród pracowników zatrudnionych po 1930 r. ryzyko zachorowania na raka płuca i nosa zostało znacząco obniżone, a wśród pracowników zatrudnionych po 1940 r. praktycznie wyeliminowane (Doll 1990).

Porównanie zachorowalności na nowotwory w grupach narażonych na różne związki niklu wskazuje na rakotwórcze działanie siarczku niklu. Wśród pracowników narażonych jednocześnie na niskie stężenia tlenku niklu i rozpuszczalnych związków niklu oraz wysokie stężenia siarczku niklu ryzyko zachorowania na raka płuca było znacznie wyższe niż w grupach narażonych na niskie stężenia siarczku niklu (Doll 1990). Wśród pracowników narażonych głównie na tlenek niklu również obserwowano podwyższone ryzyko wystąpienia raka płuca i jamy nosowej (Doll 1990; Grimsrud, Peto 2006).

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na zależną od dawki siłę działania rakotwórczego rozpuszczalnych związków niklu, co szczególnie wyraźnie widać w ilościowych ocenach kohort z Kristiansand (Grimsrud i in. 2002), Clydach (Easton i in. 1992) i Harjalvalta (Antilla i in. 1998). Dla nierozpuszczalnych związków niklu to ponowna ocena kohorty z Clydach potwierdziła działanie rakotwórcze tlenku, siarczku i niklu metalicznego (Easton i in. 1992). Ponowna ocena kohorty z Kristiansand również wykazała działanie rakotwórcze tlenku i siarczku niklu, natomiast nie potwierdziła działania rakotwórczego niklu metalicznego (Grimsrud i in. 2002).

Wykorzystując dane z badań epidemiologicznych, Wnuk i in. (2000) dokonali ilościowej oceny rakotwórczości pyłu niklu występującego podczas rafinacji oraz podsiarczku niklu. Po analizie danych dotyczących rozpuszczalnych soli niklu oraz tetrakarbonylku niklu nie wykorzystano ich do oceny ryzyka. Podstawą oceny kancerogenności niklu były rezultaty badań epidemiologicznych w zakładach przetwarzających rudy niklu. Skutkiem krytycznym narażenia na nikiel był nowotwór płuca. Po zastosowaniu do uzyskanych w badaniach epidemiologicznych wyników (Chovil i in. 1981; Enterline, Marsh 1982; Magnus i in. 1982; Peto 1988) addytywnych i multiplikatywnych modeli ryzyka względnego otrzymano następujący zakres ryzyka jednostkowego (UR): $1,1 \cdot 10^{-5} - 4,6 \cdot 10^{-4}$. Jako wartość środkową przyjęto:

$$UR_{\text{pył}} = 2,4 \cdot 10^{-4} \left[\left(\frac{\mu\text{g}}{\text{m}^3} \right)^{-1} \right]$$

Jest to ryzyko jednostkowe dla pyłu niklu w przeliczeniu na nikiel.

Wyniki tych samych badań epidemiologicznych wykorzystano do oszacowania ryzyka jednostkowego dla podsiarczku niklu. Wychodząc z założenia, że disiarczek trinitru jest główną składką pyłu niklu podczas rafinacji, a w badaniach na zwierzętach wykazuje najwyższą aktywność kancerogenną spośród innych związków niklu, przyjęto, iż ryzyko jednostkowe dla podsiarczku niklu jest równe (w przeliczeniu na nikiel):

$$UR_{\text{podsiarczek}} = 4,8 \cdot 10^{-4} \left[\left(\frac{\mu\text{g}}{\text{m}^3} \right)^{-1} \right]$$

Ryzyko jednostkowe oznacza przyrost ryzyka wystąpienia raka płuca spowodowany narażeniem przez okres całego życia na badaną substancję o stężeniu $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Ponieważ okresy narażenia w środowisku komunalnym i w środowisku pracy są różne, należy przeliczyć uzyskane ryzyko jednostkowe dla pyłu i podsiarczku niklu na ryzyko jednostkowe związane z narażeniem zawodowym.

Całkowita pobrana dawka substancji przy założeniu narażenia inhalacyjnego na stężeniu $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ przez całe życie wyniesie:

$$1 \left[\frac{\mu\text{g}}{\text{m}^3} \right] \cdot 20 \left[\frac{\text{m}^3}{\text{dobę}} \right] \cdot 365 \left[\frac{\text{dni}}{\text{rok}} \right] \cdot 70 \left[\frac{\text{lat}}{\text{życie}} \right] = 511\,000 \left[\frac{\mu\text{g}}{\text{życie}} \right]$$

Przyjęto, że maksymalny czas pracy w narażeniu może wynosić 40 lat, człowiek w ciągu roku pracuje średnio przez 240 dni, a wskaźnik wentylacji płuc wynosi 10 m^3 na zmianę roboczą. Dawkę obliczoną dla okresu całego życia przeliczono na stężenie w warunkach narażenia zawodowego:

$$511\,000 \left[\frac{\mu\text{g}}{\text{życie}} \right] : 40 \text{ lat} : 240 \left[\frac{\text{dni}}{\text{rok}} \right] : 10 \left[\frac{\text{m}^3}{\text{dobę}} \right] = 5,3 \left[\frac{\mu\text{g}}{\text{m}^3} \right]$$

Aby można było wykorzystywać ryzyko jednostkowe do obliczeń bezpośrednio dla stężeń

niklu oznaczonych w warunkach narażenia zawodowego, należy oszacowane wcześniej wartości UR podzielić przez 5,3. Uzyska się wówczas:

$$\text{UR}_{\text{pył-zaw}} = 2,4 \cdot 10^{-4} \left[\left(\frac{\mu\text{g}}{\text{m}^3} \right)^{-1} \right] : 5,3 = 4,5 \cdot 10^{-5} \left[\left(\frac{\mu\text{g}}{\text{m}^3} \right)^{-1} \right]$$

oraz

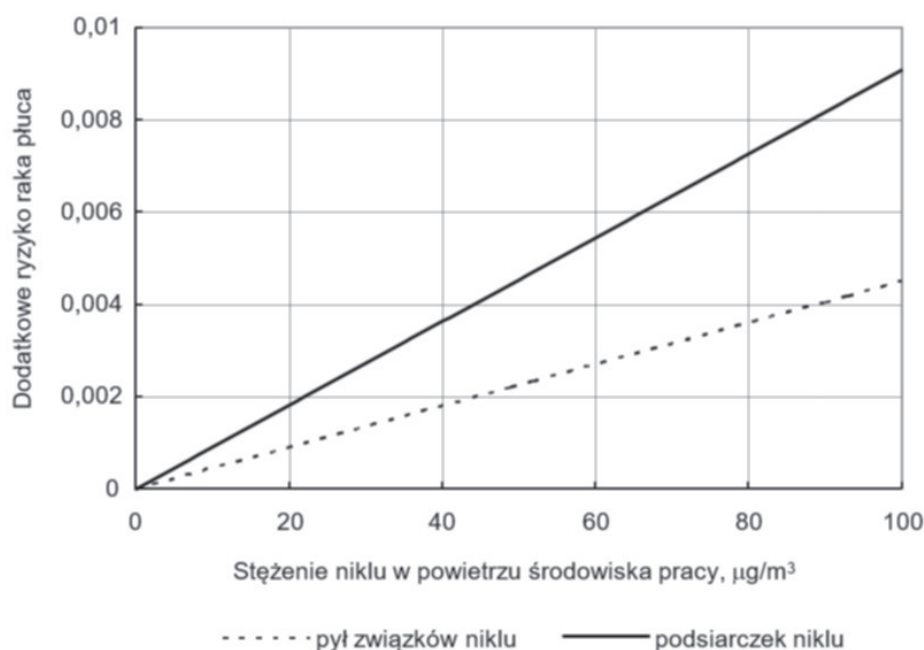
$$\text{UR}_{\text{podsiarczek-zaw}} = 4,8 \cdot 10^{-4} \left[\left(\frac{\mu\text{g}}{\text{m}^3} \right)^{-1} \right] : 5,3 = 9,1 \cdot 10^{-5} \left[\left(\frac{\mu\text{g}}{\text{m}^3} \right)^{-1} \right]$$

Wykres obrazujący zależność między narażeniem na pył niklu i narażeniem na disiarczek trinitliku (w przeliczeniu na nikiel) a dodatkowym ryzykiem raka płuca przedstawiono na rycinie 1.

P r z y k ł a d

Pracownik był zatrudniony w narażeniu na pył niklu o średnim stężeniu $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$ przez 3 lata. Zmierzone stężenie podstawiono bezpośrednio do wzoru:

$$\begin{aligned} \text{ryzyko} &= \text{UR}_{\text{pył-zaw}} \cdot \text{stężenie} = \\ &= 4,5 \cdot 10^{-5} \left[\left(\frac{\mu\text{g}}{\text{m}^3} \right)^{-1} \right] \cdot 15 \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{m}^3} \right) = 6,75 \cdot 10^{-4} \end{aligned}$$



Rycina 1. Zależność między stężeniem niklu w powietrzu środowiska pracy a dodatkowym ryzykiem raka płuca wśród osób narażonych na pył związków niklu lub na disiarczek trinitliku przez 40 lat

Figure 1. Relationship between nickel concentrations in the air of the working environment and additional risk of lung cancer among persons exposed to dust of nickel compounds or to trinickel disulphide for 40 years

Jest to ryzyko związane z pracą w narażeniu przez okres 40 lat. Ponieważ człowiek ten pracował w narażeniu jedynie przez 3 lata, oszacowane ryzyko należy pomnożyć przez 3/40:

$$\text{ryzyko} = 6,75 \cdot 10^{-4} \cdot \frac{3}{40} = 5,1 \cdot 10^{-5}$$

Oznacza to, że wśród 100 tys. narażonych przez 3 lata na pył niklu o stężeniu $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$ u 5 osób może rozwinąć się nowotwór płuca związany z tym narażeniem.

Dowody z badań epidemiologicznych świadczące o działaniu rakotwórczym rozpuszczalnych związków niklu nie znalazły potwierdzenia w wynikach badań na szczurach i myszach, u których po narażeniu inhalacyjnym na siarczan niklu nie stwierdzano zmian nowotworowych. Jednak ze względu na toksyczność tego związku dla myszy i szczurów zastosowane w badaniach stężenia wynosiły $\leq 0,11 \text{ mg}/\text{m}^3$ u szczurów oraz $0,22 \text{ mg}/\text{m}^3$ u myszy, natomiast zmiany nowotworowe u ludzi obserwowano przy stężeniu oszacowanym na poziomie $\geq 0,25 \text{ mg}/\text{m}^3$ (Dunnick i in. 1995; NTP 1996c).

Dostępne badania epidemiologiczne dotyczące działania rakotwórczego niklu i jego związków mają jednak pewne ograniczenia. Brak jest dostępnych danych dotyczących kohort narażonych na jeden rodzaj związków niklu, ponadto ze względu na upływ czasu poziomy narażenia w środowisku pracy były najczęściej wartościami szacowanymi na podstawie opisu rodzaju pracy,

a nie wartościami zmierzonymi, a nawet niewielkie różnice stężeń mogły mieć wpływ na przebieg zależności dawka–odpowiedź. Szczególnie widoczne było to w ocenie kohorty z Clydach, gdzie wśród osób zatrudnionych przed 1930 r. (czyli przed poprawą warunków pracy), zachorowalność na nowotwory była znacząco wyższa niż w pozostałych podgrupach (Grimsrud, Peto 2006). Ponadto często brak jest danych o innych czynnikach ryzyka (palenie tytoniu, stężenia kwasu siarkowego stosowanego w Kristiansand) mogących wpływać na ostateczny skutek działania związków niklu.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Nikiel metaliczny

Narażenie drogą inhalacyjną

W badaniach przeprowadzonych przez Oller i in. (2008) na szczurach Wistar (samcach i samicach), które narażano drogą inhalacyjną na pył niklowy o stężeniach 0,1 lub 0,4 mg/m^3 nie stwierdzono znaczącego zwiększenia częstości występowania nowotworów płuc. U samców obserwowano jednak zależne od dawki istotne statystycznie zwiększenie częstości występowania barwiaka chromochłonnego rdzenia nadnerczy i gruczolaków, a u samic raków kory nadnerczy (tab. 16), (Oller i in. 2008).

Podanie dotchawicze

Dotchawicze podanie pyłu metalicznego niklu (99,9% Ni) wywołało złośliwe nowotwory płuc u samic szczurów Wistar. U 10/39 zwierząt

Tabela 16. Występowanie nowotworów nadnerczy u szczurów Wistar narażanych inhalacyjnie na pyły niklu metalicznego (Oller i in. 2008)
Table 16. Incidence of adrenal tumours in Wistar rats exposed inhalationally to nickel metal dusts (Oller et al. 2008)

Rodzaj zmian	Stężenie, $\text{mg Ni}/\text{m}^3$					
	0		0,1		0,4	
	samce	samice	samce	samice	samce	samice
Barwiak chromochłonny rdzenia nadnerczy						
Zmiany łagode	0/50	0/50	5/50 (10%)	5/49 (10%)	19/50 (38%)*	3/53 (6%)
Zmiany złośliwe	0/50	0/50	0/50	0/49	5/50 (10%)*	0/53
Mieszane	0/50	0/50	5/50 (10%)	5/49 (10%)	21/50 (42%)*	3/53 (6%)
Nowotwory kory nadnerczy						
Gruczolak	1/50 (2%)	1/50 (2%)	3/50 (6%)	2/49 (4%)	2/50 (4%)	4/54 (7%)
Rak	0/50	1/50 (2%)	0/50	0/49	0/50	3/53 (6%)
Mieszane	1/50 (2%)	2/50 (4%)	3/50 (6%)	2/49 (4%)	2/50 (4%)	7/54 (13%)*

Objaśnienie:

* zmiana istotna statystycznie.

obserwowano nowotwory po 20-krotnym podaniu dawki 6 mg Ni, a u 8/32 zwierzęta po 10-krotnym podaniu dawki 9 mg Ni. Nie obserwowano zmian nowotworowych w kontroli (Pott i in. 1987).

U chomików podanie dotchawicze pyłu niklowego nie spowodowało istotnych zmian w częstości występowania raków płuc (Muhle i in. 1990).

Podanie dootrzewnowe

Dootrzewnowe podanie pyłu nikiel (100% Ni) wywoływało zależne od dawki zwiększenie częstości występowania złośliwych nowotworów płuc u samic szczurów Wistar. Pojedyncza dawka 6 mg Ni wywołała rozwój nowotworów u 4/34 zwierząt, dwukrotne podanie 12 mg Ni u 5/34, natomiast 25 mg Ni podane powyżej 25 razy wywołało rozwój nowotworów u 25/35 zwierząt (Pott i in. 1992). Podanie 75 mg Ni więcej niż 10 razy wywołało powstanie nowotworów złośliwych płuc u 46/48 zwierząt, podczas gdy w kontroli nowotwory stwierdzono u 5/204 zwierzęta (Pott i in. 1987). Pott i in. (1990) po analizie dostępnych badań stwierdzili także, że rakotwórcze działanie pyłów stopów nikiel zależy od zawartości nikiel. Stopy zawierające 50 lub 74% nikiel powodowały powstawanie zmian nowotworowych u zwierząt doświadczalnych, natomiast stop zawierający 32% Ni nie wykazywał takiego działania.

Rozpuszczalne związki nikiel(II)
(octan nikiel, siarczan nikiel)

Dootrzewnowe podanie octanu nikiel wywoływało u zwierząt powstawanie zmian nowotworowych w miejscu podania (Pott i in. 1992). Podanie dootrzewnowo octanu nikiel w połączeniu z barbitalem sodowym (promotor) podawanym w wodzie do picia wywoływało powstawanie nowotworów nerek (Kasprzak i in. 1990). W jedynym dostępnym badaniu inhalacyjnym, w którym szczury narażano na siarczan nikiel, nie stwierdzono nowotworów. Zastosowane stężenia wynosiły poniżej 0,11 mg/m³ u szczurów lub 0,22 mg/m³ u myszy ze względu na toksyczność związku (zapalenie płuc) w wyższych stężeniach (Dunnick i in. 1995; NTP 1996c).

Tlenek nikiel

Tlenek nikiel podany dotchawiczo wywoływał nowotwory płuc u szczurów (Pott i in. 1987). W badaniach inhalacyjnych związek wywoływał zależne od dawki zwiększenie częstości występowania nowotworów płuc u szczurów obu płci; skutek ten nie występował u myszy (Dunnick i in. 1995; NTP 1996a).

Siarczek nikiel

Siarczek nikiel (postać krystaliczna) wywoływał powstawanie nowotworów w miejscu podania u szczurów (IARC 1990; 2012). W badaniach inhalacyjnych siarczek nikiel (podobnie jak tlenek) wykazywał działanie rakotwórcze u szczurów, ale nie u myszy (Dunnick i in. 1995; NTP 1996b; Ottolenghi i in. 1974).

Działanie rakotwórcze nikiel opisano szczegółowo w tabeli 17.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Dostępne wyniki badań wskazują, że nikiel może przenikać przez łożysko zarówno ludzkie (Chashschin i in. 1994), jak i zwierząt doświadczalnych (Lu i in. 1981; Nadeenko i in. 1979; Szakmary i in. 1996).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość u ludzi

W piśmiennictwie jest opisane tylko jedno badanie przeprowadzone wśród kobiet pracujących w rosyjskich zakładach rafinacji nikiel (Chashschin i in. 1994). Autorzy opisali częstsze przypadki samoistnego poronienia oraz zwiększoną liczbę przypadków ciąży zagrożonych (17% ciąży zagrożonych poronieniem vs grupa kontrolna: odsetek ten wynosił odpowiednio: 8 ÷ 9%). Z wadami strukturalnymi urodziło się 17% noworodków (6% w grupie kontrolnej). W badaniu nie uwzględniono takich czynników ryzyka, jak dźwiganie ciężkich przedmiotów oraz wysoka temperatura na stanowisku pracy.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość u zwierząt

W badaniach na myszach, którym podano dożołądkowo jednorazowo chlorek nikiel (43 mg Ni/kg mc.), obserwowano zwiększenie częstości występowania zniekształconych plemników. Zależne od dawki zmiany w ruchliwości i ilości plemników oraz obniżenie przyrostu masy ciała obserwowano u myszy, którym podawano chlorek nikiel w dawkach 10 lub 20 mg/kg mc. Dawka 5 mg/kg mc. nie wywoływała powyższych skutków, jednak ze względu na zbyt małą liczbę zwierząt użytych w eksperymencie autorzy nie przyjęli dawki 5 mg/kg mc. za wartość NOAEL (EU RAR 2008d).

Tabela 17. Wyniku badań działania rakotwórczego niklu i jego związków na zwierzęta doświadczalne
Table 17. Results of studies on the carcinogenicity of nickel and its compounds in laboratory animals

Gatunek zwierząt, płeć	Droga podania, czas trwania badania	Dawka	Częstość występowania nowotworów	Rodzaj nowotworu ¹⁾	Piśmiennictwo
Nikiel metaliczny					
Szczyry Wistar, samice	inhalacyjna, 6 h/dzień, 5 dni/tydz., 2 lata	kontrola	0/50	łagodny i złośliwy barwiak chromochłonny rdzenia nadnerczy	Oller i in. 2008
		0,1 mg/m ³	5/50		
		0,4 mg/m ³	21/50*		
Szczyry Wistar, samice	inhalacyjna, 6 h/dzień, 5 dni/tydz., 2 lata	kontrola	2/50	gruczolak i rak kory nadnerczy	Oller i in. 2008
		0,1 mg/m ³	2/49		
		0,4 mg/m ³	7/54*		
Szczyry Wistar, samice	dotchawicza, 2,5 roku	kontrola	0/40	nowotwory złośliwe płuc	Pott i in. 1987
		20 × 0,36 mg Ni/szczura, raz w tyg.	10/39**		
		10 × 0,9 mg Ni/szczura, raz w tyg.	8/32**		
Szczyry Wistar, samice	i.p., 2 lata	kontrola	4/133	nowotwory złośliwe w miejscu podania	Pott i in. 1992
		1 × 6 mg Ni/szczura	4/34*		
		2 × 6 mg Ni/szczura	5/34*		
		25 × 1 mg Ni/szczura	25/35**		
Chomiki syryjskie, samce, samice	dotchawicza, 26 ÷ 30 miesięcy	kontrola	0/60	gruczolakorak płuca	Muhle i in. 1990
		12 × 0,8 mg Ni/chomika z 14-dniowymi przerwami	1/60		
Octan niklu					
Szczyry Wistar, samice	i.p., 2 lata	kontrola	1/33	nowotwory złośliwe płuc	Pott i in. 1992
		25 × 1 mg Ni/ szczura, raz w tyg.	3/35		
		50 × 1 mg Ni/ szczura, 2 razy w tyg.	5/31*		
Siarczan niklu (6-hydrat)					
Szczyry Fischer, samice	inhalacyjna, 6 h/dzień, 5 dni/tydz., 2 lata	kontrola	0/52	gruczolak płuca	NTP 1996c
		0,11 mg Ni/m ³ (MTD)	1/54		
Szczyry Fischer, samice	inhalacyjna, 6 h/dzień, 5 dni/tydz., 2 lata	kontrola	2/54	gruczolak i rak płuca	NTP 1996c
		0,11 mg Ni/m ³ (MTD)	3/53		
Myszy B6C3F1, samice	inhalacyjna, 6 h/dzień, 5 dni/tydz., 2 lata	kontrola	7/61	gruczolak i rak płuca	NTP 1996c
		0,22 mg Ni/m ³ (MTD)	2/60		
Myszy B6C3F1, samce	inhalacyjna, 6 h/dzień, 5 dni/tydz., 2 lata	kontrola	13/61	gruczolak i rak płuca	NTP 1996c
		0,22 mg Ni/m ³ (MTD)	8/61		
Tlenek niklu(II)					
Szczyry Fischer, samice	inhalacyjna, 6 h/dzień, 5 dni/tydz., 2 lata	kontrola	1/53	gruczolak i rak płuca	NTP 1996a
		0,5 mg Ni/m ³	0/53		
		1,0 mg Ni/m ³	6/53 (p = 0,056)		
		2,0 mg Ni/m ³	5/64		

cd. tab. 17 / Table 17 cont.

