

prof. dr hab. ANDRZEJ SAPOTA
dr MAŁGORZATA SKRZYPIŃSKA-
GAWRYSIAK
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
90-151 Łódź
ul. J. Muszyńskiego 1

Pary rtęci i jej związki nieorganiczne

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 0,02 mg/m³

NDSCh: -

NDSP: -

DSB (pary rtęci): 30 µg Hg/g kreatyniny w moczu

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 29.09.2006

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDSCh: 4.04.2007

Słowa kluczowe: rtęć, toksyczność, narażenie zawodowe, NDS.

Keywords: mercury, toxicity, occupational exposure, MAC.

Rtęć jest metalem, który w temperaturze pokojowej występuje w stanie ciekłym. W przyrodzie występuje głównie w postaci cynobru (siarczek rtęciowy, HgS) oraz jako rtęć rodzima w postaci kropeł lub krystalicznego amalgamatu srebra.

Światowa produkcja rtęci w połowie lat 70. XX w. osiągnęła poziom około 10 000 t rocznie. Z uwagi na problem zanieczyszczenia środowiska w końcu lat 80. zużycie rtęci gwałtownie zmniejszyło się. Niektóre państwa (USA) wstrzymały całkowicie wydobycie rtęci. W ostatnich latach światowa produkcja ustabilizowała się na poziomie około 2500 t rocznie.

Rtęć jest stosowana przy produkcji baterii alkalicznych, lamp fluorescencyjnych, lamp rtęciowych w przemyśle chloroalkalicznym (elektrolityczne otrzymywanie chloru i wodorotlenku sodowego) oraz chemicznym (produkcja farb, katalizator w procesach chemicznych). Rtęć jest stosowana także w urządzeniach kontrolno-pomiarowych (termometry, zawory ciśnieniowe, przepływomierze), w preparatach dentystrycznych (amalgamaty) oraz w niewielkich ilościach w laboratoriach.

Narażenie zawodowe na pary rtęci ma miejsce głównie przy wydobywaniu i przerobieniu rudy cynobrowej, a także przy otrzymywaniu chloru i ługu metodami elektrolitycznymi, przy produkcji

* Wartości normatywne par rtęci i jej związków nieorganicznych są zgodne z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 16 czerwca 2009 r. DzU nr 105, poz. 873.

Metoda oznaczania stężenia par rtęci w powietrzu na stanowiskach pracy jest zawarta w normie PN-Z-04332:2006, a także została opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 2000, nr 3(25).

stopów metali, barwników, fungicydów oraz przy produkcji i obsłudze takich przyrządów wypełnionych rtęcią, jak np.: przepływomierze, różnego rodzaju aparatura pomiarowa, termometry, barometry, prostowniki. Narażeni na rtęć są również pracownicy laboratoriów, pracowni naukowych, gabinetów dentystycznych i zakładów fotograficznych.

W zakładach przemysłu chloroalkalicznego w różnych państwach stężenie rtęci w powietrzu wynosiło $< 10 \div 430 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Obserwowane stężenia rtęci w moczu u pracowników tych zakładów wynosiły od 0 do około $750 \mu\text{g}/\text{l}$.

W warunkach przemysłowych narażenie dotyczy wyłącznie narażenia drogą inhalacyjną na pary rtęci. Inne nieorganiczne związki rtęci praktycznie nie stwarzają ryzyka przy narażeniu inhalacyjnym.

Według danych stacji sanitarno-epidemiologicznych w 2007 r. na pary rtęci powyżej wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS), tj. $0,025 \text{ mg}/\text{m}^3$ było narażonych 48 pracowników przy produkcji wyrobów chemicznych. Dla nieorganicznych związków rtęci przekroczeń wartości NDS ($0,05 \text{ mg}/\text{m}^3$) nie zanotowano.

Narzędem krytycznym u ludzi w zatruciach ostrych parami rtęci są płuca. W przypadku narażenia zawodowego postać ostra występuje rzadko. Po narażeniu na pary rtęci o dużym stężeniu obserwowano wiele skutków ze strony układu nerwowego, m.in.: drżenia, chwiejność emocjonalną, bezsenność, zaburzenia pamięci, polineuropatie, zaburzenia w funkcjach poznawczych i motorycznych oraz zaburzenia widzenia. W przewlekłym narażeniu ludzi na rtęć i jej związki nieorganiczne obserwowano głównie skutki neurotoksyczne i nefrotoksyczne.

Po narażeniu szczurów na pary rtęci o stężeniu $27 \text{ mg}/\text{m}^3$ przez 2 h padło 20 z 30 zwierząt. Wartość DL_{50} dla szczurów po dożołądkowym podaniu chlorku rtęci(II) wynosi $25,9 \text{ mg Hg}/\text{kg}$. Na tej podstawie, zgodnie z klasyfikacją UE, rtęć i jej związki nieorganiczne można zaliczyć do związków toksycznych. W eksperymentach podprzewlekłych i przewlekłych nieorganiczne związki rtęci wykazywały głównie działanie nefrotoksyczne, zależnie od wielkości dawki.

W ocenie działania rakotwórczego IARC zaklasyfikowała rtęć metaliczną i jej związki nieorganiczne do grupy 3., czyli związków nieklasyfikowanych pod względem działania rakotwórczego dla ludzi.

W licznych doniesieniach wykazano, że chlorek rtęci(II) działał mutagennie, natomiast pary rtęci nie wykazywały takiego działania.

Mimo że w przypadku narażenia ludzi dane na temat wpływu rtęci metalicznej i jej nieorganicznych związków na rozrodczość są niejednoznaczne, to jej wpływ na zwierzęta jest udowodniony. Ponadto, z uwagi na fakt, że rtęć przechodzi przez barierę łożyska, istnieją zalecenia, aby u kobiet w wieku rozrodczym maksymalnie ograniczyć narażenie na rtęć i jej związki.

O ile większość danych uzyskanych na podstawie wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach dotyczy badań nieorganicznych związków rtęci, zwłaszcza chlorku rtęci(II), to dane z badań epidemiologicznych dotyczą głównie narażenia zawodowego na pary rtęci.

Nadmierne narażenie zawodowe na rtęć metaliczną (pary) i jej związki powoduje wystąpienie objawów psychiatrycznych, behawioralnych i neurologicznych i wiąże się również z uszkodzeniem nerek. Tak więc, krytycznymi narządami w przypadku chronicznego narażenia na rtęć i jej związki nieorganiczne są ośrodkowy układ nerwowy i nerki. Ustalenie zatem wartości NDS powinno dotyczyć takiej wartości stężeń, poniżej której nie pojawią się subkliniczne zmiany. Najwcześniejszymi obserwowanymi zmianami są zaburzenia neurobehawioralne pojawiające się w wyniku narażenia na pary rtęci, dlatego proponowana wartość NDS wyprowadzona będzie dla par rtęci, a otrzymany normatyw powinien zabezpieczyć pracowników przed szkodliwymi skutkami działania zarówno par rtęci, jak i jej związków nieorganicznych.

Za podstawę ustalenia wartości NDS dla par rtęci i jej związków nieorganicznych przyjęto wyniki badań epidemiologicznych dotyczących wczesnych neurotoksycznych skutków wywieranych przez rtęć. Większość wyników tych badań wykazała większą korelację stanu zdrowia badanych osób z wynikami monitoringu biologicznego (stężenia Hg w moczu i we krwi) niż monitoringu

powietrza, dlatego proponowane normatywy higieniczne są wyprowadzane na podstawie wielkości stężenia rtęci w moczu.

Większość autorów badań epidemiologicznych przyjmuje wartość 35 µg/g kreatyniny w moczu za stężenie progowe, powyżej którego zaczynają się ujawniać szkodliwe skutki ze strony ośrodkowego układu nerwowego i nerek.

Dane z metaanaliz wskazują jednak na możliwość toksycznego działania rtęci na zachowania człowieka już po narażeniu na stężenia rtęci w moczu w zakresie 20 ÷ 30 µg/g kreatyniny. W ocenie autorów jednej z metaanaliz ludzie narażeni na rtęć uzyskują gorsze wyniki z niektórych testów neurobehawioralnych, porównywalne z wynikami osiąganymi przez ludzi o 5 ÷ 20 lat starszych.

Na podstawie argumentacji uzasadnienia normatywów Unii Europejskiej oraz wyników metaanaliz uważamy, że należy przyjąć poziom 30 µg Hg/g kreatyniny za poziom zabezpieczający przed wystąpieniem zaburzeń behawioralnych. Wartość ta jest proponowaną wartością dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB).

Ekstrapolując wyniki monitoringu biologicznego na stężenie rtęci w powietrzu, zalecanemu stężeniu rtęci w moczu (30 µg/g kreatyniny) będzie odpowiadało stężenie rtęci w powietrzu wynoszące 0,02 mg/m³. Wartość tę proponujemy przyjąć za wartość NDS. Zaproponowane wartości normatywne (NDS – 0,020 mg/m³ i DSB – 30 µg/g kreatyniny) są zgodne z normatywami przyjętymi w Unii Europejskiej.

Tak zaproponowane normatywy higieniczne powinny zabezpieczyć pracowników przed szkodliwymi skutkami działania zarówno par rtęci, jak i jej związków nieorganicznych. Nie ma podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) rtęci i jej związków.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka rtęci:

ó nazwa chemiczna	rt
ó wzór chemiczny	Hg ⁰
ó nazwa CAS	mercury
ó numer CAS	7439-97-6 (elemental mercury)
ó numer indeksowy	080-001-00-0
ó numer WE	231-106-7
ó synonimy:	colloidal mercury, hydrargyrum, kwik, liquid silver, mercure, mercurio, metallic mercury, NCI-C60399, quecksilber i quicksilver (HSDB 2005).

Rt jest metalem, który w temperaturze pokojowej występuje w stanie ciekłym. W przyrodzie występuje głównie w postaci cynobru (siarczek rtęciowy, HgS) oraz jako rtęć rodzima w postaci kropeł

lub krystalicznego amalgamatu srebra. Największe stężenie tego pierwiastka występuje w węglach w gwałtownych i bitumicznych oraz w zasadowych skałach krystalicznych (Affelska-Jercha 1999).

Głównym źródłem rtęci wprowadzanej do obiegu przyrodniczego jest emisja naturalna pochodząca z wybuchów wulkanicznych oraz odparowywania z powierzchni lądów i oceanów. Szacunkowe wartości tej emisji są obliczane na 2700 ÷ 6000 t rocznie (Langauer-Lewowicka 2003).

Do zanieczyszczenia środowiska rtęci przyczyniają się także źródła antropogeniczne. W państwach Unii Europejskiej w 1990 r. największymi emitentami rtęci do atmosfery były: elektrownie węgla (90,5 t), urządzenia do spalania odpadów komunalnych i niebezpiecznych oraz przemysł cementowy (37,7 t). Emisje przemysłu chloroalkalicznego były nieco mniejsze (28,4 t), a w 1998 r. wynosiły już tylko 9,5 t. Szacuje się, że w Polsce emisja z przemysłu chloroalkalicznego wynosi od 1 do 2 t rocznie (Przemysł 2005).

Rtęć zgodnie z tabelą 3.2. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (DzUrz WE L 353 z dnia 31.12.2008 r., 1-1355 ze zm.) została zaklasyfikowana jako toksyczna i niebezpieczna dla środowiska:

ó T ó substancja toksyczna

ó R23 ó działająca toksycznie przez drogi oddechowe

ó R33 ó niebezpieczeństwo kumulacji w organizmie

ó N ó substancja niebezpieczna dla środowiska

ó R50 ó działająca bardzo toksycznie na organizmy wodne

ó R53 ó może powodować długotrwałe niekorzystne zmiany w środowisku wodnym.

Klasyfikacja nieorganicznych związków rtęci, z wyjątkiem siarczku rtęci(II), chlorku rtęci(II) i chlorku rtęci(I): T+, N; R26/27/28-33-50/53.

Klasyfikacja chlorku rtęci(II): T+, N; R28-34-48/24/25-50/53.

Klasyfikacja chlorku rtęci(I); Xn, N; R22-R36/37/38-50/53.

Zharmonizowane klasyfikacje oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie zgodnie z tabelą 3.1. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (DzUrz WE L 353 z dnia 31.12.2008, 1-1355 ze zm.) zostały zamieszczone w tabeli 1. i przedstawiono na rysunku 1.

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 2008 r.

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki śMö	Uwagi
				Klasa zagrożenia i kody kategorii	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	Piktogram, kody hasła ostrzegawczych	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
080-001-00-0	mercury	231-106-7	7439-97-6	Acute Tox. 3 (*) STOT RE 2 (*) Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H331 H373 (**) H400 H410	GHS06 GHS08 GHS09 Dgr	H331 H373 (**) H410		

Objaśnienia:

ó Acute Tox. 3 ó toksycznie ostra (po narażeniu inhalacyjnym), kategoria zagrożenia 3.

ó H331 ó działają toksycznie w następnym wdechania

ó STOT RE 2 ó działają toksycznie na narządy docelowe ó narażenie powtarzane, kategoria zagrożenia 2.

ó H373 ó może spowodować uszkodzenie narządów (wymienić wszystkie narażone narządy, jeżeli są znane) w następnym degnacji lub powtarzanego narażenia (podaj drogę narażenia, jeżeli definitywnie udowodniono, że inne drogi narażenia nie powodują zagrożenia)

ó Aquatic acute 1 ó stwarzające zagrożenie dla środowiska wodnego ó zagrożenie ostre, kategoria 1.

ó H400 ó działają bardzo toksycznie na organizmy wodne

ó Aquatic chronic 1 ó stwarzające zagrożenie dla środowiska wodnego ó zagrożenie przewlekłe, kategoria 1.

ó H410 ó działają bardzo toksycznie na organizmy wodne, powodują długotrwałe zmiany.



Ostra toksycznosc (GHS06)



Toksycznosc układowa (kat. 1. i 2.) na narządy docelowe (GHS08)



Niebezpiecznosc dla środowiska (GHS09)

Rys. 1. Piktogramy określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tyle szerokim, aby były wyraźnie widoczne

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne rtęci (EHC 1991; HSDB 2005):

ó postać i wygląd	srebrzysta, ciemna, ruchliwa, metaliczna ciecz bez zapachu
ó masa czystkowa	200,59
ó temperatura topnienia	-38,87 °C
ó temperatura wrzenia	356,73 °C
ó gęstość ciec	13,534 w temp. 25 °C
ó ciśnienie par	0,16 Pa (0,0012 mmHg) w temp. 20 °C
ó stężenie par nasyconych	około 15 mg/m ³ w temp. 20 °C i około 18 mg/m ³ w temp. 24 °C

ó rozpuszczalno w wodzie
ó rozpuszczalno w innych
rozpuszczalnikach

2 µg/l w temp. 30 °C

rozpuszcza si w kwasie azotowym, a cz ciowo
rozpuszcza si w lipidach, 2,7 mg/l w pentanie.

Wó ciwo ci fizykochemiczne wybranych, nieorganicznych zwi zków rt ci przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2.

Wó ciwo ci fizykochemiczne wybranych zwi zków rt ci (Poradnik í 1962; HSDB 2005)

Zwi zek, wzór, numer CAS	Masa cz steckowa	Temperatura topnienia, °C	Temperatura wrzenia, °C	G sto wó ciwa	Rozpuszczalno	
					woda	inne
Chlorek rt ci(II), HgCl ₂ 7487-94-7	271,52	277	302	5,6	36 g/l w temp. 0 °C 69 g/l w temp. 20 °C 480 g/l w temp. 100 °C	rozpuszczalny w acetonie, alkohola- ch, kwasach
Azotan rt ci(II), Hg(NO ₃) ₂ · H ₂ O 10045-94-0	324,66	79	rozkaó	4,3	dobrze rozpusz- czalny w zimnej wodzie	rozpuszczalny w acetonie, kwasie azotowym, amoniaku; nierozpuszczalny w alkoholu
Siarczan rt ci(II), HgSO ₄ 7783-35-9	296,68	rozkaó	rozkaó	6,47	rozkaóda si w wodzie	rozpuszczalny w kwasie solnym i rozcie czony w kwasie siarkowym, a nierozpuszczalny w acetonie i alkohola- ch
Tlenek rt ci(II), HgO 21908-53-2	216,59	500 °C rozkaó	rozkaó	11,00 ÷ 11,29	0,53 mg/l, w temp. 25 °C 39,5 mg/l w temp. 100°C	rozpuszczalny w kwasach nieorgani- cznych, nieroz- puszczalny w roz- puszczalnikach organicznych
Siarczek rt ci(II), HgS	232,67	sublim. 583 °C		8,10	praktycznie nie- rozpuszczalny w wodzie	rozpuszczalny w Na ₂ S, w wodzie królewskiej
Chlorek rt ci(I), Hg ₂ Cl ₂ 10112-91-1	472,14	sublim. 400 °C		7,15	2 mg/l w temp. 18 °C	rozpuszczalny w wodzie królewskiej, trudno rozpusz- czalny (na gor co) w kwasach; nieroz- puszczalny w roz- puszczalnikach organicznych

cd. tab. 2.

Związek, wzór, numer CAS	Masa cz. stechiometryczna	Temperatura topnienia, °C	Temperatura wrzenia, °C	Gęstość cieczy	Rozpuszczalność	
					woda	inne
Azotan rt. ci. (I), $\text{Hg}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 10415-75-5	561,26	70 °C		4,78	rozpuszczalny w wodzie	rozpuszczalny w roztworze kwasu azotowego; nierozpuszczalny w amoniaku
Siarczan rt. ci. (I), Hg_2SO_4 7783-36-0	497,29	rozkład		7,56	90 mg/l w temp. 100 °C	rozpuszczalny w roztworze kwasu azotowego i na gorąco w kwasie siarkowym

Produkcja, zastosowanie, narażenie zawodowe

Wiatrowa produkcja rt. ci. w połowie lat 70. XX w. osiągnęła poziom około 10 000 t rocznie (EHC 1991). Z uwagi na problem zanieczyszczenia środowiska, zużycie rt. ci. gwałtownie zmniejszyło się w końcu lat 80., a niektóre państwa (np. USA) wstrzymały całkowicie wydobycie rt. ci. W ostatnich latach wiatrowa produkcja rt. ci. ustabilizowała się na poziomie około 2500 t rocznie (HSDB 2005).

Rt. jest stosowana: przy produkcji baterii alkalicznych, lamp fluorescencyjnych, w przemyśle chloroalkalicznym (elektrolityczne otrzymywanie chloru i wodorotlenku sodowego) oraz w przemyśle chemicznym (produkcja farb, katalizator w procesach chemicznych). Rt. jest także stosowana w urządzeniach kontrolno-pomiarowych (termometry, zawory ciśnieniowe, przepływomierze), w preparatach dentystycznych (amalgamaty) oraz w niewielkich ilościach w laboratoriach (HSDB 2005).

Narażenie zawodowe na rt. ma miejsce głównie przy wydobywaniu i destylowaniu rudy cynobrowej, a także przy otrzymywaniu chloru i tlenku metodami elektrolitycznymi, przy produkcji stopów metali, barwników, fungicydów oraz przy produkcji i obsłudze takich przyrządów typu: przepływomierze, różnego rodzaju aparatura pomiarowa, termometry, barometry, a także podczas produkcji lamp rt. ciowych i prostowników. Narażeni na rt. są również pracownicy laboratoriów, pracownicy naukowych, gabinetów dentystycznych i zakładów fotograficznych (Marek, Wocka-Marek 1994a; Affelska-Jercha 1999).

W zakładach przemysłu chloroalkalicznego w różnych państwach stężenie rt. ci. w powietrzu wynosi od < 10 do 430 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, natomiast stężenie rt. ci. w moczu u pracowników tych zakładów wynosi od 0 do około 750 $\mu\text{g}/\text{l}$ (Barregard i in. 1991; Langworth i in. 1991; 1992; IARC 1993; Bulat i in. 1998; Mandic i in. 2002; Urban i in. 2003b). W Polsce w zakładach chloroalkalicznych notowano stężenie rt. ci. w powietrzu od 0 do 380 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ i odpowiednio w moczu od 0 do 880 $\mu\text{g}/\text{l}$ (Sikora, Langauer-Lewowicka 1992; Braszczyńska i in. 1994; Marek, Wocka-Marek 1994b; Rutowski i in. 1998; Mniszek 2001; Cebulska-Wasilewska 2005ab).

W wytwórniach termometrów pracownicy byli narażeni na pary rt. ci. o stężeniach 15 ÷ 270 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, co skutkowało stężeniami w moczu 1,5 ÷ 345 $\mu\text{g}/\text{l}$ (Ehrenberg i in. 1991; IARC 1993; Nowakowska i in. 1997).

Pomiar stężenia par rtęci w powietrzu środowiska pracy wykazuje duży różnicę w zależności od zastosowanej metody pomiaru. Stężenia rtęci przeprowadzone metodą stacjonarną były na ogół mniejsze w porównaniu do pomiarów indywidualnych w strefie oddychania (*Braszczyńska* i in. 1994; *Ehrenberg* i in. 1991).

Mniejsze stężenia par rtęci (do $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$) występowały w gabinetach dentystycznych (IARC 1993; *Urban* i in. 1999; *Ritchie* i in. 2004).

Według danych stacji sanitarno-epidemiologicznych w 2007 r. w Polsce na parę rtęci powyżej wartości NDS równej $0,025 \text{ mg}/\text{m}^3$ było narażonych 48 pracowników przy produkcji wyrobów chemicznych. Dla nieorganicznych związków rtęci przekroczone wartości NDS ($0,05 \text{ mg}/\text{m}^3$) nie odnotowano (Działno Państwowej 2007).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

Pary rtęci metalicznej

Stężenie par rtęci w powietrzu powodujące bezpośrednie zagrożenie życia (IDLH) wynosi $10 \text{ mg Hg}/\text{m}^3$ (NIOSH 2005). Narzędziem krytycznym w zatruciach ostrych parami rtęci są płęca. Jako choroba zawodowa postać ostra występuje rzadko, może natomiast rozwinąć się w zapalenie oskrzeli, oskrzelików i różni się szowe zapalenie płęc. Zgon następuje z powodu niewydolności oddechowej. Dodatkowo występują: krwotoczne zapalenie jelit, z odwodnieniem i ostrą niewydolnością krętnia, linotok, zapalenie błęny łużowej jamy ustnej, objawy uszkodzenia nerek oraz uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego. Postać ostra może przejść w postać przewlekłą (*Chmielnicka* 2005).

Po narażeniu na parę rtęci o dużym stężeniu obserwowano wiele szkodliwych skutków ze strony układu nerwowego, m.in.: drętnia, chwiejność emocjonalną, bezsenność, zaburzenia pamięci, osłabienie, bóle głowy, polineuropatie, zaburzenia w funkcjach poznawczych, ubytki słuchu i zaburzenia widzenia (*Bluhm* i in. 1992; *Risher* i in. 2003). Ponadto obserwowano ubytki w funkcjach psychomotorycznych: parestezje, zwolnienie szybkości przewodnictwa nerwowego, zmiany elektromiograficzne, zaburzenia odruchów, beścotliwomów, osłabienie koncentracji (uwagi) oraz ubytki w pamięci krótkotrwałej (*Piikivi* i in. 1984; *Chapman* i in. 1990; *Chang* i in. 1995; ACGIH 2001; *Risher* i in. 2003). Wiąkszość autorów uważa, że skutki ze strony układu ruchowego zanikają po przerwaniu narażenia, podczas gdy zaburzenia funkcji poznawczych, a zwłaszcza zaburzenia pamięci mogą być długotrwałe lub wręcz nieodwracalne (*Risher* i in. 2003).

Netterstrom i in. (1996) opisali przypadek, gdy pracownicy brali udział w likwidacji wycieku około $0,9 \text{ kg}$ rtęci. Po tygodniu od wypadku zmierzone stężenie rtęci w powietrzu wynosiło powyżej $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$. U niektórych pracowników występowały takie niespecyficzne objawy, jak: zmęczenie, zaburzenia koncentracji i kłopoty z pamięcią. U 38 potencjalnie narażonych pracowników po około 2 tygodniach od wypadku stężenie rtęci w moczu przekraczało $5 \mu\text{g}/\text{l}$. Wszystkich pracowników

podzielono na dwie grupy: o du ym (21,3 $\mu\text{g/l}$) i ma ym (7,04 $\mu\text{g/l}$) st eniu rt ci w moczu. Po miesi cu od wypadku przeprowadzono badania zdolno ci koordynacji i intensywno ci dr enia r k w obu grupach. Stwierdzono istotne zmniejszenie koordynacji i bardzo du intensywno dr enia w grupie osb o wi kszym st eniu rt ci we krwi. Powt rne badania tej grupy wykaza y, e dr enia utrzymywa y si jeszcze po 16 miesi cach, mimo e poziom rt ci w moczu uleg normalizacji. Wskazuje to na bardzo powolne cofanie si skutk w zatrucia rt ci . Autorzy bada podkre lali, e subkliniczne zmiany neurologiczne pojawi y si ju po kilku dniach od nara enia na rt o stosunkowo ma ym st eniu w powietrzu.

Zetkowska i Zaj c-N dza (2002) opisa y przypadek zatrucia jednego z pracowników, który pracowa o oko o 3 miesi cy przy demonta u wymiennika na likwidowanym wydziale produkcji aldehydu octowego. Pomiar y st e rt ci w powietrzu oznaczone przed rozpocz ciem pracy nie przekracza y warto ci NDS w Polsce. Po wyst pieniu zatrucia wykonano ponowne pomiary st e rt ci w powietrzu. Pr b y powietrza pobrano metod st acjonarn podczas ci cia palnikiem gazowym kondensatora aldehydu, zgodnie z polsk norm . Oznaczone rednie st enie par rt ci wynosi o 0,63 mg/m^3 , tj. 25-krotnie warto ci NDS w Polsce. Trzeba doda , e pracownik pracowa w masce z poch nianiczem niedostosowanym do par rt ci. U zatrutego wyst pi y: nudno ci, b o le brzucha i stan podgor czkowy. Skar y si ponadto na b o le g o wy, objawy zapalenia dzi se oraz suchy kaszel. W momencie hospitalizacji st enie rt ci w moczu wynosi o 830 $\mu\text{g/l}$. Badaniem neurologicznym poza oczopl sem nastawczym i dodatni pr b y Romberga innych patologii nie wykazano. Nie stwierdzono te uszkodzenia narz d w mi szowych (w troby i nerek). Po 21 dniach leczenia dimerkaptopropanosulfonem st enie rt ci w moczu obni y o si do 38 $\mu\text{g/l}$. Wyniki bada kontrolnych, kt re wykonano 3 tygodnie po wyj ciu ze szpitala, nie wykaza y odchyle od stanu prawid o wego, jednak po przebyciu zatruciu u pacjenta wyst powa y zaburzenia snu, zaburzenia pam i i orientacji przestrzennej, kt re leczone, ust pi y po kilku miesi cach. Ponowna kontrola ambulatoryjna po up o wie p o ora roku od zatrucia nie wykaza a u pacjenta adnych zmian, a st enie rt ci w moczu by o w normie (2,7 $\mu\text{g/l}$), (Zetkowska, Zaj c-N dza 2002).