Gatunek zwierząt, płeć	Droga podania, czas trwania badania	Dawka	Częstość występowania nowotworów	Rodzaj nowotworu ¹⁾	Piśmiennictwo
Szczury Fischer, samce	inhalacyjna, 6 h/dzień, 5 dni/tydz., 2 lata	kontrola	1/54	gruczolak, rak, rak kolczystokomórkowy płaskonabłonkowy płuca	NTP 1996a
		0,5 mg Ni/m ³	1/53		
		1,0 mg Ni/m ³	6/53 (p = 0,053)		
		2,0 mg Ni/m ³	4/54		
Myszy B6C3F1, samice	inhalacyjna, 6 h/dzień, 5 dni/tydz., 2 lata	kontrola	6/64	gruczolak i rak płuca	NTP 1996a
		1,0 mg Ni/m ³	15/66*		
		2,0 mg Ni/m ³	12/63 (p = 0,095)		
		3,9 mg Ni/m ³	8/64		
Myszy B6C3F1, samce	inhalacyjna, 6 h/dzień, 5 dni/tydz., 2 lata	kontrola	9/57	gruczolak i rak płuca	NTP 1996a
		1 mg Ni/m ³	14/67		
		2 mg Ni/m ³	15/66		
		3,9 mg Ni/m ³	14/69		
Siarczek niklu					
Szczury Fischer, samce	<i>i.m.</i> , 2 lata	kontrola	0/84	mięśaki w miejscu podania	<i>Sunderman</i> 1984
	postać krystaliczna	1 × 14 mg Ni/szczura	14/14**		
	postać amorficzna	1 × 14 mg Ni/szczura	3/25*		
Disiarczek trinitliku					
Szczury Fischer, samice	inhalacyjna, 6 h/dzień, 5 dni/tydz., 80 tyg.	kontrola	1/107	gruczolak i rak płuca	<i>Ottolenghi</i> i in. 1974
		0,73 mg Ni/m ³	12/98**		
Szczury Fischer, samce	inhalacyjna, 6 h/dzień, 5 dni/tydz., 80 tyg.	kontrola	1/108	gruczolak, rak płuca, mięsak	<i>Ottolenghi</i> i in. 1974
		0,73 mg Ni/m ³	17/110**		
Szczury Fischer, samice	inhalacyjna, 6 h/dzień, 5 dni/tydz., 2 lata	kontrola	2/53	gruczolak i rak płuca	NTP 1996b
		0,11 mg Ni/m ³	3/53		
		0,73 mg Ni/m ³	9/53*		
Szczury Fischer, samce	inhalacyjna, 6 h/dzień, 5 dni/tydz., 2 lata	kontrola	0/53	gruczolak i rak płuca	NTP 1996b
		0,11 mg Ni/m ³	6/53*		
		0,73 mg Ni/m ³	11/53**		
Myszy B6C3F1, samice	inhalacyjna, 6 h/dzień, 5 dni/tydz., 2 lata	kontrola	9/58	gruczolak i rak płuca	NTP 1996b
		0,44 mg Ni/m ³	2/59		
		0,88 mg Ni/m ³	3/60		
Myszy B6C3F1, samce	inhalacyjna, 6 h/dzień, 5 dni/tydz., 2 lata	kontrola	13/61	gruczolak i rak płuca	NTP 1996b
		0,44 mg Ni/m ³	5/59		
		0,88 mg Ni/m ³	6/58		

Objaśnienia:

¹⁾ nowotwory płuc, jeśli nie podano inaczej.

* $p < 0,05$ test dokładny Fischera.

** $p < 0,01$ test dokładny Fischera.

i.p. – podanie dootrzewnowe (*intraperitonealis*).

i.m. – podanie domięśniowe (*intramuscularis*).

U szczurów i myszy narażanych na sześciowodny siarczan niklu o stężeniach $\leq 0,45$ mg Ni/m³, 6 h/dzień, 5 dni/tydz. przez 13 tyg. nie obserwowano zmian w obrazie morfologicznym ani w ilości plemników, a także w obrazie cytologicznym wymazu z pochwy (Dunnick i in. 1989; NTP 1996c). Ponadto w badaniach histopatologicznych tkanek gonad szczurów i myszy nie obserwowano zmian po narażeniu na siarczan niklu (odpowiednio o stężeniach $\geq 0,11$ lub $\geq 0,22$ mg Ni/m³) przez 2 lata, 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu. Zwyródnienie nabłonka jąder u szczurów występowało dopiero przy 12-dniowym narażeniu przez 6 h/dzień na stężenie 1,6 mg Ni/m³ (Benson i in. 1988; Haber i in. 2000).

Smith i in. (1993) oceniali reprotoksycyzość chlorku niklu (6-hydrat) w badaniu jednopokoleniowym. Samice szczurów (34/dawkę) otrzymywały chlorek niklu w wodzie do picia przez 11 tygodni przed kojarzeniem z nienarażanymi samcami. Pobrane dawki oszacowano na poziomie: 0; 1,33; 6,8 lub 31,63 mg Ni/kg mc./dzień. Obniżenie przyrostu masy ciała ciężarnych samic było istotne statystycznie w grupach narażanych na stężenia 6,8 lub 31,63 mg Ni/kg mc./dzień. Istotne statystycznie obniżenie poziomu prolaktyny obserwowano u samic narażanych na najwyższą dawkę. Nie obserwowano wpływu narażenia na wskaźniki płodności (wskaźnik zapłodnień), ale zmniejszenie przeżywalności młodych (oraz zwiększenie liczby martwych urodzeń) obserwowano we wszystkich narażanych grupach. Nie obserwowano natomiast zależnych od narażenia różnic masy urodzeniowej oraz zmian w przyroście masy ciała następnego pokolenia. Wartość NOAEL dla skutków związanych z płodnością określono na poziomie 31,63 mg Ni/kg mc./dzień. Należy jednak zaznaczyć, że nie badano wpływu narażenia na jakość plemników i cykl rujowy. Biorąc pod uwagę skutki obserwowane u młodych, za wartość LOAEL przyjęto dawkę 1,33 mg Ni/kg mc./dzień.

W badaniu dwupokoleniowym (EU RAR 2008d) szczurom CD samcom i samicom (30 zwierząt w grupie) podawano w wodzie do picia chlorek niklu (6-hydrat), (0, 50, 250, 500 ppm Ni). Dawki oszacowano na poziomie: 0; 6,0; 25 lub 42 mg Ni/kg mc./dzień dla pokolenia rodzicielskiego oraz 0; 6,2; 23 lub 42 mg Ni/kg mc./dzień dla dorosłego pokolenia F1. Zwierzęta narażano 11 tygodni przed kojarzeniem. U zwierząt

narażanych na najwyższą dawkę obserwowano istotne statystycznie obniżenie masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną oraz istotnie statystycznie obniżenie bezwzględnej i względnej masy wątroby u samic z pokolenia rodzicielskiego. Dlatego dawkę 25 mg Ni/kg mc./dzień uznano za wartość NOAEL dla skutków niezwiązanych z rozrodczością zwierząt dorosłych. Nie obserwowano wpływu narażenia na nikiel na wskaźniki płodności (wskaźnik zapłodnień), względną masę i histopatologię narządów rozrodczych. Wartość NOAEL dla skutków związanych z płodnością określono na poziomie najwyższej dawki – 42 mg Ni/kg mc./dzień. Należy jednak zaznaczyć, że podobnie jak w badaniu opisanym wyżej nie badano wpływu narażenia na jakość nasienia i cykl rujowy. Zmniejszenie przeżywalności młodych oraz niższą masę urodzeniową obserwowano we wszystkich grupach otrzymujących chlorek niklu. Zmiany te były istotne statystycznie przy dawce 42 mg Ni/kg mc./dzień w pokoleniu F1a, F1b i F2a. W powyższym badaniu dokonano również oceny teratogennego działania chlorku niklu (6-hydratu) w pokoleniu F2b. Odsetek płodów z wadami wrodzonymi (skrócenie żeber) w miocie był znacząco wyższy w grupie narażanej na najniższą z przyjętych dawek (6 mg Ni/kg mc./dzień), natomiast nie różnił się od kontroli w grupach otrzymujących wyższe dawki. Autorzy badania uznali związek wad obserwowanych w grupie niskiej dawki z narażeniem na nikiel za mało prawdopodobny.

W innym badaniu dwupokoleniowym (EU RAR 2008b) szczurom Sprague-Dawley podawano dożołądkowo zgłębnikiem siarczan niklu (6-hydrat) w dawkach: 1; 2,5; 5,0 lub 10 mg/kg mc./dzień. Nie obserwowano wpływu narażenia na płodność, jakość nasienia, cykl rujowy oraz proces dojrzewania płciowego. Nieznaczne zmniejszenie przeżywalności młodych z pokolenia F1 obserwowano przy najwyższej dawce 10 mg/kg mc./dzień (tj. 2,2 mg Ni/kg mc./dzień), jednak zmiana ta nie była istotna statystycznie. W pokoleniu F2 przeżywalność młodych była porównywalna z kontrolą. Dawkę 5 mg/kg mc./dzień (tj. 1,1 mg Ni/kg mc./dzień) przyjęto za wartość NOAEL w powyższym badaniu.

W badaniu trzypokoleniowym (EU RAR 2008b) szczurom Wistar po zakończeniu karmienia przez matki (30 osobników w grupie) podawano w paszy siarczan niklu (6-hydrat) przez 11 tygodni. Dawki niklu oszacowano na poziomie: 0,

13 ÷ 20, 26 ÷ 40 i 52 ÷ 80 mg Ni/kg mc./dzień. Badanie histopatologiczne wykonano na osobnikach z pokolenia F3b. Masa ciała zwierząt z pokolenia F0 była nieznacznie niższa od kontroli w grupach otrzymujących najwyższą dawkę 52 ÷ 80 mg Ni/kg mc./dzień. Wskaźnik płodności był niższy u zwierząt z pokolenia F1a po dawkach 13 ÷ 20 lub 52 ÷ 80 mg Ni/kg mc./dzień oraz w pokoleniu F2b po dawce 52 ÷ 80 mg Ni/kg mc./dzień. Wszystkie powyższe różnice nie były istotne statystycznie. Wartość NOAEL dla skutków związanych z płodnością określono na poziomie 52 ÷ 80 mg Ni/kg mc./dzień, jednak ze względu na ograniczony opis badania nie ma pewności co do poprawności tej wartości. Liczba martwych urodzeń na wszystkich poziomach narażenia była wyższa w pokoleniu F1 niż w kontroli, czego nie obserwowano w późniejszych pokoleniach. Widoczne i stałe (27%) obniżenie średniej masy ciała młodych (po zakończeniu karmienia przez matki) obserwowano we wszystkich pokoleniach po narażeniu na

najwyższą dawkę. Najniższą zastosowaną dawkę (13 ÷ 20 mg Ni/kg mc./dzień) uznano za wartość LOAEL z powodu zmniejszonej przeżywalności młodych na wszystkich poziomach narażenia.

Weischer i in. (1980) narażali inhalacyjnie szczury Wistar samice na tlenek niklu o stężeniach: 0,8; 1,6 i 3,2 mg/m³ (tj. 0,6; 1,2 i 2,5 mg Ni/m³) od 1. dnia ciąży przez 21 dni. Obniżenie przyrostu masy ciała matek było istotne statystycznie we wszystkich grupach, a istotne statystycznie obniżenie masy płodów obserwowano po narażeniu na 1,2 lub 2,5 mg Ni/m³ (Haber i in. 2000).

Skutki podawania dożylnie i dootrzewnowo ciężarnym myszom i szczurom związków niklu (głównie chlorku) również obejmują zmniejszenie przeżywalności młodych, niższą masę urodzeniową i wady rozwojowe. Jednak ze względu na drogę podania szczegółowe opisy powyższych badań nie zostały zamieszczone w dokumentacji, ponieważ ich przydatność w ocenie ryzyka zawodowego jest znikoma.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Nikiel i jego związki mogą być wchłaniane do organizmu w drogach oddechowych, przez skórę i układ pokarmowy. Zarówno wchłanianie, jak i dalsze losy w organizmie ściśle zależą od postaci fizycznej, wielkości cząstek i właściwości fizykochemicznych związku oraz drogi narażenia.

Narażenie inhalacyjne na związki niklu prowadzi do jego kumulacji w płucach, w których w przypadku słabo rozpuszczalnych tlenków siarczków niklu jego poziom jest znacząco wyższy niż w przypadku dobrze rozpuszczalnych soli (Andersen, Svenes 1989; Angerer i in. 1989; IARC 1990; 2012; Norseth 1986; Raithel 1987; Sunderman i in. 1986; Svenes, Andersen 1998). W badaniach przeprowadzonych przez Svenes i Andersen (1998) niższe stężenia niklu stwierdzono w płucach osób narażonych na dobrze rozpuszczalne sole niklu (50-krotnie wyższe niż w grupie osób nienarażonych zawodowo) niż u osób narażonych zawodowo na słabo rozpuszczalne związki (400 ÷ 500-krotnie wyższe niż u osób nienarażonych). Podobnie stężenia niklu w śluzówce nosa osób narażonych zawodowo były wyższe

w przypadku związków słabo rozpuszczalnych niż w przypadku związków dobrze rozpuszczalnych w wodzie (Torjussen, Andersen 1979). Czasy retencji niklu w płucach oszacowane z wykorzystaniem modeli matematycznych oraz wyników badań inhalacyjnych na zwierzętach narażanych na tlenek niklu, siarczek niklu i siarczan niklu były znacząco dłuższe w przypadku słabo rozpuszczalnych tlenku i siarczku niż dobrze rozpuszczalnego siarczanu niklu (Hsieh i in. 1999a; 1999b). Kumulacja niklu w płucach szczurów narażanych inhalacyjnie na tlenek niklu rośnie z czasem trwania narażenia (Kodama i in. 1985; Tanaka i in. 1985). Czas retencji metalicznego niklu oznaczony w badaniu inhalacyjnym na szczurach był porównywalny z czasem retencji związków słabo rozpuszczalnych (Seilkop 2008). Po podaniu dotchawicznym zwierzętom doświadczalnym nierozpuszczalny disiarczek trinitru był usuwany z płuc znacznie wolniej niż rozpuszczalny chlorek. Trzydzieści osiem procent podanej dawki podsiarczku zostało usunięte w półokresie 1,2 dnia, 42% w półokresie 12,4 dnia, a 10% dawki pozostało w płucach po 35 dniach od podania. W przypadku rozpuszczalnego chlorku niklu aż 71% dawki zostało usunięte w ciągu 24 h,

a 0,1% dawki pozostawało w płucach po upływie 21 dni (Carvalho, Ziemer 1982; Valentine, Fischer 1984). Poza płucami nikiel po narażeniu inhalacyjnym ludzi był stwierdzany również w wątrobie i nerkach, ale w znacznie niższych stężeniach niż w płucach (Rezuke i in. 1987; Sumino i in. 1975). Również u zwierząt doświadczalnych narażonych inhalacyjnie na tlenek, podsiarczek i siarczan niklu stężenia niklu w wątrobie, nerkach i śledzionie były znacznie niższe od depozytów w płucach (Benson i in. 1987; 1988; Tanaka i in. 1985).

U szczurów narażonych inhalacyjnie na rozpuszczalne związki niklu ich biodostępność wynosiła 98%, natomiast w przypadku niklu metalicznego jedynie – 6% (Angerer i in. 1989; IARC 1990; 2012; Raithel 1987). U ludzi narażonych zarówno na rozpuszczalne, jak i słabo rozpuszczalne związki niklu (również nikiel metaliczny) stwierdzano podwyższone stężenia niklu we krwi i moczu, co świadczy o wchłanianiu wszystkich związków niklu (Angerer i in. 1989; IARC 1990; 2012; Raithel 1987). Przy czym w przypadku form dobrze rozpuszczalnych stężenia w moczu były wyższe niż w przypadku związków nierozpuszczalnych, co również świadczy o szybszym wchłanianiu z układu oddechowego związków dobrze rozpuszczalnych (Bernacki i in. 1978; Torjussen, Andersen 1979). Przy narażeniu inhalacyjnym ludzi około 35% niklu jest wchłaniane do krwi z układu oddechowego, natomiast reszta jest odkasływana i może być połykana.

Na poziomie komórkowym jony niklu są stosunkowo wolno transportowane przez kanały jonowe błon komórkowych, natomiast nierozpuszczalne związki niklu i nikiel metaliczny dostają się do komórek ssaków w drodze fagocytozy, po której następuje uwolnienie jonów niklu w wyniku stopniowego rozpuszczania jego związków w lizosomach (Costa 1996; Costa, Mollenhauer 1980). U szczurów narażonych inhalacyjnie na słabo rozpuszczalne związki i nikiel metaliczny depozyty niklu w płucach były fagocytowane przez makrofagi pęcherzykowe (Johansson i in. 1980).

Nikiel wchłania się również po narażeniu drogą pokarmową. Na podstawie badań kału Patriarca i in. (1997) oszacowali że ok. 29 ÷ 40% dawki niklu ulega wchłonięciu z przewodu pokarmowego. Biodostępność związków niklu przy narażeniu drogą pokarmową również zależy od rodzaju związku i sposobu podania. Rozpuszczalny siarczan niklu

podany w wodzie pitnej wchłania się z przewodu pokarmowego człowieka w 27%, natomiast ten sam związek podany w pożywieniu wchłania się jedynie w 0,7%. Obecność w diecie kwasu wersenowego istotnie zmniejsza dostępność biologiczną niklu (Solomons i in. 1982; Sunderman i in. 1989). Wchłanianie niklu przy normalnej diecie w badaniach na 8 ochotnikach wynosiło 4,3% podanej dawki (Christensen, Lagesson 1981). W dostępnym piśmiennictwie brak jest danych dotyczących kumulacji niklu w organizmie człowieka po narażeniu pokarmowym. Maksymalne stężenie w surowicy po spożyciu siarczanu niklu wystąpiło po ok. 3 h. Półokres zaniku niklu z surowicy po zatruciu wodą zanieczyszczoną siarczanem i chlorkiem niklu wynosił 60 h, przy czym dożylnie podanie płynów skracało ten okres do 27 h (Christensen, Lagesson 1981; Sunderman i in. 1988; 1989). W badaniach przeprowadzonych na szczurach wykazano, że łatwo rozpuszczalne sole niklu były łatwo wchłaniane, w przeciwieństwie do związków słabo rozpuszczalnych i niklu metalicznego. Wchłanianie dla poszczególnych związków wynosiło odpowiednio: 43% – azotan niklu, 11% – siarczan niklu, 9,8% – chlorek niklu, 0,47% – disiarczek trinitru i 0,01% – tlenek niklu (Haber i in. 2000). Również u zwierząt doświadczalnych nikiel po podaniu drogą pokarmową ulegał kumulacji głównie w nerkach (Ishimatsu i in. 1995), a w mniejszych stężeniach był wykrywany w wątrobie, sercu, płucach i tkance tłuszczowej oraz w nerwach obwodowych i mózgu (Ambrose i in. 1976; Borg, Tjalve 1989; Jasim, Tjalve 1986a; 1986b; Whanger 1973). Nikiel pokonuje również barierę łożyska i może przenikać do mleka matki (Jasim, Tjalve 1986a).

Dla większości związków niklu skóra stanowi barierę trudno przepuszczalną, jednak niektóre związki dobrze rozpuszczalne w wodzie łatwo wchłaniają się przez skórę. Siarczan niklu podany na skórę pod szczelnym opatrunkiem wchłaniał się w 55 ÷ 77% w ciągu 24 h od aplikacji. Chlorek niklu nałożony na wycinek ludzkiej skóry bez opatrunku wchłaniał się jedynie w 0,23% po 144 h, a pod opatrunkiem w 3,5% (EU RAR 2008d). Powyższe dane znajdują potwierdzenie w wynikach badań na zwierzętach. Siarczan niklu podany na ogoloną skórę królików i kawii domowych wchłaniał się po 24 h i był obecny w moczu, natomiast chlorek niklu aplikowany na skórę kawii domowej

wchłaniał się w jedyne w małym procencie (0,005 i 0,51% dawki), a większość związku pozostała w partiach zrogowaciałych skóry i mieszkach włosowych. W dostępnym piśmiennictwie brak jest danych dotyczących kumulacji niklu w organizmie człowieka po narażeniu przez skórę.

Metabolizm i wydalanie

Niezależnie od drogi narażenia nikiel wchłonięty do organizmu wydalany jest głównie z moczem. Przy narażeniu inhalacyjnym wyższe stężenia niklu obserwowano w moczu pracowników narażonych na rozpuszczalne związki niklu, których wchłanianie jest szybsze. Nikiel był obecny w moczu pracowników właściwie od momentu rozpoczęcia pracy do jej zakończenia (szybka eliminacja z organizmu). Nikiel jest również wydalany z kałem, ponieważ niewielka część dawki jest odkaśływana i ponownie połykana (Bernacki i in. 1978; Ghezzi i in. 1989; Hassler i in. 1983; Torjussen, Andersen 1979). Podobnie u zwierząt doświadczalnych po podaniu dotchawicznym związków niklu 70% dawki rozpuszczalnego chlorku i siarczanu niklu zostało wydalone w ciągu 3 dni, a w ciągu 21 dni 96,5% (Carvalho, Zeimer 1982; English i in. 1981). Podanie słabo rozpuszczalnych tlenku lub podsiarczku niklu skutkowało zwiększeniem wydalania niklu z kałem wskutek połykania części dawki transportowanej przez rzęski w górę układu oddechowego. Jednak ciągle większa część wchłoniętej dawki była wydalana z moczem. Disiarczek trinitru został wydalony

po 35 dniach w 90%, natomiast tlenek w 60% po 90 dniach (English i in. 1981; Valentine, Fischer 1984).

W przypadku narażenia na nikiel drogą pokarmową większość niklu wchłoniętego z przewodu pokarmowego również jest wydalana z moczem. Wchłanianie siarczanu niklu w przewodzie pokarmowym człowieka wynosi 27% po podaniu go z wodą i jedynie 0,7% po podaniu w pożywieniu. Dlatego w przypadku podania niklu drogą pokarmową większość dawki podanej wydalana jest z kałem jako niewchłonięta. W badaniach na ochotnikach, którym podano siarczan niklu w wodzie lub pokarmie w dawkach: 12, 18 lub 50 $\mu\text{g Ni/kg mc.}$, wydalanie z kałem wynosiło 76% dawki podanej z wodą i 102% dawki podanej z pożywieniem w ciągu 4 dni, natomiast z moczem odpowiednio 26 i 2%. Półokres wydalania wchłoniętej dawki wynosił 28 ± 9 h ($17 \div 48$ h), (Sunderman i in. 1989).

Toksykokinetykę niklu opisano za pomocą modelu dwuprzędziałowego (Sunderman i in. 1989). Po podaniu dożylnym izotopu niklu szczurom Wistar ($17 \mu\text{g } ^{63}\text{NiCl/szczura}$) i królikom ($81 \mu\text{g/królika}$) w ciągu pierwszego dnia z moczem zostało wydalone odpowiednio 68 i 78% podanych dawek (Onkelinx i in. 1973). Po podaniu dootrzewnowym szczurom dawki $2173 \mu\text{g } ^{63}\text{NiCl}$ Sunderman i in. (1976) wykazali, że w czasie pierwszych 2 dni następuje faza szybkiego oczyszczania z osocza, natomiast w kolejnych 3 \div 7 dniach proces ten jest znacznie wolniejszy.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Za działanie zapalne, genotoksyczne i/lub rakotwórcze niklu i jego związków odpowiedzialny jest bezpośrednio jon niklu.

Eksperci postulują, że istnieje zasadnicza różnica pomiędzy rozpuszczalnymi i nierozpuszczalnymi związkami niklu w ich kinetyce i biodostępności do przestrzeni zewnątrzkomórkowej i wewnątrzkomórkowej. Rozpuszczalne sole niklu są szybko usuwane z organizmu, przedostają się do komórek tylko w ograniczonym stopniu i stają się biodostępne tylko przy wyższych dawkach w przypadku ciągłego narażenia. Nierozpuszczalne związki niklu, takie jak tlenek niklu i disiarczek

niklu, mają większą tendencję do retencji w miejscu ich kontaktu. Związki te przedostają się do komórek poprzez aktywną fagocytozę i osiągają wyższą i długotrwałą biodostępność (SCOEL 2011).

Dostępność biologiczna jonów niklowych

Goodman i in. (2011) postulowali model biodostępności jonów niklu, biorąc pod uwagę różne czynniki, które określają biodostępność jonów niklu dla jąder komórkowych docelowych komórek nabłonkowych. Biodostępność po narażeniu inhalacyjnym zależy od interakcji różnych czynników

(toksyczności oddechowej, klirensu, pobrania przez komórki docelowe czy rozpuszczalności wewnątrzkomórkowej), które różnią się między różnymi formami chemicznymi niklu. Dopuszczalne poziomy narażenia (poziom indukujący, brak toksyczności lub minimalna toksyczność) będą wpływać na zdeponowane poziomy w płucach, a następnie ilość niklu dostępnego do wychwytu komórkowego (pod warunkiem, że rozkład wielkości cząstek jest taki sam dla wszystkich związków niklu). Wielkość cząstek związków niklu określa frakcję, która osadza się w drogach oddechowych zarówno szczurów, jak i ludzi. Wielkość cząstek aerozoli stosowanych w badaniach na zwierzętach była zbliżona do średnicy masowej mediany aerodynamicznej (MMAD) wynoszącej 2 μm . Wielkość ta jest zbliżona również dla ludzi i stanowiłaby frakcję respirabilną (Oller, Oberdörster 2010).

Toksyczność niektórych postaci niklu jest skorelowana z rozpuszczalnością (uwalnianie jonów niklu) w drogach oddechowych. W syntetycznym płynie płucnym po 24 h w porównaniu z siarczanem niklu dwusiarczek niklu uwalniał 16-krotnie mniej jonów niklu, proszek metaliczny niklu uwalniał 310-krotnie mniej jonów niklu, a tlenek niklu był praktycznie nierozpuszczalny (689-krotnie mniej uwalnianych jonów niklu), (Oller i in. 2009). Z wyjątkiem proszku metalicznego niklu związki niklu o większej rozpuszczalności w drogach oddechowych są bardziej toksyczne.

Obciążenie płuc niklem jako miara zatrzymanej dawki (retencji) jest funkcją narażenia, wielkości cząstek i klirensu. Okres półtrwania dla różnych związków niklu u szczurów wynosi 1 ÷ 2 dni dla heksahydratu siarczanu niklu, ok. 5 dni dla wodorosiarczynu niklu, 30 ÷ 50 dni dla proszku metalicznego niklu i ponad 100 dni dla tlenku niklu (Goodman i in. 2011). W przypadku heksahydratu siarczanu niklu wysoka toksyczność i szybki klirens to dwa czynniki, które prowadzą do niskiej retencji i mogą tłumaczyć brak rakotwórczości tego związku u zwierząt laboratoryjnych. W przypadku wodorosiarczku niklu, proszku metalicznego niklu i tlenku niklu nie można jednoznacznie wyjaśnić różnic w rakotwórczości w odniesieniu do retencji tych związków. Należy również rozważyć dalsze etapy obejmujące wnikanie cząstek i rozpuszczanie wewnątrzkomórkowe.

Zarówno rozpuszczalne w wodzie, jak i słabo rozpuszczalne formy niklu są pobierane

i transportowane do komórek przez kanały jono-we, a formy słabo rozpuszczalne także poprzez fagocytozę. Zarówno rozpuszczalne w wodzie, jak i nierozpuszczalne związki niklu powodują wzrost stężeń jonów niklu w cytoplazmie i jądrze komórkowym (IARC 2012). Badania w warunkach *in vitro* sugerują, że względny zakres wychwytu komórkowego różnych substancji zawierających nikiel prawdopodobnie będzie zgodny z ogólną tendencją: rozpuszczalny w wodzie związek niklu < nikiel metaliczny < amorficzny siarczan niklu < tlenek niklu < tlenek niklu-miedzi < krystaliczny siarczan niklu < krystaliczny disiarczek niklu (Goodman i in. 2011).

Ilość jonów niklu uwalniana z cząstek zawierających nikiel wskutek rozpuszczenia po endocytozie zależy od ich właściwości fizycznych i chemicznych. Disiarczek niklu jest lepiej rozpuszczalny w płynie lizosomalnym niż tlenek niklu, co pozwala cząstkom uwalniać duże ilości jonów niklu wewnątrz komórek. Może to przyczynić się do niższej rakotwórczości tlenku niklu w porównaniu z disiarczkiem niklu (Goodman i in. 2011).

Wychwył endocytarny cząstek niklu metalicznego jest słaby, a rozpuszczanie wewnątrzkomórkowe raczej powolne (na podstawie rozpadu przez utlenianie), dlatego oczekuje się, że wydajność powstawania wewnątrzkomórkowych jonów niklu z cząstek niklu metalicznego będzie niska (Oller i in. 2009). Rozpuszczalne w wodzie sole niklu mogą wnikać do komórki i jądra komórkowego za pośrednictwem kanałów jonowych. Jednakże aminokwasy znajdujące się w przestrzeni pozakomórkowej wiążą jony niklu, a inne dwuwartościowe kationy mogą konkurować o wychwył komórkowy. Większość wolnych jonów niklu wprowadzanych do komórki może również wiązać się z wewnątrzkomórkowymi ligandami takimi jak białka, które zwiększają cytotoxycznosc i poważnie ograniczają ilość jonów niklu wprowadzanych do jądra komórkowego (Haber i in. 2000).

Model biodostępności dla komórek płucnych wyjaśniający potencjał rakotwórczy substancji zawierających nikiel po narażeniu drogą wziewną przedstawił Goodman i in. (2011). Dostarczanie jonów Ni(II) z wdychanych substancji zawierających nikiel do jąder komórek docelowych jest wynikiem wzajemnego oddziaływania pomiędzy ogólnoustrojową toksycznoscia, usuwaniem cząstek i rozpuszczaniem pozakomórkowym oraz wychwytem komórkowym i rozpuszczaniem

wewnątrzkomórkowym. Dopiero gdy stężenie jonów nikiel osiągnie w jądrze komórkowym wystarczający poziom, a komórka przeżyje, może ostatecznie dojść do powstania nowotworu. To implikuje istnienie progów dla zapoczątkowania procesu kancerogenezy, nawet jeśli zakłada się, że działanie jonów nikiel w jądrze jest genotoksyczne (Goodman i in. 2011).

Mechanizmy rakotwórczości

Mechanizm rakotwórczości nikiel nie został jednoznacznie poznany. Prawdopodobne jest, że działanie rakotwórcze wynika z różnych mechanizmów. Dostępne dowody wskazują, że rakotwórczość nikiel jest prawdopodobnie wynikiem działania zarówno czynników genetycznych bezpośrednich (np. zmian konformacyjnych), jak i pośrednich czynników epigenetycznych (np. wytwarzanie wolnych rodników tlenowych). Dodatkowo pewne związki nikiel sprzyjają proliferacji komórek, która przekształca naprawialne w normalnych warunkach uszkodzenia DNA w mutacje. Ponadto można założyć, że reakcja zapalna wywołana przez cytotoksyczność związków nikiel, oksydacyjne uszkodzenia DNA i procesy naprawcze sprzyja tworzeniu się nowotworów (SCOEL 2011).

Efremenko i in. (2014) opisali wyniki analizy ekspresji genów specyficznych dla tkanki płucnej u szczurów wystawionych na działanie disiarczku nikiel drogą inhalacyjną przy różnych poziomach dawek. Autorzy przeprowadzili także analizę BALF i badanie histopatologiczne w celu uwidocznienia skutków zapalnych w płucach narażonych zwierząt. Badanie wykazało, że głównymi mechanizmami wywołującymi toksyczność po narażeniu na podawany związek nikiel było wywołanie stanu zapalnego oraz wzmożona proliferacja. Co istotne, toksyczność związana z uszkodzeniem DNA nie została wywołana, z wyjątkiem prawdopodobnie dwóch najwyższych poziomów dawkowania po 4 tygodniach narażenia. Wyniki potwierdziły pośredni genotoksyczny typ działania (powodowany przewlekłą toksycznością, stanem zapalnym i proliferacją, prowadzący do nieprawidłowej replikacji). Poziom narażenia wynoszący 0,04 mg Ni/m³ dla frakcji respirabilnej został zidentyfikowany jako statystyczna dawka odniesienia (BMD – odpowiednik NOAEL) po 4 tygodniach narażenia (przy zastosowaniu analizy dawki wzorcowej).

Efremenko i in. (2017) przedstawili wyniki podobnych badań, w których użyto heksahydratu siarczku nikiel i porównano reakcje toksyczne spowodowane indukcją stanu zapalnego po zastosowaniu disiarczku nikiel. Odpowiedzi komórkowe na siarczek nikiel były bardzo podobne do tych podanych dla disiarczku nikiel. Jednakże zidentyfikowano kilka kluczowych różnic w odpowiedziach immunologicznych, które mogą wynikać z różnego wewnątrzkomórkowego rozmieszczenia nikiel z siarczku nikiel, wchodzącego do komórki jako jon, a nie jako wolno rozpuszczalne cząstki disiarczku nikiel. Po 4 tygodniach narażenia drogą inhalacyjną skutkiem krytycznym o najniższej wartości BMD (0,05 mg Ni/m³) ponownie były zaburzenia związane z odpowiedzią immunologiczną. Porównując parametry ekspresji genów przy różnych poziomach narażenia, zidentyfikowano zależną od dawki zmianę mechanizmu działania, który przy wyższym poziomie narażenia na siarczek nikiel był związany z uruchomieniem szlaków sygnalizacji odpowiedzi immunologicznej. Autorzy doszli do wniosku, że ostateczny wynik rakotwórczy dla danego związku nikiel może zależeć od stopnia, w jakim związek jest w stanie dostarczyć wystarczającej ilości jonów nikiel do krytycznych organelli komórkowych przy poziomach narażenia, które nie wykazują jawnej toksyczności. Poziom, przy którym nie obserwowano wpływu na transkrypcję (NOTEL – *No Observed Transcriptional Effect Level*) dla powtarzanego narażenia zarówno na siarczek nikiel, jak i na podsiarczyn nikiel, wynosił 0,03 mg Ni/m³ (frakcja respirabilna).

Analiza dostępnych danych wskazuje, że mechanizm indukcji nowotworów przez nikiel polega na pośrednim efekcie genotoksycznym i wynika z szeregu progowych skutków, np. stanu zapalnego, oraz genotoksycznych i epigenetycznych skutków, które są zależne od dostarczenia wystarczająco wysokiego stężenia jonów Ni(II) do jąder komórek docelowych.

Scanlon i in. (2017) stwierdzili: „W przeciwieństwie do wielu innych czynników rakotwórczych, nikiel nie wywołuje bezpośrednio mutagenezy DNA, a mechanizmy powstawania nowotworów po narażeniu na nikiel pozostają niewyjaśnione. Komórkowa ekspozycja na nikiel prowadzi do aktywacji szlaków sygnałowych, zmian transkrypcyjnych i skutków epigenetycznych, procesów indukowanych i skutków niedotlenienia, które same promują wzrost

guza bez powodowania bezpośredniego uszkodzenia DNA. Jednym z mechanizmów, w których hipoksja przyczynia się do wzrostu guza, jest generowanie niestabilności genomowej poprzez hamowanie szlaków naprawy DNA o wysokiej dokładności”.

Mechanizmy pośrednie genotoksyczności

Nikiel i jego związki nie są mutagenne, ale dostępne dane wskazują na ich pośredni genotoksyczny mechanizm działania rakotwórczego. Na podstawie aktualnego piśmiennictwa EFSA (2015) przedstawiła trzy dominujące mechanizmy: 1) interferencja z komórkową regulacją redoks i indukcja stresu oksydacyjnego; 2) hamowanie systemów naprawy DNA; 3) rozregulowanie szlaków sygnałowych i zmiany epigenetyczne.

Stres oksydacyjny

Narażenie na rozpuszczalne i nierozpuszczalne formy niklu powoduje zwiększenie generowania reaktywnych form tlenu (ROS) w wielu typach komórek i modelach zwierzęcych. Indukcja ROS wydaje się wpływać na: uszkodzenia jednoniciowe DNA (SSBs), wiązania krzyżowe DNA-białko i wymianę chromatyd siostrzanych (SCEs).

Kawanishi i in. (2002) badali udział ROS w uszkodzeniach DNA wywoływanych przez nikiel po inkubacji DNA grasicy cielęcej z Ni(II) łącznie z nadtlenkiem wodoru (H_2O_2), które indukowały podwyższone poziomy 8-oksy-2'-deoksyguanozyny (8-OH-dG) wraz ze wzrostem stężenia H_2O_2 . Sam H_2O_2 lub Ni(II) indukowały jedynie niewielki wzrost poziomu 8-OH-dG lub jego brak. U szczurów narażanych na działanie różnych związków niklu w dawce 1 mg mierzono tworzenie 8-OH-dG w tkance płuc. Potencjał tworzenia zmian przedstawiał się tak: $Ni_3S_2 > NiO > NiSO_4$. Wyniki te sugerują, że jony Ni(II) reagują z H_2O_2 i zwiększają ilość ROS, przez co powodują oksydacyjne uszkodzenie DNA. Autorzy zaproponowali, że istnieje pośrednie, zależne od stanu zapalnego, wytwarzanie uszkodzeń oksydacyjnych *in vivo* przez wszystkie związki niklu i bezpośrednia generacja uszkodzeń oksydacyjnych przez Ni_3S_2 , która jest stwierdzana w warunkach *in vitro*.

W innym badaniu *in vivo* *Mayer* i in. (1998) opisali zwiększoną częstość mutacji powodowaną przez nadsiarczek niklu (*nickel subsulphide*) w transgenicznym liniach komórek zarodkowych

fibroblastów. U szczurów narażanych przez 2 h drogą inhalacyjną na nikiel o stężeniach $24 \div 352 \text{ mg/m}^3$ mierzono uszkodzenie DNA za pomocą testu kometowego w płucach i komórkach nabłonka jamy nosowej. Po 2-godzinnej inhalacji przy stężeniu Ni_3S_2 300 mg/m^3 poziomy niklu w błonie śluzowej nosa były podwyższone 37-krotnie, a w tkance płucnej o rząd wielkości wyższe, tj. 370-krotnie, chociaż uszkodzenia DNA były bardziej wyraźne w tkankach jamy nosowej. Uszkodzenia DNA w płucach były minimalne lub nie stwierdzano ich wcale. Podobnie po 2-godzinnym narażeniu na stężenie Ni_3S_2 200 mg/m^3 nie zaobserwowano zwiększenia częstości mutacji w płucach lub komórkach nabłonka jamy nosowej narażonych zwierząt. Pęknięcia pojedynczych nici DNA (SSB) zależały od dawki w obu typach komórek. Wyniki te potwierdzają niegenotoksyczny model kancerogenezy niklu, który działa poprzez wyciszenie genów, metylację DNA i kondensację chromatyny.

W badaniach *in vitro* przeprowadzonych przez *Chen* i in. (2003) stwierdzono, że istnieje zależne od dawki powiązanie między tworzeniem się rodnika hydroksylowego OH \cdot i uszkodzeniem nici DNA oraz, że powstanie rodnika OH \cdot prawdopodobnie jest odpowiedzialne za pęknięcia nici DNA indukowane chlorkiem niklu. *Chen* i in. (2010) analizowali również wpływ chlorku niklu na cykl komórkowy i apoptozę i stwierdzili, że cytotoksyczność indukowana przez nikiel w komórkach NRK obejmuje wytwarzanie ROS, stres oksydacyjny, pęknięcia nici DNA i apoptozę.

W ATSDR (2005) przedstawiono hipotezę, że wiązanie się niklu z białkiem histonowym w heterochromatynie może prowadzić do wytworzenia rodników tlenowych. Rodniki tlenowe mogą następnie indukować uszkodzenia DNA, powodując pęknięcia nici DNA i sieciowanie białka DNA (*Costa* i in. 1994; *Oller* i in. 1997). Dostępne dowody wskazują jednak, że mechanizm ten odgrywa niewielką rolę w rakotwórczości niklu, gdyż uszkodzenia były ograniczone do heterochromatynowych regionów DNA, które nie mają aktywnych genów (*Oller* i in. 1997).

Jony niklowe mogą wiązać się z wieloma ligandami komórkowymi, w tym z aminokwasami, peptydami i białkami, co powoduje powstawanie rodników tlenowych. Utworzone reaktywne formy tlenu (ROS) mogą nieselektywnie uszkadzać DNA, co może prowadzić do zmian genetycznych w aktywnych genach (*Kasprzak* i in. 2003; *Oller* i in. 1997).

Hamowanie naprawy DNA

Narażanie komórek na rozpuszczalne związki niklu generujące jony Ni(II) zwiększa liczbę uszkodzeń DNA i siłę działania mutagennego innych czynników najprawdopodobniej poprzez hamowanie naprawy DNA (przez wpływ na: naprawę poprzez wycinanie nukleotydów, naprawę poprzez wycinanie zasad oraz aktywność metylotransferazy MGMT (metylotransferaza DNA O⁶-metyloguaniny).

Istnieją dowody na to, że jony niklu hamują naprawę DNA. *Hartwig* i in. (1994) wykazali, że Ni(II) zaburza naprawę poprzez wycinanie nukleotydów w komórkach ssaków. *Hartmann* i *Hartwig* (1998) stwierdzili, że nikiel zakłóca interakcje DNA-białko niezbędne do rozpoczęcia naprawy poprzez wycinanie nukleotydów, najprawdopodobniej przez przemieszczenie istotnych dla tego procesu jonów metali.

Mechanizmy epigenetyczne

Zarówno rozpuszczalne w wodzie, jak i nierozpuszczalne w wodzie związki niklu mogą powodować wyciszenie genów. Jak opisano (EFSA 2015; IARC 2012), skutek ten został po raz pierwszy przedstawiony, gdy stwierdzono, że mutacje w genie transgenicznym *gpt* w linii komórkowej chomika chińskiego (G12) są wyciszone epigenetycznie, a nie zmutowane (*Klein, Costa* 1997; *Lee* i in. 1995). Geny zlokalizowane w pobliżu heterochromatyny podlegają takiej inaktywacji przez nikiel. Gen *gpt* został wyciszony przez metylację DNA.

Chociaż nikiel ma stosunkowo słabe powinowactwo do DNA, to ma wysokie powinowactwo do białek chromatyny, w szczególności do histonów i protamin (*Costa* i in. 1994; *Kasprzak* i in. 2003; *Oller* i in. 1997). Kompleksowanie jonów niklu z heterochromatyną powoduje szereg zmian, w tym kondensację, hipermetylację DNA, wyciszenie genów i hamowanie acetylacji histonów. Wykazano, że zmiany te zakłócają ekspresję genów (*Costa* i in. 1994; *Kasprzak* i in. 2003; *Lee* i in. 1995; *Oller* i in. 1997; *Zoroddu* i in. 2002). Metylacja DNA może doprowadzić do włączenia genów krytycznych w heterochromatynie, gdzie nie mogą ulegać ekspresji (*Costa* 1995).

Najsilniejsze skutki epigenetyczne dla niklu zostały powiązane z HIF-1. Czynniki transkrypcyjny HIF-1 bierze udział w regulacji genów indu-

kowanych przez niedotlenienie, zaangażowanych w transformację komórki, promowanie nowotworu oraz progresję, angiogenezę, zmieniony metabolizm i apoptozę. HIF-1 α jest jedną z podjednostek HIF-1, która ulega nadmiernej ekspresji zarówno w guzach pierwotnych, jak i przerzutowych. Jest indukowany w odpowiedzi na niedotlenienie i narażenie na nikiel (*Li* i in. 2004; *Salnikow* i in. 2000). Wykazano, że zarówno rozpuszczalne, jak i nierozpuszczalne związki niklu indukują ekspresję genu Cap43 (zwanego również NDRG2), który wymaga aktywacji HIF-1 α (*Costa* i in. 2003; *Li* i in. 2004; *Salnikow* i in. 2000). Modyfikację histonów przez nikiel opisano w kilku badaniach prowadzonych z wykorzystaniem hodowli ludzkich komórek. *Ke* i in. (2008) opublikowali wyniki badania pokazującego, że związki niklu zwiększają ubikwitynację histonów w komórkach (*Kang* i in. 2008; *Karaczyn* i in. 2009; *Ke* i in. 2008).

Ji i in. (2008) badali zmiany epigenetyczne w puli genów naprawy DNA w ludzkich komórkach nabłonka oskrzeli (16HBE) transformowanych przez siarczek niklu (NiS). Wyciszenie locus genu metylotransferazy DNA O⁶-metyloguaniny (MGMT) i regulacja ekspresji metylotransferazy DNA (DNMT1) były specyficznie wykrywane w narażanych komórkach. Ponadto odnotowano zmiany epigenetyczne, w tym hipermetylację DNA, zmniejszenie acetylacji histonu H4 i zmniejszenie stosunku Lys-9 w formie acetylowanej/metylowanej w histonie H3 w miejscu wysp CpG genu MGMT w komórkach 16-HBE transformowanych wskutek narażenia na NiS.

W badaniu z udziałem osób narażonych (*Arita* i in. 2012) zaobserwowano, że poziom H3K4me3 był znacząco podwyższony u osób narażonych na nikiel w porównaniu z osobami nienarażonymi, a poziomy H3K9me2 były obniżone. Ponadto zawartość H3K4me3 w moczu była dodatnio, a H3K9ac ujemnie skorelowana z narażeniem na Ni.

Ostatnie badania dokumentują, że miRNA może odgrywać rolę w indukowanej przez nikiel transformacji komórkowej. *Zhang* i in. (2013) udokumentowali, że ekspresja miR-222 była znacznie podwyższona w tkance mięsaka u szczura przy silnie obniżonym poziomie miR-203. *Ji* i in. (2013) z kolei udowodnili w badaniach *in vitro*, że ekspresja miR-152 (supresorowe mikroRNA guza skierowane na DNMT1) była znacznie obniżona w komórkach 16HBE transformowanych NiS.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie istnieją doniesienia związane zarówno z antagonistycznym, jak i synergistycznym oddziaływaniem różnych związków chemicznych na niekorzystne działanie związków niklu.

Dieta bogata w witaminę C u szczurów oraz dieta wysokobiałkowa u kurcząt zmniejszały efekt opóźnienia wzrostu zwierząt w wyniku narażenia pokarmowego na związki niklu (*Hałatek, Iżycki* 1997). Również metale takie jak żelazo, miedź, cynk i kobalt podawane w dawce (100 mg/kg mc.) jednocześnie z niklem (300 mg/kg mc.) znoszą niekorzystny wpływ działania niklu na tempo wzrostu zwierząt, przeżywalność i wywoływanie anemii. Cynk w powtarzanych dawkach 300 µmol/kg mc. wykazywał również działanie ochronne przy narażeniu na chlorek niklu, który podawany sam zmniejszał czas przeżycia szczurów, powodował hiperglikemię i uszkodzenie nerek (*Rodriguez, Kasprzak* 1989). Mangan i związki

manganu zmniejszały potencjał kancerogenny związków niklu. Mangan metaliczny obniżał ryzyko rozwoju mięsaka (z 73 do 7% przypadków) i nowotworów nerki (z 75 do 32% przypadków). Ponadto chlorek manganu podwyższał poziom krążącego interferonu i zwiększał aktywność komórek NK (*natural killer*), (*Judde* i in. 1987; *Sunderman* i in. 1976; 1979; *Śmiałowicz* 1984). Również węglan magnezu hamował rozwój nowotworów mięśni wywoływanych przez disiarczek trinitru (*Kasprzak* 1987; *Kasprzak, Poirier* 1985).

Działanie synergistyczne udowodniono dla jednoczesnego podania podsiarczku niklu i benzo(a)pirenu. Powodowało ono przyspieszony rozwój mięsaków o 30% (przy podaniu domięśniowym) oraz zwiększało częstość występowania zmian przednowotworowych w płucach (podanie dotchawicze) w stosunku do liczby obserwowanej przy podaniu oddzielnym (*Maenza* i in. 1971).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Zależność skutku toksycznego od wielkości narażenia ilustrują tabele 18a, 18b, 18c.