Ostre miertelne zatrucie rt ci w warunkach zawodowych mia o miejsce w 1993 r. w Japonii, gdzie trzech pracowników tn cych palnikiem rury w wymienniku ciep a w zak adach przetw rstwa metali by o nara onych przez 2 ÷ 3 h na pary rt ci o bardzo du ych st eniach (warto ci st e nie podano). U pracowników wyst pi y takie objawy, jak: b o le g o wy, kaszel, skr o cenie oddechu, duszno , nudno ci i wymioty. Badanie rentgenograficzne wykaza o obustronne rozproszone ziarniste nacieki w p e c ach. Wszyscy trzech m c zy ni zmarli 12. ÷ 19. dnia po nara eniu z powodu niewydolno ci oddechowej i ostrego uszkodzenia nerek. Histopatologiczne badanie po miertne p e c wykaza o znaczne zmniejszenie wiat a (przestrzeni) p cherzyk w p e c nych spowodowane rozleg o m w o k nieniem oraz granulki rt ci rozproszone w ca ych p e c ach. St enia rt ci w p e c ach wynosi y 0,8 ÷ 4,2 $\mu\text{g/g}$ tkanki. W nerkach (st enie rt ci 15,9 ÷ 64,9 $\mu\text{g/g}$) stwierdzono obustronn rozlan martwic kanalik w proksymalnych z ogniskami martwicy niedokrwiennej, ponadto drobne depozyty rt ci w kanalikach proksymalnych. We wszystkich trzech przypadkach obserwowano: obrz k m o zgu, zmniejszenie liczby kom r ek Purkiniego, zmniejszenie liczby ziarnistych kom r ek w m o d ku oraz depozyty rt ci w kom r ekach glejowych Bergmana (st enie

rt ci 0,8 do 1,4 $\mu\text{g/g}$). Stwierdzono także cechy uszkodzenia w troy i sporadycznie depozyty rt ci w komórkach Kupferra w sinusoidach (Asano i in. 2000).

Rtęć metaliczna

Do ylnie wstrzykni cie metalicznej rt ci jest rzadkim przypadkiem. Kobieta 26-letnia z zaburzeniami psychicznymi wstrzykn ła sobie w celach samobójczych około 8 g metalicznej rt ci. Przeprowadzono u kobiety badania przedmiotowe, badania radiologiczne, neurologiczne i biochemiczne. Wkrótce po wstrzykni ciu rt ci pacjentka odczuwała dolegliwie obr bie klatki piersiowej. Po kilku dniach w miejscu wstrzykni cia wyst piłumiarkowany odczyn zapalny. Badaniami radiologicznymi stwierdzono obecno drobnych metalicznych cieni (rt ci) w miejscu wstrzykni - cia, w pęcach, w prawej komorze serca oraz w okolicy jelit i miednicy. Za pomoc czułych testów neurofizjologicznych stwierdzono subtelne zmiany wskazuj ce na wczesne neurotoksyczne dzia - nie rt ci. Pozostała badania i testy laboratoryjne nie wykazywały odchyła od warto ci prawid - łowych. Przewidywanie odległych skutków takiego zatrucia rt ci jest nieznanne. Autorzy podkre - laj konieczno wykonywania okresowych bada kontrolnych czynno ciowych pęc oraz ukie - runkowanych na wykrycie skutków neurotoksycznych i nefrotoksycznych (Andel i in. 2005).

McFee i Caraccio (2001) opisali przypadek 40-letniego m czyzny, który wstrzykn ła sobie do ylnie około 3 ml metalicznej rt ci i dodatkowo po ła tak sam ilo rt ci. W ci gu 24 h po iniekcji pacjent zaczął odczuwa ból brzucha i dyskomfort w klatce piersiowej. Nast pnie zanoto - wano: duszno , tachykardi i gor czk . Rentgenogram klatki piersiowej wykazał rozproszone nacieki i obustronne zatory rt ciowe. Stwierdzono także niedodm w dolnym pęcie prawego pęc - ca. Badanie funkcji pęc wykazało zmniejszenie parametrów całkowitej pojemno ci pęc (TLC), obj to ci zalegaj cej (RV) i pojemno ci yciowej (VC), a ponadto obserwowane zmiany w EKG odpowiadały zatorowi pęc. U pacjenta wyst piła także sw dz ca wysypka na plecach i lekkie łszczenie si skóry na stopach. St enie rt ci we krwi i w moczu 36 h po iniekcji wynosiło od - powiednio 208 i 216 $\mu\text{g/l}$. Zaburzeniu ulegały także funkcje nerek, stwierdzono wzrost azotu mocz - nikowego we krwi i st enia kreatyniny oraz zmniejszenie wydzielania moczu. Po 21 dniach le - czenia pacjent został wypisany ze szpitala z ci gle bardzo du ym st eniem rt ci we krwi i w mo - czu (248 i 397 $\mu\text{g/l}$), a w pęcach były widoczne kropelki rt ci. Inne objawy zatrucia ust piły, poza niewielk duszno ci powysięcow , która utrzymywała si jeszcze przez 6 tygodni.

Znane s także przypadki podskórnego wstrzykni cia metalicznej rt ci. Souza i in. (2000) opisali przypadek m czyzny, który wstrzykn ła sobie około 50 ml rt ci pod skór d ła. Wyst piły u niego rozlane zmiany podskórne, hyperplazja naskórka oraz martwica keratynocytów. St enie rt ci w moczu wynosiło 290 $\mu\text{g/l}$ i tak du e st enie utrzymywała si powy ej 195 dni, pomimo terapii chelatowej. Badanie neurologiczne oraz funkcje pęc były w normie, nie wyst piły te za - burzenia funkcji nerek i w troy, 6 miesi cy po wstrzykni ciu u pacjenta wykonano przeszczep skóry, mimo to rt wci była obecna w tkance podskórnej. Opisano także tworzenie si ziarnia - ków po podskórnym wstrzykni ciu rt ci (Bradberry i in. 1996; Kayias i in. 2003).

Nieorganiczne związki rtęci

Spójcie nieorganicznych soli rtęci powoduje: linotok, pieczenie w przełyku, wymioty, krwawy biegunek, martwiczenie luzowej jelit oraz uszkodzenie czynności nerek prowadzące do bezmoczności i uremii (Chmielnicka 2005). Oszacowana dawka letalna dla 70 kg człowieka wynosi $10 \div 42$ mg Hg/kg (ATSDR 1999).

Przyjęcie doustne chlorku rtęci(II) może prowadzić do zgonu. Opisano przypadek 35-letniego mężczyzny, u którego wystąpiły: wymioty, biegunka, krótki ból brzucha, ból przełyku oraz owrzodzenia i krwotoki w ścianach przewodu pokarmowego, a ponadto pojawiła się ostra niewydolność nerek. U pacjenta stwierdzono dodatkowo zaburzenia wzrokowe (niewyraźne i podwójne widzenie). Badanie pośmiertne wykazało makroskopowe zmiany w nerkach (obrzeczenie i białe) oraz ropnie pętki potylicznego mózgu i mózgu (ATSDR 1999).

U kobiety, która pożyła około 30 mg/kg chlorku rtęci(II), wystąpił silny ból brzucha, biegunka, nudności i wymioty oraz pojawiła się ostra niewydolność nerek, objawiała się oligurią, białymoczem i krwimoczem oraz obecnością wałeczków ziarnistych w moczu (IARC 1993).

Spójcie chlorku rtęci(I), (kalemelu) może tak samo prowadzić do zgonu. Znany jest przypadek 60-letniej kobiety, która zmarła z powodu niewydolności nerek po przyjęciu nieznanej ilości chlorku rtęciawego (Hg_2Cl_2), (ATSDR 1999).

Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła

Działanie neurotoksyczne par rtęci jest dobrze poznane. Układ nerwowy jest uważany za narząd krytyczny. Zmiany w układzie nerwowym mogą występować pod postacią, tzw.: eretyzmu rtęciowego, przewlekłej encefalopatii, jak również zespołów psychoorganicznych. Erytyzm manifestuje się: nadpobudliwością, zaburzeniami snu, koncentracji uwagi, drętniami kośćmi i bólami głowy. W symptomatologii encefalopatii dominują zespoły mózkowe, często z jednoczesnymi zaburzeniami czynności bioelektrycznej mózgu, natomiast rzadziej dochodzi do zespołu psychoorganicznego z upośledzeniem koordynacji sensomotorycznej, wieiej pamięci czy objawów otępienych (Marek i in. 1995a). Mimo przerwania styczności z rtęcią, obserwuje się tendencję do nasilania się zmian w układzie nerwowym, zwłaszcza w postaci objawów psychoorganicznych (Affelska-Jercha 1999).

W latach 1983-1994 monitorowano stan zdrowia pracowników narażonych na pary rtęci w przemyśle chloroalkalicznym w jednym z zakładów w Polsce. Corocznie badano 163 ÷ 298 pracowników narażonych na pary rtęci o stężeniach rzędu $20 \div 100$ $\mu g/m^3$. U 34 mężczyzn rozpoznano przewlekłe zatrucie rtęcią, a spośród nich 24 badano powtórnie w odstępie od roku do 11 lat dwukrotnie. Typowe bóle głowy, upośledzenie wieiej pamięci, zmiany zachowania (nadpobudliwość, agresja), zaburzenia snu i zawroty głowy były najczęstszymi skargami. Dominowały objawy mózkowe (zaburzenia chodu przy zamkniętych oczach, upośledzenie statyki, adiadochokineza i niezdolność wko czynach) o niewielkim nasileniu (30 osób) z towarzyszącymi zmianami psychoorganicznymi (20 osób) o różnym stopniu zaawansowania. Ponadto u 5 osób stwierdzono nefropatię rtęciową. Nasilanie się neurologicznych zmian podmiotowych i przedmiotowych

wystąpiło u 13 osób, utrzymywanie się tych zmian u 15 osób, a u 6 zatrucie rozpoznano dopiero w badaniu powtórnym. Autorzy podkreślali nieodwracalność procesu chorobowego, mimo przerwania styczności z rtcią (Langauer-Lewowicka, Zajac-Nadziejka 1997).

Opisano przypadek 55-letniego mężczyzny, który przepracował 33 lata w narażeniu na pary rtci metalicznej. Z powodu objawów wzmożonego wychodzenia rtci kilkakrotnie profilaktycznie był odsuwany od pracy w narażeniu na pary rtci. W 52 roku życia pojawiły się u niego objawy stopniowo narastającego drżenia ręki, następnie zaburzenia chodu i równowagi ze spowolnieniem ruchowym, parestezje dłoni oraz zaburzenia pamięci i orientacji wzrokowo-przestrzennej. Badaniem neuropsychologicznym stwierdzono: spowolnienie psychoruchowe z otępieniem, czteroczynowy zespół parkinsonowski oraz ataksję kończyn dolnych. Wydalanie rtci z moczem wynosiło 18,3 µg/g kreatyniny, co potwierdza przebyte narażenie. Badanie rezonansem magnetycznym głowy wykazało zaniki kory mózgu oraz robaka mózku, a badania neuroelektrograficzne o subklinicznej postaci aksonalnej neuropatii czuciowej kończyn górnych. Mimo nietypowego przebiegu klinicznego (rzadkie występowanie parkinsonizmu w zatruciu rtcią) rozpoznano u niego przewlekłą encefalopatię toksyczną w przebiegu zawodowego zatrucia rtcią (Miller i in. 2003).

Narażenie ludzi na rtć może prowadzić do pojawienia się takich zmian, jak: rumieniowata, swędząca wysypka oraz zaczerwieniona i/lub łuszcząca się skóra na dłońach i podszewkach stóp. Zespołem objawów, praktycznie wyłącznie związanym z zatruciem rtcią jest akrodynia. Głównie jest ona ograniczona do dzieci, charakteryzuje się bólem obwodowych i odsiebnych części ciała, rumieniem kończyn i nosa, zapaleniem wielonerwowym i czasem objawami ze strony układu pokarmowego. Akrodynii może towarzyszyć: anoreksja, fotofobia i obfite pocenie się (Risher i in. 2003). Ponadto w przebiegu akrodynii u dzieci obserwowano: tachykardię, wzrost ciśnienia krwi, zmniejszenie sił mięśniowej i osłabienie odruchów (Torres i in. 2000; Horowitz i in. 2002; Weinstein, Bernstein 2003). Przypadki akrodynii mogą powstawać także po narażeniu na rtć w warunkach zawodowych.

Kobieta 45-letnia zatrudniona w wytwórni termometrów po około 3 miesiącach pracy zauważyła drobne pęcherzyki na dłońach, a następnie zaczerwienienie i łuszczenie się skóry. Podobne zmiany pojawiły się później na stopach. Po 6 miesiącach pracy kobieta zaczęła odczuwać chwiejność nastroju i depresję oraz zaburzenia cyklu miesiączkowego, z menstruacją trwającą od 2 do 4 tygodni. Po 14 miesiącach pracy w narażeniu na rtć wystąpiły ponadto: codzienne bóle głowy, kłujący ból w tyle głowy połączony z drżeniem języka, wrażliwość na wiatro, widzenie świetłowe i pojawiające się błęski wiatru przed oczami, bezsenność, depresja, uczucie zmęczenia, stałe podenerwowanie, bóle mięśni kończyn, bóle w klatce piersiowej i plecach, częste bóle gardła, nudności, biegunki, drżenie i kurcze powiek. Po około 18 miesiącach od zatrudnienia przeprowadzono pomiary stężenia rtci w powietrzu na jej stanowisku pracy, które wyniosły 300 µg/m³, w takich warunkach kobieta pracowała bez odzieży roboczej i ochrony dróg oddechowych. Po przeniesieniu jej do pracy o mniejszym narażeniu na rtć objawy związane z akrodynią ustąpiły z czasem, jednak po dwóch latach kobieta nadal odczuwała: depresję, zmęczenie, trudności z zasypianiem i inne objawy neurologiczne (Risher i in. 2003).

Rt jest uważana za metal nefrotoksyczny, chociaż cechy przewlekłego zawodowego uszkodzenia nerek ujawniają się rzadko. Zwykle nie ma zmian w badaniu ogólnym moczu ani w poziomie kreatyniny w surowicy krwi. W pojedynczych przypadkach obserwuje się łagodowy białkomocz lub niewielką erytrocyturię. Znany jest uszkodzający wpływ rtęci na kłębki i kanaliki nerkowe. Najważniejszym objawem uszkodzenia kłębuszków nerkowych jest wydalanie do moczu wysokocząsteczkowych białek (białko całkowite, albuminy). W większości publikowanych badań wskazuje jednak na dominujący udział uszkodzenia kanalików nerkowych, przejawiający się wydalaniem do moczu enzymów (np. β -NAG i β -galaktozydaza) lub białka wiązającego retinol. Objawy uszkodzenia nerek w wyniku narażenia na umiarkowane stężenia rtęci są z reguły odwracalne i są głównie następstwem aktualnego wchłaniania rtęci (Marek, Wocka-Marek 1994a; Affelska-Jercha 1999).

Aymaz i in. (2001) opisali przypadki dwóch pracowników zatrudnionych przez około 6 miesięcy w zakładzie recyklingu wietlówek (każda wietlówka zawierała 10 ÷ 25 mg metalicznej rtęci; stężenia w powietrzu nie były znane). Pierwszy z pracowników skarżył się na osłabienie, nudności, wymioty, brak apetytu, bezsenność oraz zmiany osobowości (pobudliwość i depresję), u drugiego natomiast występował bezbolesny obrzęk obu nóg i osłabienie. Po przyjęciu do szpitala na podstawie wyników badania fizykalnego nie stwierdzono patologicznych objawów w: płucach, sercu, jamie brzusznej i układzie nerwowym. U pierwszego pacjenta stężenie rtęci we krwi wynosiło 11,1 $\mu\text{g/l}$, a w moczu 118 $\mu\text{g/l}$, u drugiego odpowiednio 41,2 i 158 $\mu\text{g/l}$. Badania laboratoryjne w obu przypadkach wykazały: białkomocz (odpowiednio 4+ i 3+), spadek stężenia białek w surowicy, wzrost stężenia komponentu C3 dopełniacza i wzrost immunoglobulin IgE. Biopsja nerek w obu przypadkach wykazała rzekomobłoniaste zapalenie kłębków (*membranous glomerulonephritis*) z zespołem nerczycowym. W mikroskopie świetlnym nie stwierdzono patologicznych zmian w przestrzeni Bowmana, komórkach mezangialnych i błonie podstawnej. Tkanka ródmiśszowa była lekko obrzęknięta, a w świetle kanalików stwierdzono obecność materiału szklanego (*hyaline material*). Wyniki badań immunofluorescencyjnych wykazały ziarniste depozyty IgG i C3 w błonie podstawnej.

Cook i Yates (1969) opisali przypadek zespołu nerczycowego u 42-letniej asystentki dentystrycznej, która po 20 latach pracy nagle zachorowała. Wystąpił u niej: wymioty, ból w prawym lędźwiowym regionie brzucha, obrzęk twarzy i nóg oraz wydalanie ciemnego moczu. W dniu hospitalizacji pacjentka miała poważnego stopnia albuminurię, mimo że poziom białek w surowicy pozostawał w normie. Stężenia rtęci nie oznaczono. Poziom azotu mocznikowego we krwi był znacznie podwyższony. Mimo leczenia stan zdrowia pacjentki znacznie się pogorszył: wystąpiły drgawki azotemiczne, a nastąpił zgon z powodu zatrzymania akcji serca. Po miernym badaniu nerek w mikroskopie świetlnym nie wykazały zmian w kłębkach ani naczyniach krwionośnych. W kanalikach nerkowych stwierdzono natomiast wałeczki białkowe i niewielkie wydalanie (złuszczenie) do światła kanalików komórek nabłonka proksymalnych i dystalnych kanalików oraz kanalików zbiorczych. Stwierdzono także obecność drobnych cząstek rtęci w komórkach ródmiśszankłębków nerkowych i torebki Bowmana, proksymalnych i dystalnych kanalików oraz w ścianach naczyń krwionośnych. Całkowite stężenie rtęci w nerkach (mierzone metodą aktywacji neutrono-

wej) wynosi 520 µg/g. Interesujące jest, że opisywany zespół nerczycowy bywał związany z uszkodzeniem kanalików, przy braku zmian w kłębkach nerkowych, a zespół ten jest zwykle związany z uszkodzeniem kłębków, a nie kanalików nerkowych.

Zespół nerczycowy może występować także po narażeniu na nieorganiczne związki rtęci. *Pelclova* (2002) opisał przypadek 16-letniej dziewczyny z cukrzycą typu I, która przez 3 tygodnie stosowała maść, zawierającą 10% chlorku rtęciowo-amonowego. Po miesiącu od zaprzestania stosowania maści stwierdzono u niej zespół nerczycowy i nadciężnienie tętnicze. W chwili hospitalizacji stężenie rtęci w moczu wynosiło 252 µg/l, występował białkomocz (11,1 g/24 h), a biopsja nerek wykazała rozległe błoniste zapalenie kłębuszków nerkowych bez cech nefropatii cukrzycowej. Dodatkowo u pacjentki występowało znaczne osłabienie, dręknienie rąk, niemożność chodzenia, a w ciągu 2 miesięcy od zatrucia nastąpił spadek masy ciała o 20 kg. Ponadto u pacjentki występował zespół neurasteniczny z objawami przypominającymi ostrą psychozę. Po roku w ponownym badaniu stwierdzono normalizację funkcji nerek (białkomocz spadł do wartości 0,62 g/24 h), masa ciała wróciła do normy, a wyniki neuropsychologiczne i elektromiograficzne były prawie w normie (*Pelclova i in.* 2002).

Badania epidemiologiczne

W warunkach przemysłowych narażenie drogą inhalacyjną występuje wyłącznie na pary rtęci. Głównymi narządami krytycznymi dla rtęci metalicznej są ośrodkowy układ nerwowy i nerki. Narażenie na pary rtęci o dużym stężeniu może także spowodować skutki ze strony układu oddechowego, sercowo-naczyniowego i pokarmowego.

Informacji dotyczących zawodowego narażenia na pary rtęci jest bardzo wiele. W rozdziale zostały przedstawione jedynie wybrane oraz najnowsze wyniki badań dotyczących skutków u pracowników narażonych na pary rtęci w porównaniu do osób nienarażonych, uzupełnione o dane pochodzące z badań wykonanych w polskim przemyśle. Są to na ogół przekrojowe badania kohortowe przeprowadzone na stosunkowo nielicznych grupach pracowników, a dotyczące jedynie określonych skutków działania toksycznego par rtęci. Wszystkie te wyniki przedstawiono w tabeli 3. W licznych pracach cytowanych w tej tabeli autorzy przedstawili jedynie wartości stężenia rtęci w moczu, gdy nie oznaczali stężenia par rtęci w powietrzu. W takiej sytuacji w tabeli podano przybliżone wartości stężenia rtęci w powietrzu obliczone na podstawie podanych stężenia rtęci w moczu, z uwzględnieniem współczynnika Roelsa (1987). W kilku cytowanych pracach autorzy wykazali znaczne różnice w końcowych wynikach oznaczenia par rtęci w powietrzu, w zależności od stosowanej metody pobrania próbek i ich pomiaru. W kilku innych pracach podano średnie wartości stężenia rtęci typowe dla danej branży przemysłowej w konkretnym państwie. Należy więc z dużą ostrożnością podejść do cytowanych wielkości stężenia rtęci w powietrzu, gdy mogłyby one obciążone znaczącym błędem. Wszystkie natomiast prace przedstawiają oryginalne wartości stężenia rtęci w moczu oznaczone przez autorów publikacji.

Cytowane w tabeli 3. prace analizuj i opisuj obserwowane skutki dziaania toksycznego par rt ci u pracowników przemysu: chloroalkalicznego, produkcji lamp fluorescencyjnych, produkcji termometrów, rt ci, w kopalniach rud rt ci i w gabinetach dentystycznych.

Obserwowane skutki dziaania toksycznego par rt ci u badanych osób dotyczy gównie skutków: neurologicznych, immunologicznych, okulistycznych i nefrologicznych. Uwa na analiza prac umieszczonych w tabeli 3. wskazuje na nasilanie si skutków toksycznych wraz ze wzrostem st e rt ci w moczu i w powietrzu. Najwcze niej pojawiaj si zaburzenia neurobehawioralne, obserwowane ju wówczas, gdy st enia rt ci w powietrzu s rz du kilku mikrogramów na metr sze cienny i st e rt ci w moczu zbli onych do obserwowanych u ludzi nienara onych na rt . Natomiast pierwsze objawy dziaania nefrotoksycznego (wzrost wydalania NAG) wyst piy w zakresie st e rt ci w moczu rz du 10 ÷ 20 g/g kreatyny.

Tabela 3.

Obserwowane skutki dziaania toksycznego u pracowników zawodowo nara onych na pary rt ci

Rodzaj przemysu i zatrudnienia, czas nara enia	rednie st enie w powietrzu, $\mu\text{g}/\text{m}^3$	rednie st enie w moczu	rednie st enie we krwi, $\mu\text{g}/\text{l}$	Liczebno grup badanych (grupa kontrolna)	Obserwowane skutki nara enia	Pi miennictwo
Denty ci i asystentki, co najmniej 5 lat	2 ^a	2,32 ± 1,49 $\mu\text{g}/\text{l}$	n.b.	423	neurologiczne ó wzrost subiektywnych objawów neurobehawioralnych	Heyer i in. 2004
Denty ci, 15,6 lat (0,5 ÷ 39)	6,5 ± 3,8 (pomiar stacjonarny) 29,2 ± 48,8 (samplery)	4,52 ± 4,14 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreat.	n.b.	180 + 180	neurologiczne ó zaburzenia pamici; zaburzenia psychomotoryczne	Ritchie i in. 2002; 2004
Produkcja lamp fluorescencyjnych, ponad 20 lat	12 (2 ÷ 32)	6,0 ± 2,8 $\mu\text{g}/\text{l}$	n.b.	34 + 35	immunologiczne ó obnienie TNF α w surowicy (zaburzenie ukadu siateczkowo-ródkowego)	Soleo i in. 1997
Produkcja lamp fluorescencyjnych, 16,4 lat (3 ÷ 27)	5,8 (0,7 ÷ 21)	9,7 ± 5,5 $\mu\text{g}/\text{l}$	n.b.	19 + 25	immunologiczne ó subtelne zmiany w ukadzie siateczkowo-ródkowym i w leukocytach z segmentowanym j drem	Vimercati i in. 2001
Produkcja termometrów, 9,7 ± 5,9 lat	8 ^a	10 (1,8 ÷ 25,7) $\mu\text{g}/\text{g}$ kreat.	n.b.	31+ 31	okulistyczne ó brak ró nic widzenia barwnego w porównaniu z grup kontroln	Cavalleri, Gobba 1998
Przemysu chloroalkaliczny, 13,3 lat (2,8 ÷ 34,5)	8,5 ^a	10,3 (1,9 ÷ 29,4) $\mu\text{g}/\text{g}$ kreat.	8,7 (2 ÷ 21,6)	47 + 47	nefrologiczne ó wzrost NAG w moczu; immunologiczne ó wzrost przeciwcia anti-MPO, anti-PR3	Ellingsen i in. 2000

cd. tab. 3.

Rodzaj przemysłu i zatrudnienia, czas narażenia	średnie stężenie w powietrzu, $\mu\text{g}/\text{m}^3$	średnie stężenie w moczu	średnie stężenie we krwi, $\mu\text{g}/\text{l}$	Liczba grup badanych (grupa kontrolna)	Obserwowane skutki narażenia	Prace naukowe
Przemysł chloroalkaliczny, produkcja termometrów i lamp fluorescencyjnych, 14,6 ± 10,1 lat	8,5 ^a	10,4 ± 6,9 (0,2 ÷ 35,2) $\mu\text{g}/\text{g}$ kreat.	n.b.	122 + 196	neurologiczne ó zaburzenia neurobehavioralne (szybko ci percepcyjnej, uwagi, bezpo redniej pami ci wzrokowej) zależne od Hg-B	<i>Ellingsen</i> i in. 2001
Dentyści stażyści, ok. 1 roku, dentyści (10 ÷ 30 lat)	13 ^a	1,22 ÷ 30,8 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreat.	n.b.	39 + 40	neurologiczne ó zaburzenia pami ci	<i>Lucchini</i> i in. 2003
Dentyści, 5,4 lat	14 (0,7 ÷ 42) (<i>sampler</i> y)	17 ^a $\mu\text{g}/\text{g}$ kreat.	9,8	98 (+ 54)	neurologiczne ó zaburzenia szybko ci motorycznej, koordynacji i koncentracji wzrokowo-motorycznej i pami ci wzrokowej	<i>Ritchie</i> i in. 1995
Przemysł chloroalkaliczny, 13,7 lat (5 ÷ 28)	25 ^b	17 ± 11 $\mu\text{g}/\text{l}$	10,4 ± 5,0	60 (+ 60)	neurologiczne ó objawy subiektywne (zaburzenia pami ci i snu); brak obiektywnych zmian	<i>Ngim</i> i in. 1992
Dentyści, 14 lat (1 ÷ 45)	20	13,2 $\mu\text{g}/24$ h	n.b.	36 (+46)	neurologiczne ó zmiany w wywołanych potencjach wzrokowych	<i>Piikivi, Hanninen</i> 1989
Produkcja lamp fluorescencyjnych, ≤ 10 lat (61 osób) ≥ 11 lat (51 osób)	14 ÷ 23 ^a	17,3 ± 5,2 do 28,3 ± 21,4 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreat. (podgrupy)	n.b.	112 (+87)	neurologiczne ó wzrost wydalania z moczem NAG, GST, RBP, białka całkowitego	<i>Urban</i> i in. 1999
Produkcja rtw, 3,3 lat (0,5 ÷ 8)	15 ^a	18,5 ± 8,8 (4,7 ÷ 37,5) $\mu\text{g}/\text{g}$ kreat.	n.b.	27	hematologiczne/ biochemiczne ó zmniejszenie GSH i wzrost poziomu katalazy w erytrocytach	<i>El-Safy</i> i in. 2003
						<i>Queiroz</i> i in. 1998

cd. tab. 3.