Tabela 18a. Zależność skutku toksycznego od wielkości narażenia na nikiel i jego związki w badaniach toksyczności u ludzi oraz zwierząt doświadczalnych – narażenie inhalacyjne (ATSDR 2005; *Hałatek, Iżycki* 1997)

Table 18a. Toxicity effects on exposure to nickel and its compounds in human and laboratory animal toxicity studies - inhalation exposure (ATSDR 2005; *Hałatek, Iżycki* 1997)

Badany gatunek, warunki narażenia, związek niklu	Skutki narażenia	Wartość NOAEL, mg/m ³	Wartość LOAEL, mg/m ³		Piśmiennictwo
			skutki mniej poważne	skutki poważne	
TOKSYCZNOŚĆ PRZEDŁUŻONA					
Myszy B6C3F1, 12 dni w ciągu 16 dni, 6 h/dzień, siarczan niklu	układ oddechowy układowe inne* obniżenie przyrostu masy ciała układ immunologiczny rozrodczość	- 1,4 0,7 3,1 1,4	0,7 (przewlekłe zapalenie płuc)	1,4 (martwicze zapalenie płuc) 1,4 (wyniszczenie)	NTP 1996c
Myszy CD-1, jednorazowo 2 h, siarczan niklu	układ immunologiczny	-	0,455 ♀ (zwiększona podatność na zakażenia gronkowcem)	-	<i>Adkins</i> i in. 1979

cd. tab. 18a / Table 18a cont.

Badany gatunek, warunki narażenia, związek niklu	Skutki narażenia	Wartość NOAEL, mg/m ³	Wartość LOAEL, mg/m ³		Piśmiennictwo
			skutki mniej poważne	skutki poważne	
Myszy B6C3F1, 12 dni w ciągu 16 dni, 6 h/dzień, disiarczek trinitliku	padnięcie zwierząt	-	-	7,33 (10/10 padło)	NTP 1996b
Myszy CD-1, jednorazowo 2 h, chlorek niklu	układ immunologiczny	0,369 ♀	0,499 ♀ (zwiększona podatność na zakażenia gronkowcem) 0,657 ♀ (obniżona zdolność usuwania bakterii z płuc)	-	Adkins i in. 1979
Myszy Swiss, jednorazowo 2 h, chlorek niklu	układ immunologiczny	0,1 ♀	0,25 ♀ (zaburzenia odpowiedzi humoralnej)	-	Graham i in. 1978
Myszy B6C3F1, 12 dni w ciągu 16 dni, 6 h/dzień, tlenek niklu	układ oddechowy układowe inne* obniżenie przyrostu masy ciała układ immunologiczny rozrodzność	23,6 23,6 23,6 23,6 23,6	-	-	NTP 1996a
Szczury Fischer 344, 12 dni w ciągu 16 dni, 6 h/dzień, disiarczek trinitliku	układ oddechowy układowe inne* obniżenie przyrostu masy ciała układ immunologiczny rozrodzność	- 7,33 1,83 7,33 7,33	0,44 (przewlekłe zapalenie płuc, zanik nabłonka węchowego)	3,65 ♀ (przewlekłe zapalenie płuc z martwicą i zaburzeniami oddychania) 3,65 (obniżenie przyrostu masy ciała o 22 ÷ 28%)	NTP 1996b
Szczury Fischer 344, 12 dni w ciągu 16 dni, 6 h/dzień, tlenek niklu	układ oddechowy układowe inne* obniżenie przyrostu masy ciała układ immunologiczny rozrodzność	3,9 ♀ 23,6 23,6 23,6 23,6	7,9 ♀ (ostre zapalenie płuc)	-	NTP 1996a
Szczury Wistar, >2 tyg., 6 dni/tyg., 12 h/dzień, tlenek niklu	układ oddechowy	-	0,12 ♂ (pogrubienie ścian pęcherzyków)	-	Bingham i in. 1972
Szczury Wistar, 1 miesiąc, 5 dni/tyg., 6 h/dzień, tlenek niklu	układ oddechowy	-	0,5 ♂ (średniąższkowe zapalenie płuc)	-	Horie i in. 1985
Szczury Wistar, >2 tyg., 6 dni/tyg., 12 h/dzień, chlorek niklu	układ oddechowy	-	0,109 ♂ (rozrost nabłonka oskrzeli, infiltracja limfocytów do oskrzeli)	-	Bingham i in. 1972
Szczury Wistar, 28 dni, 23,6 h/dzień, tlenek niklu	wątroba nerki obniżenie przyrostu masy ciała metabolizm	0,784 ♂ 0,784 ♂ 0,178 ♂ 0,178 ♂	0,385 ♂ (podwyższenie poziomu glukozy w osoczu)	0,385 ♂ (obniżenie przyrostu masy ciała o 30%)	Weischer i in. 1980
Szczury Wistar, 21 dni, 23,6 h/dzień, tlenek niklu	obniżenie przyrostu masy ciała metabolizm	-	0,8 ♀ (podwyższenie poziomu glukozy w osoczu)	0,8 ♂ (obniżenie przyrostu masy ciała o 36%)	Weischer i in. 1980

cd. tab. 18a / Table 18a cont.

Badany gatunek, warunki narażenia, związek niklu	Skutki narażenia	Wartość NOAEL, mg/m ³	Wartość LOAEL, mg/m ³		Piśmiennictwo
			skutki mniej poważne	skutki poważne	
Szczury Wistar, 4 tyg., 5 dni/tyg., 8 h/dzień, tlenek niklu	układ immunologiczny		9,2 ♂ (zwiększenie produkcji czynnika martwicy nowotworu przez makrofagi pęcherzyków)	-	<i>Morimoto</i> i in. 1995
Szczury Wistar, 4 tyg., narażenie ciągłe, tlenek niklu	układ immunologiczny	0,1	0,2 (zaburzenie odpowiedzi humoralnej)	-	<i>Spiegelberg</i> i in. 1984
TOKSYCZNOŚĆ PODPRZEWLEKŁA I PRZEWLEKŁA					
Przeżywalność					
Myszy C57, 21 miesięcy, 4 ÷ 5 dni/tyg., 6 h/dzień, nikiel metaliczny		-	-	15 ♀ (20/20 padło)	<i>Hueper</i> 1958
Szczury Wistar, 21 miesięcy, 4 ÷ 5 dni/tyg., 6 h/dzień, nikiel metaliczny		-	-	15 (100/100 padło)	<i>Hueper</i> 1958
Szczury Fischer 344, 78 tyg., 5 dni/tyg, 6 h/dzień, disiarczek trinitru		-	-	0,7 (<11/226 przeżyło)	<i>Ottolenghi</i> i in. 1974
Szczury Wistar, 31 miesięcy, 7 dni/tyg., 23 h/dzień, tlenek niklu				0,06 ♂ (zmniejszenie długości życia)	<i>Takenaka</i> i in. 1985
Kawia domowa, 21 miesięcy, 4 ÷ 5 dni/tyg., 6 h/dzień, nikiel metaliczny		-	-	15 (42/42 padło)	<i>Hueper</i> 1958
Skutki systemowe					
Myszy B6C3F1, 13 tyg., 5 dni/tyg., 6 h/dzień, tlenek niklu	układ oddechowy układowe inne* obniżenie przyrostu masy ciała	2 ♀ 7,9 7,9	3,9 ♀ (okołonaczyniowa infiltracja limfocytów)	-	NTP 1996a
Myszy B6C3F1, 13 tyg., 5 dni/tyg., 6 h/dzień, disiarczek trinitru	układ oddechowy układowe inne* obniżenie przyrostu masy ciała	0,22 ♂ 1,83 1,83	0,88 ♂ (przewlekłe zapalenie płuc i zwłóknienia) 0,44 ♂ (zanik nabłonka węchowego)		NTP 1996b
Myszy B6C3F1, do 6 miesięcy, 5 dni/tyg., 6 h/dzień, tlenek niklu	układ oddechowy obniżenie przyrostu masy ciała		0,98 ♂ (śródmiąższowe zapalenie płuc)	-	<i>Benson</i> i in. 1995
Myszy B6C3F1, do 6 miesięcy, 5 dni/tyg., 6 h/dzień, siarczan niklu	układ oddechowy	0,06 ♂	0,22 ♂ (śródmiąższowe zapalenie płuc)	-	
Myszy B6C3F1, 13 tyg., 5 dni/tyg., 6 h/dzień, siarczan niklu	układ oddechowy układowe inne* obniżenie przyrostu masy ciała	0,22 ♀ 0,44 0,44	0,44 ♀ (przewlekłe zapalenie płuc i zwłóknienia)	-	NTP 1996c

cd. tab. 18a / Table 18a cont.

Badany gatunek, warunki narażenia, związek nikielu	Skutki narażenia	Wartość NOAEL, mg/m ³	Wartość LOAEL, mg/m ³		Piśmiennictwo
			skutki mniej poważne	skutki poważne	
Myszy B6C3F1, 2 lata, 5 dni/tyg., 6 h/dzień, diarszerek trinitliku	układ oddechowy układowe inne* obniżenie przyrostu masy ciała	0,88 0,88	0,44 (przewlekłe zapalenie płuc, proteinoza pęcherzyków, zwłóknienie)	-	NTP 1996b
Myszy B6C3F1, 2 lata, 5 dni/tyg., 6 h/dzień, siarczan nikielu	układ oddechowy układowe inne* obniżenie przyrostu masy ciała	0,22 0,22	0,11 ♂ (zanik nabłonka węchowego) 0,06 ♀ (przewlekłe zapalenie płuc, proteinoza pęcherzyków)	-	NTP 1996c
Myszy B6C3F1, 2 lata, 5 dni/tyg., 6 h/dzień, tlenek nikielu	układ oddechowy układowe inne* obniżenie przyrostu masy ciała	3,9 3,9	1 (przewlekłe zapalenie płuc, proteinoza pęcherzyków)	-	NTP 1996a
Szczury Fischer 344, do 6 miesięcy, 5 dni/tyg., 6 h/dzień, siarczan nikielu	układ oddechowy	-	0,11 ♂ (zapalenie pęcherzyków płucnych trwające powyżej 4 miesięcy od ustania narażenia)	-	<i>Benson i in.</i> 1995
Szczury Fischer 344, do 6 miesięcy, 5 dni/tyg., 6 h/dzień, tlenek nikielu	układ oddechowy obniżenie przyrostu masy ciała	0,49 ♂ 1,96 ♂	1,96 ♂ (zapalenie pęcherzyków płucnych trwające powyżej 4 miesięcy od ustania narażenia)	-	
Szczury Fischer 344, 13 tyg., 5 dni/tyg., 6 h/dzień, tlenek nikielu	układ oddechowy układowe inne* obniżenie przyrostu masy ciała	2 7,9 7,9	3,9 (przewlekłe zapalenie płuc i zapalenie ziarniniakowe)	-	NTP 1996a
Szczury Fischer 344, 13 tyg., 5 dni/tyg., 6 h/dzień, diarszerek trinitliku	układ oddechowy układowe inne* obniżenie przyrostu masy ciała	0,11 1,83 1,83	0,22 (przewlekłe zapalenie płuc i infiltracja śródmięszowa) 0,44 (zanik nabłonka węchowego)	1,83 (zaburzenia oddychania w ciągu 2 ÷ 7 tyg.)	NTP 1996b
Szczury Fischer 344, 13 tyg., 5 dni/tyg., 6 h/dzień, siarczan nikielu	układ oddechowy układowe inne* obniżenie przyrostu masy ciała	0,06 ♀ 0,44 0,44	0,11 ♀ (przewlekłe zapalenie płuc i infiltracja śródmięszowa) 0,22 (zanik nabłonka węchowego)	-	NTP 1996c
Szczury Fischer 344, 2 lata, 5 dni/tyg., 6 h/dzień, tlenek nikielu	układ oddechowy układowe inne* endokrynologiczne obniżenie przyrostu masy ciała	2 1 ♀ 2	0,5 (przewlekłe zapalenie płuc) 2 ♂ (barwiak chromochłonny i rozrost rdzenia nadnerczy)	-	NTP 1996a
Szczury Fischer 344, 2 lata, 5 dni/tyg., 6 h/dzień, diarszerek trinitliku	układ oddechowy układowe inne* endokrynologiczne obniżenie przyrostu masy ciała	0,73 0,11	0,73 (zanik nabłonka węchowego) 0,11 ♂ (barwiak chromochłonny) 0,73 (obniżenie przyrostu masy ciała o 11 ÷ 12%)	0,11 (przewlekłe zapalenie, rozrost nabłonka oddechowego, zwłóknienie, przyspieszenie i spłylenie oddechu)	NTP 1996b
Szczury Fischer 344, 2 lata, 5 dni/tyg., 6 h/dzień, siarczan nikielu	układ oddechowy układowe inne* obniżenie przyrostu masy ciała	0,03 0,11 0,11	0,11 (zanik nabłonka węchowego) 0,06 (przewlekłe zapalenie płuc)	-	NTP 1996c

cd. tab. 18a / Table 18a cont.

Badany gatunek, warunki narażenia, związek niklu	Skutki narażenia	Wartość NOAEL, mg/m ³	Wartość LOAEL, mg/m ³		Piśmiennictwo
			skutki mniej poważne	skutki poważne	
Szczury Fischer 344, 78 tyg., 5 dni/tyg., 6 h/ dzień, disiarczek trinitlu	układ oddechowy układowe inne* obniżenie masy ciała	0,7		0,7 (zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, rozedma) 0,7 (obniżenie masy ciała o 20 ÷ 30%)	<i>Ottolenghi</i> i in. 1974
Szczury Wistar, 31 miesięcy, 7 dni/tyg., 23 h/dzień, tlenek niklu	układ oddechowy	-	0,06 ♂ (zwiększenie masy płuc, proteinoza pęcherzyków)		<i>Takenaka</i> i in. 1985
Szczury Wistar, 12 miesięcy, 5 dni/tyg., 7 h/dzień, tlenek niklu	układ oddechowy wątroba nerki obniżenie przyrostu masy ciała	0,9 0,9 0,9	-	0,2 (zapalenie płuc)	<i>Tanaka</i> i in. 1988
Króliki NS, 1 ÷ 8 miesięcy, 5 dni/tyg., 6 h/dzień, chlorek niklu/nikiel metaliczny	układ oddechowy	-	0,2 ♂ (zwiększona gęstość komórek pęcherzyków płuc typu II)	-	<i>Johansson, Camner</i> 1986
Człowiek, narażenie zawodowe, siarczan, chlorek niklu	nerki		0,75 ♀ (podwyższenie poziomów <i>N</i> -acetylo- <i>b</i> - - <i>D</i> -glukozaamidazy, białek, b2-mikroglobulin i białek wiążących retinol w moczu)		<i>Vyskocil</i> i in. 1994a
Układ immunologiczny					
Myszy B6C3F1, 65 dni, 5 dni/tyg., 6 h/dzień, tlenek niklu		-	0,47 ♀ (obniżenie aktywności makrofagów pęcherzykowych)	-	<i>Haley</i> i in. 1990
Myszy B6C3F1, 65 dni, 5 dni/tyg., 6 h/dzień, siarczan niklu		0,11 ♀	0,45 ♀ (zmniejszenie odporności na indukcję zmian nowotworowych)	-	<i>Haley</i> i in. 1990
Myszy B6C3F1, 65 dni, 5 dni/tyg., 6 h/dzień, disiarczek trinitlu		0,11 ♀	0,45 ♀ (obniżenie aktywności fagocytarnej makrofagów pęcherzykowych)	-	<i>Haley</i> i in. 1990
Myszy B6C3F1, 13 tyg., 5 dni/tyg., 6 h/dzień, tlenek niklu		0,9	2 (rozrost węzłów chłonnych oskrzelowych)	-	NTP 1996a
Myszy B6C3F1, 13 tyg., 5 dni/tyg., 6 h/dzień, disiarczek trinitlu		0,44 ♀	0,88 ♀ (rozrost węzłów chłonnych oskrzelowych)	-	NTP 1996b
Myszy B6C3F1, 13 tyg., 5 dni/tyg., 6 h/dzień, siarczan niklu		0,22 ♀	0,44 ♀ (rozrost węzłów chłonnych oskrzelowych)	-	NTP 1996c
Myszy B6C3F1, 2 lata, 5 dni/tyg., 6 h/dzień, tlenek niklu		-	1 (rozrost węzłów chłonnych oskrzelowych)	-	NTP 1996a
Myszy B6C3F1, 2 lata, 5 dni/tyg., 6 h/dzień, disiarczek trinitlu		-	0,44 (rozrost węzłów chłonnych oskrzelowych)	-	NTP 1996b
Myszy B6C3F1, 2 lata, 5 dni/tyg., 6 h/dzień, siarczan niklu		0,11	0,22 (rozrost węzłów chłonnych oskrzelowych)	-	NTP 1996c
Szczury Fischer 344, 2 lata, 5 dni/tyg., 6 h/dzień, tlenek niklu		-	0,5 ♂ (rozrost węzłów chłonnych oskrzelowych)	-	NTP 1996a

cd. tab. 18a / Table 18a cont.

Badany gatunek, warunki narażenia, związek niklu	Skutki narażenia	Wartość NOAEL, mg/m ³	Wartość LOAEL, mg/m ³		Piśmiennictwo
			skutki mniej poważne	skutki poważne	
Szczury Fischer 344, 2 lata, 5 dni/tyg., 6 h/dzień, disiarczki trinitru		-	0,11 (rozrost węzłów chłonnych oskrzelowych)	-	NTP 1996b
Szczury Fischer 344, 2 lata, 5 dni/tyg., 6 h/dzień, siarczan niklu		0,06	0,11 (rozrost węzłów chłonnych oskrzelowych)	-	NTP 1996c
Szczury Fischer 344, 13 tyg., 5 dni/tyg., 6 h/dzień, tlenek niklu		0,9	2 (rozrost węzłów chłonnych oskrzelowych)		NTP 1996a
Szczury Fischer 344, 13 tyg., 5 dni/tyg., 6 h/dzień, disiarczki trinitru		0,11	0,22 (rozrost węzłów chłonnych oskrzelowych)	-	NTP 1996b
Szczury Fischer 344, 13 tyg., 5 dni/tyg., 6 h/dzień, siarczan niklu		0,11	0,22 (rozrost węzłów chłonnych oskrzelowych i śródpiersia)	-	NTP 1996c
Szczury Wistar, 4 miesiące, narażenie ciągłe, tlenek niklu		0,025	0,15 (zaburzenie odpowiedzi humoralnej)	-	<i>Spiegelberg</i> i in. 1984
Króliki NS, 3 ÷ 6 miesięcy, 5 dni/tyg., 6 h/dzień, nikiel metaliczny		-	1 ♂ (zahamowanie aktywności makrofagów)	-	<i>Johansson</i> i in. 1980
Króliki NS, 4 ÷ 6 tyg., 5 dni/tyg., 6 h/dzień, chlorek niklu		-	0,6 ♂ (obniżenie aktywności makrofagów)	-	<i>Johansson</i> i in. 1987
Króliki NS, 4 miesiące, 5 dni/tyg., 6 h/dzień, chlorek niklu		-	0,5 ♂ (obniżenie aktywności makrofagów)	-	<i>Johansson</i> i in. 1988a; 1989
Rozrodczość					
Myszy B6C3F1, 13 tyg., 5 dni/tyg., 6 h/dzień, disiarczki trinitru		1,83	-	-	NTP 1996b
Myszy B6C3F1, 13 tyg., 5 dni/tyg., 6 h/dzień, siarczan niklu		0,44	-	-	NTP 1996c
Myszy B6C3F1, 13 tyg., 5 dni/tyg., 6 h/dzień, tlenek niklu		7,9	-	-	NTP 1996a
Myszy B6C3F1, 2 lata, 5 dni/tyg., 6 h/dzień, tlenek niklu		3,9	-	-	NTP 1996a
Myszy B6C3F1, 2 lata, 5 dni/tyg., 6 h/dzień, disiarczki trinitru		0,88	-	-	NTP 1996b
Myszy B6C3F1, 2 lata, 5 dni/tyg., 6 h/dzień, siarczan niklu		0,22	-	-	NTP 1996c
Szczury Fischer 344, 13 tyg., 5 dni/tyg., 6 h/dzień, tlenek niklu		3,9 ♂	7,9 ♂ (zmniejszenie stężenia plemników)	-	NTP 1996a
Szczury Fischer 344, 13 tyg., 5 dni/tyg., 6 h/dzień, disiarczki trinitru		1,83	-	-	NTP 1996b

cd. tab. 18a / Table 18a cont.

Badany gatunek, warunki narażenia, związek niklu	Skutki narażenia	Wartość NOAEL, mg/m ³	Wartość LOAEL, mg/m ³		Piśmiennictwo
			skutki mniej poważne	skutki poważne	
Szczury Fischer 344, 13 tyg., 5 dni/tyg., 6 h/dzień, siarczan niklu		0,44	-	-	NTP 1996c
Szczury Wistar, 1. ÷ 21. dzień ciąży, 23, 6 h/dzień		0,8	1,6 (obniżenie urodzeniowej masy ciała)	-	Weischer i in. 1980
Szczury Fischer 344, 2 lata, 5 dni/tyg., 6 h/dzień, tlenek niklu		2	-	-	NTP 1996a
Szczury Fischer 344, 2 lata, 5 dni/tyg., 6 h/dzień, disiarczek trinitru		0,73	-	-	NTP 1996b
Szczury Fischer 344, 2 lata, 5 dni/tyg., 6 h/dzień, siarczan niklu		0,11	-	-	NTP 1996c
Działanie rakotwórcze					
Szczury Fischer 344, 2 lata, 5 dni/tyg., 6 h/dzień, tlenek niklu		-	-	1 ♂ (gruczolaki i raki oskrzelikowo- pęcherzykowe)	NTP 1996a
Szczury Fischer 344, 2 lata, 5 dni/tyg., 6 h/dzień, disiarczek trinitru		-	-	0,73 (gruczolaki i raki oskrzelikowo- pęcherzykowe)	NTP 1996b
Szczury Fischer 344, 78 tyg., 5 dni/tyg., 6 h/dzień, disiarczek trinitru		-	-	0,7 (gruczolaki, gruczolakoraki płuca, raki kolczystokomórkowe)	Ottolenghi in. 1974
Człowiek, narażenie zawodowe, rozpuszczalne i słabo rozpuszczalne związki niklu		-	-	10 ♂ (raki nosa i płuca)	ICNCM 1990
Człowiek, narażenie zawodowe, rozpuszczalne związki niklu		-	-	1 (raki nosa i płuca)	

Objaśnienia:

* oceniano zmiany w obrębie układów: krążenia, pokarmowego, mięśniowo-szkieletowego, endokrynologicznego oraz wątroby, nerek i skóry.

♂ – samiec.

♀ – samica.

Tabela 18b. Zależność skutku toksycznego od wielkości narażenia na nikiel i jego związki w badaniach toksyczności u ludzi i zwierząt doświadczalnych – narażenie dożołądkowe (ATSDR 2005; *Hałatek, Iżycki* 1997)

Table 18b. Relationship of toxic effects to exposure to nickel and its compounds in toxicity studies in humans and laboratory animals – gastrointestinal exposure (ATSDR 2005; *Hałatek, Iżycki* 1997)

Badany gatunek, warunki narażenia, związek niklu	Skutki narażenia	Wartość NOAEL, mg/kg mc./ dzień	Wartość LOAEL, mg/kg mc./dzień		Piśmiennictwo
			skutki mniej poważne	skutki poważne	
TOKSYCZNOŚĆ OSTRA I PRZEDŁUŻONA					
Myszy lacca, 1 dawka z wodą, dożołądkowo, azotan niklu	rozrodczość	-	23 ♂ (zwiększenie częstości występowania nieprawidłowości w budowie plemników)	-	<i>Sobti, Gill</i> 1989

cd. tab. 18b / Table 18b cont.

Badany gatunek, warunki narażenia, związek nikielu	Skutki narażenia	Wartość NOAEL, mg/kg mc./ dzień	Wartość LOAEL, mg/kg mc./dzień		Piśmiennictwo
			skutki mniej poważne	skutki poważne	
Myszy CD1, między 8. a 12. dniem ciąży, 1 dawka dożołądkowo/dzień, chlorek nikielu	rozwój płodu	45,3	-	-	Gray i in. 1986
Myszy, między 8. a 12. dniem ciąży, z wodą dożołądkowo, chlorek nikielu	rozwój płodu	90,6	-	-	Seidenberg i in. 1986
Psy beagle, 3 dni (z karmą), siarczan nikielu	układ pokarmowy	25	62,5 (wymioty)	-	Ambrose i in. 1976
Człowiek, 2 dni, 2×/dzień (kapsułka), siarczan nikielu	skóra	0,03	-	-	Burrows i in. 1981
Człowiek, 1 dawka (kapsułka), siarczan nikielu	skóra	0,043 ♀	0,097 ♀ (alergiczne zapalenie skóry)	-	Gawkrodger i in. 1986
Człowiek, 1 dawka (kapsułka), siarczan nikielu	skóra	0,014 ♀	0,057 ♀ (zapalenie skóry)	-	Hindsén i in. 2001; Jensen i in. 2003
Człowiek, 1 dzień (w wodzie do picia), siarczek/chlorek nikielu	układ pokarmowy układ nerwowy	- -	7,1 ♂ (wymioty, skurcze, biegunka) 7,1 ♂ (ból i zawroty głowy, zmęczenie)	-	Sunderman i in. 1988
TOKSYCZNOŚĆ PODPRZEWLEKŁA I PRZEWLEKŁA					
Przeżywalność / skutki systemowe					
Myszy B6C3F1, 180 dni, codziennie, w wodzie do picia, siarczan nikielu	wątroba nerki zmniejszenie masy ciała	150 ♀ 44 ♀ 44 ♀	- 108 ♀ (zanik komórek nabłonka kanalików nerkowych) 108 ♀ (masa ciała niższa o 10%)	150 ♀ (masa ciała niższa o 26%)	Dieter i in. 1988
Szczury Sprague-Dawley, 91 dni, codziennie, z wodą dożołądkowo, chlorek nikielu	śmierć układ oddechowy układowe inne* krew obniżenie przyrostu masy ciała metabolizm	- - 8,6 1,2 ♀ 1,2 ♀ 1,2 ♀	- 8,6 (zapalenie płuc) - 8,6 ♀ (zwiększenie ilości płytek krwi) 8,6 ♀ (obniżenie przyrostu masy ciała o 12%) 8,6 ♀ (podwyższony poziom glukozy we krwi)	8,6 (6/52 padło) 25 (wrzodziejący żołądkowo- jelitowy)	American Biogenics Corp. 1988
Szczury Sprague-Dawley, 13 tyg., codziennie, z wodą, siarczan nikielu	układ oddechowy układowe inne (krążenia, pokarmowy, wątroba) nerki zmniejszenie przyrostu masy ciała	- 28,8 ♂ 5,75 ♂ 28,8 ♂	5,75 ♂ (obniżenie aktywności fosfatazy zasadowej w popłuczynach z płuc) 14,4 ♂ (zwiększenie względnej masy nerek, obniżenie objętości wydalanego moczu, glukoza w moczu)	-	Obone i in. 1999

cd. tab. 18b / Table 18b cont.

Badany gatunek, warunki narażenia, związek niklu	Skutki narażenia	Wartość NOAEL, mg/kg mc./ dzień	Wartość LOAEL, mg/kg mc./dzień		Piśmiennictwo
			skutki mniej poważne	skutki poważne	
Szczury Long-Evans, 11 tyg. (karmienie młodych), z wodą do picia, chlorek niklu	endokrynologiczne zmniejszenie przyrostu masy ciała	6,8 ♀ 31,6 ♀	31,6 ♀ (obniżenie poziomu prolaktyny)	-	Smith i in. 1993
Szczury Sprague-Dawley, 18 tyg., codziennie, z wodą dożołądkowo, siarczan niklu	układowe (krwionośny, pokarmowy, wątroba, nerki) zmniejszenie przyrostu masy ciała	2,2 2,2	-	-	Springborn Laboratories 2000a
Szczury Fischer 344, 90 dni, codziennie, z wodą dożołądkowo, siarczan niklu	układowe (oddechowy, krwionośny, pokarmowy, wątroba, nerki, endokrynologiczny) zmniejszenie przyrostu masy ciała	22 ♂ 11 ♂	 17 ♂ (obniżenie przyrostu masy ciała o 12,2%)	-	Springborn Laboratories 2002
Szczury Wistar, 3 lub 6 miesięcy, z wodą do picia, siarczan niklu	nerki zmniejszenie przyrostu masy ciała	- 7,6 ♀	7,6 ♀ (podwyższenie poziomu albumin w moczu)	-	Vyskocil'i in. 1994
Szczury OSU brown, 6 tyg. z paszą, octan niklu	krw zmniejszenie przyrostu masy ciała	5 ♂ 5 ♂	25 ♂ (obniżenie poziomu hemoglobiny o 10%)	- 25 ♂ (obniżenie przyrostu masy ciała o 88%)	Whanger 1973
Szczury Sprague-Dawley, 91 dni, codziennie z wodą, dożołądkowo, chlorek niklu	układ nerwowy	1,2	-	8,6 (atakja, hipotermia)	American Biogenics Corp. 1988
Szczury Wistar, 2 lata, z paszą, siarczan niklu	układowe (oddechowy, pokarmowy, krwionośny, mięśniowo-szkieletowy, endokrynologiczny, wątroba, nerki, skóra) zmniejszenie przyrostu masy ciała	187,5 7,5	 75 (obniżenie przyrostu masy ciała o 10 ÷ 18%)	 75 (obniżenie przyrostu masy ciała o 27 ÷ 29%)	
Szczury Wistar, 2 lata, z paszą, siarczan niklu	układ nerwowy	187,5	-	-	Ambrose i in. 1976
Psy beagle, 2 lata, z paszą, siarczan niklu	układ oddechowy układowe (krwionośny, pokarmowy, mięśniowo- szkieletowy, wątroba, endokrynologiczny, skóra) krw nerki zmniejszenie przyrostu masy ciała	25 62,5 25 25 25	 62,5 (obniżenie hematokrytu i poziomu hemoglobiny) 62,5 (wielomocz, zwiększenie masy nerek) 62,5 (obniżenie przyrostu masy ciała o 10%)	62,5 (ziarniniaki cholesterolowe, rozedma, rozstrzenie oskrzelików)	Ambrose i in. 1976
Psy beagle, 2 lata, z paszą, siarczan niklu	układ nerwowy	62,5	-	-	Ambrose i in. 1976

cd. tab. 18b / Table 18b cont.

Badany gatunek, warunki narażenia, związek nikiel	Skutki narażenia	Wartość NOAEL, mg/kg mc./ dzień	Wartość LOAEL, mg/kg mc./dzień		Piśmiennictwo
			skutki mniej poważne	skutki poważne	
Człowiek, 91 ÷ 178 dni z wodą, siarczan nikiel	skóra	0,02♀	-	-	<i>Santucci</i> i in. 1994
Układ immunologiczny					
Myszy B6C3F1, 180 dni, codziennie z wodą do picia, siarczan nikiel		-	0,44 ♀ (nieznaczny zanik grasicy, zaburzenia odpowiedzi immunologicznej)	-	<i>Dieteri</i> i in. 1988
Myszy BALB/c, 10 ÷ 11 tyg., z wodą do picia, chlorek nikiel		-	20,3 ♀ (zaburzenia odpowiedzi immunologicznej)	-	<i>Ilbäck</i> i in. 1994
Szczury Sprague-Dawley, 13 tyg., codziennie z wodą do picia, siarczan nikiel		5,75 ♂	14,4 ♂ (zmiany ilości limfocytów T i B)	-	<i>Obone</i> i in. 1999
Szczury Wistar, 2 lata, z paszą, siarczan nikiel		187,5	-	-	<i>Ambrose</i> i in. 1976
Psy beagle, 2 lata, z paszą, siarczan nikiel		62,5	-	-	<i>Ambrose</i> i in. 1976
Rozrodczość					
Myszy B6C3F1, 2 lata 5 dni/tyg., 6 h/dzień, disiarczek trinitru	plodność	0,88	-	-	NTP 1996b
Myszy NS, 35 dni, 5 dni/tyg., z wodą dożołądkowo, siarczan nikiel	plodność	1,1 ♂	2,2 ♂ (obniżenie ruchliwości plemników, zwiększenie częstości występowania nieprawidłowości w budowie plemników)		<i>Pandey, Srivastava</i> 2000
Myszy NS, 35 dni, 5 dni/tyg., z wodą dożołądkowo, chlorek nikiel	plodność	1,2 ♂	2,5 ♂ (obniżenie ruchliwości i ilości plemników, zwiększenie częstości występowania nieprawidłowości w budowie plemników)		
Myszy Swiss, 35 dni, 5 dni/tyg., z wodą dożołądkowo, siarczan nikiel	plodność		1,1 ♂ (zwiększenie częstości występowania nieprawidłowości w budowie plemników)	2,2 ♂ (obniżenie plodności)	<i>Pandey</i> i in. 1999
Szczury Wistar, 24 ÷ 25 tyg., z paszą, siarczan nikiel	plodność rozwój płodu	90 -	-	- 22,5 (zwiększenie częstości martwych urodzeń)	<i>Ambrose</i> i in. 1976
Szczury Wistar, 62 dni, codziennie z wodą do picia, chlorek nikiel	plodność rozwój płodu	13 ♀ 4 ♀	-	13 ♀ (obniżenie masy urodzeniowej i przeżywa- lności młodych)	<i>Käkelä</i> i in. 1999

cd. tab. 18b / Table 18b cont.

Badany gatunek, warunki narażenia, związek niklu	Skutki narażenia	Wartość NOAEL, mg/kg mc./ dzień	Wartość LOAEL, mg/kg mc./dzień		Piśmiennictwo
			skutki mniej poważne	skutki poważne	
Szczury Wistar, 28 lub 42 dni, codziennie z wodą do picia, chlorek niklu	plodność rozwój płodu	- -	-	3,6 ♂ (obniżenie plodności) 3,6 ♂ (obniżenie ruchliwości i przeżywalności młodych)	<i>Käkelä</i> i in. 1999
Szczury Wistar, 28 ÷ 76 dni, codziennie z wodą do picia, chlorek niklu	plodność	-	-	3,6 (obniżenie plodności) 3,6 ♂ (zwiększenie częstości obumierania płodów i obniżenie przeżywalności młodych)	
Szczury Sprague-Dawley, 13 tyg., codziennie z wodą do picia, siarczan niklu	plodność	28,8 ♂	-	-	<i>Obone</i> i in. 1999
Szczury Long-Evans, 11 tyg. (karmienie młodych), z wodą do picia, chlorek niklu	plodność rozwój płodu	31,6	-	- 1,3 (obniżenie przeżywalności młodych)	<i>Smith</i> i in. 1993
Szczury Sprague-Dawley, 18 tyg., codziennie, z wodą dożołądkowo, siarczan niklu	plodność rozwój płodu	2,2 2,2	-	-	Springborn Laboratories 2000a
Szczury Sprague-Dawley, 35 ÷ 56 dni, codziennie, z wodą dożołądkowo, siarczan niklu	plodność	16,7	-	-	Springborn Laboratories 2000b

Tabela 18c. Zależność skutku toksycznego od wielkości narażenia na nikiel i jego związki w badaniach toksyczności u ludzi i zwierząt doświadczalnych – narażenie przez skórę (ATSDR 2005; *Halatek, Iżycki* 1997)

Table 18c. Dependence of toxic effect on the magnitude of exposure to nickel and its compounds in toxicity studies in humans and laboratory animals - dermal exposure (ATSDR 2005; *Halatek, Iżycki* 1997)

Badany gatunek, warunki narażenia, związek niklu	Skutki narażenia	Wartość NOAEL	Wartość LOAEL		Piśmiennictwo
			skutki mniej poważne	skutki poważne	
Toksyczność ostra i przedłużona					
Człowiek, 1 dawka, siarczan niklu	skóra	0,01 (%)	0,0316 (%), (kontaktowe zapalenie skóry)	-	<i>Emmett</i> i in. 1988
Człowiek, 1 dawka, siarczan niklu	skóra	-	0,04 (%), (alergiczne zapalenie skóry)	-	<i>Eun, Marks</i> 1990
Człowiek, 1 dawka, chlorek niklu	skóra	0,01 (%)	0,1 (%), (reakcja skórna)	-	<i>Menné, Calvin</i> 1993

cd. tab. 18c / Table 18c cont.

Badany gatunek, warunki narażenia, związek niklu	Skutki narażenia	Wartość NOAEL	Wartość LOAEL		Piśmiennictwo	
			skutki mniej poważne	skutki poważne		
Człowiek, 1 dawka, stopy niklu	skóra	-	1 (mg/cm ² /tydz.), (kontaktowe zapalenie skóry)	-	<i>Menné</i> i in. 1987	
Mysz C3H:Hej, 7 dni (okluzyjnie), siarczan niklu	układ immunologiczny	-	1 ♀ (%), (alergiczna reakcja skórna)		<i>Siller, Seymour</i> 1994	
Szczury NS, 15 lub 30 dni, codziennie, siarczan niklu	wątroba	40 ♂ (mg/kg mc./dzień)	60 ♂ (mg/kg mc./dzień), (ogniska martwicy)	40 ♂ (mg/kg mc./dzień), (zwyródnienie warstwy podstawnej naskórka)	<i>Mathuri</i> i in. 1977b	
	nerki	100 ♂ (mg/kg mc./dzień)				
	skóra		40 ♂ (mg/kg mc./dzień), (lekkie zrogowacenia)			
	rozrodczość	40 ♂ (mg/kg mc./dzień)	60 ♂ (mg/kg mc./dzień), (zwyródnienie kanalików nasiennych)			
Kawie domowe NS, 15 lub 30 dni, codziennie, siarczan niklu	krew wątroba	100 (mg/kg mc./dzień)	100 (mg/kg mc./dzień), (zwiększenie aktywności Mg ²⁺ ATP-azy, fosfatazy kwaśnej, glukozy-6-fosfatazy)		<i>Mathur, Gupta</i> 1994	
	nerki					100 (mg/kg mc./dzień), (zwiększenie aktywności Mg ²⁺ ATP-azy)
	endokrynologiczne					100 (mg/kg mc./dzień), (podwyższenie poziomu glukozy we krwi)

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

Istniejące wartości NDS i DSB

ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2022) zaproponowała następujące wartości TLV-TWA dla związków niklu:

- rozpuszczalne nieorganiczne związki niklu – 0,1 mg/m³ (podstawa: uszkodzenie płuc i rak nosa)
- nierozpuszczalne nieorganiczne związki niklu – 0,2 mg/m³ (podstawa: rak płuca)
- disiarczek trinitru – 0,1 mg/m³ (podstawa: rak płuca)
- tetrakarbonylek niklu – 0,12 mg/m³ (0,05 ppm), (podstawa: działanie drażniące na płuca)

- nikiel elementarny – 1,5 mg/m³ (podstawa: dermatozy i pylica płuc).

Wartości TLV-STEL nie ustalono. Ponadto ACGIH klasyfikuje nierozpuszczalne związki niklu i podsiarczek jako rakotwórcze dla ludzi (A1), rozpuszczalne związki niklu jako czynniki nie dające się klasyfikować jako kancerogenne dla ludzi (A4), a nikiel metaliczny jako czynnik nie podejrzewany o działanie rakotwórcze dla ludzi (A5).

W Unii Europejskiej wartość normatywu dla niklu i jego związków ustalono w 2011 r. analogicznie do propozycji SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits) z 2009 r. na poziomie 0,01 mg/m³ (dla frakcji wdychalnej)

i $0,005 \text{ mg/m}^3$ (dla frakcji respirabilnej) oraz oznakowano związki niklu jako działające uczulająco i rakotwórczo. W SCOEL uznano, że zaproponowana wartość $0,01 \text{ mg/m}^3$ (dla frakcji wdychalnej) powinna zabezpieczyć narażonych pracowników przed działaniem rakotwórczym związków rozpuszczalnych i słabo rozpuszczalnych niklu, ponadto wartość ta powinna również chronić przed pośrednim działaniem genotoksycznym, w tym uszkodzeniem chromosomów (działanie klastogenne), (SCOEL 2011). Obowiązującą prawnie klasyfikację związków niklu, również pod względem ich działania rakotwórczego, przedstawiono w tabeli 1.

W dokumentacji przedstawionej przez RAC (Committee for Risk Assessment) w 2017 r. zaproponowano wartości OELs dla niklu i jego związków na poziomie $0,03 \text{ mg/m}^3$ dla frakcji wdychalnej i $0,005 \text{ mg/m}^3$ dla frakcji respirabilnej (ECHA 2017; 2018). W 2022 r. w UE ustalono wartość wiążącą dla związków niklu.

W Niemczech nie ustalono wartości MAK, ponieważ nikiel i jego związki zakwalifikowano do grupy 1 substancji o udowodnionym działaniu rakotwórczym dla ludzi.

W Polsce zgodnie z rozporządzeniem Ministra Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (DzU 2018 poz. 1286 ze zm.) wartość NDS dla niklu i jego związków (z wyjątkiem tetrakarbonylu niklu) w przeliczeniu na nikiel wynosi $0,25 \text{ mg/m}^3$.

Przyjęte w wybranych krajach wartości normatywów higienicznych niklu i jego związków przedstawiono w tabeli 19.

Monitoring biologiczny w przypadku narażenia na nikiel i związki niklu jest możliwy poprzez pomiar stężeń niklu we krwi i moczu. W przypadku narażenia zawodowego istnieje widoczna korelacja pomiędzy stężeniem niklu we krwi i moczu w stosunku 8: 1. Pomiar niklu w moczu jest preferowany ze względów praktycznych. Stężenia niklu stwierdzane w moczu osób nienarażonych pozostają zazwyczaj poniżej $1 \text{ }\mu\text{g/l}$ i nie przekraczają $3 \text{ }\mu\text{g/l}$. Drexler i Greim (2004) określili stosunek pomiędzy stężeniem niklu w powietrzu a jego poziomami w moczu (tab. 20a i 20b).

Przy zastosowaniu ekstrapolacji liniowej na podstawie powyższych zależności ustalono,

że przy narażeniu na nikiel i jego związki o stężeniach $0,01 \text{ mg/m}^3$ poziom niklu w moczu będzie wynosił $10 \text{ }\mu\text{g/l}$ w przypadku związków dobrze rozpuszczalnych i $1,5 \text{ }\mu\text{g/l}$ w przypadku związków słabo rozpuszczalnych. Ekspertki niemieckiej grupy ustalającej wartości MAK zaproponowali przyjęcie wartości $3 \text{ }\mu\text{g/l}$ moczu jako wartość BAR (stężenie stwierdzane w populacji referencyjnej nienarażanej zawodowo) dla potrzeb monitoringu biologicznego w narażeniu zawodowym (DFG 2010; SCOEL 2011).

Podstawy proponowanej wartości NDS

Narażenie inhalacyjne na nikiel i jego związki wywołuje przede wszystkim zmiany zapalne w obrębie płuc oraz zwiększa ryzyko występowania nowotworów płuc i jamy nosowej. Skutki te wykazano w licznych badaniach epidemiologicznych, jednak należy zaznaczyć, że dostępne w piśmiennictwie badania dotyczące działania rakotwórczego niklu i jego związków u ludzi narażonych zawodowo mają istotne ograniczenia. Po pierwsze, brak jest danych dotyczących kohort narażonych na jeden rodzaj związków niklu. Po drugie, poziomy narażenia w środowisku pracy przedstawiane przez autorów tych doniesień są najczęściej wartościami szacowanymi na podstawie opisu rodzaju wykonywanej pracy, a nie wartościami pomiarowymi. Po trzecie, brak jest często danych o współistniejących czynnikach mogących wpływać na ostateczny obraz działania tego pierwiastka.

Ustalenie wartości NDS dla frakcji wdychalnej oparto na wynikach badań na szczurach (NTP 1996c) narażanych inhalacyjnie przez 104 tygodnie na siarczan niklu o stężeniach w zakresie $0,12 \div 0,5 \text{ mg/m}^3$ (6 h/5 dni/2 lata). U szczurów narażanych na siarczan niklu o stężeniu $0,12 \text{ mg/m}^3$ (co odpowiada $0,06 \text{ mg Ni/m}^3$) występowała charakterystyczna dla narażenia na nikiel reakcja zapalna w obrębie płuc. Badania doświadczalne wykonane przez innych autorów (narażenie na pyły niklu, tlenki niklu i disiarczki niklu – tab. 18a) ujawniły proteinozę, histiocytozę i przewlekłe zapalenia płuc przy znacznie wyższych stężeniach. Za wartość NOAEL w powyższym eksperymencie przyjęto stężenie $0,027 \text{ mg Ni/m}^3$, przy którym nie obserwowano odpowiedzi zapalnej.

Tabela 19. Normatywy higieniczne dla nikiel i jego związków obowiązujące w różnych krajach (ACGIH 2022; DFG 1996; GESTIS 2022; RTECS 2018; SCOEL 2011)

Table 19. Hygiene standards for nickel and its compounds in force in different countries (ACGIH 2022; DFG 1996; GESTIS 2022; RTECS 2018; SCOEL 2011)

Państwo	Związek nikiel	Rodzaj normatywu	Wartość, mg/m ³	Oznaczenia
Austria	nikiel metaliczny	OEL-TWA STEL	0,5 2	
	rozpuszczalne w wodzie nieorganiczne związki nikiel (jako Ni), (z wyłączeniem tetrakarbonylku nikiel), (jako respirabilne aerozole)	TRK STEL	0,05 0,1	
	nierozpuszczalne w wodzie nieorganiczne związki nikiel (jako Ni), (z wyłączeniem tetrakarbonylku nikiel), (jako respirabilne aerozole)	TRK STEL	0,5 2	
Belgia	nikiel metaliczny	OEL-TWA	1	
	rozpuszczalne w wodzie nieorganiczne związki nikiel (jako Ni), (z wyłączeniem tetrakarbonylku nikiel)	OEL-TWA	0,1	
	nierozpuszczalne w wodzie nieorganiczne związki nikiel (jako Ni), (z wyłączeniem tetrakarbonylku nikiel)	OEL-TWA	1	
Dania	nikiel metaliczny	OEL-TWA STEL	0,05 0,1	
	rozpuszczalne w wodzie nieorganiczne związki nikiel (jako Ni), (z wyłączeniem tetrakarbonylku nikiel)	OEL-TWA STEL	0,01 0,02	
	nierozpuszczalne w wodzie nieorganiczne związki nikiel (jako Ni), (z wyłączeniem tetrakarbonylku nikiel)	OEL-TWA STEL	0,05 0,1	
Francja	nikiel metaliczny	OEL-TWA	1	C3 Carcinogen
	tlenek nikiel(II), tritlenek nikiel, siarczek nikiel, podsiarczek nikiel (jako Ni)	OEL-TWA	1	C1 Carcinogen
	węgiel nikiel, siarczan nikiel (jako Ni)	OEL-TWA OEL-TWA	1 0,1	C3 Carcinogen C3 Carcinogen
EU: SCOEL	nikiel i związki nieorganiczne nikiel	OEL-TWA	0,005 frakcja respirabilna 0,01 frakcja wdychalna	C
ECHA	nikiel i pyły nikiel związki nikiel – różne, głównie nieorganiczne	OEL-TWA	0,005 frakcja respirabilna 0,03 frakcja wdychalna	Carc. 2 A1
Kanada	nikiel metaliczny	OEL-TWA OEL-TWA	1 0,1	
	rozpuszczalne w wodzie nieorganiczne związki nikiel (jako Ni), (z wyłączeniem tetrakarbonylku nikiel)	OEL-TWA	1	
	nierozpuszczalne w wodzie nieorganiczne związki nikiel (jako Ni), (z wyłączeniem tetrakarbonylku nikiel)	OEL-TWA	1	

cd. tab. 19 / Table 19 cont.