Rodzaj przemysłu i zatrudnienia, czas narażenia	średnie stężenie w powietrzu, $\mu\text{g}/\text{m}^3$	średnie stężenie w moczu	średnie stężenie we krwi, $\mu\text{g}/\text{l}$	Liczba grup badanych (grupa kontrolna)	Obserwowane skutki narażenia	Piśmiennictwo
Produkcja lamp fluorescencyjnych, przemysł chloroalkaliczny, 15,3 ± 2,6 lat	26 ± 4 (samplery)	19,9 ± 2,1 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreat.	8,26 ± 0,7	26 (+25)	neurologiczne ódręgnięć skorygowane z Hg-U i Hg-B	Fawer i in. 1983
Przemysł chloroalkaliczny	25 ^b	20 $\mu\text{g}/\text{l}$	12	41 (+41)	neurologiczne ózmiiany w EEG u 15% narażonych	Piikivi, Tolonen 1989
Przemysł chloroalkaliczny, 14,7 lat (3 ÷ 33)	59	20,5 ± 19,3 (0,15 ÷ 61,7) $\mu\text{g}/\text{g}$ kreat.	n.b.	24 (+24)	okulistyczne ózaburzenie widzenia barwnego	Urban i in. 2003b
Produkcja lamp fluorescencyjnych, ≤ 10 lat (27 osób) ≥ 11 lat (20 osób)	19,5 ^b	23,8 ± 17,8 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreat.	n.b.	47 (+36)	nefrologiczne ówzrost wydalania z moczem mikroalbuminy, RBP, GST, Ca, Zn, Cu w porównaniu z grup kontroln	El-Safy i in. 2002
Lampy fluorescencyjne, 15,8 lat	33 (5 ÷ 190)	24 ± 58 $\mu\text{g}/\text{l}$	n.b.	88 (+70)	neurologiczne ópogorszenie szybkości motorycznej, uwagi, koncentracji i reakcji wzrokowej	Liang i in. 1993
Pracowników zakładów chloroalkalicznych, 13,5 lat (1 ÷ 45)	≈ 25 (średnia ze szwedzkiego przemysłu chloroalkalicznego)	25,4 (0,53 ÷ 82) $\mu\text{g}/\text{g}$ kreat.	11 (3 ÷ 60)	89 (+ 75)	neurologiczne ózaburzenia neuropsychologiczne (subiektywne oraz mierzone testami psychometrycznymi) zależne od Hg-U i Hg-B	Langworth i in. 1992
Przemysł chloroalkaliczny, 9,5 lat (0 ÷ 31)	20 ÷ 50 (typowe wartości w przemyśle)	27 (7,8 ÷ 94) $\mu\text{g}/\text{g}$ kreat.	9,2	41 (+41)	endokrynne óbrak różnic w stężeniu hormonów (prolaktyna, testosteron, kortyzol) zależnych od Hg; zahamowanie T4→T3	Barregard i in. 1994
Przemysł chloroalkaliczny, 8,5 ± 3,7 lat	45 (6 ÷ 293)	27 ± 18,5 $\mu\text{g}/\text{l}$	15,6 ± 11	41 (+25)	immunologiczne óbrak różnic w porównaniu z grup kontroln nefrologiczne ówzrost wydalania NAG (głównie izoformy A) z moczem	Barregard i in. 1997 Mandic i in. 2002

cd. tab. 3.

Rodzaj przemysłu i zatrudnienia, czas narażenia	rednie st enie w powietrzu, $\mu\text{g}/\text{m}^3$	rednie st enie w moczu	rednie st enie we krwi, $\mu\text{g}/\text{l}$	Liczebno grup badanych (grupa kontrolna)	Obserwowane skutki narażenia	Pi miennictwo
		$11 \pm 9,6 \mu\text{g}/\text{l}$	$2,8 \pm 4,4$	jw.	nefrologiczne ó po 4 mies. przerwy i 5 mies. narażenia brak zmian w wydalaniu NAG z moczem w porównaniu z grup kontroln	
Produkcja chloru, $16,5 \pm 12,7$ lat (1 ÷ 40)	19 ÷ 24 (pomiar stacjonarny) 49 ÷ 1986 (samplery)	$23,2 \pm 42,3 \mu\text{g}/\text{g}$ kreat.	n.b.	74 (+49)	neurologiczne ó objawy ze strony OUN; zmiany w EEG;	<i>Braszczy ska i in. 1994; Marek i in. 1995ab</i>
Produkcja aldehydu octowego, $6,8 \pm 7,3$ lat (1 ÷ 29)	12 ÷ 20 (pomiar stacjonarny) 5 ÷ 152 (samplery)	$33,4 \pm 49,4 \mu\text{g}/\text{g}$ kreat.	n.b.	73 (+49)	kardiologiczne ó nadci nienie; zmiany w EKG; nefrologiczne ó wzrost wydalania NAG; spadek $\beta_2\text{M}$ i pH moczu; nieprawidłowa renowazografia (wyd enie fazy wydzielniczej i fazy wydalniczej)	
Przemysł chloroalkaliczny, 12 lat (0,75 ÷ 12)	23 ^a	$28,1 \pm 22,9 \mu\text{g}/\text{l}$	$28 \pm 0,7$	26	neurologiczne ó zmiany w somatosensorycznych potencjałach wywołanych wyd eniem czasu przewodnictwa nerwowego	<i>Chang i in. 1995</i>
Przemysł chloroalkaliczny, 13,5 lat (1 ÷ 36)	35 ÷ 59	$28,7 \pm 26,1 \mu\text{g}/\text{g}$ kreat.	n.b.	20 (+50)	neurologiczne ó uszkodzenie narz du równowagi u 75% pracowników	<i>Szyrocka-Szwed, Kossmann 2003</i>
Przemysł chloroalkaliczny, $12,8 \pm 4$ lat (0 ÷ 29)	24 ^a	$29,3 \pm 23,2$ (0 ÷ 132) $\mu\text{g}/\text{g}$ kreat.	$10,1 \pm 8,5$	82 (+61)	nefrologiczne ó spadek pH moczu; proteinuria u 14,6% pracowników	<i>Abdennour i in. 2002</i>
Denty ci, 25 ± 13 lat	30 ^a	$36,4 \pm 20 \mu\text{g}/\text{l}$	n.b.	19 (+20)	neurologiczne ó zaburzenia neurobehawioralne zależne od Hg-U; wzrost wydalania porfiryn w moczu	<i>Echeverria i in. 1995</i>
Przemysł chloroalkaliczny, $7,8 \pm 5,4$ lat	70 ÷ 100 typowe warto ci w przemyśle	$40,6 \pm 19,8 \mu\text{g}/\text{g}$ kreat.	$35,9 \pm 8$	42 (+75)	hematologiczne/ biochemiczne ó wzrost peroksydacji lipidów, spadek aktywno ci GPX i SOD w erytrocytach	<i>Bulat i in. 1998</i>

cd. tab. 3.

Rodzaj przemysłu i zatrudnienia, czas narażenia	średnie stężenie w powietrzu, $\mu\text{g}/\text{m}^3$	średnie stężenie w moczu	średnie stężenie we krwi, $\mu\text{g}/\text{l}$	Liczba grup badanych (grupa kontrolna)	Obserwowane skutki narażenia	Prace
Produkcja lamp fluorescencyjnych, 2,6 lat (0,3 ÷ 5,2)	4,1 (samplery)	$44,8 \pm 36,6$ (1,8 ÷ 163) $\mu\text{g}/\text{l}$	n.b.	20 (+20)	immunologiczne ó spadek liczby limfocytów T supresorowo-induktorowych i całkowitej liczby limfocytów T i NK (natural killer) w porównaniu z grup kontrolną	Park i in. 2000
Przemysł chloroalkaliczny, 14,7 lat (3 ÷ 33)	59	64,3 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$	n.b.	24 (+24)	neurologiczne ó zmiany w EEG (wodzenie rytmu)	Urban i in. 2003a
Produkcja termometrów, 5,4 ± 4,1 lat	56,7 (23,7 ÷ 18,5) (pomiar stacjonarny) 75,6 (25,6 ÷ 270,6) (samplery)	73,2 (1,3 ÷ 344) $\mu\text{g}/\text{g}$ kreat.	n.b.	79 (+79)	neurologiczne ó wzrost zmian neurologicznych (np. dręenie), nieskorelowanych z Hg-U nefrologiczne ó wzrost wydalania NAG z moczem, skorelowany z Hg-U	Ehrenberg i in. 1991
Przemysł chloroalkaliczny, 14,7 ± 10,8 lat (0,5 ÷ 32)	28 (pomiar stacjonarny)	$77,4 \pm 48,2 \mu\text{g}/\text{l}$	n.b.	46 (+35)	hematologiczne/ biochemiczne ó zmiany aktywności enzymów erytrocytarnych (G-6PD, AChE, GR, SOD); zmiany parametrów hematologicznych	Zabicki i in. 2000
Przemysł chloroalkaliczny	28 (pomiar stacjonarny)	$81,4 \pm 60,9$ (20 ÷ 260) $\mu\text{g}/\text{l}$	$16,3 \pm 15$ (4 ÷ 72)	83 (+30)	immunologiczne ó stymulacja limfocytów T nefrologiczne ó wzrost wydalania z moczem białek (albuminy, IgG, transferyny, RBP, α 1-M, β 2-M) u osób z wysokim Hg-U (ponad 150 $\mu\text{g}/\text{l}$)	Moszczycki i in. 1998 Rutowski i in. 1998
Produkcja termometrów, 9,3 lat (1 ÷ 36)	28 (pomiar stacjonarny)	10 ÷ 240 $\mu\text{g}/\text{l}$	4 ÷ 30	81 (+36)	immunologiczne ó stymulacja limfocytów T	Moszczycki i in. 1996
	20 ÷ 170 (pomiar stacjonarny)	n.b.	n.b.	60 (+24)	hematologiczne ó zmniejszenie czasu krzepnięcia i poziomu antytrombiny III	Nowakowska i in. 1997

cd. tab. 3.

Rodzaj przemysłu i zatrudnienia, czas narażenia	średnie stężenie w powietrzu, $\mu\text{g}/\text{m}^3$	średnie stężenie w moczu	średnie stężenie we krwi, $\mu\text{g}/\text{l}$	Liczba grup badanych (grupa kontrolna)	Obserwowane skutki narażenia	Piśmiennictwo
Produkcja termometrów, 8,3 ± 5,5 lat	94 ^a	115 ± 61,5 (28 ÷ 287) $\mu\text{g}/\text{g}$ kreat.	n.b.	33 (+33)	okulistyczne zaburzenia widzenia barwnego	<i>Cavalleri</i> i in. 1995
Przemysł chłoroalkaliczny, 9 lat (1 ÷ 27)	59	129 $\mu\text{g}/24$ h	n.b.	36 (+46)	neurologiczne zmiany w wywołanych potencjach wzrokowych	<i>Urban</i> i in. 1999
Produkcja rtęci, 11,6 ± 5,2 lat	114 ^a	138,6 ± 81 (33 ÷ 382) $\mu\text{g}/\text{g}$ kreat.	42,5 ± 31 (7 ÷ 110)	64 (+61)	nefrologiczne spadki pH moczu; proteinuria u 39% pracowników	<i>Abdennour</i> i in. 2002
Przemysł chłoroalkaliczny, 12 ± 10 lat (1 ÷ 35)	(< 50 ÷ 200) (przeciętnie < 50; okresowo do 200)	176 ± 155 $\mu\text{g}/\text{l}$ (0 ÷ 880)	n.b.	41 (+10)	nefrologiczne wzrost wydalania NAG; łagodny białaczek i erytrocyturia	<i>Marek, Wocka-Marek</i> , 1994ab
Kopalnie rudy 9 lat (1 ÷ 20)	250	840 $\mu\text{g}/24$ h	n.b.	77 (+46)	neurologiczne mikromerkurializm, zmiany w ENG (elektroencefalografia)	<i>Urban</i> i in. 1999

^a Stężenie obliczone na podstawie stężenia rtęci w moczu wg współczynnika Roelsa (1987) powietrze: mocz = 1 : 1,22.

^b Stężenie obliczone przez autorów publikacji na podstawie wielkości stężenia we krwi lub w moczu.

n.b. - nie badano.

Toksyczność opóźniona

Omówiono kilka badań retrospektywnych dotyczących skutków (zwłaszcza neurologicznych) u pracowników narażonych zawodowo w przeszłości na parę rtęci.

Kishi i in. (1994) przebadali grupę 76 byłych górników kopalni rudy, u których w przeszłości stwierdzono zatrucie rtęcią. Byli oni narażeni na bardzo duże stężenie, przekraczającym $1000 \mu\text{g}/\text{m}^3$, a w niektórych przypadkach dochodzącym do $3300 \mu\text{g}/\text{m}^3$. W takich warunkach robotnicy pracowali średnio 15,5 lat przez 378 min dziennie. Stężenia rtęci w moczu w czasie diagnozy zatrucia rtęcią były bardzo duże i wynosiły < $500 \mu\text{g}/\text{l}$ u 4,8% badanych, $500 \div 2000 \mu\text{g}/\text{l}$ u 72,4% oraz > $2000 \mu\text{g}/\text{l}$ u 22,8% zatrutych. Po 17,8 latach od zakończenia narażenia przeprowadzono ponowne badanie, a także przebadano 76-osobową grupę kontrolną, nienarażoną na rtęć. W chwili badania w grupie narażonej stężenie rtęci w moczu wynosiło $3,2 \pm 4,1 \mu\text{g}/\text{g}$ kreat., a w osoczu $2,3 \pm 1,7 \mu\text{g}/\text{l}$. W grupie byłych górników istotnie częściej niż w odpowiednio dobranej grupie kontrolnej obserwowano: nadciśnienie, bóle łokciowe i ręk, a ponadto istotnie częściej występowały: drętwienie rąk, bóle głowy, bezsenność i objawy geriatryczne. Obiektywnym badaniem skutków neurobehawioralnych stwierdzono zaburzenia: koordynacji motorycznej, czasu reakcji prostej, pamięci (krótkookresowej) oraz widzenia barwnego. Za-

burzenia te były skorelowane zarówno z wielkością narażenia na rt w przeszłości, jak i z czasem narażenia.

Mathiesen i in. (1999) przeprowadzili badania neuropsychologiczne 75 byłych pracowników przemysłu chloroalkalicznego, narażonych średnio przez 7,9 lat na pary rt ci. średnie roczne stężenie rt ci w moczu w trakcie pracy wynosiło $107,8 \pm 93,2 \mu\text{g/l}$. Badanie przeprowadzono po około 13 latach od zakończenia narażenia, stężenie rt ci w moczu i krwi wynosiły wtedy odpowiednio $3,2 \pm 2,3 \mu\text{g/g}$ kreatyniny i $5,2 \pm 1,6 \mu\text{g/l}$. Przebadano także odpowiednio dobraną grupę kontrolną, która liczyła 52 osoby. U osób badanych, w porównaniu do osób z grupy kontrolnej, stwierdzono (w testach psychometrycznych) zaburzenia: koordynacji ruchowej, szybkości motorycznej, uwagi i postrzegania wzrokowo-przestrzennego. Nie stwierdzono natomiast różnic w ogólnym poziomie inteligencji i zdolności do logicznego rozumowania. Na podstawie otrzymanych wyników badania narażenie na rt może wywierać niewielki, lecz trwały skutek na OUN, zaburzając funkcje motoryczne i uwagi, a także może wpływać na układ wzrokowy.

Kobal-Grum i in. (2006) przeprowadzili badania górników kopalni rud rt ci, którzy pracowali średnio 14,6 lat w narażeniu na rt o stężeniach $140 \div 450 \mu\text{g/m}^3$ (średnio $290 \mu\text{g/m}^3$). Badana grupa składała się z 53 byłych górników, w tym 20 emerytów i 33 cięgle aktywnych zawodowo, jednak bez dalszego narażenia na rt. Praca w kopalni była cykliczna, w grupie badanej robotnicy wykonali $13 \div 119$ cykli pracy. W czasie pracy w kopalni stężenie rt ci w moczu wynosiło $68,2 \mu\text{g/l}$ ($20 \div 120 \mu\text{g/l}$). Badania przeprowadzono po średnio 5,9 latach od przzerwania narażenia, a stężenie rt ci w moczu i we krwi w chwili badania wynosiły $2,1 \pm 1,4 \mu\text{g/g}$ kreatyniny i $2,5 \pm 1,5 \mu\text{g/l}$. Grupa kontrolna składała się również z 53 odpowiednio dobranych osób. Badania osobowości przeprowadzono testem Eysencka. Stwierdzono, że w grupie byłych górników występował istotny wzrost: negatywnej samooceny, depresji i introwertyczności w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. Wyniki te jednak nie były skorelowane ze wskaźnikami wcześniejszego narażenia na rt.

Tę samą grupę pracowników przebadali *Franko i in.* (2005) pod kątem skutków nefrotoksycznych. Stwierdzono, że wydalanie z moczem albuminy, IgG i α 1-mikroglobuliny było istotnie większe w grupie byłych górników niż w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono natomiast różnic w wydalaniu NAG. Wyniki te wskazują, że długotrwałe narażenie na rt może powodować dysfunkcję nerek utrzymując się w czasie, mimo przzerwania narażenia.

Frumkin i in. (2001) przeprowadzili retrospektywne badanie grupy 147 (137 mężczyzn i 10 kobiet) pracowników przemysłu chloroalkalicznego, narażonych co najmniej przez rok na pary rt ci o stężeniach $1 \div 147 \mu\text{g/m}^3$ (większość pomiarów poniżej $90 \mu\text{g/m}^3$). Stężenie w moczu z okresu narażenia było dostępne tylko dla 78 pracowników i wynosiło średnio $72,1 \mu\text{g/l}$ ($13 \div 172,7 \mu\text{g/l}$). Grupę kontrolną stanowiły 132 osoby. Badanie wykonano średnio po 5,7 latach od przzerwania narażenia. Byli pracownicy istotnie częściej zgłaszali objawy subiektywne (zawroty głowy, utrata równowagi, trudności z koncentracją, dezorientacja) w porównaniu do osób nienarażonych na rt. W testach psychometrycznych stwierdzono niewielkie zaburzenia szybkości motorycznej i koordynacji oraz drżenia; brak jednak był silnych korelacji ze wskaźnikami narażenia na rt w przeszłości.

Wśród tych samych pracowników badano także funkcje nerek, wydalanie porfiryn i wpływ na rozrodczość. Nie stwierdzono różnic między grupami w funkcjach nerek (oznaczano: kreatyninę,

RBP, NAG i AAP) ani w wydalaniu porfiryn. Natomiast w ocenie funkcji rozrodczych jedynie, s \bar{c} bo istotn \bar{c} ($p = 0,063$) ró \bar{c} nic by \bar{c} wzrost poronie (17,1%) w grupie nara \bar{c} onej w porównaniu do grupy kontrolnej (9,2%), (*Frumkin i in.* 2001).

Bast-Pettersen i in. (2005) przeprowadzili badania neurobehawioralne 49 m \bar{c} czyzn zatrudnionych przez \bar{c} rednio 13,1 lat w przemyśle chloroalkalicznym. \bar{c} rednie roczne st \bar{c} enie rt \bar{c} ci w moczu pracowników wynosi \bar{c} 16,3 $\mu\text{g/g}$ kreatyniny. Po prawie 5 latach od przzerwania nara \bar{c} enia st \bar{c} enie rt \bar{c} ci w moczu wynosi \bar{c} 2,93 $\mu\text{g/g}$ kreatyniny, a we krwi ó \bar{c} 4,63 $\mu\text{g/l}$. Grupa kontrolna tak \bar{c} e liczy \bar{c} 49 osób. Oceniano zarówno objawy subiektywne, jak i obiektywne (testy psychometryczne). Nie stwierdzono \bar{c} adnych istotnych ró \bar{c} nic mi \bar{c} dzy grup \bar{c} nara \bar{c} on w przesz \bar{c} ci na rt \bar{c} , a grup \bar{c} kontroln \bar{c} . Na podstawie tych wyników mo \bar{c} na przypuszcza \bar{c} , \bar{c} e niewielki poziom nara \bar{c} enia nie spowodowa \bar{c} adnych istotnych, d \bar{c} gotwa \bar{c} ych skutków ze strony uk \bar{c} adu nerwowego.

Omówione badania dotyczy \bar{c} ludzi zawodowo nara \bar{c} onych na pary rt \bar{c} ci przez wiele lat. Opisane przez *Haut i in.* (1999) badanie dotyczy \bar{c} 13 pracowników nara \bar{c} onych krótko, przez 2 ÷ 4 tygodnie na pary rt \bar{c} ci o du \bar{c} ym st \bar{c} eniu przy \bar{c} ci \bar{c} zbiornika z farb \bar{c} zawieraj \bar{c} c rt \bar{c} . Po zako \bar{c} czeniu nara \bar{c} enia zmierzono st \bar{c} enie rt \bar{c} ci w powietrzu, które wynosi \bar{c} powy \bar{c} ej 80 $\mu\text{g/m}^3$, a st \bar{c} enie rt \bar{c} ci we krwi pracowników wynosi \bar{c} 48,7 $\mu\text{g/l}$ (21 ÷ 84 $\mu\text{g/l}$). Badania pracowników przeprowadzono 10 ÷ 15 miesi \bar{c} cy po nara \bar{c} eniu, zbadano równie \bar{c} 13-osobow \bar{c} grup \bar{c} kontroln \bar{c} . Przeprowadzono testy psychometryczne i stwierdzono \bar{c} zaburzenia funkcji psychomotorycznych, poznawczych oraz zmiany w osobowo \bar{c} ci. Otrzymane wyniki wskazuj \bar{c} , \bar{c} e ostre nara \bar{c} enie na pary rt \bar{c} ci mo \bar{c} e prowadzi \bar{c} do znacznych ubytków funkcji neurobehawioralnych.

Opisane wcze \bar{c} niej wyniki bada \bar{c} wskazuj \bar{c} , \bar{c} e zmiany neurobehawioralne mog \bar{c} by wywo \bar{c} lane zarówno przewlek \bar{c} ym, jak i ostrym nara \bar{c} eniem na pary rt \bar{c} ci (tab. 4.). Wydaje si \bar{c} , \bar{c} e wi \bar{c} ksze nara \bar{c} enie w przesz \bar{c} ci na pary rt \bar{c} ci skutkuje d \bar{c} ej utrzymuj \bar{c} cymi si \bar{c} , by \bar{c} mo \bar{c} e, nieodwracalnymi zmianami neurobehawioralnymi. Natomiast po mniejszym, niewielkim nara \bar{c} eniu w przesz \bar{c} ci, po przzerwaniu nara \bar{c} enia nie obserwuje si \bar{c} deficytów neurobehawioralnych.

Tabela 4.

Obserwowane skutki neurologiczne u by \bar{c} ch pracowników nara \bar{c} onych na rt

Miejsce, czas nara \bar{c} enia	Dane o nara \bar{c} eniu w przesz \bar{c} ci			Obserwacje bie \bar{c} ce					Pi \bar{c} miennictwo
	st \bar{c} enie w powietrzu	st \bar{c} enie w moczu	st \bar{c} enie we krwi, $\mu\text{g/l}$	liczebno \bar{c} grupy badanej	st \bar{c} enie w moczu	st \bar{c} enie we krwi, $\mu\text{g/l}$	up \bar{c} ew czasu od ostatniego nara \bar{c} enia	skutki neurologiczne	
Kopalnia rud rt \bar{c} ci, 15,5 lat	> 1000 $\mu\text{g/m}^3$ (do 3300 $\mu\text{g/m}^3$)	< 500 $\mu\text{g/l}$ (4,8%) 500 ÷ 2000 $\mu\text{g/l}$ (72,4%) > 2000 $\mu\text{g/l}$ (22,8%)	n.b.	76 +76 (grupa kontrolna)	3,2 ± 4,1 $\mu\text{g/g}$ kreat.	2,3 ± 1,7	17,9 lat	zaburzenia koordynacji motorycznej, czasu reakcji, pami \bar{c} ci krótkookresowej oraz widzenia barwnego w porównaniu z grup \bar{c} kontroln \bar{c}	<i>Kishi i in.</i> 1994

cd. tab. 4.

Miejsce, czas narażenia	Dane o narażeniu w przeszłości			Obserwacje bieżące					Piśmiennictwo
	stężenie w powietrzu	stężenie w moczu	stężenie we krwi, $\mu\text{g/l}$	liczebność grupy badanej	stężenie w moczu	stężenie we krwi, $\mu\text{g/l}$	upływ czasu od ostatniego narażenia	skutki neurologiczne	
Przemysł chloroalkaliczny, 7,9 lat (1,1 ÷ 36,2)	brak danych	107,8 ± 93,2 $\mu\text{g/l}$ (średnia roczna)	n.b.	75 +52 (grupa kontrolna)	3,2 ± 2,3 $\mu\text{g/g}$ kreat.	5,2 ± 1,6	12,7 lat (1 ÷ 35)	niewielkie zaburzenia funkcji motorycznych, uwagi oraz wzroku	<i>Mathiesen</i> i in. 1999
Kopalnia rud rtęci, 14,6 ± 5,5 lat praca cykliczna (13 ÷ 119 cykli)	290 ± 80 $\mu\text{g/m}^3$ (140 ÷ 450)	68,2 $\mu\text{g/l}$ (20 ÷ 120)	n.b.	53 +53 (grupa kontrolna)	2,1 ± 1,4 $\mu\text{g/g}$ kreat.	2,5 ± 1,5	5,9 lat	wzrost zęcego samopoczucia, depresji i introwertyczności w porównaniu z grupą kontrolną	<i>Kobal-Grum</i> i in. 2006
Przemysł chloroalkaliczny, co najmniej 1 rok w latach 1955 ÷ 1994	7 ÷ 147 $\mu\text{g/m}^3$ (najczęściej < 90 $\mu\text{g/m}^3$)	72,1 $\mu\text{g/l}$ (13 ÷ 173)	n.b.	147 +132 (grupa kontrolna)	2,76 $\mu\text{g/g}$ kreat.	n.b.	5,7 lat	wzrost objawów subiektywnych, gorsze niż w grupie kontrolnej wyniki szybkości motorycznej, koordynacji i drżenia; brak silnych korelacji z narażeniem	<i>Frumkin</i> i in. 2001
Przemysł chloroalkaliczny, 13,1 lat (2,8 ÷ 34,5)	brak danych	16,3 $\mu\text{g/g}$ kreat. (średnia roczna)	n.b.	49 +49 (grupa kontrolna)	2,93 $\mu\text{g/g}$ kreat.	4,63	4,8 lat	brak różnic w porównaniu z grupą kontrolną	<i>Bast-Pettersen</i> i in. 2005
Ciecierzyciarnia z farb zawierających rtęć, 2 ÷ 4 tygodnie	> 80 $\mu\text{g/m}^3$ (mierzone po narażeniu)	n.b.	48,7 (21 ÷ 84)	13 +13 (grupa kontrolna)	brak danych	n.b.	10 ÷ 15 mies.	zaburzenia funkcji psychomotorycznych, poznawczych, zmiany w osobowości	<i>Haut</i> i in. 1999

n.b.ó nie badano.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Pary rtęci metalicznej

Po narażeniu szczurów na pary rtęci o stężeniu 27 mg/m^3 przez 2 h padło 20 z 32 zwierząt w okresie do 15 dni po narażeniu. U zwierząt, które padły, stwierdzono: obrzęk płuc, martwicę nabłonka pęcherzyków płucnych i w niektórych przypadkach zwężenie płuc (Livardjani i in. 1991).