Państwo	Związek niklu	Rodzaj normatywu	Wartość, mg/m ³	Oznaczenia
Polska	nikiel i jego związki (z wyjątkiem tetrakarbonyliku niklu) w przeliczeniu na Ni (1999)	NDS	0,25	R
Szwajcaria	nikiel metaliczny (respirabilny aerozol)	OEL-TWA	0,5	Carcinogen
	rozpuszczalne w wodzie nieorganiczne związki niklu (jako Ni), (z wyłączeniem tetrakarbonyliku niklu), (respirabilny aerozol)	OEL-TWA	0,05	
	nierozpuszczalne w wodzie nieorganiczne związki niklu (jako Ni), (z wyłączeniem tetrakarbonyliku niklu), (respirabilny aerozol)	OEL-TWA	0,05	
Szwecja	nikiel metaliczny (pył całkowity)	OEL-TWA	0,5	Sen
	podsiarczek niklu (pył całkowity)	OEL-TWA	0,01	Carcinogen, Sen
	tlenek niklu(II), siarczek niklu, wodorotlenek niklu, węglan niklu, chlorek niklu, siarczan niklu, azotan niklu, octan niklu (pył całkowity)	OEL-TWA	0,1	Carcinogen, Sen
USA: ACGIH	nikiel metaliczny	TLV-TWA	1,5	A5
	nieorganiczne związki rozpuszczalne (jako Ni)	TLV-TWA	0,1	A4
	nieorganiczne związki nierozpuszczalne (jako Ni)	TLV-TWA	0,2	A1
	podsiarczek niklu (jako Ni)	TLV-TWA	0,1	A1
NIOSH	nikiel metaliczny	REL-TWA	0,015	
	związki nieorganiczne (jako Ni)	REL-TWA	0,015	
OSHA	nikiel i jego związki	PEL-TWA	1	

Tabela 20a. Zależność pomiędzy stężeniem związków niklu w powietrzu a stężeniem niklu w moczu (*Drexler, Greim 2004*)**Table 20a.** Relationship between the concentration of nickel compounds in the air and the concentration of nickel in urine (*Drexler, Greim 2004*)

Stężenie rozpuszczalnych związków niklu w powietrzu, mg/m ³	Stężenie niklu w moczu, µg/l
0,025	25
0,050	40
0,100	70

Tabela 20b. Zależność pomiędzy stężeniem związków niklu i niklu metalicznego w powietrzu a stężeniem niklu w moczu (*Drexler, Greim 2004*)**Table 20b.** Relationship between the concentration of nickel compounds and nickel metal in air and the concentration of nickel in urine (*Drexler, Greim 2004*)

Stężenie słabo rozpuszczalnych związków niklu i niklu metalicznego w powietrzu, mg/m ³	Stężenie niklu w moczu, µg/l
0,1	15
0,3	30
0,5	45

Wartość NDS wyliczono na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = \frac{\text{NOAEL}}{\text{UF}} = \frac{\text{NOAEL}}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{0,027 \text{ mg/m}^3}{1 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1} = 0,0135 \text{ mg/m}^3 \approx 0,01 \text{ mg/m}^3$$

gdzie:

- UF – współczynnik niepewności równy iloczynowi następujących współczynników:
- A = 1, związany z wrażliwością osobniczą człowieka (wysoka liczebność kohort opisywanych w badaniach epidemiologicznych pozwala założyć, że liczba osób, u których wystąpiły zmiany w układzie oddechowym, obejmuje także osoby o podwyższonej wrażliwości osobniczej),
- B = 2, związany z różnicami międzygatunkowymi (badanie na szczurach),
- C = 1, przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych,
- D = 1, zastosowano NOAEL,
- E = 1, współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny eksperta o kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych i jest związany z działaniem teratogenem i wpływem na rozrodczość).

Zaproponowano stężenie 0,01 mg/m³ jako wartość NDS dla frakcji wdychalnej związków niklu.

W przypadku związków niklu baza danych epidemiologicznych dotycząca ludzi jest obszerna i uważa się, że obejmuje ona zmienność oczekiwaną w populacji pracowników. Chociaż dane epidemiologiczne dotyczące ludzi nie wykazują podobnej zależności dawka-odpowiedź w przypadku rakotwórczości związków niklu, jak u szczurów w przypadku disiarczku niklu, należy zapewnić dodatkowy margines bezpieczeństwa w odniesieniu do stężeń, które wykazywały działanie zapalne, genotoksyczne i rakotwórcze u szczurów.

Jedyną niepewnością jest to, że dane z badań na ludziach opierają się na informacjach dotyczących pyłu wdychanego, a udział cząstek respirabilnych w dostępnych opracowaniach wynosił 10 ÷ 20% wdychanego pyłu (oszacowany na podstawie ogólnych informacji i ograniczonych danych szczegółowych), (ECHA 2018; Oller, Oberdörster 2010).

Z dotychczasowych wyników badań wynika, że głównym czynnikiem działającym rakotwórczo

w płucach jest frakcja respirabilna niklu i jego związków, która stanowi maksymalnie ok. 20% całkowitej frakcji wdychalnej.

Zaproponowano więc dodatkowo przyjąć stężenie 0,002 mg/m³ (0,01 mg/m³ · 20%) jako wartość NDS dla frakcji respirabilnej związków niklu.

Dla oceny rakotwórczości pyłu niklu obliczono ryzyko jednostkowe na podstawie danych epidemiologicznych uzyskanych z badań w zakładach przetwarzających rudy niklu (Wnuk i in. 2000). Skutkiem krytycznym narażenia na nikiel był nowotwór płuc. Dla 40-letniego okresu narażenia zawodowego na pyły niklu występujące podczas rafinacji obliczono dodatkowe ryzyko wystąpienia nowotworu płuc. Zakładając, że akceptowane poziomy ryzyka zawodowego dla substancji rakotwórczych, ustalone przez Międzyresortową Komisję ds. NDS i NDN, wynoszą 10⁻⁴ ÷ 10⁻³, zakres stężeń przy 40-letnim narażeniu zawodowym powinien wynosić: od 0,002 mg/m³ dla poziomu ryzyka 10⁻⁴ do 0,02 mg/m³ dla poziomu ryzyka 10⁻³. Przyjęcie wartości NDS na poziomie 0,01 mg/m³ (frakcja wdychalna) pozwala na utrzymanie ryzyka występowania dodatkowych nowotworów płuc na akceptowalnym poziomie. W związku z powyższym zaproponowana wartość NDS powinna zabezpieczać również przed niekorzystnym oddziaływaniem związków niklu na układ oddechowy (zmiany zapalne) oraz działaniem genotoksycznym i reprotoksycznym.

Brak jest podstaw do ustalenia wartości chwilowej NDSC_h oraz wartości dopuszczalnej w materiale biologicznym (DSB). Wartości granicznej DSB nie ustalono ze względu na niepewność związaną z korelacją między poziomami niklu w powietrzu i w moczu przy tych niskich poziomach w powietrzu oraz ponieważ poziomy stężenia w powietrzu odpowiadające proponowanym wartościom dopuszczalnym mogą skutkować stężeniami w moczu, które są bardzo zbliżone do 95 percentyla populacji ogólnej. Korzystając z opublikowanych korelacji stężeń niklu w powietrzu oraz w moczu, można oszacować, że narażenie na nikiel i jego związki na poziomie 0,005 mg Ni/m³ przyjęte jako 8-godzinne OEL może skutkować stężeniami w moczu, które są bardzo zbliżone do 95 percentyla populacji ogólnej (poziomy tylko do 5 ÷ 10 µg/l). Z drugiej strony proponowana wartość OEL dla pyłu wdychanego (0,03 mg Ni/m³) może skutkować stężeniami niklu w moczu do 10 µg/l w przypadku

pyłu słabo rozpuszczalnego i do poziomu $\sim 20 \mu\text{g}/\text{l}$ w przypadku rozpuszczalnych związków niklu. Korelacje zostały sporządzone na podstawie narażenia na większe stężenia TWA, a więc ekstrapolacja na mniejsze poziomy osiągnane w moczu zawiera niepewność. Ponadto dość często w warunkach zawodowych narażenie jest mieszaną ekspozycją zarówno na rozpuszczalne, jak i słabo rozpuszczalne związki niklu i trudno jest zdecydować, czy wyniki należy interpretować na podstawie danych dotyczących związków rozpuszczalnych, czy nierozpuszczalnych (RAC 2018).

Zaproponowana wartość NDS na poziomie $0,01 \text{ mg}/\text{m}^3$ dla frakcji wdychalnej i $0,002 \text{ mg}/\text{m}^3$ dla frakcji respirabilnej oznacza znaczne zmniejszenie stężeń tego czynnika w środowisku pracy. Przedstawione wartości NDS są porównywalne z wartościami OEL zaproponowanymi w dokumentacji przedstawionej przez RAC (Committee for Risk Assessment) w 2017 r. dla niklu i jego związków ($0,03 \text{ mg}/\text{m}^3$ dla frakcji wdychalnej i $0,005 \text{ mg}/\text{m}^3$ dla frakcji respirabilnej), (ECHA 2017; 2018).

Zgodnie z dyrektywą Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2022/431 z dnia 9 marca 2022 r. zmieniającą dyrektywę 2004/37/WE w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów podczas pracy związki niklu spełniają kryteria klasyfikacji jako substancja rakotwórcza (kategoria 1A) zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 1272/2008 i w związku z tym są czynnikami rakotwórczymi w rozumieniu dyrektywy 2004/37/WE. Możliwe jest ustalenie na podstawie dostępnych informacji, w tym danych naukowych i technicznych, wartości dopuszczalnych dla tej grupy czynników rakotwórczych. Narażenie na kontakt ze związkami niklu w miejscu pracy może również powodować działanie uczulające na skórę i układ oddechowy, stąd ustalono wartości dopuszczalne zarówno w odniesieniu do frakcji wdychalnej, jak i frakcji respirabilnej związków niklu w ramach zakresu stosowania dyrektywy 2004/37/WE i przypisano notację dotyczącą działania uczulającego na skórę i układ oddechowy.

Wartości ujęte w dyrektywie 2022/431/UE przedstawiono w tabeli 21.

W przypadku związków niklu utrzymanie wartości dopuszczalnych wynoszących $0,01 \text{ mg}/\text{m}^3$

dla frakcji respirabilnej i $0,05 \text{ mg}/\text{m}^3$ dla frakcji wdychalnej może być trudne w wielu sektorach lub procesach, w szczególności w branżach stosujących wytapianie, rafinację i spawanie. Ponadto, ponieważ identyczne środki ograniczania ryzyka mogą być stosowane zarówno w odniesieniu do związków chromu(VI), jak i związków niklu, dostosowano środki przejściowe mające na celu zmniejszenie narażenia na działanie tych dwóch grup czynników rakotwórczych. W związku z tym wprowadzono okres przejściowy do 17 stycznia 2025 r. włącznie, podczas którego powinna obowiązywać dopuszczalna wartość wynosząca $0,1 \text{ mg}/\text{m}^3$ w odniesieniu do frakcji wdychalnej związków niklu. Ten okres przejściowy ma zapewnić czas na dostosowanie się przedsiębiorstw do wartości OEL, podobnie jak w przypadku ustaleń dotyczących związków chromu(VI) przyjętych w dyrektywie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/2398.

Jeżeli chodzi o wpływ na pracowników, przyjęcie wartości ujętych w dyrektywie 2022/431/UE dla niklu i jego związków powinno przynieść korzyści pod względem uniknięcia związanych z miejscem pracy przypadków zachorowań na nowotwór oraz innych poważnych chorób przy jednoczesnym ograniczeniu takich skutków, jak cierpienie pracowników i opiekujących się nimi rodzin, niższa jakość życia, gorsze samopoczucie. W przypadku związków niklu ma to zapewnić zapobieżenie 133 przypadkom zachorowań na nowotwory płuc, 702 przypadkom zachorowań na choroby płuc i 80 poronieniom, a korzyści dla zdrowia w ujęciu finansowym powinny wynieść $72 \div 92$ mln euro. W odniesieniu do wpływu na pracodawców należy oczekiwać wyższych kosztów dla przedsiębiorstw, które będą musiały wprowadzić dodatkowe środki ochronne i zapobiegawcze. Inwestycje te będą jednak stanowić niewielki ułamek obrotu przedsiębiorstw. Ponadto inwestycje w środki ochronne pomogą przedsiębiorstwom uniknąć kosztów związanych z brakiem personelu i zmniejszoną produktywnością, które mogłyby w przeciwnym razie być spowodowane przypadkami zachorowań. Wspomniana dyrektywa powinna również przyczynić się do złagodzenia strat finansowych systemów zabezpieczenia społecznego i opieki zdrowotnej w państwach członkowskich dzięki zapobieganiu pogarszania się stanu zdrowia pracowników. Oczekuje się nawet, że korzyści

Tabela 21. Wartości dopuszczalne dla związków niklu ujęte w dyrektywie 2022/431/UE
Table 21. Limit values for nickel compounds included in Directive 2022/431/EU

Nazwa czynnika	Numer WE	Numer CAS	Warunki dopuszczalne						Notacja	Krótkotrwałe
			ośmiogodzinne			krótkotrwałe				
			mg/m ³	ppm	f/ml	mg/m ³	ppm	f/ml		
Związki niklu	-	-	0,01 ⁽¹⁰⁾ 0,05 ⁽¹¹⁾	-	-	-	-	-	działanie uczulające na skórę i układ oddechowy ⁽¹²⁾	wartość dopuszczalna ⁽¹⁰⁾ ma zastosowanie od dnia 18 stycznia 2025 r. Wartość dopuszczalna ⁽¹¹⁾ ma zastosowanie od dnia 18 stycznia 2025 r. Do tego czasu zastosowanie ma wartość dopuszczalna wynosząca 0,1 mg/m ³

Objaśnienia:

⁽¹⁰⁾ Frakcja respirabilna, mierzone w przeliczeniu na nikiel.

⁽¹¹⁾ Frakcja wdychalna, mierzone w przeliczeniu na nikiel.

⁽¹²⁾ Substancja może mieć działanie uczulające na skórę i układ oddechowy.

dla organów publicznych będą większe niż koszty. Jedynie niewielka liczba małych i średnich przedsiębiorstw, których stosują związki niklu, może napotkać pewne trudności w zakresie stosowania się do wymogów dyrektywy 2022/431/UE. Z tego powodu w pakiecie preferowanych wariantów uwzględniono okresy przejściowe mające na celu złagodzenie przewidywanych wyzwań (Komisja Europejska 2020).

Biorąc powyższe pod uwagę, zaproponowano przyjęcie wielkości OEL ustalonych przez Parlament Europejski jako wartości NDS dla niklu i jego związków (w przeliczeniu na Ni):

0,05 mg Ni/m³ – frakcja wdychalna,

0,01 mg Ni/m³ – frakcja respirabilna.

Zaproponowano również przyjęcie okresu przejściowego do 17 stycznia 2025 r. włącznie, podczas którego obowiązywać będzie wartość NDS wynosząca 0,1 mg/m³ w odniesieniu do frakcji wdychalnej związków niklu.

Zaproponowano przyjęcie oznakowania:

- A – substancja o działaniu uczulającym na skórę i układ oddechowy.
- Carc. 1A – substancja o działaniu rakotwórczym kat. 1A – związki niklu.
- Carc. 2 – substancja o działaniu rakotwórczym kat. 2 – nikiel metaliczny.
- Ft – substancja o działaniu szkodliwym na rozrodczość.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2022). Nickel and inorganic compounds, including nickelsulfide. Documentation of the TLVs and BEIs with other worldwide occupational exposure values.

Adkins B. Jr., Richards J.H., Gardner D.E. (1979). Enhancement of experimental respiratory infection following nickel inhalation. Environ. Res. 20, 33–42.

Ambrose A.M., Larson P.S., Borzelleca J.F. i in. (1976). Long term toxicologic assessment of nickel in rats and dogs. J. Food Sci. Technol. 13, 181–187.

American Biogenics Corporation (1988). Ninety day gavage study in albino rats using nickel. Final report submitted to U.S. Environmental Protection Agency, Office of Solid Waste.

Submitted by Research Triangle Institute and American Biogenics Corporation.

Andersen A., Svenes K.B. (1989). Determination of nickel in lung specimens of thirty-nine autopsied nickel workers. Int. Arch. Occup. Environ. Health 61, 289–295.

Andersen A., Berge S.R., Engeland A. i in. (1996). Exposure to nickel compounds and smoking in relation to incidence of lung and nasal cancer among nickel refinery workers. Occup. Environ. Med. 53, 708–713.

Angerer J., Heinrich-Ramm R., Lehnert G. (1989). Occupational exposure to cobalt and nickel: biological monitoring. Int. J. Environ. Anal. Chem. 35, 81–88.

- Anttila A., Pukkala E., Aitio A. i in. (1998). Update of cancer incidence among workers at a copper/nickel smelter and nickel refinery. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 71, 245–250.
- Arena V.C., Sussman N.B., Redmond C.K. i in. (1998). Using alternative comparison populations to assess occupation-related mortality risk: results for the high nickel alloys workers cohort. *J. Occup. Environ. Med.* 40, 907–916.
- Arita A., Niu J., Qu Q. i in. (2012). Global levels of histone modifications in peripheral blood mononuclear cells of subjects with exposure to nickel. *Environ. Health Perspect.* 120, 198–203.
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2005). Toxicological profile for nickel. Atlanta, GA, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- Basketter D.A., Scholes E.W., Kimber I. (1994). The performance of the local lymph node assay with chemicals identified as contact allergens in the human maximization test. *Food Chem. Toxicol.* 32(6), 543–547.
- Baur X., Bakehe P. (2014). Allergens causing occupational asthma: an evidence-based evaluation of the literature. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 87(4), 339–363.
- Benson J.M., Henderson R.F., McClellan R.O. i in. (1986). Comparative acute toxicity of four nickel compounds to F344 rat lung. *Fundam Appl Toxicol.* 7, 340–347.
- Benson J.M., Carpenter R.L., Hahn E.E. i in. (1987). Comparative inhalation toxicity of nickel subsulfide to F344/N rats and B6C3F1 mice exposed for 12 days. *Fundam. Appl. Toxicol.* 9, 251–265.
- Benson J.M., Burt D.G., Carpenter R.I. i in. (1988). Comparative inhalation toxicity of nickel sulfate to F344/N rats and B6C3F1 mice exposed for twelve days. *Fundam. Appl. Toxicol.* 10, 164–178.
- Benson J.M., Chang I.Y., Cheng Y.S. i in. (1995). Particle clearance and histopathology in lungs of F344/N rats and B6C3F1 mice inhaling nickel oxide or nickel sulfate. *Fundam. Appl. Toxicol.* 28, 232–244.
- Bernacki E.J., Parsons G.E., Sunderman F.W. Jr. (1978). Investigation of exposure to nickel and lung cancer mortality: case control study at aircraft engine factory. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 8(3), 190–194.
- Bingham E.W., Barkley W., Zerwas M. i in. (1972). Responses of alveolar macrophages to metals: I. Inhalation of lead and nickel. *Arch. Environ. Health* 25, 406–414.
- Bloch G.T., Yeung M. (1982). Asthma induced by nickel. *J. Am. Med. Assoc.* 247, 1600–1602.
- Brandrup F., Larsen F.S. (1979). Nickel dermatitis provoked by buttons in blue jeans. *Contact Dermatitis* 5, 148–150.
- Braszczyńska Z., Szaciłło H., Król B. i in. (1994). Ocena narażenia zawodowego na metale rakotwórcze w hutnictwie metali nieżelaznych na terenie Górnego Śląska. *Med. Pr.* 41(1), 1–27.
- Bright P., Burge P.S., O'Hickey S.P. i in. (1997). Occupational asthma due to chrome and nickel electroplating. *Thorax* 52, 28–32.
- Bruynzeel D.P., Diepgen T.L., Andersen K.E. i in. (2005). Monitoring the European standard series in 10 centres 1996–2000. *Contact Dermatitis* 53(3), 146–149.
- Burrows D., Creswell S., Merrett J.D. (1981). Nickel, hands and hip prostheses. *Br. J. Dermatol.* 105(4), 437–443.
- Carvalho S.M., Ziemer P.L. (1982). Distribution and clearance of ⁶³Ni administered as ⁶³NiCl₂ in the rat: intratracheal study. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 11(2), 245–248.
- Centralny Rejestr Danych o Narażeniu na Substancje, Mieszaniny, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym (2020). IMP, Łódź [dane niepublikowane].
- Chang J., Watson W.P., Randerath E. i in. (1993). Bulky DNA-adduct formation induced by Ni(II) in vitro and in vivo as assayed by 32P-postlabelling. *Mutat. Res.* 291, 147–159.
- Chen C.-Y., Wang Y.-F., Huang W.-R. i in. (2003). Nickel induces oxidative stress and genotoxicity in human lymphocytes. *Toxicol. App. Pharmacol.* 189, 153–159.
- Chen C.-Y., Lin T.-K., Chang Y.-C. i in. (2010). Nickel(II)-induced oxidative stress, apoptosis, G2/M arrest, and genotoxicity in normal rat kidney cells. *J. Toxicol. Environ. Health A* 73, 529–539.
- Chen Y., Gao B., Cheng H. i in. (2017). Survey of occupational allergic contact dermatitis and patch test among clothing employees in Beijing. *Biomed Res. Int.* 3102358.
- Chorvatovicová D. (1983). [The effect of NiCl₂ on the level of chromosome aberrations in Chinese hamster *Cricetulus griseus*]. *Biológia (Bratislava)* 38, 1107–1112.
- Ciccarelli R.B., Wetterhahn K.E. (1984). Nickel-bound chromatin, nucleic acids, and nuclear proteins from kidney and liver of rats treated with nickel carbonate in vivo. *Cancer Res.* 44, 3892–3897.
- Cirla A.M., Baruffini A., Pisati G. i in. (1982). [Allergic bronchial reactions due to stainless steel welding fumes]. *Lav. Um.* 30, 17–20.
- Chashschin V.P., Artunina G.P., Norseth T. (1994). Congenital defects, abortion and other health effects in nickel refinery workers. *Sci. Total Environ.* 148, 287–291.
- Chovil A., Sutherland R.B., Halliday M. (1981). Respiratory cancer in a cohort a nickel sinter plant workers. *Br. J. Ind. Med.* 38(4), 327–333.
- Christensen O.B., Lagesson V. (1981). Nickel concentration of blood and urine after oral administration. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 11, 119–125.
- Costa M. (1996). Mechanisms of nickel genotoxicity and carcinogenicity. [W:] *Toxicology of metals*. [Red.] L.W. Chang. CRC Press, Boca Raton, 245–251.

- Costa M., Mollenhauer H.H. (1980). Phagocytosis of nickel subsulfide particles during the early stages of neoplastic transformation in tissue culture. *Cancer Res.* 40, 2688–2694.
- Costa M., Zhuang Z., Huang X. i in. (1994). Molecular mechanisms of nickel carcinogenesis. *Sci. Total Environ.* 148, 191–199.
- Cruz M.J., Costa R., Marquilles E. i in. (2006). [Occupational asthma caused by chromium and nickel]. *Arch. Bronconeumol.* 42, 302–306.
- Daldrup T., Haarhoff K., Szathmary S.C. (1983). Toedliche nickel sulfat - intoxication. *Bericht. Gerichtl. Med.* 41, 141–144.
- Deknudd G., Léonard A. (1982). Mutagenicity tests with nickel salts in the male mouse. *Toxicology* 25, 289–292.
- Deng C.Z., Lee H.C.H., Xian H.L. i in. (1988). Chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges of peripheral blood lymphocytes in Chinese electroplating workers: effect of nickel and chromium. *J. Trace Elem. Exp. Med.* 1, 57–62.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2022). List of MAK and BAT values.
- Dhir H., Agarwal K., Sharma A. i in. (1991). Modifying role of *Phyllanthus emblica* and ascorbic acid against nickel clastogenicity in mice. *Cancer Lett.* 59, 9–18.
- Dieter M.P., Jameson C.W., Tucker A.N. i in. (1988). Evaluation of tissue disposition, myelopoietic, and immunologic responses in mice after long-term exposure to nickel sulfate in the drinking water. *J. Toxicol. Environ. Health* 24, 357–372.
- Dobecki M., Matych S., Kamecki R. i in. (1988). [Evaluation of occupational exposure to nickel and other metals based on the analysis of air in the production of nickel alloys]. *Med. Pr.* 39(6), 399–405.
- Doll R. (1990). Report of the International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man. *Scand. J. Work Environ. Health* 16, 1–82.
- Dolovich J., Evans S.L., Nieboer E. (1984). Occupational asthma from nickel sensitivity: I. Human serum albumin in the antigenic determinant. *Br. J. Ind. Med.* 41, 51–55.
- Dotterud L.K., Falk E.S. (1994). Metal allergy in north Norwegian schoolchildren and its relationship with ear piercing and atopy. *Contact Dermatitis* 31, 308–313.
- Drexler H., Greim H. (2004). Nickel (leichtlösliche Nickelverbindungen wie Nickelacetat und vergleichbare lösliche Salze, Nickelchlorid, Nickelhydroxid, Nickelsulfat). 12. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim [cyt. za: DFG 2022].
- Dunnick J.K., Elwell M.R., Benson J.M. i in. (1989). Lung toxicity after 13-week inhalation exposure to nickel oxide, nickel subsulfide, or nickel sulfate in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 12, 584–594.
- Dunnick J.K., Elwell M.R., Radovsky A.E. i in. (1995). Comparative carcinogenic effects of nickel subsulfide, nickel oxide, or nickel sulfate hexahydrate chronic exposures in the lung. *Cancer Res.* 55, 5251–5256.
- Easton D.F., Peto J., Morgan L.G. i in. (1992). Respiratory cancer mortality in Welsh nickel refiners: which nickel compounds are responsible? [W:] Nickel and human health: current perspectives. [Red.] E. Niebor, J.O. Nrigau. Wiley & Sons, New York, 603–619.
- ECHA, European Chemical Agency (2017). Proposal by the European Chemical Agency (ECHA) in support of occupational exposure limit values for nickel and its compounds in the workplace. October 2017.
- ECHA, European Chemical Agency (2018). Committee for Risk Assessment opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for nickel and its compounds. ECHA/RAC/ A77-O-0000001412-86-189/F. 9 March 2018.
- Efremenko A., Campbell J., Dodd D. i in. (2014). Time- and concentration-dependent genomic responses of the rat airway to inhaled nickel subsulfide. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 279, 441–454.
- Efremenko A., Campbell J., Dodd D. i in. (2017). Time- and concentration-dependent genomic responses of the rat airway to inhaled nickel sulfate. *Environ. Mol. Mutagen.* 58, 607–618.
- EFSA, European Food Safety Agency (2015). EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of nickel in food and drinking water. *EFSA Journal* 13(2), 4002.
- Emmett E.A., Risby T.H., Jiang L. i in. (1988). Allergic contact dermatitis to nickel: bioavailability from consumer products and provocation threshold. *J. Am. Acad. Dermatol.* 19(2 Pt 1), 314–322.
- English J.C., Parker R.D.R., Sharma R.E. i in. (1981). Toxicokinetics of nickel in rats after intratracheal administration of a soluble and insoluble form. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 42, 486–492.
- Enterline P.E., Marsh G.M. (1982). Mortality among workers in a nickel refinery and alloy manufacturing plant in West Virginia. *J. Nat. Cancer Inst.* 68, 925–933.
- ESSCA Writing Group (2008). The European Surveillance System of Contact Allergies (ESSCA): results of patch testing the standard series, 2004. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 22, 174–181.
- Estlander T., Kanerva L., Tupasela O. i in. (1993). Immediate and delayed allergy to nickel with contact urticaria, rhinitis, asthma and contact dermatitis. *Clin. Exp. Allergy* 23, 306–310.
- Eun H.C., Marks R. (1990). Dose-response relationships for topically applied antigens. *Br. J. Dermatol.* 122(4), 491–499.
- EU RAR, EU Risk Assessment Report (2008a). Nickel. Danish Environmental Protection Agency, Copenhagen.
- EU RAR, EU Risk Assessment Report (2008b). Nickel and nickel compounds. Danish Environmental Protection Agency, Copenhagen.

- EU RAR, EU Risk Assessment Report (2008c). Nickel sulphate. Danish Environmental Protection Agency, Copenhagen.
- EU RAR, EU Risk Assessment Report (2008d). Nickel chloride. Danish Environmental Protection Agency, Copenhagen.
- Evans E.W., Miller M.L., Andringa A. i in. (1995). Behavioral, histological, and neurochemical effects of nickel (II) on the rat olfactory system. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 130, 209–220.
- Fernández-Nieto M., Quirce S., Carnés J. i in. (2006). Occupational asthma due to chromium and nickel salts. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 79(6), 483–486.
- Finch G.L., Fisher R.L., Hayes T.L. (1987). The pulmonary effects and clearance of intratracheally instilled Ni₃S₂ and TiO₂ in mice. *Environ. Res.* 42, 83–93.
- Gawęda E. (2005). Narażenie zawodowe na rakotwórcze metale i metaloidy w procesach rafinacji metali ciężkich. *Med. Pr.* 56(2), 161–165.
- Gawkrodder D.J., Cook S.W., Fell G.S. i in. (1986). Nickel dermatitis: the reaction to oral nickel challenge. *Br. J. Dermatol.* 115, 33–38.
- Gawkrodder D., McLeod C., Dobson K. (2012). Nickel skin levels in different occupations and an estimate of the threshold for reacting to a single open application of nickel in nickel-allergic subjects. *Br. J. Dermatol.* 166, 82–87.
- Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe: Toxikologisch medizinische Begründungen von MAK-Werten (2008). 45. Lieferung. Nickel und Nickelverbindungen. [Red.] H. Hartwig. Wiley-VCH, Weinheim.
- Ghezzi I., Baldasseroni A., Sesana G. i in. (1989). Behaviour of urinary nickel in low-level occupational exposure. *Med Lav.* 80(3), 244–250.
- GIS, Główny Instytut Sanitarny (2020). Dane Głównego Inspektoratu Sanitarnego dla Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN. Warszawa 2020 [materiały niepublikowane, przygotowane dla Zespołu Ekspertów ds. Czynnikió Chemicznych Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN].
- Gitlitz P.H., Sunderman F.W., Goldblatt P.J. (1975). Aminoaciduria and proteinuria in rats after single intraperitoneal injection of Ni(II). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 34, 430–440.
- Goodman J.E., Prueitt R.L., Thakali S. i in. (2011). The nickel ion bioavailability model of the carcinogenic potential of nickel-containing substances in the lung. *Crit. Rev. Toxicol.* 41, 142–174.
- Goodwin B.F., Crevel R.W., Johnson A.W. (1981). A comparison of three guinea-pig sensitization procedures for the detection of 19 reported human contact sensitizers. *Contact Dermatitis* 7(5), 248–258.
- Goon A.T., Goh C.L. (2005). Metal allergy in Singapore. *Contact Dermatitis* 52(3), 130–132.
- Graham J.A., Miller F.J., Daniels M.J. i in. (1978). Influence of cadmium, nickel and chromium on primary immunity in mice. *Environ. Res.* 16, 77–87.
- Gray L.E. Jr, Kavlock R.J., Ostby J. i in. (1986). An evaluation of figure-eight maze activity and general behavioral development following prenatal exposure to forty chemicals: effects of cytosine arabinoside, dinocap, nitrofen, and vitamin A. *Neurotoxicology* 7, 449–462.
- Grimsrud T.K., Berge S.R., Haldorsen T. i in. (2002). Exposure to different forms of nickel and risk of lung cancer. *Am. J. Epidemiol.* 156, 1123–1132.
- Grimsrud T.K., Peto J. (2006). Persisting risk of nickel related lung cancer and nasal cancer among Clydach refiners. *Occup. Environ. Med.* 63, 365–366.
- Haber L.T., Erdreich L., Diamond G.L. i in. (2000). Hazard identification and dose response of inhaled nickel-soluble salts. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 31, 210–230.
- Haley P.J., Shopp G.M., Benson J.M. i in. (1990). The immunotoxicity of three nickel compounds following 13-week inhalation exposure in the mouse. *Fundam. Appl. Toxicol.* 15, 476–487.
- Halatek T., Lżycki J. (1997). Nikiel i jego związki. Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego. *Podst. Met. Oceny Środow.* Pr. 15, 75–147.
- Hannu T., Piipari R., Tuppurainen M. i in. (2007). Occupational asthma caused by stainless steel welding fumes: a clinical study. *Eur. Respir. J.* 29, 85–90.
- Hartmann M., Hartwig A. (1998). Disturbance of DNA damage recognition after UV-irradiation by nickel(II) and cadmium(II) in mammalian cells. *Carcinogenesis* 19, 617–621.
- Hartwig A., Krüger I., Beyersmann D. (1994). Mechanisms in nickel genotoxicity: the significance of interactions with DNA repair. *Toxicol. Lett.* 72, 353–358.
- Hassler E., Lind B., Nilsson B. i in. (1983). Urinary and fecal elimination of nickel in relation to air-borne nickel in a battery factory. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 13, 217–224.
- Hicks R., Hewitt P.J., Lam H.F. (1979). An investigation of the experimental induction of hypersensitivity in the guinea pig by material containing chromium, nickel and cobalt from arc welding fumes. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 59(3), 265–272.
- Hindsén M., Bruze M., Christensen O.B. (2001). Flare-up reactions after oral challenge with nickel in relation to challenge doses and intensity and time of previous patch test reactions. *J. Am. Acad. Dermatol.* 44(4), 616–623.
- Hisatomi K., Ishii H., Hashiguchi K. i in. (2006). Interstitial pneumonia caused by inhalation of fumes of nickel and chrome. *Respirology* 11(6), 814–817.

- Horie A., Haratake J., Tanaka I. i in. (1985). Electron microscopical findings with special reference to cancer in rats caused by inhalation of nickel oxide. *Biol. Trace Elem. Res.* 7, 223–239.
- Hostynek J.J. (2006). Sensitization to nickel: etiology, epidemiology, immune reactions, prevention, and therapy. *Rev. Environ. Health* 21(4), 253–280.
- HSDB, Hazardous Substance Database (2010). Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service. Dept. of Health and Human Services. Atlanta, GA.
- Hsieh T.H., Yu C.P., Oberdörster G. (1999a). A dosimetry model of nickel compounds in the rat lung. *Inhal. Toxicol.* 11, 229–248.
- Hsieh T.H., Yu C.P., Oberdörster G. (1999b). Modeling of deposition and clearance of inhaled Ni compounds in the human lung. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 30, 18–28.
- Hueper W.C. (1958). Experimental studies in metal carcinogenesis: IX. Pulmonary lesions in guinea-pigs and rats exposed to prolonged inhalation of powdered metallic nickel. *AMA Arch. Pathol.* 65, 600–607.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1990). Chromium, nickel and welding. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 49. IARC, Lyon, 257–445.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2012). Nickel and nickel compounds. [W:] Chemical agents and related occupations. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks of chemicals to humans. Vol. 100C. IARC, Lyon,
- ICNCM, International Committee on Nickel Carcinogenicity in Man (1990). Report of the International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man. *Scand. J. Work Environ. Health* 16, 1–82.
- Ikarashi Y., Tsuchiya T., Nakamura A. (1992). Detection of contact sensitivity of metal salts using the murine local lymph node assay. *Toxicol. Lett.* 62(1), 53–61.
- Ilbäck N.G., Fohlman J., Friman G. (1994). Changed distribution and immune effects of nickel augment viral-induced inflammatory heart lesions in mice. *Toxicology* 91, 203–219.
- Ishimatsu S., Kawamoto T., Matsuno K. i in. (1995). Distribution of various nickel compounds in rat organs after oral administration. *Biol. Trace Elem. Res.* 49, 43–52.
- Jensen C.S., Menné T., Lisby S. i in. (2003). Experimental systemic contact dermatitis from nickel: a dose-response study. *Contact Dermatitis* 49(3), 124–132.
- Johansen P., Wäckerle-Men Y., Senti G. i in. (2010). Nickel sensitisation in mice: a critical appraisal. *J. Dermatol. Sci.* 58, 186–192.
- Johansson A., Camner P., Jarstrand C. i in. (1980). Morphology and function of alveolar macrophages after long-term nickel exposure. *Environ. Res.* 23, 170–180.
- Johansson A., Camner P. (1986). Adverse effects of metals on the alveolar part of the lung. *Scan. Electron. Microsc.* 2, 631–637.
- Johansson A., Lundborg M., Skog S. i in. (1987). Lysozyme activity in ultrastructurally defined fractions of alveolar macrophages after inhalation exposure to nickel. *Br. J. Ind. Med.* 44, 47–52.
- Johansson A., Wiernik A., Lundborg M. i in. (1988). Alveolar macrophages in rabbits after combined exposure to nickel and trivalent chromium. *Environ. Res.* 46, 120–132.
- Johansson A., Curstedt T., Robertson B. i in. (1989). Lung lesions after experimental combined exposure to nickel and trivalent chromium. *Environ. Res.* 50, 103–119.
- Judde J.G., Breillout F., Clemenceau C. i in. (1987). Inhibition of rat natural killer cell function by carcinogenic nickel compounds: preventive action of manganese. *J. Natl. Cancer. Inst.* 78, 1185–1190.
- Käkelä R., Käkelä A., Hyvärinen H. (1999). Effects of nickel chloride on reproduction of the rat and possible antagonistic role of selenium. *Comp. Biochem. Physiol. C Pharmacol. Toxicol. Endocrinol.* 123(1), 27–37.
- Kanerva L., Kiilunen M., Jolanki R. i in. (1997). Hand dermatitis and allergic patch test reactions caused by nickel in electroplaters. *Contact Dermatitis* 36(3), 137–140.
- Kanerva L., Estlander T., Jolanki R. (1998). Bank clerk's occupational allergic nickel and cobalt contact dermatitis from coins. *Contact Dermatitis* 38(4), 217–218.
- Kang K., Kim S.-K., Kim C.-J. i in. (2008). The role of NiOx overlayers on spontaneous growth of NiSix nanowires from Ni seed layers. *Nano Lett.* 8(2), 431–436.
- Karaczyn A.A., Cheng R.Y., Buzard G.S. i in. (2009). Truncation of histone H2A's C-terminal tail, as is typical for Ni(II)-assisted specific peptide bond hydrolysis, has gene expression altering effects. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 39, 251–262.
- Karjalainen S., Kerttula R., Pukkala E. (1992). Cancer risk among workers at a copper/nickel smelter and nickel refinery in Finland. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 63, 547–551.
- Kasprzak K.S. (1987). Nickel. [W:] Genotoxic and carcinogenic metals: environmental and occupational occurrence and exposure. [Red.] L. Fishbein, A. Furst, M.A. Mehnhan. Princeton Sci. Pub., Princeton. 145–183.
- Kasprzak K.S., Poirier L.A. (1985). Effects of calcium(II) and magnesium(II) on nickel(II) uptake and stimulation of thymidine incorporation into DNA in the lungs of strain A mice. *Carcinogenesis* 6(12), 1819–1821.
- Kasprzak K.S., Diwan B.A., Konishi N. i in. (1990). Initiation by nickel acetate and promotion by sodium barbital of renal cortical epithelial tumors in male F344 rats. *Carcinogenesis* 11, 647–652.

- Kasprzak K.S., Jaruga P., Zastawny T.H. i in. (1997). Oxidative DNA base damage and its repair in kidneys and livers of nickel(II)-treated male F344 rats. *Carcinogenesis* 18, 271–277.
- Kasprzak K.S., Bal W., Karaczyn A.A. (2003). The role of chromatin damage in nickel-induced carcinogenesis: a review of recent developments. *J. Environ. Monit.* 5(2), 183–187.
- Katsifis S.P., Shamy M., Kinney L.P. i in. (1998). Interaction of nickel with UV-light in the induction of cytogenetic effects in human peripheral lymphocytes. *Mutat. Res.* 422, 331–337.
- Kawanishi S., Oikawa S., Inoue S. i in. (2002). Distinct mechanisms of oxidative DNA damage induced by carcinogenic nickel subsulfide and nickel oxides. *Environ. Health Perspect.* 110(Suppl 5), 789–791.
- Ke Q., Li Q., Ellen T.P. i in. (2008). Nickel compounds induce phosphorylation of histone H3 at serine 10 by activating JNK-MAPK pathway. *Carcinogenesis* 29(6), 1276–1281.
- Kiilunen M., Utela J., Rantanen T. i in. (1997). Exposure to soluble nickel in electrolytic nickel refining. *Ann. Occup. Hyg.* 41, 167–188.
- Kimber I., Quirke S., Beck M.H. (1990). Attempts to identify the causative allergen in cases of allergic contact dermatitis using an in vitro lymphocyte transformation test. *Toxicol. In Vitro.* 4(4–5), 302–306.
- Kimber I., Basketter D.A., McFadden J.P. i in. (2011). Characterization of skin sensitizing chemicals: a lesson learnt from nickel allergy. *J. Immunotoxicol.* 8(1), 1–2.
- Klein C.B., Costa M. (1997). DNA methylation, heterochromatin and epigenetic carcinogens. *Mutat. Res.* 386(2), 163–180.
- Kodama Y., Tanaka I., Matsuno K. i in. (1985). Pulmonary deposition and clearance of inhaled nickel oxide aerosol. [W:] *Progress in nickel toxicology*. [Red.] S. Brown, F.W. Sunderman Jr. Proceedings of the 3rd International Conference on Nickel Metabolism and Toxicology, Paris, 4–7 September 1984. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 81–84.
- Komisja Europejska (2020). Wniosek COM (2020) 571 final, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/PDF/?uri=CELEX:52020PC0571&from=EN> [dostęp: 2018].
- Kosova L.V. (1979). [Toxicity of nickel sulfate]. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 6, 48–49.
- Kręcis B., Chomiczewska D., Palczyński C. i in. (2012a). Contact allergy to metals in adolescents: nickel release from metal accessories 7 years after the implementation of the EU Nickel Directive in Poland. *Contact Dermatitis* 67, 270–276.
- Kręcis B., Kieć-Świerczyńska M., Piasecka-Zelga J. i in. (2012b). Tissue reaction to the nickel implants in the guinea pigs. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 25, 251–257.
- Kucharin G.M. (1970). [Damage to the nose and nasal sinuses in workers in an electrolytic nickel refining plant]. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 14, 38–40.
- Kurta D.L., Dean B.S., Krenzelok E.P. (1993). Acute nickel carbonyl poisoning. *Am. J. Emerg. Med.* 11, 64–66.
- Kusaka Y., Nakano Y., Shirakawa T. i in. (1991). Lymphocyte transformation test with nickel in hard metal asthma: another sensitizing component of hard metal. *Ind. Health* 29, 153–160.
- Lee Y.-W., Klein C.B., Kargacin B. i in. (1995). Carcinogenic nickel silences gene expression by chromatin condensation and DNA methylation: a new model for epigenetic carcinogens. *Mol. Cell. Biol.* 15, 2547–2557.
- Li S.J., Nakagawa A., Tsukihara T. (2004). Ni²⁺ binds to active site of hen egg-white lysozyme and quenches fluorescence of Trp62 and Trp108. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 324(2), 529–533.
- Lidén C. (1994). Occupational contact dermatitis due to nickel allergy. *Sci. Total Environ.* 148(2–3), 283–285.
- Lidén C., Rönndell E., Skare L. i in. (1998). Nickel release from tools on the Swedish market. *Contact Dermatitis* 39(3), 127–131.
- Lin X., Sugiyama M., Costa M. (1991). Differences in the effect of vitamin E on nickel sulfide or nickel chloride-induced of chromosomal aberrations in mammalian cells. *Mutat. Res.* 260, 159–164.
- Linauskienė K., Malinauskienė L., Blažienė A. (2017). Time trends of contact allergy to the European baseline series in Lithuania. *Contact Dermatitis* 76, 350–356.
- Lu C.C., Matsumoto N., Iijima S. (1981). Placental transfer and body distribution of nickel chloride in pregnant mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 59(3), 409–413.
- Maenza R.M., Pradhan A.M., Sunderman F.W. Jr. (1971). Rapid induction of sarcomas in rats by combination of nickel sulfide and 3,4-benzpyrene. *Cancer Res.* 31, 2067–2071.
- Magnus K., Andersen A., Høgetveit A.C. (1982). Cancer of respiratory organs among workers at a nickel refinery in Norway. *Int. J. Cancer* 30(6), 681–685.
- Malo J.L., Cartier A., Doepner M. i in. (1982). Occupational asthma caused by nickel sulfate. *J. Allergy Clin. Immunol.* 69, 55–59.
- Mastromatteo E. (1986). Nickel. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 47, 589–601.
- Mathur A.K., Datta K.K., Tandon K.S. i in. (1977). Effect of nickel sulphate on male rats. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 17, 241–248.
- Mathur A.K., Dikshith T.S.S., Lal M.M. i in. (1978). Distribution of nickel and cytogenetic changes in poisoned rats. *Toxicology* 10, 105–113.
- Mathur A.K., Gupta B.N. (1994). Dermal toxicity of nickel and chromium in guinea pigs. *Vet. Hum. Toxicol.* 36(2), 131–132.
- Mayer C., Klein R.G., Wesch H. i in. (1998). Nickel subsulfide is genotoxic in vitro but shows no mutagenic potential in