Króliki (ogółem 14 zwierząt) narażano na pary rtęci o stężeniu $28,8 \text{ mg/m}^3$ przez czas od 1 do 30 h. Po 30-godzinym narażeniu padł jeden z dwóch królików, natomiast po krótszym narażeniu (do 20 h) nie obserwowano padniętych zwierząt. Na podstawie wyników badań zwierząt, które padły, a także tych, które padły po 6 dniach od zakończenia narażenia, wykazano: zmiany zwyrodnieniowe w mięśniu sercowym i w jelicie grubym, zmiany martwicze w wątrobie, zmiany zwyrodnieniowe i martwicze w nerkach oraz zmiany zwyrodnieniowe i martwicze w mózgu (Ashe i in. 1953).

Po narażeniu na pary rtęci o mniejszym stężeniu (4 mg/m^3 , 2 h dziennie, przez 10 kolejnych dni) u samic szczurów Long-Evans w badaniu histopatologicznym nie obserwowano żadnych oznak uszkodzenia nerek. Stwierdzono natomiast wzrost stężenia metalotioneiny w nerkach oraz ekspresję genów enzymów związanych z glutationem (peroksydaza, reduktaza i transferazy GSH), (Brambila i in. 2002).

Nieorganiczne związki rtęci

Wartość DL_{50} dla szczurów po doświadczeniowym podaniu chlorku rtęciowego wynosi $25,9 \text{ mg Hg/kg}$ (Kostial i in. 1978). Myszy są mniej wrażliwe na działanie nieorganicznych związków rtęci. Po podaniu chlorku rtęci(II) 5 razy w tygodniu przez 2 tygodnie obserwowana liczba zwierząt, które padły, wynosiła: po dawce $14,8 \text{ mg Hg/kg}$ nie padły żadne zwierzęta, po dawce 29 mg Hg/kg padł jeden szczur na 5 samców, po dawce 59 mg Hg/kg padło 5 na 5 samców i 4 na 5 samic. Po najwyższej dawce obserwowano zapalenie i martwicę śródgruczołowej ośledka (NTP 1993). Wyniki badania prowadzonego przez NTP przedstawiono w tabelach 5. i 6.

Tabela 5.

Skutki toksyczne obserwowane u szczurów F344 po podaniu chlorku rtęci(II) *per os* (NTP 1993)

Przebieg, liczebność grup	Czas narażenia	Dawka, mg Hg/kg	Skutki toksyczne
Samce, 5	16 dni (12 dawek)	14,8	2/5 zwierząt padły, masa ciała o 10% mniejsza niż w grupie kontrolnej, wzrost względnej i bezwzględnej masy nerek, ostra nefropatia kanalików nerkowych
Samice, 5			spadek masy ciała o 9% w porównaniu z grupą kontrolną, wzrost względnej i bezwzględnej masy nerek, ostra nefropatia kanalików nerkowych

cd. tab. 5.

Przebieg, liczba grup	Czas narażenia	Dawka, mg Hg/kg	Skutki toksyczne
Samce, 5 Samice, 5		7,4	wzrost wzgl. dnej i bezwzgl. dnej masy nerek, ostra nefropatia kanalików nerkowych
Samce, 5 Samice, 5		3,7	wzrost wzgl. dnej i bezwzgl. dnej masy nerek, ostra nefropatia kanalików nerkowych
Samce, 5		1,85	wzrost wzgl. dnej i bezwzgl. dnej masy nerek, ostra nefropatia kanalików nerkowych
Samice, 5			ostra nefropatia kanalików nerkowych
Samce, 5 Samice, 5		0,92	ostra nefropatia kanalików nerkowych ostra nefropatia kanalików nerkowych

Tabela 6.

Skutki obserwowane u myszy B6C3F1 po podaniu chlorku rtęci(II) *per os* (NTP 1993)

Przebieg, liczba grup	Czas narażenia	Dawka, mg Hg/kg	Skutki narażenia
Samce, 5	16 dni (12 dawek)	59	padły wszystkie samice
Samice, 5 Samce, 5		29	padły 4 samice 1 zwierzę padło, wzrost bezwzgl. dnej i wzgl. dnej masy nerek, martwica kanalików nerkowych, zapalenie i martwica przed ośrodkowa, martwica cz. ci gruczołowej ośrodkowa
Samice, 5			wzrost bezwzgl. dnej i wzgl. dnej masy nerek, martwica kanalików nerkowych, zapalenie i martwica przed ośrodkowa, martwica cz. ci gruczołowej ośrodkowa
Samce, 5		14,8	wzrost bezwzgl. dnej i wzgl. dnej masy nerek; martwica kanalików nerkowych; zapalenie i martwica przed ośrodkowa; martwica cz. ci gruczołowej ośrodkowa
Samice, 5			wzrost wzgl. dnej masy nerek; martwica kanalików nerkowych; zapalenie i martwica przed ośrodkowa; martwica cz. ci gruczołowej ośrodkowa
Samce, 5 Samice, 5		7,4 i 3,7	wzrost bezwzgl. dnej i wzgl. dnej masy nerek wzrost wzgl. dnej masy nerek

Z badań NTP (1993) wynika, że głównym narządem uszkodzonym w ostrym narażeniu na chlorek rtęci(II) są nerki.

Uszkodzenie nerek obserwowano także już po jednorazowym dootrzewnowym podaniu chlorku rtęci(II). *Stacchiotti* i in. (2004) podawali szczurom Sprague-Dawley chlorek rtęci(II) w dawkach: 0,25; 0,5; 1 lub 3,5 mg Hg/kg. Sekcje wykonywano po 24 h od podania. Dawki powyżej 0,5 mg/kg powodowały uszkodzenie proksymalnych kanalików nerkowych, któremu towarzyszyły zmiany zależne od wielkości dawki indukcja białek stresowych (HSP2; HSP60; HSP72 i GRP75).

Chlorek rtęci(II) już w niewielkich dawkach może także powodować uszkodzenie w trocyty. *Bando* i in. (2005) podawali do ośrodkowo szczurom chlorek rtęci(II) przez trzy kolejne dni w dawce 0,1 mg/kg. Stwierdzono u zwierząt uszkodzenie w trocyty, mierzone aktywności enzymów

wska nikowych (aminotransferazy alaninowej i gammaglutamylotransferaza), ponadto zmniejszenie stosunku GSH/GSSG oraz wzrost aktywności enzymów antyoksydacyjnych (transferazy glutationowej, dysmutazy ponadtlenkowej oraz dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Pary rtęci metalicznej

U szczurów narażonych na pary rtęci o stężeniu 1 mg/m^3 100 h w tygodniu przez 6 tygodni stwierdzono przekrwienie płuc. U szczurów narażonych na pary rtęci o stężeniu 3 mg/m^3 3 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez okres 12 ÷ 42 tygodni nie stwierdzono zmian patologicznych w układzie oddechowym ani w wątrobie, natomiast obserwowano niewielkie zmiany zwyrodnieniowe nabłonka kanalików nerkowych (ATSDR 1999).

Podobnie jak u ludzi, narażenie na pary rtęci o niewielkim stężeniu może powodować u zwierząt zaburzenia neurobehawioralne. *Yoshida* i in. (2004) narażali samice myszy (pozbawione genu metalotioneiny, MT) i typu dzikiego (OLA129/C57BL6) 8 h dziennie przez 23 tygodnie na pary rtęci o stężeniu $0,06 \text{ mg/m}^3$. Badania neurobehawioralne przeprowadzone w 12. i 23. tygodniu narażenia wykazały istotny wzrost aktywności ruchowej (test otwartego pola) oraz pogorszenie wyników w teście biernego unikania (ocena pamięci długotrwałej). Skutki te były wyraźniejsze u myszy pozbawionych genu MT, co sugeruje, że metalotioneina może odgrywać ochronną rolę przed neurotoksycznym działaniem par rtęci.

Także *Yoshida* i in. (2006) narażali samice myszy (typu dzikiego i pozbawione genu MT) w sposób ciągły na pary rtęci o stężeniu $0,055 \text{ mg/m}^3$ przez 29 tygodni. Bezpośrednio po zakończeniu narażenia oraz po 12 tygodniach wykonano testy neurobehawioralne. Ogólna aktywność ruchowa zwierząt (mierzona w teście otwartego pola) była początkowo zmniejszona u obu szczepów, zaburzone były także funkcje poznawcze (test biernego unikania) w porównaniu z grupą kontrolną. W 12. tygodniu po narażeniu aktywność motoryczna była wzmożona u obu szczepów, natomiast zdolność uczenia się powróciła do normy. W doświadczeniu tym, podobnie jak w poprzednim, stwierdzono występowanie skutków neurobehawioralnych u myszy pozbawionych genu MT.

Narażenie na pary rtęci powoduje u szczególnie wrażliwych szczepów zwierząt występowanie skutków autoimmunologicznych. *Hua* i in. (1993) obserwowali zapalenie kłębuszków nerkowych o podłożu autoimmunologicznym u szczurów Brown Norway narażonych na pary rtęci, u których wchłonięte w ciągu 5 tygodni dawki rtęci wynosiły $2,62 \text{ mg/kg m.c. na tydzień}$ oraz $0,34 \text{ mg/kg m.c. na tydzień}$. Obserwowane skutki immunologiczne (m.in. wzrost stężenia IgE) były zależne od wielkości dawki. Podobnie pary rtęci wywołują skutki autoimmunologiczne u genetycznie wrażliwych myszy SJL/N (H-2s) narażonych przez 10 tygodni, 5 dni w tygodniu, na stężenia rtęci $0,3 \div 1 \text{ mg/m}^3$. Najczulszym skutkiem było pojawianie się przeciwciał przeciwko drożdżom (ANoA) w surowicy. Wartość LOAEL dla tego skutku wynosiła $0,170 \text{ mg/kg/tydzień}$. Po narażeniu na rtęć o większym stężeniu obserwowano stymulację komórek B, natomiast wartość LOAEL dla powstawania depozytów kompleksów immunologicznych wynosiła $0,480 \text{ mg/kg/tydzień}$ (*Warfvinge* i in. 1995).

Nieorganiczne związki rtęci

Najbardziej liczne badania przewlekłe przeprowadził NTP (1993), podając chlork rtęci(II) szczurom i myszom drog pokarmową. Warunki oraz wyniki tego doświadczenia przedstawiono w tabelach 7. i 8.

Tabela 7.

Wyniki badania podprzewlekłego i przewlekłego podawania chlorku rtęci(II) szczurom F344 drog pokarmową (doświadczenie), (NTP 1993)

Przebieg, liczba grup	Czas narażenia	Dawka, mg Hg/kg	Obserwowany skutek narażenia
Samce, 10	6 miesięcy	3,7	średni przyrost masy ciała, mniejszy niż w grupie kontrolnej, wzrost względnego i bezwzględnego masy nerek, minimalna do umiarkowanej przewlekłej nefropatii
Samice, 10			średni przyrost masy ciała, mniejszy niż w grupie kontrolnej, wzrost względnego i bezwzględnego masy nerek 4/10 przypadki minimalnej nefropatii
Samce, 10		1,85	średni przyrost masy ciała, mniejszy niż w grupie kontrolnej, wzrost względnego i bezwzględnego masy nerek; przewlekła nefropatia (minimalna do średniej)
Samice, 10			średni przyrost masy ciała, mniejszy niż w grupie kontrolnej, wzrost względnego i bezwzględnego masy nerek
Samce, 10		0,92	średni przyrost masy ciała, mniejszy niż w grupie kontrolnej; wzrost względnego i bezwzględnego masy, nerek; przewlekła nefropatia (minimalna do średniej)
Samice, 10			średni przyrost masy ciała, mniejszy niż w grupie kontrolnej, wzrost względnego i bezwzględnego masy nerek
Samce, 10		0,46	średni przyrost masy ciała, mniejszy niż w grupie kontrolnej, wzrost względnego i bezwzględnego masy nerek, przewlekła nefropatia (minimalna)
Samice, 10			średni przyrost masy ciała, mniejszy niż w grupie kontrolnej; wzrost względnego i bezwzględnego masy nerek
Samce, 10		0,23	wzrost względnego i bezwzględnego masy nerek, przewlekła nefropatia (minimalna)
Samice, 10			bez uchwytanych zmian
Samce, 10	15 miesięcy	3,7	wzrost względnego masy nerek, nefropatia, minimalny do umiarkowanego rozrostu komórek warstwy podstawnej nabłonka przed doświadczeniem
Samice, 10			wzrost względnego masy nerek, minimalny do umiarkowanego rozrostu komórek warstwy podstawnej nabłonka przed doświadczeniem
Samce, 10 Samice, 10		1,85	wzrost względnego masy nerek, nefropatia wzrost względnego masy nerek

cd. tab. 7.

Przebieg, liczebność grupy	Czas narażenia	Dawka, mg Hg/kg	Obserwowany skutek narażenia
Samce, 50	2 lata	3,7	przeżywalność 5/50 (w grupie kontrolnej 26/50), końcowa masa ciała 15% mniejsza niż w grupie kontrolnej, chroniczna nefropatia (umiarkowana do wyrażonej) i skutki wtórne: wzrost przypadków wrodziennej osteodystrofii kości, mineralizacja tkanek, hyperplazja przytarczyc, rozrost kanalików nerkowych 10/50 (w grupie kontrolnej 3/50); zapalenie błony łuzowej nosa 18/50 (w grupie kontrolnej 9/50), przerost przedotwinka
Samice, 50			przeżywalność 30/50 (w grupie kontrolnej 35/50), końcowa masa ciała 14% mniejsza niż w grupie kontrolnej, hyperplazja kanalików nerkowych 5/50 (w grupie kontrolnej 2/50), zapalenie błony łuzowej nosa 15/50 (w grupie kontrolnej 0/49), przerost przedotwinka
Samce, 50		1,85	przeżywalność 10/50, średnia masa ciała porównywalna z grupą kontrolną w 89. tyg., przewlekła nefropatia i skutki wtórne, jak po dawce większej, zapalenie łuzówki nosa 8/47, przerost przedotwinka
Samice, 49			przeżywalność 28/49; masa ciała jak w grupie kontrolnej; zapalenie łuzówki nosa 5/49

Tabela 8.

Wyniki badania podprzewlekłego i przewlekłego podawania doświadczenia chlorku rtęci(II) w szczepie B6C3F1 (NTP 1993)

Przebieg, liczebność grupy	Czas narażenia	Dawka, mg Hg/kg	Obserwowane skutki narażenia
Samce, 10	6 miesięcy (samce 26 tygodni, samice 27 tygodni)	14,8	kończowa masa ciała istotnie mniejsza niż w grupie kontrolnej, wzrost bezwzględnej masy nerek, tworzenie wodniczek w cytoplazmie komórek nabłonka kanalików nerkowych
Samice, 10			bez zmian histopatologicznych
Samce, 10		7,4	wzrost bezwzględnej masy nerek, tworzenie wodniczek w cytoplazmie komórek nabłonka kanalików nerkowych
Samice, 10			bez zmian histopatologicznych
Samce, 10		3,7	wzrost bezwzględnej masy nerek, tworzenie wodniczek w cytoplazmie komórek nabłonka kanalików nerkowych
Samice, 10			bez zmian histopatologicznych
Samce, 10 Samice, 10		1,8; 0,92	bez zmian
Samce, 10			powyższego stopnia wakuolizacja nabłonka kanalików nerkowych, przypadki zapalenia nabłonka w chowogowym wydzieleniu jam nosowych
Samice, 10	15 miesięcy	7,4	wzrost względnej masy nerek bez zmian histopatologicznych; przypadki zapalenia nabłonka w chowogowym

cd. tab. 8.

Przebieg, liczba zwierząt w grupie	Czas narażenia	Dawka, mg Hg/kg	Obserwowane skutki narażenia
Samce, 10	2 lata	3,7	wakuolizacja nabłonka kanalików nerkowych
Samice, 10		wzrost wzgl. masy nerek, bez cech uszkodzenia	
Samce, 50		7,4	przeżywalność 31/50 (w grupie kontrolnej 36/50), bez zmian masy ciała, wzrost bezwzględnej i względnej masy nerek, nefropatia, hyperplazja kanalików nerkowych u 2 zwierząt (1 w grupie kontrolnej)
Samice, 50		przeżywalność 31/50 (w grupie kontrolnej 41/50), bez zmian masy ciała, wzrost względnej masy nerek, bez zmian rozrostowych w nabłonku kanalików nerkowych	
Samce, 50		3,7	przeżywalność 36/50, wzrost bezwzględnej masy nerek, przypadki nefropatii
Samice, 50		przeżywalność 35/50, wzrost względnej masy nerek	

Nefropatia została zdefiniowana jako ogniska komórek zasadochłonnych o pogrubionej błonie podstawnej i zmniejszonej ilości cytozolu, umiejscowione w obrębie krętej części kanalików proksymalnych; w niektórych kanalikach krętych stwierdzano obecność wałeczków szklistych (NTP 1993).

Z do wiadzenia tego wyniku, że u zwierząt po podaniu nieorganicznych związków rtęci narządem krytycznym są nerki.

Istnieje ponadto duża liczba eksperymentów badających skutki immunologiczne i ich wpływ na uszkodzenie nerek. Wykorzystuje się tu szczególnie wrażliwe szczepy zwierząt, np. szczury Brown Norway lub myszy SJL/N (H-2s). W dalszej części dokumentacji przedstawiono jedynie te wyniki badań, na których podstawie EPA określiła wartość LOAEL dla tego typu skutków (IRIS 2002b).

Druet i in. (1978) podawali podskórnie roztwór chlorku rtęci(II) szczurom Brown Norway obu płci, po 6 ÷ 20 zwierząt w grupie. Związek podawano trzy razy w tygodniu przez 8 tygodni w dawkach: 0; 0,1; 0,25; 0,5; 1 lub 2 mg/kg. Dodatkowa grupa dostawała dawkę 0,05 mg/kg przez 12 tygodni. W pierwszej fazie u szczurów pojawił się przeciwciał anty-GBM (przeciw błonie podstawnej kłębków nerkowych), w drugiej, którą obserwowano po 2 ÷ 3 miesiącach, obraz przeciwciał zmieniał się od liniowego do ziarnistego, a choroba postępuje. Odpowiedzi immunologicznej towarzyszyły białkomocznicy i w niektórych przypadkach zespół nerczycowy. Uszkodzenie kanalików nerkowych obserwowano po największej dawce (2 mg/kg), natomiast białkomocznicy wystąpił po dawkach 0,1 mg/kg i większych (nie pojawił się jedynie po dawce 0,05 mg/kg). Białkomocznicy uznano za poważny skutek narażenia, tym bardziej że zwierzęta wykazywały hypoalbuminemię i wiele z nich padło. Obecnie przeciwciała dla IgG stwierdzono u zwierząt we wszystkich narażanych grupach. Oceniając te badania, w EPA z dawki 0,05 mg/kg wyprowadzono wartość LOAEL dla skutku immunologicznego ó wartość oszacowano na 0,226 mg/kg dziennie (IRIS 2002b).

Bernaudin i in. (1981) podawali szczurom Brown Norway chlorek rtęci(II) *per os* w dawkach 0 i 3 mg/kg na tydzień przez okres do 60 dni. Standardowym badaniem histologicznym nie stwierdzono zmian w narządach u badanych zwierząt, natomiast badanie immunofluorescencyjne wyka-

za 6, e u 80% (4/5) nara anych zwierz t wyst pi 6 liniowe depozyty IgG w k 6bkach nerkowych ju po 15 dniach nara enia. Po 60 dniach nara enia u 100% (5/5) zwierz t widoczne by 6 miesza- ne (liniowe i ziarniste) depozyty IgG w k 6bkach i ziarniste depozyty IgG w arteriach (naczyniach) krwiono nych. Niewielkiego stopnia bia 6mocz obserwowano u 60% (3/5) zwierz t. Podobnych zmian nie stwierdzono u zwierz t w grupie kontrolnej. W US EPA na podstawie wyników tego badania oszacowano warto LOAEL na 0,317 mg/kg na dzie (IRIS 2002b).

Anders (1984) podawa 6chlerek rt ci(II) pi ciu szczurom Brown Norway i dwom szczepu Lewis w dawce 3 mg/kg, do o 6dkowo, dwa razy w tygodniu przez 60 dni. Po 2 ÷ 3 tygodniach nara enia szczury Brown Norway zacz 6 traci 6 na wadze i 6sie . Dwa z nich pad 6 mi dzy 30 a 40 dniem nara enia. U badanych zwierz t nie stwierdzono bia 6mocz w czasie 60 dni nara enia. W standardowym badaniu histologicznym w nerkach nie by 6 zmian, jednak metod immunoflu- orescencyjn ujawniono depozyty IgG w k 6bkach nerkowych jedynie u szczurów Brown Norway. U szczurów tych obserwowano tak e spowodowane rt ci zmiany morfologiczne w jelicie kr tym i jelicie grubym z depozytami IgA w b 6nie podstawnej gruczo 6w jelitowych i b 6nie podstawnej warstwy w 6 ciwej. Zmiany takie nie wyst pi 6 u szczurów szczepu Lewis ani u zwierz t z grupy kontrolnej. Z do wiadczenia tego w US EPA wyprowadzono warto LOAEL dla skutków immu- nologicznych wynosz c 0,633 mg/kg na dzie (IRIS 2002b).

DZIAŁANIE RAKOTWÓRCZE, MUTAGENNE, EMBRIOTOKSYCZNE, TERATOGENNE ORAZ WPLYW NA ROZRODCZOŚĆ

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze rtęci metalicznej na ludzi

Dane dotycz ce rakotwórczego dzia 6nia rt ci metalicznej na ludzi s niewystarczaj ce. Istnieje pewna liczba bada epidemiologicznych badaj cych miertelno w ród pracowników nara onych na pary rt ci. Otrzymano z nich jednak sprzeczne dane na temat zale no ci mi dzy nara eniem na rt a wzrostem przypadków nowotworów. Wszystkie te badania maj pewne ograniczenia, które utrudniaj interpretacj wyników bada , a tak e odpowied na pytanie, czy obserwowane przy- padki s rzeczywi cie indukowane przez rt , czy te s zwi zane z 6cznym nara eniem na inne zwi zki oraz ze stylem ycia (IRIS 2002a).

Cragle i in. (1984) przeprowadzili retrospektywne badania kohortowe 5663 m czyzn pracu- j cych w latach 1953-1963 w zak 6dach stosuj cych rt do wydzielania izotopu litu. Dla 2133 pracowników pracuj cych w nara eniu na pary rt ci istnia 6 dane dotycz ce st e rt ci w moczu, natomiast dla 270 osób danych takich nie by 6. Grup referencyjn stanowi 6 3260 pracowników innego wydzia 6 nienara onych na rt . redni okres zatrudnienia w nara eniu na pary rt ci wynosi 6 3,73 lat. W latach 1955-1956 st enie rt ci w powietrzu w 30 ÷ 80% prób przekracza 6 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, nast pnie zosta 6 obni one do poni ej 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. W ród nara onych pracowników nie stwierdzo- no istotnego wzrostu umieralno ci z powodu jakichkolwiek nowotworów, nawet gdy uwzgl dno-

no poziom narażenia i długo okresu narażenia. Wprawdzie stwierdzono wzrost przypadków miernicy z powodu raka pęca w populacji narażonej (42 obserwowane przypadki wobec 31,36 spodziewanych), jednak to samo zjawisko wystąpiło w grupie referencyjnej (71 obserwowanych przypadków na 52,93 spodziewanych), więc prawdopodobnie wzrost ten był związany z innymi czynnikami występującymi w pracy w tych zakładach lub wynikające ze stylu życia (np. palenia tytoniu w obu grupach badanych).

Barregard i in. (1990) badali umieralność i zapadalność na nowotwory w latach 1958-1984 u 1190 pracowników zakładów chloroalkalicznych. Otrzymane wyniki porównywano z danymi dotyczącymi umieralności i zapadalności na nowotwory w różnej składowej populacji generalnej w Szwecji. Nie stwierdzono wzrostu ogólnej umieralności w różnorodnych mężczyznach, zaobserwowano natomiast wzrost umieralności z powodu raka pęca w grupie narażonej po 10 i więcej latach od pierwszego narażenia. Jednak 9 z 10 obserwowanych przypadków raka pęca stwierdzono w grupie pracowników narażonych, oprócz rtęci, także na azbest.

Ahlbom i in. (1986) badali umieralność na raka w latach 1961-1979 kohorty szwedzkich dentyków (3454 mężczyzn i 1125 kobiet) oraz asystentek dentystrycznych (4662) zatrudnionych w 1960 r. Stwierdzono wzrost przypadków glejaka w badanej populacji (SMR 2,1; 95-procentowy CI 1,3 ÷ 3,4). Z badania tego nie wynika jednak, że narażenie na rtęć było przyczyną powstawania nowotworów, ponieważ nie uwzględniono w tych badaniach narażenia na inne czynniki chemiczne i promieniowanie X.

Ellingsen i in. (1992) badali umieralność (w latach 1953-1988) i przypadki nowotworów (w latach 1953-1989) wśród 799 pracowników zatrudnionych dzień w zakładach chloroalkalicznych w Norwegii. Wyniki były porównywane z populacją generalną mężczyzn. Nie stwierdzono wzrostu przypadków zachorowania na nowotwory ogólnie, natomiast przypadki raka pęca były istotnie liczniejsze w populacji narażonej na rtęć (RR 1,66; 95-procentowy CI 1 ÷ 2,6). Na podstawie wyników badania nie stwierdzono, że narażenie na rtęć było przyczyną raka pęca, gdy nie stwierdzono korelacji między skumulowanym indeksem narażenia na rtęć a czasem zatrudnienia w narażeniu czy okresem latencji. Ponadto wśród pracowników było około 20% więcej palaczy tytoniu, a wielu z nich narażonych było także na azbest.

Działanie rakotwórcze rtęci metalicznej na zwierzęta

Dowody działania rakotwórczego rtęci metalicznej dla zwierząt są niewystarczające.

Druckrey i in. (1957) podali jednorazowo, dootrzewnowo 0,1 ml metalicznej rtęci 39 szczurom obu płci. Wśród zwierząt, które przeżyły dzień 22 miesięcy, u 5/12 stwierdzono miernicy w jamie otrzewnej. Wzrost przypadków nowotworu obserwowano tylko w tkankach mających bezpośredni kontakt z rtęcią. Mimo że u wszystkich zwierząt wystąpiło uszkodzenie nerek, nie stwierdzono żadnych nowotworów nerek ani nowotworów o innym umiejscowieniu niż w jamie otrzewnej.

Działanie rakotwórcze rtęci nieorganicznej na ludzi

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących badań nad działaniem rakotwórczym nieorganicznych związków rtęci na ludzi.

Działanie rakotwórcze rtęci nieorganicznej na zwierzęta

Dowody działania rakotwórczego nieorganicznych związków rtęci na zwierzęta są ograniczone. Badania na szczurach i myszach otrzymanych chlorek rtęci(II) drogą dośrodkową dały niejednoznaczne wyniki jego działania rakotwórczego na myszy (samce) i szczury (samice) oraz pewne dowody takiego działania na szczury (samce), (NTP 1993). Na podstawie wyników dwóch innych badań tego typu nie wykazano działania rakotwórczego związków rtęci, a ponadto były one obciążone wieloma błędami do wiarygodnymi (zbyt mała liczba zwierząt, brak pełnej oceny histopatologicznej), (Fitzhugh i in. 1950; Schroeder, Mitchener 1975).

W tabeli 9. przedstawiono wyniki uzyskane przez NTP (1993) z badań na szczurach F344.

Tabela 9.

Wyniki dwuletnich badań działania rakotwórczego chlorku rtęci (II) na szczury (NTP 1993)

Typ zmiany	Samce			Samice		
	grupa kontrolna	2,5 mg/kg	5 mg/kg	grupa kontrolna	2,5 mg/kg	5 mg/kg
Rozrost kanalików nerkowych	3/50		10/50	2/50		5/50
Gruczolaki kanalików nerkowych	4/50		5/50	0/50		2/50
Rozrost przedśrodk	3/49	16/50	35/50	5/50	5/49	20/50
Brodawczaki pęskokomórkowe przedśrodk	0/50	3/50	12/50	0/50	0/49	2/50
Raki z komórek pcherzyków gruczolanych tarczycy	1/50	2/50	6/50			
Gruczolaki z komórek pcherzyków gruczolanych	1/50	4/50	0/50			
Rozrost komórek pcherzyków gruczolanych	2/50	4/50	2/50			
Włókniakogruczolaki gruczolanych mlecznych				15/50	5/48	2/50

W warunkach 2-letnich badań na szczurach, które otrzymały chlorek rtęci drogą dośrodkową (raz dziennie, 5 dni w tygodniu) w dawkach 2,5 lub 5,0 mg/kg, stwierdzono, że istnieją pewne dowody działania rakotwórczego dla samców, na podstawie wzrostu przypadków gruczolaków pęskokomórkowych przedśrodk. Marginalny wzrost przypadków gruczolaków i raków komórek pcherzyków tarczycy może również być związany z narażeniem na chlorek rtęci(II). Niejednoznaczne dowody są związane z działaniem rakotwórczym chlorku rtęci u samic, na podstawie 2 przypadków brodawczaków pęskokomórkowych przedśrodk (NTP 1993).

Natomiast w 2-letnich badaniach przeprowadzonych na myszach, które otrzymywały, podobnie jak szczury, chlorek rt(II) drogą doustną, ale w dawkach 5 lub 10 mg/kg, zmiany nowotworowe stwierdzono tylko u samców otrzymujących wyższe dawki. Zaobserwowano u zwierząt:

- rozrost kanalików nerkowych ó 2 przypadki (1 w grupie kontrolnej)
- gruczolaki kanalików nerkowych ó 2 przypadki
- gruczolakoraki kanalików nerkowych ó 1 przypadek.

U obu płci myszy występowały ponadto przypadki metaplastyki nabłonka w choweku, które wzrastały wraz z wielkością dawki (NTP 1993).

Na podstawie otrzymanych wyników uznano, że istnieją niejednoznaczne dowody działania rakotwórczego chlorku rt(II) na samców myszy, a także, że brak jest takich dowodów na działanie rakotwórcze na samice myszy (NTP 1993).

W ocenie działania rakotwórczego rt(II) i jej związków nieorganicznych w IARC (1993) zaklasyfikowano rt(II) metaliczny i jej związki nieorganiczne do grupy 3., czyli do związków nieklasyfikowalnych pod względem działania rakotwórczego na ludzi.

Działanie mutagenne

Działanie mutagenne rt(II) metalicznej

Na podstawie wyników badania próbek krwi pobranych od 30 pracowników narażonych na parę rt(II) w zakładach chloroalkalicznych i od 30 osób z grup kontrolnych wykazano występowanie: mikrodelekcji, wymian chromatyd siostrzanych oraz mutacji w grupie osób narażonych w porównaniu z grupą kontrolną (Shamy i in. 1995)

W badaniach przeprowadzonych przez Queiroz i in. (1999) u 15 pracowników narażonych na rt(II) (Hg-U < 50 µg/g kreatyniny) stwierdzono istotny wzrost częstości występowania mikrodelekcji w porównaniu z grupą kontrolną. Nie stwierdzono natomiast takiej zależności od dawki rt(II) narażenia i wielkości stężenia rt(II) w moczu.

Cebulska-Wasilewska i in. (2005ab) analizowali próbki krwi pochodzące od 25 pracowników narażonych zawodowo na parę rt(II), u których stężenie rt(II) w moczu wynosiło średnio 108,7 µg/l (32,8 ÷ 172,9) oraz we krwi 19,1 µg/l (4,7 ÷ 29,6). Grupą kontrolną stanowiło 50 pracowników nienarażonych na rt(II). W badaniach nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w parametrach określających stopień uszkodzenia DNA indukowanego w warunkach in vivo. Częstość wymian chromatyd siostrzanych w limfocytach była nieistotnie wyższa w grupie narażonej niż w grupie kontrolnej. Stopień uszkodzenia DNA oznaczany przez pomiar dawki i momentu komety nie różnił się znacząco między grupami. W badaniach in vitro stwierdzono natomiast statystycznie mniejszą wydajność naprawy uszkodzonego DNA w limfocytach osób narażonych na rt(II). Zmniejszenie wydajności naprawy było skorelowane z liczbą lat pracy w warunkach narażenia na parę rt(II). Autorzy wnioskuje, że rt(II) nie działa bezpośrednio genotoksycznie, lecz wywołuje znaczące ubytki w wydajności naprawy DNA.

Działanie mutagenne nieorganicznych związków rtęci

Chlorek rtęci(II) nie wykazywał działania mutagennego dla *Salmonella Typhimurium*, szczepów: TA100, TA1535, TA1537 i TA98 zarówno bez aktywacji metabolicznej, jak i z aktywacją metaboliczną (NTP 1993).

Indukcja zmian genetycznych, recesywnych mutacji letalnych u samców *Drosophila melanogaster* nie zachodziła, jeżeli chlorek rtęci(II) podawano w pokarmie lub przez iniekcję (NTP 1993).

Dodatkowo wyniki otrzymano w badaniach mutagenności na komórkach ssaków. W nieobecności frakcji S-9 chlorek rtęci(II) wywoływał oporność na trifluorotymidyn w mysich komórkach L5178Y oraz aberracje chromosomowe w komórkach jajnika chomika chińskiego. W testach indukcyjnych wymiany chromatyd siostrzanych w komórkach jajnika chomika chińskiego chlorek rtęci(II) bez aktywacji dał wynik ujemny oraz słabo dodatni w obecności aktywacji metabolicznej (NTP 1993).

W doświadczeniu opisanym przez Rozgaję i in. (2005) szczury samice otrzymywały chlorek rtęci(II) w dawkach: 0,068; 0,136 lub 0,272 mg/kg doświadczeniowo przez 5 dni. Trzy dni po ostatniej dawce analizowano próby krwi testem komety i mikrodrowym. Stwierdzono, że długość komety, moment komety i częstość powstania mikrodrowiny były istotnie większe u szczurów narażonych niż w grupie kontrolnej oraz wykazywały zależność od wielkości dawki.

W innym doświadczeniu chomiki syryjskie otrzymywały dootrzewnowo jednorazowe dawki chlorku rtęci(II) wynoszące: 1,25; 2,5; 5; 10; 20 lub 40 mg/kg. Badano działanie mutagenne i cytotoksyczne chlorku rtęci(I), (kalomelu) na szpik kostny technik mikrodrowiny. Otrzymane wyniki wykazały, że kalomel wywołuje skutek cytotoksyczny, ale nie mutagenny w warunkach narażenia *in vivo* (Cortes-Gutierrez i in. 2004).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Narażenie kobiet

Szkodliwy wpływ rtęci na przebieg ciąży opisywano po narażeniu kobiet na chlorek rtęciowy lub u tych, które używały mydła zawierającego jodek rtęciowy, a także w gabinetach dentystycznych, gdzie stężenie rtęci przekraczało poziom $0,05 \text{ mg/m}^3$. U kobiety narażonej przed 17. tygodniem ciąży na pary rtęci ($20 \div 60 \text{ } \mu\text{g/m}^3$) uwalniane z zanieczyszczonego dywanu, stężenie rtęci w dobowej zbiórce moczu wynosiło $230 \text{ } \mu\text{g/l}$. Nie stwierdzono żadnych szkodliwych skutków tego narażenia u dziecka obserwowanego do 2. roku życia (IARC 1993).

Heidam (1984) przeprowadził w Danii historyczno-prospektywne badania przebiegu ciąży u kobiet w 12 wybranych zawodach. Grupę kontrolną stanowiły kobiety o niewielkim narażeniu zawodowym na substancje chemiczne. U asystentek dentystycznych stwierdzono 11,2% samodzielnego poronienia w 259 ciążach, co dawało surowy OR = 1,1 (95-procentowy CI, $0,7 \div 1,8$). Po uwzględnieniu czynników zakłócających tak nie stwierdzono wzrostu częstości poronienia, a OR = 1 ($0,6 \div 1,6$).

Tak e w badaniach *Brodsky`ego* i in. (1985) przeprowadzonych na 30 272 asystentkach dentystycznych w Kalifornii, a dotycz cych przebiegu ci y w zale no ci od liczby przygotowywanych tygodniowo wype cie amalgamatowych, nie stwierdzono wp wu nara enia na rt na cz - sto samoistnych poronie czy wyst powanie wad wrodzonych u dzieci.

Sikorski i in. (1987) badali grup 81 kobiet (45 dentystek, 36 asystentek) z rejonu Lublina nara onych na pary rt ci. Grup kontroln stanowi 34 kobiety nienara one na rt . U 57 kobiet nara onych na rt o st eniu powy ej $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 24% z 117 ci zako czy si poronieniem, urodzeniem martwego p du lub wadami wrodzonymi (5 przypadków rozszczepu kr gos a). U 30 nienara anych kobiet z 63 ci 11% zako czy si niepomy lnie. U kobiet nara onych na rt wyst pi y zaburzenia funkcji rozrodczych oraz wi ksza cz sto zaburze miesi czkowania, w zale no ci od d ugi ci czasu nara enia i zawarto ci rt ci we w sach.

Ericson i *Kallen* (1989) przebadali 8157 dzieci urodzonych przez kobiety zatrudnione jako personel dentystyczny. Nie stwierdzono wzrostu liczby urodze martwych lub cz sto ci wad wrodzonych u dzieci. Wspó czynnik ryzyka wyst pienia ma ej masy urodzeniowej ($< 2500 \text{ g}$) wynosi 0,9 u dentystek, 1,2 u asystentek i 0,8 u techniczek dentystycznych. Nie stwierdzono tak e wzrostu cz sto ci poronie czy wad cewy nerwowej.

Elghany i in. (1997) analizowali wp w zawodowego nara enia na pary rt ci o st eniu rednio $90 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($25 \div 600 \mu\text{g}/\text{m}^3$) na przebieg ci y u 46 pracownic wytwórni termometrów. W latach 1948-1977 zanotowano 104 ci e. Na podstawie wyników bada wykazano, e w grupie nara onej obserwowano cz ciej niepomy lne zako czenie ci y, a szczególnie wyst powanie wad wrodzonych. Nie stwierdzono wzrostu liczby martwych porodów i poronie w porównaniu z grup kontroln .

De Rosis i in. (1985) badali mo liwy wp w rt ci na funkcje rozrodcze u kobiet w dwóch fabrykach lamp rt ciowych we W szech. Pracownice by y nara one na pary rt ci tylko w jednym zak adzie, gdzie st enie rt ci w powietrzu przekracza 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ w latach 1972-1976, a nast pnie spad 6 do $< 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Pracownice drugiego zak adu stanowi y grup kontroln . W badaniu uczestniczy 153 kobiet nara onych i 293 kobiet nienara onych. Przypadki zaburze cyklu menstruacyjnego by y cz stsze w grupie nara onej, a ponadto m atki z grupy nara onej trudniej zachodzi y w ci . Nie stwierdzono wzrostu cz sto ci poronie , natomiast liczba deformacji, szczególnie zwichni cia stawu biodrowego by a wi ksza w grupie nara onej (6/106 urodze) ni w grupie kontrolnej (0/218).

W badaniach przeprowadzonych przez *Rowlanda* (1994) wykazano, e prawdopodobie stwo zap dnienia w ka dym cyklu miesi czkowym istotnie zmniejszy 6 si do oko 63% u asystentek dentystycznych przygotowuj cych ponad 30 wype cie amalgamatowych tygodniowo.

Retrospektywne badania epidemiologiczne 296 kobiet nara onych zawodowo na pary rt ci (st enia od 1 do $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$) i 394 kobiet nienara onych wykaza y równie istotnie cz stsze nieprawid 6we miesi czkowanie w grupie kobiet nara onych (OR = 1,66, 95-procentowy CI 1,07 \div 2,59), (*Yang* i in. 2002).

Narażenie mężczyzn

Przeprowadzono ankiety dotyczące poziomu miedzi u mężczyzn zatrudnionych w trzech zakładach, w których występowało narażenie na rtęć (17 osób z zakładu produkującego amalgamat cynkowy, 35 pracowników zakładu chloroalkalicznego i 51 pracowników przemysłu elektrycznego) i w dwóch zakładach kontrolnych o podobnej charakterystyce pracy (Lauwerys i in. 1985). Stężenia rtęci w moczu pracowników narażonych wynosiły $36,9 \div 147,1$ $\mu\text{g/g}$ kreatyniny. Nie stwierdzono różnic w obserwowanej i oczekiwanej liczbie potomstwa u narażonych pracowników.

Alcser i in. (1989) przeprowadzili badania ankietowe funkcji rozrodczych 247 pracowników (mężczyzn) zatrudnionych co najmniej przez 4 miesiące między 1953 a 1966 r. w zakładach, gdzie używano dużych ilości metalicznej rtęci, szczególnie między 1955 a 1956 r. Grupę kontrolną wybrano spośród nienarażonych pracowników tego samego zakładu. Nie stwierdzono różnic między grupami w częstości zapłodnień, występowania wad rozwojowych potomstwa i chorób u dzieci.

Cordier i in. (1991) badali częstość samoistnych poronień u 118 pracowników narażonych na pary rtęci. Grupę kontrolną stanowili inni pracownicy (283) nienarażonych na rtęć z tego samego zakładu. Ryzyko poronienia istotnie wzrastało wraz ze wzrostem stężenia rtęci w moczu u mężczyzn w trzech kolejnych miesiącach przed zapłodnieniem, np.: dla stężenia przekraczającego 50 $\mu\text{g/l}$ w trzech miesiącach poprzedzających zapłodnienie częstość poronień wynosiła $18,4$ na 100 ciąż w porównaniu z $8,6$ na 100 ciąż u pracowników nienarażonych na rtęć (RR 2,1; 95-procentowy CI 1,1 \div 4,1). Nie stwierdzono zależności między narażeniem na rtęć a masą urodzeń czy częstością występowania wad wrodzonych.

Li i in. (1995) badali biochemiczny skład pęcherzyka nasiennego 38 mężczyzn narażonych zawodowo na pary rtęci, u których stwierdzono obniżony w porównaniu z mężczyznami grupy kontrolnej poziom: transferyny, fruktozy i glikozi nasienia. Sugeruje to szkodliwy wpływ rtęci na komórki Steryliowego nabłonka plemnikotwórczego i funkcję pcherzyków nasiennych.

Barregard i in. (1994) u 41 pracowników zakładów chloroalkalicznych, u których średni poziom rtęci w moczu wynosił 27 $\mu\text{g/g}$ kreatyniny, stwierdzili dodatnią korelację między poziomem całkowitego testosteronu (ale nie wolnego) z kumulacyjnym wskaźnikiem narażenia na rtęć. Jednak ani w tym badaniu, ani w poprzednich (Erfurth i in. 1990; McGregor, Mason 1991) nie stwierdzono szkodliwego wpływu par rtęci na funkcje jąder w narażeniu zawodowym.

Narażanie zwierząt doświadczalnych

Istnieje kilka prac przeglądowych dotyczących wpływu rtęci metalicznej i nieorganicznych soli rtęci na rozrodczość u zwierząt doświadczalnych (Baranski 1981; Barlow, Sullivan 1982; IARC 1993). W pracy przeglądowej Barlow i Sullivan (1982) stwierdzili, że narażenie na rtęć metaliczną (np. szczury, inhalacyjnie $2,5$ mg/m^3 , 6 h dziennie przez 3 tygodnie przed zapłodnieniem i ponownie w czasie 7 \div 20 dni ciąży) i na nieorganiczne związki rtęci (np. chomiki, dożylnie $2 \div 4$ mg/kg w 8. dniu ciąży) może powodować opóźnienie rozwoju płodu i padnięcie pre- i postnatalne zwierząt.

Nie zawsze stwierdzano w tych badaniach zależność wystąpienia szkodliwych skutków od wielkości dawki, chociaż taka może występować, np. narodził się szczurów na parę rat cy o stężeniu 1 mg/m^3 podczas ciąży powodowała wady wrodzone, podczas gdy stężenie $0,1 \text{ mg/m}^3$ zmian takich nie wywoływała. Podobnie narodził się na parę rat cy o stężeniu 1 mg/m^3 przez różny czas dziennie, począwszy od 3. lub 7. tygodnia ciąży aż do jej zakończenia spowodowała zależny od wielkości dawki wzrost liczby poronień, śmiertelność noworodków i zmniejszenie masy urodzeniowej (Schuurs 1999).

Baranski i Szymczyk (1973) narodził samice szczurów na parę rat cy o stężeniu $2,5 \text{ mg/m}^3$ 6 h dziennie przez 6 ÷ 8 tygodni przed zapłodnieniem (eksperyment I) oraz przez 3 tygodnie przed zapłodnieniem, a następnie od 7. ÷ 20. dnia ciąży (eksperyment II). Narodził się na ratę spowodowała wydłużenie cyklu estralnego (rujowego). W eksperymencie I liczba urodzonych z samic narodził się młodych, które padły, była większa w porównaniu z grupą kontrolną. Młode (2-miesięczne) samice urodzone z matek narodził się przed zapłodnieniem miały mniejszą masę nerek i w jądra i w jądra mas jąder w porównaniu do młodych urodzonych z matek nienarodził się. W eksperymencie II średnia liczba żywych płodów samic narodził się na parę rat cy była mniejsza niż w grupie kontrolnej. Liczba padnię w ród młodych z matek narodził się osiągnęła 100% po 6 dniach od porodu (prawdopodobnie na skutek zahamowania laktacji u matek). Nie stwierdzono zmian kostnych w porównaniu z grupą kontrolną. Należy jednak zaznaczyć, że w obu doświadczeniach narodził się samice wykazywały objawy zatrucia rat cy. W podobnym eksperymencie potwierdzono znacznie mniejszą żywotność potomstwa samic szczura, które były narodził się na parę rat cy o stężeniach: 2,5; 1,8 lub $0,1 \text{ mg/m}^3$ (Baranski 1977).

Ciężne samice szczurów Long-Evans narodził się od 6. ÷ 15. dnia ciąży przez 2 h dziennie na parę rat cy o stężeniach: 0; 1; 2; 4 lub 8 mg/m^3 . U matek nie stwierdzono żadnych zmian histopatologicznych w: płacach, nerkach i w jądrze. Samice narodził się na parę rat cy o najwyższym stężeniu wykazywały już objawy zatrucia (spadek masy ciała o 17% i wzrost masy nerek). Jedynie w tej grupie zwierząt stwierdzano wzrost liczby resorpcji, zmniejszenie masy urodzeniowej oraz liczby żywych urodzeń. Narodził się na ratę o mniejszym stężeniu nie miało wpływu na przebieg i wynik ciąży (Morgan i in. 2002). Potomstwo matek narodził się w omawianym wcześniej badaniu na parę rat cy o stężeniu 4 mg/m^3 było poddane badaniom neurofizjologicznym po osiągnięciu wieku 140 ÷ 68 dni. Nie stwierdzono, aby przebyte w okresie płodowym narodził się na parę rat cy wywołała zmiany w potencjałach wywołanych z nerwów obwodowych, somatosensorycznych (korowych i mózgowych), słuchowych lub wzrokowych (Herr i in. 2004).

Podobne wyniki do omówionych wcześniej otrzymali także Davis i in. (2001), którzy narodził samice szczurów na parę rat cy przez 2 h dziennie. U samic narodził się przez 11 kolejnych dni na parę rat cy o stężeniach: 1; 2 lub 4 mg/m^3 stwierdzono zależność od wielkości dawki wydłużenie cyklu rujowego i zaburzenia poziomów estadiolu i progesteronu. Natomiast narodził się na parę rat cy o stężeniu 2 mg/m^3 przez 8 dni przed zapłodnieniem czy o stężeniu 1 lub 2 mg/m^3 przez 8 dni po zapłodnieniu nie wpływała na: owulację, liczbę implantacji i przebieg ciąży.

Przebyte w okresie płodowym narodził się na parę rat cy o stężeniu $0,5$ lub 1 mg/m^3 u małp sajmiri (*squirrel monkey*) przez okres 2/3 ciąży lub doprowadziła do zmiany behawioralne

zarówno w funkcjach motorycznych, jak i poznawczych w porównaniu z grup kontroln (Newland i in. 1996).

Ci arne szczury Wistar otrzymywały do oŁdkowo chlorek rt ci(II) w dawkach: 0,4; 0,8 lub 1,6 mg/kg m.c. od 5. ÷ 15. dnia ci y lub dodatkowo przez 4 tygodnie laktacji. W grupach otrzymuj cych najwi ksz dawk stwierdzono nieistotne statystycznie zmniejszenie liczebno ci miotów w porównaniu z grup kontroln . Nie stwierdzono w adnej z grup wyst pienia wad rozwojowych u noworodków. Potomstwo po osi gni ciu wieku 12 tygodni zostaŁo poddane badaniom elektrofi zjologicznym. Nie stwierdzono u mŁdych w porównaniu z grup kontroln istotnych ró nic w: elektrokortykogramie, korowych potencjaŁach wywoŁanych, przewodnictwie nerwów obwodowych, jakkolwiek istniaŁa tendencja do wyst pienia zaburze w tych parametrach, zwŁaszcza w grupach nara nych na najwi ksz dawk chlorku rt ci(II), (Papp i in. 2005).

Zaburzenia dojrzewania komórek jajowych stwierdzono po podaniu chomikom dawki 1 mg/kg chlorku rt ciowego w pierwszym dniu cyklu rujowego (IARC 1993).

Do ylne podanie myszom chlorku rt ci(II) w dawce 1,5 lub 2 mg/kg w zerowym dniu ci y powodowaŁo zwi kszon cz sto wyst powania nienormalnych blastocysts badanych w 3. i w 5. dniu ci y (IARC 1993).

Minimalna efektywna dawka octanu rt ci, która zmniejsza ywotno zarodków i powoduje wzrost przypadków wad wrodzonych i zahamowanie rozwoju fizycznego u chomików nara nych 1. dnia ci y, wynosiŁo odpowiednio: 35; 25 i 8 mg/kg (*per os*), 8 mg/kg (podskórnie), 4 mg/kg (do ylnie) i 2 mg/kg (dootrzewnowo). Podskórne podanie octanu rt ci w dawce 15 mg/kg ró nym szczepom chomików 8. dnia ci y powodowaŁo wzrost resorpcji oraz znieksztalcenia i opó nienie rozwoju pŁdów (IARC 1993).

Podskórne podanie myszom chlorku rt ci(II) w dawkach 7,5 ÷ 25 mg/kg 16. dnia ci y powodowaŁo 40-procentowe zmniejszenie przyswajania przez pŁdy witaminy B₁₂ i kwasu α -aminomasŁowego w ci gu 4 h, brak fetotoksyczno ci obserwowano do dawki 15 mg/kg, pojedyncze przypadki padni pŁdów wyst powaŁy po dawce 20 mg/kg, a toksyczno dla matek byŁa widoczna po podaniu dawki 25 mg/kg chlorku rt ci(II), (IARC 1993).

Po podaniu do ylnym chlorku rt ci(II) w dawce 0,79 mg/kg ci arnym szczurom w 12. dniu ci y obserwowano obni enie poziomów cynku, miedzi i elaza w pŁdach po 4 ÷ 24 h od podania (Holt, Webb 1986a). Do ylne podanie chlorku rt ci(II) w dawkach 0,5 ÷ 0,6 mg/kg 7. dnia ci y wywoŁywaŁo wady pŁdów. Dawka wi ksza (0,79 mg/kg) podana 12. dnia powodowaŁa wzrost liczby resorpcji, a gdy podano j 8., 10., 12., 14. lub 16. dnia ci y spowodowaŁa opó nienie rozwoju fizycznego pŁdów (Holt, Webb 1986b).

Podskórne podawanie szczurom chlorku rt ciowego w dawce 1 mg/kg przez ostatnie 8 dni ci y wywoŁywaŁo przej ciowy wzrost wydalania β 2-mikroglobuliny i albuminy z moczem zarówno u matek, jak i noworodków. U m skiego potomstwa skutek ten pojawiaŁ si ponownie w 180. dniu ycia. Nast pny eksperyment, w którym matki nara ano przez caŁy okres ci y, wykazaŁe zaburzenie funkcji nerek u m skiego potomstwa wyst powaŁo w 3 ÷ 4 miesi cu ycia, skutku tego nie obserwowano w 10. miesi cu ycia (IARC 1993).

Khan i in. (2004) badali wpływ chlorku rt(II) na funkcje rozrodcze myszy. Samce i samice otrzymywały dośkadowo chlorek rt(II) w dawkach: 0,25; 0,5 lub 1 mg/kg/dzie w okresie przed kojarzeniem, a samce tak e w okresie kojarzenia. Samice otrzymywały chlorek rt(II) a do okresu laktacji. Pędn i prze ywalno były istotnie zmniejszone w grupach nara anych. Nie stwierdzono wpływu chlorku rt(II) na wielko miotów. Nie obserwowano tak e toksyczno ci narz dowej, jedynie masa jajników nara anych samic ró niła si od masy jajników w grupie kontrolnej.

Dojrzałym samcom szczura podawano chlorek rt(II) w dawkach 0,5 lub 1 mg/kg przez 30 dni. Stwierdzono istotne obni enie poziomu testosteronu i hormonu luteinizuj cego (LH) po obu dawkach. Poziomy hormonu folikulotropowego (FSH) i prolaktyny były obni one tylko po dawce wi kszej. Wyniki te sugeruj dysfunkcj osi przysadka-j dra (*Ramalingam* i in. 2003).