- respiratory tract tissues of BigBlue rats and Muta Mouse mice in vivo after inhalation. *Mutat. Res.* 420, 85–98.
- Meding B., Barregård L., Marcus K. (1994). Hand eczema in car mechanics. *Contact Dermatitis* 30(3), 129–134.
- Menné T., Borgan O., Green A. (1982). Nickel allergy and hand dermatitis in a stratified sample of the Danish female population: an epidemiologic study including a statistic appendix. *Acta Derm. Venerol.* 62, 35–41.
- Menné T., Brandup F., Thestrup-Pedersen K. i in. (1987). Patch test reactivity to nickel alloys. *Contact Dermatitis* 16(5), 255–259.
- Menné T., Calvin G. (1993). Concentration threshold of non-occluded nickel exposure in nickel-sensitive individuals and controls with and without surfactant. *Contact Dermatitis* 29, 180–184.
- Mohanty P.K. (1987). Cytotoxic effect of nickel chloride on the somatic chromosomes of Swiss albino mice *mus musculus*. *Curr. Sci.* 56, 1154–1157.
- Morimoto Y., Nambu Z., Tanaka I. i in. (1995). Effects of nickel oxide on the production of tumor necrosis factor by alveolar macrophages of rats. *Biol. Trace Elem. Res.* 48(3), 287–296.
- Morita H., Umeda M., Ogawa H.I. (1991). Mutagenicity of various chemicals including nickel and cobalt compounds in mouse FM3A cells. *Mutat. Res.* 261, 131–137.
- Morita T., Asano N., Awogi T. i in. (1997). Evaluation of the rodent micronucleus assay in the screening of IARC carcinogens (Groups 1, 2A and 2B): the summary report of the 6th collaborative study by CSGMT/JEMS-MMS. *Mutat. Res.* 389, 3–122.
- Mortz C.G., Bindsvlev-Jensen C., Andersen K.E. (2013). Nickel allergy from adolescence to adulthood in the TOACS cohort. *Contact Dermatitis* 68, 348–356.
- Muhle H., Bellmann B., Takenaka S. i in. (1990). Chronic effects of intratracheally instilled nickel-containing particles in hamsters. [W:] Nickel and human health: current perspectives. [Red.] E. Nieboer, J.O. Nriagu. John Wiley, New York.
- Nadeenko V.G., Lenchenko V.G., Arkhipenko T.A. i in. (1979). [Embryotoxic effect of nickel entering the body via drinking water]. *Gig. Sanit.* 6, 86–88.
- Nicklin S., Nielsen G.D. (1994). Nickel and the immune system: current concepts. [W:] Nickel and Human Health. [Red.] E. Nieboer, J.O. Nriagu. John Wiley and Sons, New York, NY. 239–259.
- Nieboer E., Evans S.L., Dolovich J. (1984). Occupational asthma from nickel sensitivity: II. Factors influencing the interaction of Ni²⁺, HSA, and serum antibodies with nickel related specificity. *Br. J. Ind. Med.* 41, 56–63.
- Nielsen G.D., Rohold A.E., Andersen K.E. (1992). Nickel contact sensitivity in the guinea pig: an efficient open application test method. *Acta Derm. Venerol.* 72, 45–48.
- Norseth T. (1986). Nickel. [W:] Handbook on the toxicology of metals. [Red.] L. Friberg, G.F. Nordberg, V. Vouk. Vol. 2, 2nd edition. Elsevier, Amsterdam, 462–481.
- Novey H.S., Habib M., Wells I.D. (1983). Asthma and IgE antibodies induced by chromium and nickel salts. *J. Allergy Clin. Immunol.* 72(4), 407–412.
- NTP, National Toxicology Program (1996a). Toxicology and carcinogenesis studies of nickel oxide in F344/N rats and B6C3F1 mice. Technical report series No. 451. US Department of Health and Human Services, Washington, DC, USA.
- NTP, National Toxicology Program (1996b). Toxicology and carcinogenesis studies of nickel subsulfide in F344/N rats and B6C3F1 mice. Technical report series No. 453. US Department of Health and Human Services, Washington, DC, USA.
- NTP, National Toxicology Program (1996c). Toxicology and carcinogenesis studies of nickel sulfate hexahydrate in F344/N rats and B6C3F1 mice. Technical report series No. 454. US Department of Health and Human Services, Washington, DC, USA.
- Obone E., Chakrabarti S.K., Bai C. i in. (1999). Toxicity and bioaccumulation of nickel sulfate in Sprague-Dawley rats following 13 weeks of subchronic exposure. *J. Toxicol. Environ. Health A* 57, 379–401.
- Oller A.R., Costa M., Oberdörster G. (1997). Carcinogenicity assessment of selected nickel compounds. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 143, 152–166.
- Oller A.R., Erexson G. (2007). Lack of micronuclei formation in bone marrow of rats after repeated oral exposure to nickel sulfate hexahydrate. *Mutat. Res.* 626, 102–110.
- Oller A.R., Kirkpatrick D.T., Radovsky A. i in. (2008). Inhalation carcinogenicity study with nickel metal powder in Wistar rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 233, 262–275.
- Oller A.R., Capellini D., Henderson R. i in. (2009). Comparison of nickel release in solutions used for the identification of water-soluble nickel exposures and in synthetic lung fluids. *J. Environ. Monit.* 11, 823–829.
- Oller A.R., Oberdörster G. (2010). Incorporation of particle size differences between animal studies and human workplace aerosols for deriving exposure limit values. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 57, 181–194.
- Onkelinx C., Becker J., Sunderman F.W. Jr. (1973). Compartmental analysis of the metabolism of ⁶³Ni(II) in rats and rabbits. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 6(2), 663–676.
- Ottolenghi A.D., Haseman J.K., Payne W.W. i in. (1974). Inhalation studies of nickel sulfide in pulmonary carcinogenesis of rats. *J. Natl. Cancer Inst.* 54, 1165–1172.
- Pandey R., Kumar R., Singh S.P. i in. (1999). Male reproductive effect of nickel sulphate in mice. *BioMetals* 12(4), 339–346.

- Pandey R., Srivastava S.P. (2000). Spermatotoxic effects of nickel in mice. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 64(2), 161–167.
- Pang D., Burges D.C.L., Sorahan T. (1996). Mortality study of nickel platers with special reference to cancers of the stomach and lung, 1945–93. *Occup. Environ. Med.* 53, 714–717.
- Patriarca M., Lyon T.D., Fell G.S. (1997). Nickel metabolism in humans investigated with an oral stable isotope. *Am. J. Clin. Nutr.* 66(3), 616–621.
- Peltonen L. (1979). Nickel sensitivity in the general population. *Contact Dermatitis* 5(1), 27–32.
- Peto J. (1988). The international nickel speciation research project. [W:] 4th International Conference on Nickel Metabolism and Toxicology: abstracts. Espoo, Finland, 5-9 September 1988, Helsinki, Institute of Occupational Health, 50.
- PIG, Państwowy Instytut Geologiczny (2010). Kierunki polskiego importu i eksportu niklu (ogółem), http://www.pgi.gov.pl/surowce_mineralne/nikiel.htm [dostęp: 2018].
- Pott F., Ziem U., Reiffer F.-J. i in. (1987). Carcinogenicity studies on fibres, metal compounds, and some other dusts in rats. *Exp. Pathol. (Jena)* 32, 129–152.
- Pott F., Rippe R.M., Roller M. i in. (1990). Vergleichende Untersuchungen über die Kanzerogenität verschiedener Nickelverbindungen und Nickellegierungen [Comparative investigations into the carcinogenicity of various nickel compounds and nickel alloys]. *Wirtschaftsverlag NW, Bremerhaven*.
- Pott F., Rippe R.M., Roller M. i in. (1992). Carcinogenicity of nickel compounds and nickel alloys in rats by intraperitoneal injection. [W:] Nickel and human health: current perspectives. [Red.] E. Nieboer, J.O. Nriagu. John Wiley, New York.
- Raithel H.J. (1987). Forschungsbericht Nickel [Research report on nickel]. *Schriftenreihe des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften e. V., Sankt Augustin*.
- Rendall R.E.G., Phillips J.I., Renton K.A. (1994). Death following exposure to fine particulate nickel from a metal arc process. *Ann. Occup. Hyg.* 38(6), 921–930.
- Rezuke W.N., Knight J.A., Sunderman F.W. Jr (1987). Reference values for nickel concentrations in human tissues and bile. *Am. J. Ind. Med.* 11, 419–426.
- Rodriguez R.E., Kasprzak K.S. (1989). Antagonists to metal carcinogens. *J. Am. Coll. Toxicol.* 8, 1265–1269.
- Rohold A.E., Nielsen G.D., Andersen K.E. (1991). Nickel-sulphate-induced contact dermatitis in the guinea pig maximization test: a dose-response study. *Contact Dermatitis* 24(1), 35–39.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie WE nr 1907/2006. *Dz. Urz. UE L 353 z 31.12.2008. Z uwzględnieniem 1 ATP. Dz. Urz. UE L 235 z 5.09.2009 r.*
- RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2018). Komputerowa baza danych.
- Rui F., Bovenzi M., Prodi A. i in. (2012a). Concurrent sensitization to metals and occupation. *Contact Dermatitis* 67, 359–366.
- Rui F., Bovenzi M., Prodi A. i in. (2012b). Nickel, chromium and cobalt sensitization in a patch test population in north-eastern Italy (1996–2010). *Contact Dermatitis* 68, 23–31.
- Ryan C.A., Cruse L.W., Skinner R.A. i in. (2002). Examination of a vehicle for use with water soluble materials in the murine local lymph node assay. *Food Chem. Toxicol.* 40(11), 1719–1725.
- Salnikow K., Su W., Blagosklonny M.V. i in. (2000). Carcinogenic metals induce hypoxia-inducible factor-stimulated transcription by reactive oxygen species-independent mechanism. *Cancer Res.* 60(13), 3375–3378.
- Santucci B., Manna F., Cannistraci C. i in. (1994). Serum and urine concentrations in nickel-sensitive patients after prolonged oral administration. *Contact Dermatitis* 30, 97–101.
- Scanlon S.E., Scanlon C.D., Hegan D.C. i in. (2017). Nickel induces transcriptional down-regulation of DNA repair pathways in tumorigenic and non-tumorigenic lung cells. *Carcinogenesis* 38(6), 627–637.
- Schnuch A., Uter W., Geier J. i in. (2002). Epidemiology of contact allergy: an estimation of morbidity employing the clinical epidemiology and drug-utilization research (CEDUR) approach. *Contact Dermatitis* 47(1), 32–39.
- Schwerdtle T., Seidel A., Hartwig A. (2002). Effect of soluble and particulate nickel compounds on the formation and repair of stable benzo[a]pyrene DNA adducts in human lung cells. *Carcinogenesis* 23, 47–53.
- SCOEL, Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (2011). Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for nickel and inorganic nickel compounds. SCOEL/SUM/85. European Commission, June 2011.
- Seidenberg J.M., Anderson D.G., Becker R.A. (1986). Validation of an in vivo developmental toxicity screen in the mouse. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 6, 361–374.
- Seilkop S.K. (1997). [Statement on the study of Andersen et al. (1996) for NiPERA (Nickel Producers Environmental Research Association)], [cyt. za: SCOEL 2011].
- Senft V., Losan F., Tucek M. (1992). Cytogenetic analysis of chromosomal aberrations of peripheral lymphocytes in workers occupationally exposed to nickel. *Mutat. Res.* 279, 171–179.
- Shi Z. (1994). Nickel carbonyl: Toxicity and human health. *Sci. Total Environ.* 148(2–3), 293–298.

- Siller G.M., Seymour G.J. (1994). Kinetics and specificity of nickel hypersensitivity in the murine model. *Australas. J. Dermatol.* 35(2), 77–81.
- Smith M.K., George E.L., Stober J.A. i in. (1993). Perinatal toxicity associated with nickel chloride exposure. *Environ. Res.* 61, 200–211
- Sobti R.C., Gill R.K. (1989). Incidence of micronuclei and abnormalities in the head of spermatozoa caused by the salts of a heavy metal, nickel. *Cytologia* 54, 249–254.
- Solomons N.W., Viteri E., Shuler T.R. i in. (1982) Bioavailability of nickel in man: effects of foods and chemically-defined dietary constituents on the absorption of inorganic nickel. *J. Nutr.* 112, 39–50.
- Spiegelberg T., Kördel W., Hochrainer D. (1984). Effect of NiO inhalation on alveolar macrophages and the humoral immune system of rats. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 8, 516–525.
- Springborn Laboratories (2000a). A one-generation reproduction range-finding study in rats with nickel sulfate hexahydrate. Spencerville, OH: Springborn Laboratories, Inc. SLI Study No. 3472.3.
- Springborn Laboratories (2000b). An oral (gavage) two-generation reproduction toxicity study in Sprague-Dawley rats with nickel sulfate hexahydrate. Final Report. Volume 1 of 3. Spencerville, OH: Springborn Laboratories, Inc. SLI Study No. 3472.4.
- Springborn Laboratories (2002). A range-finding 90-day oral (gavage) toxicity study in Fischer 344 rats with nickel sulfate hexahydrate. Spencerville, OH: Springborn Laboratories, Inc. SLI Study No. 3472.6.
- Suh M., Troese M.J., Hall D.A. i in. (2014). Evaluation of electric arc furnace-processed steel slag for dermal corrosion, irritation, and sensitization from dermal contact. *J. Appl. Toxicol.* 34, 1418–1425.
- Sumino K., Hayakawa K., Shibata T. i in. (1975). Heavy metals in normal Japanese tissues: amounts of 15 heavy metals in 30 subjects. *Arch. Environ. Health* 30, 487–494.
- Sunderman F.W. (1970). Nickel poisoning. [W:] *Laboratory diagnosis of diseases caused by toxic agents.* [Red.] F.W. Sunderman, F.W. Sunderman Jr. Warren H. Green, St. Louis, Missouri, 387–397.
- Sunderman F.W. Jr (1984). Carcinogenicity of nickel compounds in animals. [W:] *Nickel in the human environment.* [Red.] F.W. Sunderman Jr. IARC Scientific Publications No. 53. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 127–141.
- Sunderman F.W. Jr (1992). Hazards from exposure to nickel: a historical account. [W:] *Nickel and human health.* [Red.] E. Nieboer, J.O. Nriagu. John Wiley, New York, 1–20.
- Sunderman F.W. Jr (1993). Biological monitoring of nickel in humans. *Scand. J. Work Environ. Health* 19(Suppl. 1), 34–38.
- Sunderman F.W. Jr., Kasprzak K.S., Lau T.J. i in. (1976). Effects of manganese on carcinogenicity and metabolism of nickel subsulfide. *Cancer Res.* 36, 1790–1800.
- Sunderman F.W. Jr, Horak E. (1982). Biochemical indices of nephrotoxicity, exemplified by studies of nickel nephropathy. [W:] *Organ-directed toxicity: chemical indices and mechanisms.* [Red.] S.S. Brown, D.S. Davies. Oxford, Pergamon Press. 52–64
- Sunderman F.W. Jr, Aitio A., Morgan L.G. i in. (1986). Biological monitoring of nickel. *Toxicol. Ind. Health* 2, 17–78.
- Sunderman F.W. Jr, Dingle B., Hopfer S.M. i in. (1988). Acute nickel toxicity in electroplating workers who accidentally ingested a solution of nickel sulfate and nickel chloride. *Am. J. Ind. Med.* 14, 257–266.
- Sunderman F.W. Jr, Hopfer S.M., Sweeney K.C. i in. (1989). Nickel absorption and kinetics in human volunteers. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 191(5), 5–11.
- Sushenko O.V., Rafikova K.E. (1972). [Problems of occupational health in hydrometallurgy of copper, nickel and cobalt based on sulfide ores]. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 16, 42–45.
- Svenes K.B., Andersen I. (1998). Distribution of nickel in lungs from former nickel workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 71, 424–428.
- Szakmary E., Ungváry G., Naray M. i in. (1996). Offspring damaging effect of nickel in rat, mouse and rabbit. *Central Europ. J. Occup. Environ. Med.* 2(3), 277–287.
- Śmiałowicz R.J. (1984) The effect of nickel and manganese on natural killer activity. [W:] *Progress in nickel toxicology.* [Red.] S.S. Brown, F.W. Sunderman Jr. Blackwell, Cambridge, 161–164
- Takenaka S., Hochrainer D., Oldiges H. (1985). Alveolar proteinosis induced in rats by long-term inhalation of nickel oxide. [W:] *Progress in nickel toxicology.* [Red.] S.S. Brown, F.W. Sunderman Jr. Proceedings of the 3rd International Congress on Nickel Metabolism and Toxicology, Oxford, UK. Blackwell, 89–92.
- Tanaka I., Ishimatsu S., Matsuno K. i in. (1985). Biological half time of deposited nickel oxide aerosol in rat lung by inhalation. *Biol. Trace Elem. Res.* 8(3), 203–210.
- Tanaka I., Horie A., Haratake J. i in. (1988). Lung burden of green nickel oxide aerosol and histopathological findings in rats after continuous inhalation. *Biol. Trace Elem. Res.* 16(1), 19–26.
- Tanko Z., Diepgen T.L., Weisshaar E. (2008). Is nickel allergy an occupational disease? discussion of the occupational relevance of a type IV allergy to nickel (II) sulfate using case reports. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 6, 346–349.
- Thtarskaya A.A. (1965). [Occupational cancer of the upper respiratory tract in the nickel-refining industry]. *Gig. Tr prof Zabol.* 9, 22–25.

- Thyssen J., Linneberg A., Engkilde K. i in. (2012). Contact sensitization to common haptens is associated with atopic dermatitis: new insight. *Br. J. Dermatol.* 166, 1255–1261.
- Torjussen W., Andersen I. (1979). Nickel concentrations in nasal mucosa, plasma and urine in active and retired nickel workers. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 9, 289–298.
- Toya T., Serita F., Sawatari K. i in. (1997). Lung lesions induced by intratracheal instillation of nickel fumes and nickeloxide powder in rats. *Ind. Health* 35, 69–77.
- Turk J.L., Parker D. (1977). Sensitization with Cr, Ni and Zr salts and allergic type granuloma formation in the guinea pig. *J. Invest. Dermatol.* 68(6), 341–345.
- Uter W., Pfahlberg A., Gefeller O. i in. (2003). Risk factors for contact allergy to nickel – results of a multifactorial analysis. *Contact Dermatitis* 48(1), 33–38.
- Uter W., Johansen J.D., Orton D.I. i in. (2005). Clinical update on contact allergy. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 5(5), 429–436.
- Valentine R., Fisher G.L. (1984). Pulmonary clearance of intratracheally administered $^{63}\text{Ni}^{3}\text{S}_2$ in strain A/J mice. *Environ. Res.* 34, 328–334.
- Vennegaard M.T., Dyring-Andersen B., Skov L. i in. (2014). Epicutaneous exposure to nickel induces nickel allergy in mice via a MyD88-dependent and interleukin-1-dependent pathway. *Contact Dermatitis* 71, 224–232.
- Vuopala U., Huhti E., Takkunen J. i in. (1970). Nickel carbonyl poisoning: report of 25 cases. *Ann. Clin. Res.* 2, 214–222.
- Vyskocil A., Senft V., Viau C. i in. (1994a). Biochemical renal changes in workers exposed to soluble nickel compounds. *Hum. Exp. Toxicol.* 13(4), 257–261.
- Vyskocil A., Viau C., Cizková M. (1994b). Chronic nephrotoxicity of soluble nickel in rats. *Hum. Exp. Toxicol.* 13, 689–693.
- Wahlberg J.E. (1976). Sensitization and testing of guinea pigs with nickel sulfate. *Dermatologica* 152(6), 321–330.
- Waksvik H., Boysen M. (1982). Cytogenetic analyses of lymphocytes from workers in a nickel refinery. *Mutat. Res.* 103, 185–190.
- Waksvik H., Boysen M., Høgetveit A.C. (1984). Increased incidence of chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes of retired nickel workers. *Carcinogenesis* 5, 1525–1527.
- Watanabe C., Weiss B., Cox C. i in. (1990). Modification by nickel of instrumental thermoregulatory behavior in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 14(3), 578–588.
- Webster J.D., Parker T.F., Alfrey A.C. i in. (1980). Acute nickel intoxication by dialysis. *Ann. Intern. Med.* 92, 631–633.
- Wehner A.P., Busch R.H., Olson R.J. i in. (1975). Chronic inhalation of nickel oxide and cigarette smoke by hamsters. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 36, 801–810.
- Weischer C.H., Kördel W., Hochrainer D. (1980). Effects of NiCl_2 and NiO in Wistar rats after oral uptake and inhalation exposure respectively. *Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg. B.* 171, 336–351.
- Whanger P.D. (1973). Effects of dietary nickel on enzyme activities and mineral contents in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 25, 323–331.
- Wnuk M., Szymczyk I., Szadkowska-Stańczyk I. i in. (2000). Nikiel i jego związki. Wytyczne szacowania ryzyka zdrowotnego dla czynników rakotwórczych, 10. IMP, Łódź, 37–85.
- Zhang J., Zhou Y., Wu Y-J. i in. (2013). Hyper-methylated miR-203 dysregulates ABL1 and contributes to the nickel-induced tumorigenesis. *Toxicol. Lett.* 223, 42–51.
- Zislin D.M., Ganyuskina S.M., Dubilina E.S. i in. (1969). [The residual volume of the lungs in complex assessment of the functional status of the respiratory system in initial and suspected pneumoconiosis]. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 13, 26–29.
- Zissu D., Cavelier C., De Ceaurriz J. (1987). Experimental sensitization of guinea-pigs to nickel and patch testing with metal samples. *Food Chem. Toxicol.* 25(1), 83–85.
- Zober A. (1981a). [Symptoms and findings at the bronchopulmonary system of electric arc welders: I. Communication: epidemiology]. *Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg. B* 173, 92–119.
- Zober A. (1981b). [Symptoms and findings at the bronchopulmonary system of electric arc welders: II. Communication: pulmonary fibrosis]. *Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg. B* 173, 120–148.
- Zober A. (1982). Possible dangers to the respiratory tract from welding fumes. *Schweissen Schneiden* 34, 77–81.
- Zoroddu M.A., Schinocca L., Kowalik-Jankowska T. i in. (2002). Molecular mechanisms in nickel carcinogenesis: modeling Ni (II) binding site in histone H4. *Environ. Health Perspect.* 110(Suppl. 5), 719–723.

Adres do korespondencji/Contact details:

ADAM DARAGÓ
e-mail: adam.darago@umed.lodz.pl
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Katedra i Zakład Toksykologii
90-151 Łódź, ul. J. Muszyńskiego 1
POLAND

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA NIKIEL I JEGO ZWIĄZKI, Z WYŁĄCZENIEM TETRAKARBONYLKU NIKLU – FRAKCJA WDYCHALNA

dr hab. n. med. Marta Wiszniewska
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: drogi oddechowe i skórę, w zależności od wskazań badanie laryngologiczne i dermatologiczne.

Badania pomocnicze: przy narażeniu wziewnym rynoskopia przednia, spirometria, rtg klatki piersiowej; przy ekspozycji skórnej w zależności od wskazań testy naskórkowe.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: drogi oddechowe i skórę, w zależności od wskazań badanie laryngologiczne i dermatologiczne.

Badania pomocnicze: przy narażeniu wziewnym rynoskopia przednia, spirometria, rtg klatki piersiowej; przy narażeniu na karbonylek niklu CRP, przy ekspozycji skórnej w zależności od wskazań testy naskórkowe

Częstotliwość badań okresowych: co 2 – 3 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: drogi oddechowe i skórę, w zależności od wskazań badanie laryngologiczne i dermatologiczne.

Badania pomocnicze: przy narażeniu wziewnym rynoskopia przednia, spirometria, rtg klatki piersiowej; przy narażeniu na karbonylek niklu CRP, przy ekspozycji skórnej w zależności od wskazań testy naskórkowe.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badanie profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe

specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia osoby przyjmowanej do pracy lub pracownika.

Narządy (układy) krytyczne

Narządami (układami) krytycznymi podczas pracy w narażeniu na nikiel i jego związki są:

- drogi oddechowe,
- skóra.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na nikiel i jego związki są:

- przewlekły nieżyt górnych dróg oddechowych zwłaszcza błony śluzowej nosa,
- przewlekła obturacyjna choroba płuc,
- schorzenia przebiegające z włóknieniem płuc,
- przewlekłe stany zapalne zatok,
- perforacja przegrody nosa,
- nawracające stany zapalne skóry,
- choroby alergiczne skóry,
- astma oskrzelowa,
- ciąża.

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.

W badaniu okresowym wskazane oznaczenie wskaźnika ekspozycji: stężenia niklu w moczu.

Pierwsze zdjęcie rtg klatki piersiowej powinno być wykonane w badaniu wstępnym. U osób po 40 r.ż. i w przypadku narażenia powyżej 10 lat – co 24 miesiące.

W narażeniu na związki niklu nie wolno zatrudniać pracowników młodocianych, kobiet w ciąży i karmiących piersią, ponieważ związki niklu są czynnikiem rakotwórczym (Carc. 1A).

Wskazane informowanie pracowników o alergizującym skórę i drogi oddechowe działaniu związków niklu.