Badania w warunkach in vitro

Kiedy chlorek rt(II) ($5 \div 80 \mu\text{M}$) dodano do wie ych próbek ludzkiego nasienia w warunkach in vitro, stwierdzono zależne od wielko ci dawki i czasu zmniejszenie ruchliwo ci plemników. Dodatkowo obserwowano zmiany morfologiczne i depozyty rt(II) w nasieniu (ATSDR 1999).

Spowolnienie wzrostu obserwowano po nara eniu w warunkach in vitro 10-dniowych zarodków szczurzych na chlorek rt(II) o st eniu $4 \mu\text{M}$ przez 48 h lub $20 \mu\text{M}$ przez 24 h. St enie wymagane do zaburzenia morfogenezy wynosi odpowiednio 1 i $20 \mu\text{M}$ (IARC 1993).

Arabi (2005) badał wpływ na nasienie byka chlorku rt(II) o st eniach $50 \div 300 \mu\text{mol/l}$ w warunkach in vitro. Stwierdził istotny wzrost peroksydacji lipidów (LPO) i drastyczny spadek warto ci spermatokrytu, szczególnie po nara eniu na chlorek rt(II) o najwi kszym st eniu, a tak e du ($r = -0,9$) korelacj mi dzy LPO a procentem ywych plemników, a tak e uszkodzenia DNA w j drach plemników skorelowane ($r = 0,9$) z LPO.

Mimo e jest niewiele danych na temat wpływu rt(II) metalicznej i jej zwi zków nieorganicznych na rozrodczo ł ludzi, to dla zwierz t wpływ ten został udowodniony. Ponadto, z uwagi na fakt, e rt(II) przechodzi przez barier ę yska, istniej zalecenia, aby u kobiet w wieku rozrodczym maksymalnie ograniczy nara enie na rt(II) i jej zwi zki (ACGIH 2001).

TOKSYKOKINETYKA

Występuje ró nice w kinetyce i metabolizmie ró nych zwi zków rt(II). W ustroju rt(II) ulega utlenieniu do nieorganicznych zwi zków rt(II). Jej kinetyka i wędciwo ci przenikania przez bony biologiczne ró ni si od zwi zków rt(II) dwuwarto ciowej. Równie metylort(II) ulega w warunkach in vivo przemianie do zwi zków nieorganicznych rt(II) (EHC 1991).

Wchłanianie i rozmieszczenie

Wchłanianie w drogach oddechowych

Wchłanianie par rt ci jest główną drogą wchłaniania rt ci metalicznej. Retencja par rt ci w płucach jest duża i wynosi około 80%. Wchłanianie zachodzi prawie wyłącznie w płucach, gdy wdychanie par rt ci przez nos lub przez usta nie wpływa na zmianę wydajności wchłaniania.

Wchłanianie par rt ci z powietrza wdychanego do krwi zależy od szybkości ich rozpuszczania we krwi w miarę przepływu w krążeniu płucnym. Rozpuszczone we krwi pary rt ci ulegają bardzo szybko utlenieniu do rt ci Hg^{2+} cząsteczkowo w krwinkach, a cząsteczkowo po wnikinięciu do innych tkanek. Utlenianie rt ci zachodzi pod wpływem enzymu ó katalazy. Wchłanianie i utlenianie par rt ci u ludzi może ulec znacznemu zmniejszeniu pod wpływem alkoholu etylowego lub herbicydu ó aminotriazolu (EHC 1976; EHC 1991).

Sandborgh-Englund i in. (1998) badali wchłanianie do krwi i wydalanie rt ci u ludzi po narażeniu inhalacyjnym na pary rt ci. Dziewięciu zdrowych ochotników (2 mężczyźni i 7 kobiet) narażono jednorazowo na pary rt ci o stężeniu $0,4 \text{ mg/m}^3$ przez 15 min, co odpowiada dawce $1,1 \text{ } \mu\text{g Hg/kg}$ masy ciała ($5,5 \text{ nmola Hg/kg}$). Próbkę powietrza wydychanego, krwi i moczu pobierano przez kolejne 30 dni po narażeniu. Średnia retencja par rt ci w płucach wynosiła 69%. Od 7,5 do 12% wchłoniętej dawki rt ci została wydalona z powietrzem wydychanym w ciągu 3 pierwszych, kolejnych dni. Okres półwyciecznego zaniku rt ci wydychanej wynosił około 2 dni. We krwi i w osoczu występowała faza wzrostu stężenia rt ci, a następnie dwufazowy zanik w obydwu mediach. W osoczu średni okres półwyciecznego zaniku rt ci dla fazy drugiej wynosił około 10 dni. W ciągu pierwszych 3 dni po narażeniu około 1% wchłoniętej do ustroju rt ci uległo wydaleniu z moczem, a w ciągu dalszych 30 dni wynosiło ono od 8 ÷ 40% wchłoniętej dawki. Autorzy ci badali również wchłanianie rt ci w warunkach przewlekłego narażenia u osób z wypełnieniem ubytków zębowych amalgamatem i wyliczyli średnią dawkę wchłoniętej rt ci, która wyniosła od 5 ÷ 9 $\mu\text{g Hg/dzie}$ (*Sandborgh-Englund* i in. 1998).

Nie ma danych ilościowych dotyczących wchłaniania różnych nieorganicznych związków rt ci w płucach.

Proces odkładania cząstek nieorganicznych związków rt ci powinien zachodzić zgodnie z właściwościami fizycznymi cząstek. Cząstki o większej średnicy zatrzymane w wyższych partiach dróg oddechowych mogą ulegać usuwaniu do jamy ustnej. Dla cząstek, które dotarły do niższych partii dróg oddechowych, szybko wchłaniania zależy głównie od rozpuszczalności w wodzie.

Wchłanianie z przewodu pokarmowego

Rt metaliczna ulega wchłanianiu z przewodu pokarmowego tylko w nieznacznym stopniu (poniżej 0,01% podanej dawki u szczura). Brak jest takich danych ilościowych dotyczących ludzi.

Wchłanianie nieorganicznych związków rt ci u ludzi z pożywieniem wynosi około 7% (EHC 1976) i poniżej 10% (EHC 1991). W badaniach na ochotnikach ustalono średnie wchłanianie w

drogach pokarmowych na około 5% podanej dawki. Wchłanianie chlorku rtęciowego u dzieci jest prawdopodobnie znacząco większe, ale brak jest jednak danych ilościowych.

Wchłanianie chlorku rtęci(II) u noworodków szczura wynosi około 38% w ciągu 6 dni po jednorazowym podaniu dośrodkowym, gdy u dorosłych szczurów wynosi około 1% (Kostial i in. 1978; 1983).

Wchłanianie przez skórę

Wyniki badań na ochotnikach wykazały, że wchłanianie par rtęci przez skórę stanowi jedynie około 1% ilości wchłanianych w drogach oddechowych (EHC 1991).

Brak jest danych ilościowych dotyczących wchłaniania związków rtęci przez skórę.

Rozmieszczenie w organizmie

Droga inhalacyjna jest najważniejszą drogą wchłaniania dla par rtęci metalicznej. Po wchłonięciu do krwi rtęć ulega przemieszczaniu do różnych tkanek i wiązaniu z białkami. Nerka jest głównym narządem kumulującym rtęć, a wydalanie rtęci zachodzi głównie z moczem i kałem (EHC 1991).

Średnie stężenia rtęci w narządach i tkankach w populacji europejskiej i USA nie narazonej zawodowo na rtęć szkodliwą wynoszą: 0,3 µg/g w korze nerek, 0,05 ÷ 0,1 µg/g w wątrobie i 0,01 ÷ 0,02 µg/g w mózgu (EHC 1991).

W badaniach przeprowadzonych po miernie (osoby zmarłe, które pracowały kilkanaście lat w fabryce termometrów) stężenia rtęci w poszczególnych tkankach (narządach) wynoszą: 2,5 µg/g w korze nerek, 1,2 µg/g w wątrobie, 0,72 µg/g w płucach, 0,025 µg/g w jądrach i 0,014 ÷ 0,018 µg/g w mózgu (Barregard i in. 1999).

Z badań na zwierzętach i ludziach wynika, że rtęć i jej związki mają duże powinowactwo do ektodermalnych i endodermalnych komórek białuczowych i gruczołów. Przykładowo, rtęć ulega kumulacji w: tarczycy, przysadce, mózgu, w nerkach, w wątrobie, trzustce, jądrach, jajnikach i w prostaty. Rozmieszczenie narządowe rtęci nie jest równomierne. Ten fakt tłumaczy, dlaczego biologiczny okres półtrwania może się znacząco różnić nie tylko między narządami, lecz także w ramach jednego narządu.

Nerki są głównym miejscem kumulacji rtęci po narażeniu na jej pary lub nieorganiczne związki. Na podstawie wyników badań na zwierzętach wynika, że 50 ÷ 90% rtęci znajdującej się w ustroju zostaje zdeponowane w nerkach. Mechanizm kumulacji rtęci w nerce polega na jej wiązaniu z metalotioneinami. Metalotioneiny są białkami bogate w cysteinę (do 33%), o masie cząsteczkowej około 6500 Daltonów, zlokalizowane głównie w cytozolu wątroby i nerek, ale obecne także w innych tkankach (jelita i mózg). Wiązanie rtęci następuje przez grupy sulfhydrylowe cysteiny. Rtg wykazuje zdolność indukcji biosyntezy metalotioneiny. Duże powinowactwo jonów rtęci (II) do metalotioneiny jest przyczyną jej kumulacji w korze nerek.

Znaczące ilości rtęci były transportowane do mózgu myszy i małp po narażeniu na pary rtęci. Stężenia rtęci w mózgu były 10-krotnie większe w porównaniu do porównywalnej dawki związków rtęci dwuwartościowej podanej drogą dożylną (EHC 1976; EHC 1991). Po podskórnym po-

dawaniu roztworu chlorku rtęciowego przez 6 tygodni szczurom, jedynie 0,01% podanej dawki całkowitej ulega zdeponowaniu w mózgu i około 3% w nerkach (EHC 1991).

U ludzi narażonych na parę rtęci stosunek rtęci zawartej w krwinkach do osocza wynosi 1 oraz 0,4 po podaniu nieorganicznych związków rtęci (EHC 1976). Inni jednak autorzy wykazywali nieco inne wartości, to jest około 1,5 ÷ 2 dla par rtęci i 0,02 dla narażenia mieszanego na parę i nieorganiczne związki rtęci (EHC 1991).

Okres połowicznego zaniku

Okres połowicznego zaniku rtęci z krwi jest odzwierciedleniem jednorazowego, ostrego narażenia na rtęć, a eliminacja rtęci zachodzi przynajmniej dwufazowo. Pierwsza, szybka faza zaniku rtęci z krwi wynosi około 3 dni w badaniach na ochotnikach i z użyciem rtęci radioaktywnej (Cherian i in. 1978) oraz w badaniach pracowników w przemyśle chloroalkalicznym (Barregard i in. 1992). Podobną wartość dla pierwszej, szybkiej fazy zaniku z krwi uzyskano po zbadaniu dwóch przypadków ostrych zatruczeń leczonych klinicznie (Mason i in. 2001). Na podstawie przedstawionych danych można przypuszczać, że szybka faza eliminacji rtęci z krwi jest odbiciem procesów wchłaniania rtęci do tkanek (narządów) i wydalania w płucach z powietrzem wydychanym (Cherian i in. 1978). Druga, wolna faza eliminacji rtęci z krwi wynosi około 2 ÷ 3 tygodni (Barregard i in. 1992).

W badaniach na ochotnikach i na zwierzętach uzyskano wiele danych dotyczących kinetyki eliminacji rtęci podczas pierwszych kilku miesięcy po narażeniu na parę rtęci. Po krótkotrwałym narażeniu na parę rtęci zanik rtęci z krwi przebiega dwufazowo. W pierwszej fazie zaniku z krwi, gdzie okres połowicznego zaniku wynosi około 2 ÷ 4 dni, eliminacji ulega około 90% wchłoniętej dawki rtęci. Okres połowicznego zaniku drugiej fazy wynosi 15 ÷ 30 dni (EHC 1991).

W badaniach przeprowadzonych na 9 ochotnikach okres połowicznego zaniku rtęci w mózgu wynosi 19 dni podczas pierwszych 35 ÷ 45 dni (EHC 1991). Natomiast Newton i Fry (1978) podali, że wartość zaniku radioaktywnego tlenu rtęci (II) z mózgu wynosi 23 i 26 dni, odpowiednio dla dwóch osób narażonych przypadkowo na ten związek.

Okres połowicznego zaniku w nerkach nieorganicznej rtęci wynosi około 64 dni, podobnie jak dla całego ciała (EHC 1991).

Podjęto wiele prób zbudowania wieloprzedziałowych modeli kinetycznych w celu ustalenia okresu połowicznego zaniku dla rtęci nieorganicznej (EHC 1991). Czteroprzedziałowy model Bernarda i Prudue'a z 1984 r. zawiera jeden przedział okresem połowicznego zaniku 27 lat. Głównym założeniem modelu opiera się na niesprawdzonych przesłankach i nie znalazł on powszechnego zastosowania.

Metabolizm i wydalanie

Znane są następujące reakcje przemiany rtęci i jej związków nieorganicznych:

- utlenianie par rtęci (Hg^0) do rtęci jonowej (Hg^{2+})
- redukcja Hg^{2+} do rtęci metalicznej (Hg^0)

- metylacja rt ci nieorganicznej
- przemiana metylort ci do dwuwarto ciowej rt ci nieorganicznej.

W badaniach wykonywanych w warunkach *in vitro* nad utlenianiem rt ci metalicznej we krwi wykazano, że ze względu na krótki czas transportu rt ci przez krew z pęć do mózgu prawie 97% rozpuszczonej we krwi Hg^0 przenika do mózgu w postaci nieutlenionej. Utlenianie rt ci metalicznej w mózgu i w pędach (przeniknięcie Hg^0 przez pęsko) do formy jonowej (Hg^{2+}) powoduje, że rt ulega kumulacji, gdy jonowa forma ma sębe węciwo ci przenikania bariery krew-mózg lub bariery pęska (EHC 1976).

Redukcj rt ci jonowej (Hg^{2+}) do rt ci metalicznej obserwowano u zwierzt (myszy, szczury) i ludzi (EHC 1976; EHC 1991). Niewielka ilo wydechanych par rt ci jest wynikiem tej redukcji. Wzrost ilo ci par rt ci w powietrzu wydechanym obserwowano u myszy z brakiem katalazy (*Ogata* i in. 1987) oraz w wyniku dziaenia alkoholu na myszy i na ludzi (EHC 1991).

Synteza organicznych zwi zków rt ci nie zachodzi u ludzi ani w tkankach ssaków (EHC 1976). Obserwowano natomiast w niewielkim stopniu proces metylacji rt ci przy udziale bakterii obecnych w jelitach i jamie ustnej (EHC 1991).

Eliminacja i wydalanie

Główn drog wydalania rt ci jest mocz i kał natomiast niewielkie ilo ci wchłoni tej do ustroju rt ci nieorganicznej s wydalane z powietrzem wydechanym w postaci par rt ci metalicznej (EHC 1991). Według *Elindera* i in. (1988) wydalanie rt ci z kałem w ci gu 4 ÷ 5 dni po podaniu nieorganicznych zwi zków rt ci wynosi 75 ÷ 92% .

Okres poćwicznego wydalania rt ci z moczem po zako czeniu nara enia był ustalany w ró - ni cych si warunkach nara enia, w tym bada osób b d cych ju na emeryturze po przewlekłym nara eniu na rt , jak i pojedynczych przypadków nara enia na rt o du ych st eniach (*Barregard* i in. 1992; *Piotrowski* i in. 1975). Warto ci okresu poćwicznego wydalania rt ci z moczem wynosił według ró nych autorów: okoć 40 dni (*Barregard* i in. 1992; *Skare, Engqvist* 1990), 55 dni (*Sallsten* i in. 1994), 70 ÷ 90 dni (*Roels* i in. 1991; *Ellingsen* i in. 1993) i 20 dni (*Piotrowski* i in. 1975) oraz 83 i 76 dni (*Mason* i in. 2001). Uwa a si , że ró nice te wynikaj z takich czynników indywidualnych, jak indukcja metalotioneiny, a wi ksze pocz tkowo st enia rt ci w moczu prowadz do wi kszych warto ci okresów poćwicznego wydalania. Stosuj c do oblicze jednoprzecziowy model farmakokinetyczny dla warto ci $T_{1/2}$ w zakresie 40 i 90 dni, skumulowane nara enia (ilo wchłoni tej rt ci) przez pierwsze pół roku wyniesie okoć 60 ÷ 70% ilo ci wydalanej z moczem, natomiast nara enie z ostatniego miesi ca dotyczy 20 ÷ 25%, w tym 10% z ostatniego tygodnia nara enia (*Mason* i in. 2001).

U osób nara anych chwilowo, bez wcze niejszego nara enia, maksimum st enia rt ci w moczu pojawi si okoć 2. ÷ 3. tygodnia po zako czeniu nara enia (*Barregard* i in. 1992), co wynika z czasu potrzebnego do zaabsorbowania rt ci w nerce, a nast pnie jej wydalania. Na pocztku lat 80. opublikowano badania opisuj ce skutki nara enia na pary rt ci o du ym st eniu czterech

in ynierów w jednym z zakładów produkcyjnych w Anglii. Pod koniec drugiego dnia pracy pobrano od nich próbki krwi i moczu. Stężenia rtęci w moczu były w normie (< 3 nmol/mmol kreatyniny, tj. $< 5,3$ $\mu\text{g/g}$ kreatyniny), natomiast stężenia rtęci we krwi wskazywały na ostre narażenie o średnio 220 nmol/l, zakres $46 \div 499$ nmol/l, tj. średnio 44 $\mu\text{g/l}$ ($9,2 \div 99,8$ $\mu\text{g/l}$). Stężenia u osób nienarażonych zawodowo wynosiły < 16 nmol/l ($< 3,2$ $\mu\text{g/l}$).

Monitoring biologiczny

U pracowników zatrudnionych przez wiele lat stężenie rtęci w moczu jest dobrym, zintegrowanym markerem narażenia z poprzednich miesięcy, natomiast u nowego pracownika (praca mniej niż 6 miesięcy) nie będzie wskazywał wielkości bieżącego narażenia na rtęć. Omówiona wcześniej analiza potwierdza skuteczność zalecanej przy stosowaniu monitoringu biologicznego strategii rutynowego pobierania próbek moczu co trzy miesiące, a w przypadku niepokojącego wzrostu stężenia nawet co miesiąc (Mason i in. 2001). W przypadku gdy dochodzi do narażenia na rtęć o dużym stężeniu lub do częstszych zmian warunków narażenia (zmian stężenia rtęci w powietrzu), lepsze wyniki w ocenie narażenia bieżącego daje oznaczanie rtęci we krwi pobranej w odpowiednim czasie.

W WHO na podstawie danych z przemysłu podjęto próby oszacowania zależności między stężeniem par rtęci w powietrzu a stężeniem rtęci we krwi i w moczu. Długotrwałe narażenie zawodowe na rtęć metaliczną o średnim stężeniu 50 $\mu\text{g/m}^3$ było związane ze wzrostem stężenia rtęci we krwi do około 35 $\mu\text{g/l}$ i w moczu do około 150 $\mu\text{g/l}$. Stosunek stężenia w moczu do stężenia w powietrzu oszacowano na od 2 do $2,5$ (WHO 1980). Pomiary stężenia rtęci w powietrzu przeprowadzono metodą stacjonarną. Po wprowadzeniu pomiarów z użyciem dozymetrów pasywnych, stosunek między stężeniem rtęci w moczu wyrażonym w mikrogramach na litr ($\mu\text{g/l}$) lub w mikrogramach na gram kreatyniny ($\mu\text{g/g}$ kreatyniny) a stężeniem rtęci w powietrzu, wyrażonym w mikrogramach na metr sześcienny ($\mu\text{g/m}^3$) uległ dalszemu zmniejszeniu do $1 \div 2$ (Lindstedt i in. 1979; Muller i in. 1980; Roels i in. 1987). Natomiast wartości stężenia we krwi były zbliżone do tych, które były podane przez WHO, lub były nieco mniejsze.

Podobne wyniki badań uzyskali Roels i in. (1987) na podstawie wyników monitoringu powietrza, moczu i krwi pracowników narażonych na parę rtęci przynajmniej jeden rok. Średniemu stężeniu par rtęci w powietrzu, wynoszącemu około 40 $\mu\text{g/m}^3$, odpowiadało stężenie w moczu około 50 $\mu\text{g/g}$ kreatyniny i około 17 $\mu\text{g/l}$ we krwi.

Zbadano przydatność różnych biologicznych mediów (włosy, paznokcie i mocz) do oceny narażenia zawodowego na rtęć nieorganiczną. Badaniom poddano 180 pracowników zatrudnionych w gabinetach dentystycznych w Anglii oraz 180 osób spoza tego środowiska stanowiących grup kontrolnych. Wartości stężenia rtęci we wszystkich badanych próbkach były znacząco wyższe w grupie pracowników narażonych zawodowo w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. W konkluzji autorzy stwierdzili, że mocz pozostaje praktycznym i czułym medium w monitoringu niskich poziomów narażenia na rtęć w warunkach zawodowych (Morton i in. 2004).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Mechanizm działania toksycznego rt ci nie został dostatecznie wyjaśniony. Wykazano niewątpliwie powinowactwo rt ci do grup sulfhydrylowych. Ponieważ prawie wszystkie białka, w tym większość enzymów, zawierają grupy sulfhydrylowe, dlatego prawie wszystkie białka w organizmie mogą być blokowane przez rt . Uszkodzeniu ulegają komórki, co prowadzi do obumierania komórki. Rt tworzy również połączenia z grupami aminowymi i karboksylowymi, lecz w znacznie mniejszym stopniu niż ma to miejsce w odniesieniu do grup sulfhydrylowych (ATSDR 1999).

Związki rt ci wywołują działanie cytotoksyczne oparte w głównej mierze na zdolności rt ci do obniżenia poziomu zredukowanego glutationu, generowania wolnych rodników oraz peroksydacji lipidów. Rt może także wywoływać zaburzenia aktywności takich ważnych enzymów, jak reduktaza glutationu czy dysmutaza ponadtlenkowa. Dane w piśmiennictwie pozwalają przypuszczać, że również w wyniku działania rt ci powstają takie uszkodzenia cytogenetyczne, jak: zaburzenia liczby chromosomów, wzrost częstości aberracji chromosomowych oraz mikrodelekcji (Cebulska-Wasilewska i in. 2005a).

Wydaje się, że rt wpływa także negatywnie na naprawę uszkodzeń DNA. Prawdopodobnie mechanizm ten jest powiązany z blokowaniem enzymów naprawiających uszkodzenia DNA oraz związanych z tym procesem białek, posiadających tzw. palce cynkowe, które są strukturami bogatymi w grupy tiolowe (-SH), do których rt ma duże powinowactwo (Cebulska-Wasilewska i in. 2005a).

Na podstawie niektórych wyników badań, można przyjąć, że uszkodzenia nerek przez rt w wyniku zmniejszenia aktywności dysmutazy ponadtlenkowej, katalazy i peroksydazy glutationu, co prowadzi do produkcji wolnych rodników i nadtlenków. Na podstawie wyników badań do wiadczań przeprowadzonych na szczurach wykazano, że w mitochondriach komórek nerkowych pod wpływem rt ci powstaje nadtlenek wodoru, co prowadzi do uszkodzenia komórek (Marek, Wocka-Marek 1994a).

Wyniki wielu badań wskazują, że w uszkodzeniu nerek przez rt biorą udział mechanizmy immunologiczne. U osób, u których występuje zespół nefrotyczny, stwierdzono w krwi podstawnej komórki deponujące przeciwciała skierowane przeciw komórki podstawnej. Były to immunoglobuliny klasy IgG. W drugim etapie dochodzi do gromadzenia się immunokompleksów, co stwarza obraz zapalenia kłębków nerkowych na tle autoimmunologicznym (Marek, Wocka-Marek 1994a).

Nefrotoksyczność par rt ci u narażonych pracowników jest związana nie tylko z bezpośrednim działaniem rt ci na komórki kanalików nerkowych, lecz także z wpływem rt ci na parametry immunologiczne ze związanym tworzeniem w surowicy przeciwciał anty-DNA oraz IgE. Pod wpływem narażenia na rt obserwowano również wzrost stężenia w surowicy przeciwciał antylamininowych oraz krążących kompleksów immunologicznych, to jest czynników mogących odgrywać istotną rolę w patogenezie kłębkowego uszkodzenia nerek (Rutowski i in. 1998).

Niezjonizowana cząstka krwawa krwi może przenikać przez barierę krew-mózg. Zmiany, jakie wywołuje w strukturach neuronalnych, polegają na wiązaniu się z lipidami błony komórkowej, co z kolei powoduje zmiany jej napięcia powierzchniowego i ładunku elektrycznego. Stan ten prowadzi kolejno do zaburzeń aktywnego transportu substratów do wnętrza komórki, co grozi jej uszkodzeniem z apoptozą w końcu (*Langauer-Lewowicka* 2003).

Ostatnio sugeruje się także immunologiczny mechanizm w neurotoksycznym działaniu rtęci na rozwijający się układ nerwowy, wykazując, że rtęć hamuje migrację neuronów przez przerwanie kierowanej przez cytokiny komunikacji międzykomórkowej między neuronami a mikroglejem. W odniesieniu do skutków neurotoksycznych obserwowanych u dorosłych przypuszcza się, że powstają one przy udziale takiego samego mechanizmu zaburzającego migrację neuronów z puli komórek macierzystych do mózgu (*Silbergeld* i in. 2005).

Rtęć u szczurów wywołuje zmniejszenie ogólnej ilości glutationu i ATP we krwi, w szpiku oraz zmniejszenie aktywności dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej w erytrocytach, a także powoduje spadek aktywności dehydrogenazy kwasu delta-aminolewulinowego. Zwiększa także podwyższając aktywność acetylocholinoesterazy i zmniejszając aktywność reduktazy glutationowej w erytrocytach oraz aktywność niektórych enzymów w limfocytach. Wpływa również na krzepnięcie krwi, powodując niedobór naturalnych inhibitorów krzepnięcia (*Affelska-Jercha* 1999).

Rtęć ma właściwość immunomodulującą, czyli z jednej strony może wywoływać proces autoimmunizacji lub nadwrażliwość i w ten sposób inicjuje niektóre schorzenia somatyczne, z drugiej strony może działać immunosupresyjnie i prowadzi do zwiększonej zapadalności na infekcje (*Moszczyński, Moszczyńska* 1995; *Affelska-Jercha* 1999). Na podstawie nowych doniesień przypuszcza się, że rtęć jest jedynie kofaktorem w powstawaniu chorób autoimmunologicznych, zwiększając ryzyko i stopień ciężkości schorzenia w obecności innych czynników, zarówno wrodzonych, jak i nabytych (*Silbergeld* i in. 2005).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Rtęć, podobnie jak inne metale, może wchodzić w interakcje zarówno z metalami endo-, jak i egzogennymi, co powoduje zmiany we wchłanianiu, rozmieszczeniu, wydalaniu i toksyczności uczestniczącymi w tym procesie metalami. Na przykład poziom cynku w organizmie może wpływać na toksyczność rtęci. Uprzednie podanie cynku wykazuje działanie ochronne przed skutkami nefrotoksycznymi, wywołanymi przez chlorek rtęciowy u szczurów (*Zalpus, Cherian* 1992). Wyniki tych badań wykazały, że zaindukowana cynkiem metalotioneina wiąże rtęć w korze nerek i powoduje przesunięcie rtęci z miejsca działania toksycznego w komórkach nabłonka kanalików proksymalnych. Mimo że stężenie rtęci w nerkach wzrasta, miało ono mniejszą zdolność do wywołania skutków toksycznych. Podobny efekt ochronny cynku obserwowali *Afonne* i in., podając myszom w wodzie do picia jednocześnie chlorek rtęci i chlorek cynku. Stwierdzili oni ochronne działanie cynku zarówno dla nerek, jak i w troy (Afonne i in. 2000). Natomiast w przypadku niedoboru cynku u zwierząt nefrotoksyczność chlorku rtęci(II) potęgowała się, mimo że mniej

rt ci kumuluje się w nerkach (ATSDR 1999). Mechanizm ochronnego działania cynku nie polega tylko na redystrybucji rt ci w nerkach, ponieważ w nieobecności rt ci deficyt cynku powoduje wzrost stresu oksydacyjnego w nerkach (wzrost peroksydacji lipidów i obniżenie zredukowanego askorbinianu). W obecności rt ci stres oksydacyjny nasila się (wzrost peroksydacji lipidów, obniżenie glutationu i peroksydazy glutationowej), dlatego wydaje się, że cynk wpływa na biochemiczne mechanizmy obronne w nerkach (ATSDR 1999).

Na podstawie wyników wielu badań wykazano, że jednoczesne podawanie zwiercom rt ci i selenu w równomolowych dawkach powoduje zmniejszenie toksyczności obu pierwiastków zarówno w narażeniu ostrym, jak i przewlekłym (ATSDR 1999). Efekt ten był obserwowany zarówno dla par rt ci metalicznej, jak i nieorganicznych związków rt ci oraz różnych form selenu nieorganicznego i organicznego (Nygaard, Hansen 1978; Hansen i in. 1981; Magos i in. 1987; Perotoni i in. 2004). Działanie ochronne selenu jest związane z redystrybucją rt ci (zmniejszenie stężenia rt ci w nerkach i wzrost w innych tkankach), tworzeniem kompleksów seleno-rt ciowych oraz wiązaniem rt ci przez białka zawierające selen. Ponadto selen wykazuje działanie ochronne przed stresem oksydacyjnym wywołanym przez rt (Chmielnicka i in. 1986; ATSDR 1999; Perotoni i in. 2004; Chen i in. 2006). Również u ludzi narażonych zawodowo na rt stwierdzano interakcje między rt ci a selenem (Ellingsen i in. 2000; Chen i in. 2006).

Etanol powoduje wzrost wydalania (nawet do 50%) z powietrzem wydychanym par rt ci oraz zmniejszenie utleniania wchłoniętej rt ci metalicznej do Hg^{2+} . Zjawiska te obserwowano zarówno u ludzi (EHC 1991), jak i u szczurów, myszy i małp (Magos i in. 1973; EHC 1991; Khayat, Dencker 1983ab; 1984). Wiąże się to także z blokowaniem przez etanol katalazy, enzymu, który jest odpowiedzialny za utlenianie Hg^0 do Hg^{2+} , co potwierdzono m.in.: w badaniach na szczurach po podaniu aminotriazolu, związku, który podobnie jak etanol hamuje aktywność katalazy (Magos i in. 1974) oraz na myszach z deficytem katalazy, u których stężenie rt ci we krwi było o połowę mniejsze niż u myszy z grup kontrolnych (Ogata i in. 1985; 1987). Zahamowanie utleniania rt ci może jednak powodować ułatwienie przechodzenia rt ci przez barierę krew-mózg i krew-kości (ATSDR 1999).

Związki, które zmniejszają stężenie niebiałkowych grup tiolowych, mogą powodować wzrost toksyczności rt ci. Obniżenie poziomu glutationu przez podanie dimetylomaleinianu powodowało wzrost nefrotoksyczności rt ci u szczurów. Obserwowano zmniejszenie filtracji kłębkowej i wzrost wydalania sodu, γ -glutamylotransferazy oraz wzrost peroksydacji lipidów (Girardi, Elias 1991). Natomiast związki, które wykazują działanie ochronne przed stresem oksydacyjnym, mogą zmniejszać działanie toksyczne rt ci.

Inne grupy związków, które wzmagają wydalanie rt ci z organizmu i dlatego są używane w terapii zatrutych rt ci, są związki chelatujące. Należą do nich: dimerkaprol (BAL) i jego pochodne, dimerkaptopropanosulfon (DMPS), kwas dimerkaptobursztynowy (DMS) oraz penicylamina (ATSDR 1999).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Badania nad działaniem nieorganicznych związków rtęci zwykle były przeprowadzane na zwierzętach otrzymujących chlorek rtęci(II) *per os* lub podskórnie. Istnieje jednak kilka publikacji, w których przeprowadzono analizę istniejących danych piśmiennictwa w celu ustalenia wartości NOAEL lub LOAEL.

W EPA w 1995 r. na podstawie analizy prac *Druet* i in. (1978) oraz *Bernaudin* i in. (1981) i *Anders* (1984) przyjęto dawkę 0,226 mg/kg na dzień za wartość LOAEL (badania prowadzono podprzewłokowo na szczurach, którym chlorek rtęci(II) podawano doustnie lub podskórnie). Za skutek krytyczny przyjęto autoimmunologiczne działanie chlorku rtęci(II), (IRIS 2002b).

RIVM w 2000 r. za skutek krytyczny przyjęło działanie nefrotoksyczne chlorku rtęciowego (szczury szczepu Fisher 344 po podprzewłokowym podaniu *per os*). Badanie to przeprowadziła NTP (1993). Za wartość NOAEL przyjęto dawkę 0,23 mg/kg na dzień.

Ekstrapolacja tej wartości na ludzi (70 kg, 10 m³ powietrza w ciągu zmiany roboczej) daje stężenie w powietrzu rzędu 1,6 mg/m³ i jest to wartość ponad 30-krotnie większa od wartości NDS obowiązującej w Polsce (0,05 mg/m³) dla nieorganicznych związków rtęci.

W warunkach narażenia zawodowego znaczenie ma narażenie na pary rtęci. Za skutek krytyczny po narażeniu na pary rtęci przyjęto takie działanie na układ nerwowy człowieka, które objawia się: drętwieniem rąk, zaburzeniami pamięci i niewielkimi, subiektywnymi i obiektywnymi objawami dysfunkcji autonomicznej. Na podstawie zbiorczych opracowań (IRIS 2002a; RIVM 2000; ATSDR 1999) ustalono dla tych skutków wartość LOAEL na poziomie 0,025 mg/m³. Należy jednak zaznaczyć, że jest to wartość równa wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) obowiązującej w Polsce.

Z badań epidemiologicznych (patrz tab. 3.) wynika, że najwcześniej pojawiającym się skutkiem są zaburzenia neurobehavioralne obserwowane już po narażeniu na pary rtęci o stężeniach w powietrzu rzędu kilku mikrogramów na metr sześcienny (µg/m³) oraz stężeniach rtęci w moczu zbliżonych do poziomów obserwowanych w populacjach nienarażonych na rtęć. Praktycznie przy takim samym poziomie narażenia pojawiają się także subtelne zaburzenia w układzie immunologicznym (np. zmiana profilu subpopulacji limfocytów T). Pierwsze objawy działania nefrotoksycznego (wzrost wydalania NAG) obserwowano w zakresie stężenia rtęci w moczu rzędu 10 ÷ 20 µg/g kreatyniny. Skutki ze strony innych układów stwierdzano, gdy poziom narażenia był wyższy a wartość czysto była mniejsza niż obowiązująca normatywa higieniczna. Analiza tych wyników sugeruje konieczność zmniejszenia istniejących normatywów. Pojawia się jednak problem, jak waga skutki pojawiające się po narażeniu na pary rtęci o bardzo małym stężeniu i jak określi ewentualny próg ich występowania.

Na wyniki opisanych w piśmiennictwie badań epidemiologicznych mogą wywierać wpływ wiele czynników. W celu wyeliminowania niepewności *Meyer-Baron* i in. (2002; 2004) przeprowadzili metaanalizę istniejących danych epidemiologicznych dotyczących skutków neurobehavioralnych wywołanych działaniem par rtęci. W pierwszej pracy (2002) analizie poddano 44 prace opublikowane w latach 1980-1999 (łącznie 49 publikacji). Po eliminacji prac niespełniających

założonych kryteriów (dane o narażeniu, możliwość ciowego przedstawienia skutku (znie z SD), zastosowanie tego samego testu przynajmniej w trzech badaniach, analiza czynników zakłócających) do kolejnej analizy wytypowano 12 prac, w których zastosowano 47 różnych testów psychometrycznych. Analiza obejmowała 686 osób narażonych na parę rt ci i 579 osób z grup nienarażonych (kontrolnych). Średni poziom narażenia mierzony stężeniem rt ci w moczu wynosił 32 ± 37 $\mu\text{g/g}$ kreatyniny. Ten duży rozrzut wartości standardowo oznacza, że 2,5% (17 osób) miało stężenie rt ci w moczu większe niż 106 $\mu\text{g/g}$ kreatyniny (średnia $\pm 2\text{SD}$). Po analizie otrzymano dla 8 z 47 testów wyniki istotnie różne niż w grupach kontrolnych. Dotyczyło to w szczególności wyników oceniających funkcje motoryczne, dla których istotnie ci uzyskano w przedziale stężenia rt ci w moczu od 22 do 34 $\mu\text{g/g}$ kreatyniny. Istotne wyniki otrzymano także dla testów oceniających uwagi i pamięć: wystąpiło one w zakresie stężenia rt ci od 18 do 34 $\mu\text{g/g}$ kreatyniny. Ilościowo rozmiar tych skutków był niewielki.

Druga analiza (2004) obejmowała dane z lat 1980-2002 i dotyczyła wszystkich stosowanych testów psychometrycznych (57 testów). Analizie poddano 18 badań obejmujących 1106 osób narażonych i 1105 osób z grup kontrolnych. Średnie stężenie rt ci w moczu wynosiło $3 \div 192$ $\mu\text{g/g}$ kreatyniny. Biorąc pod uwagę wszystkie otrzymane wyniki, zależność skutku od stężenia rt ci w moczu miała współczynnik korelacji 0,48. Do dalszej analizy wybrano tylko wyniki uzyskane w testach oceniających takie funkcje motoryczne, jak pamięć i uwagi. Stwierdzono, że funkcje motoryczne były najsilniej zaburzane przez narażenie na rt – korelacja między wielkością skutków a narażeniem wynosiła $r = 0,82$ ($p = 0,002$). Ślabiej narażenie na rt oddziaływało na pamięć ($r = 0,64$, $p = 0,03$) i uwagi ($r = 0,33$, $p = 0,33$).

Analizując prace Meyer-Baron (2004), należy zwrócić uwagę, że stosunkowo wysokie korelacje wynikają z jednego badania przeprowadzonego po narażeniu na rt o dużym stężeniu (średnie stężenie rt ci w moczu około 122 $\mu\text{g/g}$ kreatyniny), zdecydowana większość wyników dotyczy stężenia rt ci w moczu nieprzekraczających 36 $\mu\text{g/g}$ kreatyniny. W takim małym zakresie stężenia korelacja jest bardzo mała lub jej brak.

Najnowsza metaanaliza przeprowadzona przez Rohlinga i Demakisa (2006) obejmuje 36 badań epidemiologicznych, w których badano skutki neurobehawioralne u pracowników zawodowo narażonych na parę rt ci. Ogółem przeanalizowano dane dotyczące 2512 osób narażonych i 1846 osób z grup kontrolnych. Z analizy tej wynika, że otrzymana średnia wielkość skutków, jakkolwiek sugeruje występowanie deficytów neuropsychologicznych spowodowanych narażeniem na parę rt ci, jest jednak na tyle mała, że w indywidualnych przypadkach może być trudna do stwierdzenia.

Opisane metaanalizy pozwalają wprowadzić na wyciągnięcie pewnych wniosków dotyczących występowania skutków neurobehawioralnych związanych z narażeniem na parę rt ci o niewielkim stężeniu, to wydaje się jednak, że konieczne jest przeprowadzenie dogłębnych, prospektywnych badań epidemiologicznych, w których należy ocenić indywidualny, dzienny poziom narażenia na parę rt ci w warunkach zawodowych i porównanie tego poziomu narażenia z tygodniowymi ocenami stężenia rt ci we krwi i w moczu przez okres od roku do 2 lat. Jednocześnie nie u obserwowanych pracowników powinny być przeprowadzane testy neurobehawioralne w odstępach 6 miesięcy. Konieczność wykonania takich badań sugerowano już w 1999 r. (ATSDR). Badania najlepiej

przeprowadzi w ród nowo zatrudnionych pracowników w nara eniu na rt , u których pocz tko-
wy poziom rt ci we krwi i w moczu b dzie punktem odniesienia.

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

W wi kszosci pa stw warto normatywów higienicznych dla par rt ci w powietrzu rodowiska pracy wynosi 0,05 mg/m³ (tab. 10). W Polsce obowizuj cymi normatywami s dla par rt ci ó 0,025 mg/m³ (NDS); 0,2 mg/m³ (NDSCh), natomiast dla nieorganicznych zwi zków rt ci (w przeliczeniu na Hg) 0,05 mg/m³ (NDS) i 0,15 mg/m³ (NDSCh), (DzU 2002). Ponadto dla par rt ci zalecana warto dopuszczalnego st enia w materiale biologicznym (DSB) wynosi 35 µg/g kreatyniny (wyniki mo na tak e wyra a w mikrogramach na litr, w przeliczeniu na redni g sto moczu równ 1,020), (CIOP 2003).

Tabela 10.

Warto ci normatywów higienicznych par rt ci w poszczególnych pa stwach (RTECS 2005; ACGIH 2009)

Pa stwo/organizacja/ instytucja	Warto NDS, mg/m ³	Warto NDSCh, mg/m ³	Warto w materiale biologicznym
Australia:	0,1 skin	ó	
ó rt	0,05	0,5 (30 min)	
ó zwi zki nieorganiczne	0,1	0,4 (15 min)	
Belgia (2002):			
ó rt	0,01 skin	0,03	
ó zwi zki nieorganiczne	0,025 skin	ó	
Dania (2002):			
ó rt i zwi zki nieorga- niczne w€cznie z parami jako Hg	0,025 skin	ó	
Finlandia (2005):			
ó rt i jej zwi zki nie- organiczne	0,05	ó	
Francja (2006):			
ó pary	0,05 skin	ó	
ó zwi zki nieorganiczne jako Hg	0,1	ó	
Holandia	0,05	ó	
Irlandia (2005):			
ó rt i nieorganiczne zwi zki rt ci II	0,025	ó	
Japonia	0,05	ó	

cd. tab. 10.

Państwo/organizacja/ instytucja	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSh, mg/m ³	Wartość w materiale biologicznym
Niemcy (2008): ó rt metaliczna i jej związki nieorganiczne	0,1 skin	ó grupa rakotwórczo ci 3B	BAT: 25 µg/g kreatyniny w mocz
Norwegia	0,05	ó	
Nowa Zelandia (2001): ó rt metaliczna i jej związki nieorganiczne	0,025	ó	
Polska (2002): ó pary ó związki nieorganiczne	0,025 0,05	0,2 A, Ft, Sk ^a 0,15	DSB, pary: 35 µg/g kreaty- niny w mocz
Szwecja (2005): ó rt i związki nieorga- niczne	0,03 skin	ó	
Szwajcaria (2009): ó rt , pary ó związki nieorganiczne jako Hg	0,05 skin 0,1 skin	0,4 0,8	
Unia Europejska (dyrektywa 2009/161/WE): ó rt i nieorganiczne związki rt ci dwuwarto- ciowej €cznie z tlen- kiem rt ci i chlorkiem rt ci (mierzone w przeli- czeniu na rt)	0,02	ó	BLV: 30 µg/g kreatyniny w mocz
Wielka Brytania	0,025	ó	podczas monitorowania nara enia w przypadku rt ci i jej nieorga- nicznych związków dwuwarto- ciowych nale y uwzgl dni odpowiednie techniki moni- torowania bio- logicznego, które stanowi uzupe nienie dla warto ci IOEVL
USA: – ACGIH (2001) – NIOSH – OSHA	0,025 skin 0,05 skin ó	ó 0,1 skin 0,1 skin	

Obja nienia:

A ó substancja o działaniu uczulaj cym; Ft ó substancja działaj ca toksycznie na pód; Sk^a ó substancja wch nia si przez skór ; skin ó substancja wch nia si przez skór .

W ACGIH (2001) zarekomendowano warto TLV-TWA równ 0,025 mg/m³ (jako Hg) dla rt ci metalicznej i nieorganicznych związków rt ci. Normatyw ten powinien zminimalizowa ryzyko wyst pienia przedklinicznych zmian o rodkowego uk adu nerwowego oraz skutków nefrotoksycznych, jak równie zapewni nara onym pracownikom mo liwo posiadania zdrowego

(fizycznie i umysłowo) potomstwa. Wartość ta powinna ponadto zabezpieczyć pracowników przed wystąpieniem takich klasycznych objawów toksycznego działania rtęci, jak: drętwienie, chwiejność emocjonalna i drażliwość, neuropatie obwodowe, zapalenia błon śluzowych, zmiany oczne, zaburzenia widzenia oraz utrata słuchu i uszkodzenie nerek.

Wprowadzono także wartość dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) dla całkowitej rtęci nieorganicznej w moczu i we krwi. Zastosowano współczynnik zaproponowany przez *Roelsa* (1987) wynoszący 1: 1,22 dla zależności między stężeniem rtęci w powietrzu (wyrażonym w mikrogramach na metr sześcienny) a stężeniem rtęci w moczu (wyrażonym w mikrogramach na gram kreatyniny), zatem stężenie równe $0,025 \text{ mg/m}^3$ TLV-TWA powinno teoretycznie powodować wzrost stężenia rtęci w moczu o około 29 $\mu\text{g/g}$ kreatyniny. Dodając tę wartość do średniego poziomu tęg, wynoszącego 5 $\mu\text{g/g}$ kreatyniny, otrzymano stężenie rtęci w moczu wynoszące 34 $\mu\text{g/g}$ kreatyniny. Wartość ta jest zgodna z zaproponowaną wartością DSB równą 35 $\mu\text{g/g}$ kreatyniny.

Wartość TLV-TWA wynosząca $0,025 \text{ mg/m}^3$ jest zgodna z zaleceniami WHO (EHC 1991) i prowadzi do biologicznych poziomów niedających 50 $\mu\text{g/g}$ kreatyniny, który jest uznany za próg dla działania neurotoksycznego rtęci, sugerowanego przez *Roelsa* i in. (1985).

W ACGIH (2001) zaleca się następujące wielkości dopuszczalnego stężenia biologicznego dla rtęci i jej związków nieorganicznych:

- 35 $\mu\text{g/g}$ kreatyniny wyrażone jako całkowite stężenie rtęci nieorganicznej w moczu zbieranym przed rozpoczęciem zmiany roboczej
- 15 $\mu\text{g/l}$ jako całkowite stężenie rtęci nieorganicznej we krwi pobieranej po zakończeniu zmiany roboczej pod koniec tygodnia pracy.

Uzasadnienie wartości DSB przez ACGIH (2001) dla stężenia rtęci we krwi:

Stężenie rtęci w powietrzu i we krwi były mierzone w wielu badaniach o zakresie stężenia rtęci w powietrzu wynoszącego $0,39 \div 379 \mu\text{g/m}^3$, a zakres stężenia we krwi o $19 \div 255 \mu\text{g/l}$. Stosunek średnich stężenia w powietrzu do stężenia we krwi zmienia się w zakresie $1,2 \div 3$ (średnio 1,97), dlatego dla poprzednio zalecanej wartości NDS (równiej $0,05 \text{ mg/m}^3$) stężenie we krwi powinno wynosić około 25 $\mu\text{g/l}$.

O stosunek stężenia w moczu do krwi oszacowano na podstawie wielu wyników badań. Stosunek ten leży między 1 a 6,6 z tendencją do większych wartości po większym narażeniu. W zakresie proponowanej wartości DSB w moczu stosunek ten wynosi $1,7 \div 3,7$ (średnio 2,4), dlatego proponowanej wartości DSB w moczu odpowiada stężenie we krwi wynoszące 15 $\mu\text{g/l}$. Po narażeniu na to stężenie nie obserwowano szkodliwych skutków zdrowotnych u osób narażonych. Niewielkie pojawiające się zmiany biochemiczne i psychologiczne wydają się nie być skorelowane z wielkością stężenia rtęci we krwi.

W Unii Europejskiej (SCOEL 2003) uzasadnia się proponowaną normatywną higieniczną w powietrzu wynoszącą $0,02 \text{ mg/m}^3$ i wartość DSB wynoszącą 30 $\mu\text{g Hg/g}$ kreatyniny i 10 $\mu\text{g Hg/l}$ krwi następująco: w stosunkowo dużej liczbie badań epidemiologicznych wykazano, że główne, istotne skutki działania toksycznego u ludzi dotyczą objawów działania toksycznego rtęci na ośrodkowy układ nerwowy oraz skutków uszkodzenia nerek. W badaniach tych autorzy wykazali dużą korelację obserwowanych skutków z wynikami monitoringu biologicznego, wi-

sz ni monitoringu powietrza. Wyniki tych prac wykazały, że stężenie 35 µg Hg/g kreatyniny jest stężeniem krytycznym dla skutków zdrowotnych. Jednak wyniki metaanalizy (*Meyer-Baron* 2002) wykazały, między innymi, że większe narażenie pracowników na rtęć w przeszłości może być powodem wystąpienia szkodliwych skutków w przyszłości, dlatego rekomendowane stężenie rtęci w moczu równe 30 µg Hg/g kreatyniny powinno zapobiec wystąpieniu skutków behawioralnych.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Nadmierne narażenie zawodowe na rtęć metaliczną (pary) i jej związki powoduje wystąpienie objawów: psychiatrycznych, behawioralnych i neurologicznych i wiąże się również z uszkodzeniem nerek. Tak więc, krytycznym narządem w przypadku chronicznego narażenia na rtęć i jej związki nieorganiczne są ośrodkowy układ nerwowy i nerki. Ustalenie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) rtęci i jej związków powinno dotyczyć takiej wartości stężenia, poniżej której nie pojawią się subkliniczne zmiany.

Najwcześniejszymi zmianami zdrowotnymi narażenia są zaburzenia neurobehawioralne pojawiające się w wyniku narażenia na pary rtęci, dlatego proponowana wartość NDS będzie wyznaczona dla par rtęci, a otrzymany normatyw powinien zabezpieczyć pracowników przed szkodliwymi skutkami działania zarówno par rtęci, jak i jej związków nieorganicznych.

Na podstawie wyników dużej liczby badań epidemiologicznych wykazano, że główne, istotne skutki działania toksycznego u ludzi dotyczą objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz skutków uszkodzenia nerek. Na podstawie wiążących uzyskanych wyników badań wykazano wiążące korelacje stanu zdrowia badanych osób z wynikami monitoringu biologicznego (stężenia rtęci w moczu i we krwi) ni monitoringu powietrza.

Wiążące autorów badań epidemiologicznych przyjmuje wartość 35 µg/g kreatyniny za stężenie progowe, powyżej którego zaczynają się ujawniać szkodliwe skutki ze strony ośrodkowego układu nerwowego i nerki.

Dane z metaanaliz wskazują na możliwość toksycznego działania rtęci na zachowania człowieka nawet poniżej tych limitów, w zakresie 20 ÷ 30 µg/g kreatyniny (*Meyer-Baron* i in. 2002; 2004; *Rohling, Demakis* 2006). W ocenie autorów pierwszej metaanalizy (*Meyer-Baron* i in. 2002) ludzie narażeni na rtęć uzyskują gorsze wyniki z niektórych testów neurobehawioralnych, porównywalne z wynikami osiąganymi przez ludzi starszych o 5 ÷ 20 lat.

Na podstawie argumentacji uzasadnienia normatywów Unii Europejskiej (SCOEL 2003) oraz wyników metaanaliz (*Meyer-Baron* i in. 2002; 2004) uważamy, że należy przyjąć poziom rtęci w moczu wynoszący 30 µg Hg/g kreatyniny, który zabezpieczy pracowników przed wystąpieniem zaburzeń behawioralnych. Wielkość ta jest proponowana przez nas jako wartość dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) rtęci i jej związków.

Ekstrapolując wyniki monitoringu biologicznego na stężenie rtęci w powietrzu, zalecanemu stężeniu rtęci w moczu (30 µg/g kreatyniny) odpowiadałoby stężenie rtęci w powietrzu wynoszące 0,02 mg/m³. Wartość proponujemy przyjąć za wartość NDS rtęci i jej związków. Wartość ta (NDS ó 0,02 mg/m³ i DSB ó 30 µg/g kreatyniny) jest zgodna z normatywami przyjętymi w Unii Europejskiej.

Brak jest podstaw do ustalenia wartości najwyższego stężenia chwilowego (NDSCh) rtęci.

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

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

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: nerki, układ nerwowy i stan psychiczny.

Badania pomocnicze: badania czynności nerek, tj. badanie ogólne moczu, stężenie kreatyniny w surowicy, klirens kreatyniny, ocena proteinurii, a w miarę możliwości aktywność -N-acetyloglukozaminidazy i białko wiązane retinol.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: nerki, układ nerwowy i stan psychiczny, a w zależności od wskazań badanie neurologiczne oraz konsultacja psychologiczna.

Badania pomocnicze: badania czynności nerek, tj. badanie ogólne moczu, stężenie kreatyniny w surowicy, klirens kreatyniny, ocena proteinurii, w miarę możliwości aktywność -N-acetyloglukozaminidazy i białko wiązane retinol, a w zależności od wskazań badanie EEG.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

U w a g a

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

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na nerki i badanie neurologiczne oraz konsultacja psychologiczna.

Badania pomocnicze: badania czynności nerek, tj. badanie ogólne moczu, stężenie kreatyniny w surowicy, klirens kreatyniny, ocena proteinurii oraz w miarę możliwości aktywność -N-acetyloglukozaminidazy i białko wiązane retinol, a w zależności od wskazań EEG.

Narządy (układy) krytyczne

O rodkiowy układ nerwowy i nerki.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby o rodkiowego układu nerwowego, choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji nerek oraz zaburzenia psychiczne.

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 dynamik zmian chorobowych.

Monitoring biologiczny poziomu rtęci w moczu jest dobrym markerem narażenia. Test ekspozycyjny powinien być wykonywany co trzy miesiące.

PIŚMIENNICTWO

Abdenmour C. i in. (2002) Urinary markers of workers chronically exposed to mercury vapor. *Environ. Res. Sec. A.* 89, 2456249.

ACGIH (2001) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. 6th ed.

ACGIH (2009) Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices.

Affelska-Jercha A. (1999) Toksyczne działanie rtęci w narażeniu zawodowym i środowiskowym. *Med. Pracy* 50(4), 3056314.

Afonne O.J. i in. (2000) Zinc protection of mercury-induced hepatic toxicity in mice. *Bio. Pharm. Bull.* 23(3), 3056308.

Ahlbom A. i in. (1986) Dentists, dental nurses and brain tumors. *Brit. Med. J.* 292, 662 [cyt. za: IRIS 2002a].

Alcser K.H. i in. (1989) Occupational mercury exposure and male reproductive health. *Am. J. Ind. Med.* 15, 5176529 [cyt. za: IARC 1993].

Andel M. i in. (2005) Suicide attempt via intravenous injection of elemental mercury. A case report and review of the literature. *Acta Toxicol.* 13, 47652.

Anders P. (1984) IgA-IgG disease in the intestine of Brown Norway rats ingesting mercuric chloride. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 30, 4886494 [cyt. za: IRIS 2002b].

Arabi M. (2005) Bull spermatozoa under mercury stress. *Reprod. Dom. Anim.* 40, 4546459.

Asano S. i in. (2000) Acute inorganic mercury vapor inhalation poisoning. *Pathol. Int.* 50, 1696174.

Ashe W. i in. (1953) Behavior of mercury in the animal organism following inhalation. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 17, 19643.

ATSDR (1999) Toxicological profile for mercury (update). US Department of Health & Human Services.

Aymaz S. i in. (2001) Membranous nephropathy from exposure to mercury in the fluorescent tube recycling industry. *Nephrol. Dial. Transplant.* 16, 225362255.

- Bando I.* i in. (2005) Endogenous antioxidant defence system in rat liver following mercury chloride oral intoxication. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 19(3), 1546161.
- Barański B.* (1977) Disorders of reproduction in rats in course of experimental poisoning by mercury vapors. *Pracov. Lek.* 29, 1446153.
- Barański B.* (1981) Wpływ rtęci na cykl płciowy oraz prenatalny i postnatalny rozwój potomstwa. *Med. Pracy* 32, 2726276.
- Barański B., Szymczyk I.* (1973) Wpływ par rtęci na funkcję reprodukcyjną samic szczura białego. *Med. Pracy* 24, 2496261.
- Barlow S.M., Sullivan F.M.* (1982) Reproductive hazards of industrial chemicals. An evaluation of animal and human data. London, Academic Press [cyt. za: IARC 1993].
- Barregard L.* i in. (1990) Mortality and cancer incidence in chloralkali workers exposed to inorganic mercury. *Brit. J. Ind. Med.* 47, 996104.
- Barregard L.* i in. (1991) Effects of occupational exposure to mercury vapor on lymphocyte micronuclei. *Scand. J. Work Environ. Health* 17, 2636268.
- Barregard L.* i in. (1992) Kinetics of mercury in blood and urine after brief occupational exposure. *Arch. Environ. Health* 47(3), 1766184.
- Barregard L.* i in. (1994) Endocrine function in mercury exposed chloralkali workers. *Occup. Environ. Med.* 51, 5366540.
- Barregard L.* i in. (1997) A study of autoantibodies and circulating immune complexes in mercury-exposed chloralkali workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 70, 1016106.
- Barregard L.* i in. (1999) Tissue levels of mercury determined in a deceased worker after occupational exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 72, 1696173.
- Bast-Pettersen R.* i in. (2005) A neurobehavioral study of chloralkali workers after the cessation of exposure to mercury vapor. *Neurotoxicology* 26, 4276437.
- Bernard S.R., Purdie P.* (1984) Metabolic models for methyl and inorganic mercury. *Health Phys.* 46(3), 6956699 [cyt. za: EHC 1991].
- Bernaudin P.* i in. (1981) Inhalation or ingestion of organic or inorganic mercurials produces auto-immune disease in rats. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 20, 129-135, 1981 [cyt. za: IRIS 2002b].
- Bluhm R.E.* i in. (1992) Elemental mercury vapor toxicity, treatment and prognosis after acute, intensive exposure in chloralkali plant workers. Part I. History, neuropsychological findings and chelators effects. *Hum. Exp. Toxicol.* 11(3), 2016210.
- Bradberry S.M.* i in. (1996) Elemental mercury induced skin granuloma: a case report and review of the literature. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 34(2), 2096216.
- Brambila E.* i in. (2002) Effect of mercury vapor exposure on metallothionein and glutathione s-transferase gene expression in the kidney of nonpregnant, pregnant and neonatal rats. *J. Toxicol. Environ. Health, Part A*, 65, 127361288.
- Braszczyńska Z.* i in. (1994) Ocena narażenia na rtęć metaliczną na podstawie pomiarów stężenia par rtęci w powietrzu na stanowiskach pracy przy produkcji aldehydu octowego i chloru. *Med. Pracy* 45, 4876493.
- Brodsky J.B.* i in. (1985) Occupational exposure to mercury in dentistry and pregnancy outcome. *J. Am. Dent. Assoc.* 111, 7796780 [cyt. za: IARC 1993].
- Bulat P.* i in. (1998) Activity of glutathione peroxidase and superoxide dismutase in workers occupationally exposed to mercury. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 71, suppl. S37-S39.
- Cavalleri A.* i in. (1995) Colour vision loss in workers exposed to elemental mercury vapour. *Toxicol. Lett.* 77, 3516356.
- Cavalleri A., Gobba F.* (1998) Reversible color vision loss in occupational exposure to metallic mercury. *Environ. Res.* 77, 1736177.

Cebulska-Wasilewska A. i in. (2005a) Wpływ par rtęci podczas narażenia zawodowego na limfocyty in vivo, na ich podatność na promieniowanie UV-C lub X oraz wydajność naprawy in vitro. *Med. Pracy*, 56, 3036310.

Cebulska-Wasilewska A. i in. (2005b) Occupational exposure to mercury vapour on genotoxicity and DNA repair. *Mutat. Res.* 586, 1026114.

Chang Y.C. i in. (1995) Subclinical neurotoxicity of mercury vapor revealed by a multimodality evoked potential study of chloralkali workers. *Am. J. Ind. Med.* 27, 2716279.

Chapman L.J. i in. (1990) Differences in frequency of finger tremor in otherwise asymptomatic mercury workers. *Br. J. Ind. Med.* 47(2), 8386843.

Chen C. i in. (2006) The roles of serum selenium and selenoproteins on mercury toxicity in environmental and occupational exposure. *Environ. Health Persp.* 114(2), 2976301.

Cherian M.G. i in. (1978) Radioactive mercury distribution in biological fluids and excretion in human subjects after inhalation of mercury vapor. *Arch. Environ. Health* 33, 1096114.

Chmielnicka J. i in. (1986) Kidney concentrations and urinary excretion of mercury, zinc and copper following the administration of mercuric chloride and sodium selenite to rats. *Arch. Toxicol.* 59, 16620.

Chmielnicka J. (2005) Toksyczność metali i półmetali (metaloidów). [W:] Toksykologia współczesna. [Red.] W. Seńczuk. Warszawa, PZWL.

Cook T.A., Yates P.O. (1969) Fatal mercury intoxication in a dental surgery assistant. *Brit. Dent. J.* 127, 5536555.

Cordier S. i in. (1991) Prenatal exposure to mercury and spontaneous abortions. *Brit. J. Ind. Med.* 48, 3756381.

Cortes-Gutierrez E.I. i in. (2004) Evaluation of the mutagenic and cytotoxic effects of mercurous chloride by the micronuclei technique in golden Syrian hamsters. *Mutagenesis* 19, 2036205.

Cragle D.L. i in. (1984) A mortality study to men exposed to elemental mercury. *J. Occup. Med.* 26, 8176821.

Czynniki szkodliwe w środowisku pracy. Wartości dopuszczalne (2003) Warszawa, CIOP.

Davis B.J. i in. (2001) Mercury vapor and female reproductive toxicity. *Toxicol. Sci.* 59, 2916296.

De Rosi F. i in. (1985) Female reproductive health in two lamp factories: effects of exposure to inorganic mercury vapour and stress factors. *Brit. J. Ind. Med.* 42, 4886494 [cyt. za: IARC 1993].

Druckrey H. i in. (1957) Carcinogenic action of metallic mercury after intraperitoneal administration in rats. *Z. Krebsforsch.* 61, 5116519 [cyt. za: IRIS 2002a].

Druet P. i in. (1978) Immune type glomerulonephritis induced by HgCl₂ in the Brown Norway rat. *Ann. Immunol.* 129C, 7776792 [cyt. za: IRIS 2002b].

Działo Państwowej Inspekcji Sanitarnej w zakresie higieny pracy w 2007 roku. Bydgoszcz, Wojewódzka Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna [materiał niepublikowany].

Echeverria D. i in. (1995) Behavioral effects of low-level exposure to Hg⁰ among dentists. *Neurotoxicol. Teratol.* 17, 1616168.

EHC (1976) 1. Mercury. Geneva, WHO.

EHC (1991) 118. Inorganic mercury. Geneva, IPCS/WHO.

Ehrenberg R.L. i in. (1991) Effects of elemental mercury exposure at a thermometer plant. *Am. J. Ind. Med.* 19, 4956507.

Elghany N.A. i in. (1997) Occupational exposure to inorganic mercury vapour and reproductive outcomes. *Occup. Med.* 47, 3336336.

Elinder G.G. i in. (1988) Biological monitoring of metals. [W:] Biological monitoring of metals. New York, London, Plenum Press [cyt. za: EHC 1991].

Ellingsen D. i in. (1992) Cancer incidence and mortality among workers exposed to mercury in the Norwegian chloralkali industry. *Rev. Epidemiol. Sante Publique* 40, S936S94 [cyt. za: IRIS 2002a].

Ellingsen D.G. i in. (1993) Urinary mercury excretion in chloralkali workers after the cessation of exposure. *Scand. J. Work Environ. Health* 19(5), 3346341.

Ellingsen D.G. i in. (2000) Renal and immunologic markers for chloralkali workers with low exposure to mercury vapor. *Scand. J. Work Environ. Health* 26, 4276435.

Ellingsen D.G. i in. (2001) neuropsychological effects of low mercury vapor exposure in chloralkali workers. *Neurotoxicology* 22, 2496258.

El-Safy I.A.M. i in. (2002) Effect of mercury vapour exposure on urinary excretion of calcium, zinc and copper: relationship to alterations in functional and structural integrity of the kidney. *Toxicol. Ind. Health* 18, 3776388.

El-Safy I.A.M. i in. (2003) Nephrotoxic effects of mercury exposure and smoking among Egyptian workers in a fluorescent lamp factory. *Arch. Med. Res.* 34, 50655.

Erfurth E.M. i in. (1990) Normal pituitary hormone response to thyrotrophin releasing hormones in subjects exposed to elemental mercury vapour. *Brit. J. Ind. Med.* 47, 6396644.

Ericson A., Kallen B. (1989) Pregnancy outcome in women working as dentists, dental assistants or dental technicians. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 61, 3296333.

Fawer R.F. i in. (1983) Measurement of hand tremor induced by industrial exposure to metallic mercury. *Br. J. Ind. Med.* 40, 2046208.

Fitzhugh O.G. i in. (1950) Chronic oral toxicities of mercuric-phenyl and mercuric salts. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 2, 4336442 [cyt. za: IRIS 2002b].

Franko A. i in. (2005) Long-term effects of elemental mercury on renal function in miners of the Idrija mercury mine. *Ann. Occup. Hyg.* 49(6), 5216527.

Frumkin H. i in. (2001) Health effects of long-term mercury exposure among chloralkali plant workers. *Amer. J. Ind. Med.* 39, 1618.

Girardi G., Elias M.M. (1991) Effectiveness of n-acetylcysteine in protecting against mercuric chloride induced nephrotoxicity. *Toxicology* 67(2), 1556164.

Hansen J.C. i in. (1981) The influence of selenium on mercury distribution in mice after exposure to low dose Hg⁰ vapours. *J. Appl. Toxicol.* 1, 1496153.

Haut M.W. i in. (1999) Neurobehavioral effects of acute exposure to inorganic mercury vapor. *Appl. Neuropsychol.* 6(4), 1936200.

Heidam L.Z. (1984) Spontaneous abortions among dental assistants, factory workers, painters and gardening workers: a follow-up study. *J. Epidemiol. Community Health* 38, 1496155.

Herr D.W. i in. (2004) Evaluation of sensory evoked potentials in Long Evans rats gestationally exposed to mercury (Hg⁰) vapor. *Toxicol. Sci.* 82, 1936206.

Heyer N.J. i in. (2004) Chronic low-level mercury exposure, BDNF polymorphism and associations with self-reported symptoms and mood. *Toxicol. Sci.* 81, 3546363.

Holt D., Webb M. (1986a) Comparison of some biochemical effects of teratogenic doses of mercuric mercury and cadmium in the pregnant rat. *Arch. Toxicol.* 58, 2496254.

Holt D., Webb M. (1986b) The toxicity and teratogenicity of mercuric mercury in the pregnant rat. *Arch. Toxicol.* 58, 2436248.

Horowitz Y. i in. (2002) Acrodynia: a case report of two siblings. *Arch. Dis. Child* 86, 4536455.

HSDB, Hazardous Substances Data Bank (2005).

Hua J. i in. (1993) Autoimmune glomerulonephritis induced by mercury vapour exposure in the Brown Norway rat. *Toxicology* 79(2), 1196129.

IARC (1993) Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Vol. 58. Beryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass manufacturing industry.

IRIS, Integrated Risk Information System (2002a) Mercury, elemental.

IRIS, Integrated Risk Information System (2002b) Mercuric chloride.

- Kayias E.H.* i in. (2003) Elemental mercury induced subcutaneous granuloma. A case report and review of the literature. *Acta Orthop. Bel.* 69(3), 2806283.
- Khan A.T.* i in. (2004) Effects of inorganic mercury on reproductive performance of mice. *Food Chem. Toxicol.* 42, 5716577.
- Khayat A., Dencker L.* (1983a) Whole body and liver distribution of inhaled mercury vapor in the mouse: influence of ethanol and aminotriazole pretreatment. *J. App. Toxicol.* 3(2), 66674.
- Khayat A., Dencker L.* (1983b) Interactions between selenium and mercury in mice: marked retention in the lung after inhalation of metallic mercury. *Chem. Biol. Interact.* 46(3), 2836298.
- Khayat A., Dencker L.* (1984) Organ and cellular distribution of inhaled metallic mercury in the rat and Marmoset monkey (*Callithrix jacchus*): influence of ethyl alcohol pretreatment. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 55(2), 1456152.
- Kishi R.* i in. (1994) Residual neurobehavioral effects associated with chronic exposure to mercury vapour. *Occup. Environ. Med.* 51, 35641.
- Kobal Grum D.* i in. (2006) Personality traits in miners with past occupational elemental mercury exposure. *Environ. Health Persp.* 114(2), 2906296.
- Kostial K.* i in. (1978) Influence of age on metal metabolism and toxicity. *Environ. Health Persp.* 25, 81686.
- Kostial K.* i in. (1983) Age and intestinal retention of mercury and cadmium in rats. *Environ. Res.* 31, 1116 115 [cyt. za: EHC 1991].
- Langauer-Lewowicka H.* (2003) Neurotoksyczność rtęci metalicznej – trudno ci diagnostyczne. *Med. Pracy* 54(4), 3776382.
- Langauer-Lewowicka H., Zajac-Nadziejka M.* (1997) Zmiany w układzie nerwowym w przewlekłym zawodowym zatruciu rtęcią metaliczną. *Neurol. Neurochir. Pol.* 31, 9056913.
- Langworth S.* i in. (1991) Biological monitoring of environmental and occupational exposure to mercury. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 63, 1616167.
- Langworth S.* i in. (1992) Effects of occupational exposure to mercury vapour on the central nervous system. *Brit. J. Ind. Med.* 49, 5456555.
- Lauwerys R.* i in. (1985) Fertility of male workers exposed to mercury vapor or to manganese dust: a questionnaire study. *Am. J. Ind. Med.* 7, 1716176 [cyt. za: IARC 1993].
- Li H.* i in. (1995) Analysis of biochemical components of seminal plasma in male workers exposed to mercury vapour. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 29, 3516353 [summary].
- Liang Y.X.* i in. (1993) Psychological effects of low exposure to mercury vapor: application of a computer-administered neurobehavioral evaluation system. *Environ. Res.* 60, 3206327.
- Linstedt G.* i in. (1979) Individual mercury exposure of chloralkali workers and its relation to blood and urinary mercury levels. *Scand. J. Work Environ. Health* 5, 59669 [cyt. za: ACGIH 2001; IARC 1993].
- Livardjani F.* i in. (1991) Lung and blood superoxide dismutase activity in mercury vapor exposed rats. Effect of *N*-acetylcysteine treatment. *Toxicology* 66(3), 2896295.
- Lucchini R.* i in. (2003) Application of a latent variable model for a multicenter study on early effects due to mercury exposure. *Neurotoxicology* 24, 6056616.
- Magos L.* i in. (1973) The depression of pulmonary retention of mercury vapor by ethanol: identification of the site of action. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 26, 1606183.
- Magos L.* i in. (1974) Effect of 3-amino-1,2,4-triazole on mercury uptake by in vitro human blood sample and by whole rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 28, 3676373.
- Magos L.* i in. (1987) Comparison of the protection given by selenite, selenomethionine and biological selenium against neurotoxicity of mercury. *Arch. Toxicol.* 60, 4226426.
- Mandic L.* i in. (2002) Change in the iso-enzyme profiles of urinary *N*-acetyl- β -*D*-glucosaminidase in workers exposed to mercury. *Toxicol. Ind. Health* 18, 2076214.

- Marek K. i in.* (1995a) Badania skutków zdrowotnych narażenia na pary rtęci metalicznej u pracowników zatrudnionych przy produkcji chloru i aldehydu octowego. I. Ocena ogólnego stanu zdrowia. *Med. Pracy* 46, 1016109.
- Marek K. i in.* (1995b) Badania skutków zdrowotnych narażenia na pary rtęci metalicznej u pracowników zatrudnionych przy produkcji chloru i aldehydu octowego. II. Ocena uszkodzenia nerek. *Med. Pracy* 46, 2256234.
- Marek K., Wocka-Marek T.* (1994a) Nefrotoksyczność rtęci metalicznej w warunkach narażenia zawodowego. *Med. Pracy* 45, 5376545.
- Marek K., Wocka-Marek T.* (1994b) Beta-N-acetyloglukozaminidaza w moczu jako wskaźnik uszkodzenia nerek u pracowników narażonych na rtęć metaliczną. *Med. Pracy* 45, 1016105.
- Mason H.J. i in.* (2001) Biological monitoring and exposure to mercury. *Occup. Med.* 51(1), 2611.
- Mathiesen T. i in.* (1999) Neuropsychological effects associated with exposure to mercury vapor among former chloralkali workers. *Scand. J. Work Environ. Health* 25(4), 3426350.
- McFee R.B., Caraccio T.R.* (2001) Intravenous mercury injection and ingestion: clinical manifestations and management. *Clin. Toxicol.* 39(7), 7336738.
- McGregor A.J., Mason H.J.* (1991) Occupational mercury vapour and testicular, pituitary and thyroid endocrine function. *Hum. Exp. Toxicol.* 10, 1996203.
- Meyer-Baron M. i in.* (2002) A meta-analysis for neurobehavioural results due to occupational mercury exposure. *Arch. Toxicol.* 76, 1276136.
- Meyer-Baron M. i in.* (2004) Neurobehavioural test results and exposure to inorganic mercury: in search of dose-response relations. *Arch. Toxicol.* 78, 2076211.
- Miller K. i in.* (2003) Parkinsonizm w przewlekłym zawodowym zatruciu rtęcią metaliczną. *Neurol. Neurochir. Pol. Suppl.* 5, 31638.
- Mniszek W.* (2001) Exposure assessment to mercury vapor in chloralkali industry. *Environ. Monit. Assess.* 68, 1976207.
- Morgan D.L. i in.* (2002) Disposition of inhaled mercury vapor in pregnant rats: maternal toxicity and effects on developmental outcome. *Toxicol. Sci.* 66, 2616273.
- Morton J. i in.* (2004) Comparison of hair, nails and urine for biological monitoring of low level inorganic mercury exposure in dental workers. *Biomarkers* 9, 47655.
- Moszczyński P., Moszczyńska P.* (1995) Ekspozycja na rtęć a zdrowie populacji. I. Immunotoksyczność rtęci. *Med. Pracy* 46, 3856393.
- Moszczyński P. i in.* (1996) Effects of occupational exposure to mercury vapors on T-cell and NK-cell populations. *Arch. Med. Res.* 27, 5036507.
- Moszczyński P. i in.* (1998) Immunological effects of occupational exposure to metallic mercury in the population of T-cells and NK-cells. *Analyst* 123, 996103.
- Muller H. i in.* (1980) Report on the relationship between Hg concentration in urine and blood and Hg concentration in workroom air. *Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed* 15, 64667 [cyt. za: EHC 1991].
- Netterstrom B. i in.* (1996) Acute mercury intoxication examined with coordination ability and tremor. *Neurotoxicol. Teratol.* 18(4), 5056509.
- Newland M.C. i in.* (1996) Behavioral consequences of in utero exposure to mercury vapor: alterations in lever-press durations and learning in squirrel monkeys. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 139, 3746386.
- Newton D., Fry F.A.* (1978) The retention and distribution of radioactive mercuric oxide following accidental inhalation. *Ann. Occup. Hyg.* 21, 21632 [cyt. za: EHC 1991].
- Ngim C.H. i in.* (1992) Chronic neurobehavioural effects of elemental mercury in dentists. *Brit. J. Ind. Med.* 49, 7826790.
- NIOSH (2005) Pocket guide to chemical hazards.
- Nowakowska B. i in.* (1997) Wpływ zawodowego narażenia na rtęć metaliczną na wybrane parametry hemostazy. *Med. Pracy* 48, 5296538.

NTP, The National Toxicology Program (1993) TR-408. Toxicology and carcinogenesis studies of mercuric chloride (CAS 7487-94-7) in F344 rats and B6C3F1 mice (gavage studies).

Nygaard S.P., Hansen J.C. (1978) Mercury-selenium interaction at concentrations of selenium and of mercury vapours as prevalent in nature. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 20, 20623.

Ogata M. i in. (1985) Mercury uptake in vivo by normal and acatalasemic mice exposed to metallic mercury vapor (203 Hg) and injected with metallic mercury or mercuric chloride ($^{203}\text{HgCl}_2$). *Arch. Environ. Health* 40, 1516154.

Ogata M. i in. (1987) Reduction of mercuric ion and exhalation of mercury in acatalasemic and normal mice. *Arch. Environ. Health* 42, 26630.

Papp A. i in. (2005) Subchronic mercury treatment of rats in different phases of ontogenesis: functional effects on the central and peripheral nervous system. *Food Chem. Toxicol.* 43, 77678.

Park S.H. i in. (2000) Effects of occupational metallic mercury vapour exposure on suppressor-inducer (CD4+CD45RA+) T lymphocytes and CD57_CD16+ natural killer cells. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 73, 5376542.

Pelclova D. i in. (2002) Mercury intoxication from skin ointment containing mercuric ammonium chloride. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 75, suppl. S54659.

Perottoni J. i in. (2004) Effects of mercury and selenite on delta-aminolevulinatase activity and on selected oxidative stress parameters in rats. *Environ. Res.* 95(2), 1666173.

Piikivi L. i in. (1984) Psychological performance and long-term exposure to mercury vapors. *Scand. J. Work Environ. Health* 10, 35641.

Piikivi L., Hanninen H. (1989) Subjective symptoms and psychological performance of chlorine-alkali workers. *Scand. J. Work Environ Health* 15, 69674.

Piikivi L., Tolonen U. (1989) EEG findings in chloralkali workers subjected to low long term exposure to mercury vapour. *Br. J. Ind. Med.* 46(6), 3706375.

Piotrowski J.K. i in. (1975) Excretion kinetics and variability in urinary mercury in workers exposed to mercury vapor. *Arch. Occup. Environ. Health* 35, 2456256.

Poradnik fizykochemiczny (1962) Warszawa, Wydawnictwa Naukowo-Techniczne.

Przemysł chloro-alkaliczny (2005) Najlepsze dostępne techniki (BAT). Wytyczne dla Branży Chemicznej w Polsce. Warszawa, Ministerstwo środowiska.

Queiroz M.L. i in. (1999) Presence of micronuclei in lymphocytes of mercury exposed workers. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 21, 1416150.

Queiroz M.L. de Souza i in. (1998) Abnormal antioxidant system in erythrocytes of mercury-exposed workers. *Hum. Exp. Toxicol.* 17, 2256230.

Ramalingam V. i in. (2003) Effect of mercuric chloride on circulating hormones in adult albino rats. *J. Environ. Biol.* 24, 4016404.

Risher J.F. i in. (2003) Elemental mercury poisoning in occupational and residential settings. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 206, 3716379.

Ritchie K.A. i in. (1995) A pilot study of the effect of low level exposure to mercury on the health of dental surgeons. *Occup. Environ. Med.* 52, 8136817.

Ritchie K.A. i in. (2002) Health and neuropsychological functioning of dentists exposed to mercury. *Occup. Environ. Med.* 59, 2876293.

Ritchie K.A. i in. (2004) Mercury vapour levels in dental practices and body mercury levels of dentists and controls. *Brit. Dental. J.* 197, 6256632.

RIVM (2001) Re-evaluation of human toxicological maximum permissible risk levels. Report 711701025, Bilthoven, National Institute of Public Health and the Environment.

Roels H. i in. (1985) Surveillance of workers exposed to mercury vapour: validation of a previously proposed biological threshold limit value for mercury concentration in urine. *Am. J. Ind. Med.* 7, 45671.

Roels H. i in. (1987) Relationships between the concentrations of mercury in air and in blood or urine in workers exposed to mercury vapour. *Ann. Occup. Hyg.* 31, 1356145.

Roels H.A. i in. (1991) Urinary excretion of mercury after occupational exposure to mercury vapour and influence of the chelating agent meso-2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA). *Br. J. Ind. Med.* 48(4), 247625.

Rohling M.L., Demakis G.J. (2006) A meta-analysis of the neuropsychological effects of occupational exposure to mercury. *Clin. Neuropsychol.* 20, 1086132.

Rowland A.S. (1994) The effect of occupational exposure to mercury vapor on the fertility of female dental assistants. *Occup. Environ. Med.* 51, 28634.

Rozgaj R. i in. (2005) Mercury chloride genotoxicity in rats following oral exposure, evaluated by comet assay and micronucleus test. *Arh. Hig. Rada Toksikol.* 56, 961.

Rozporz dzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. *DzU* nr 217, poz. 1833.

Rozporz dzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporz dzenie (WE) nr 1907/2006. *DzUrz WE L* 353 z dnia 31.12.2008, 161355 ze zm.

RTECS, The Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2005) NIOSH.

Rutowski J. i in. (1998) Przydatność oznaczania w moczu markerów wczesnego uszkodzenia nerek do monitorowania nefrotoksyczności par rtęci w trakcie zawodowego narażenia. *Med. Pracy* 49, 1296135.

Sallsten G. i in. (1994) Clearance half life of mercury in urine after cessation of long term occupational exposure: influence of a chelating agent (DMPD) on excretion of mercury in urine. *Occup. Environ. Med.* 51(5), 3376342.

Sandborgh-Englund G. i in. (1998) The absorption, blood levels and excretion of mercury after a single dose of mercury vapor in humans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 150, 1466153.

Schroeder H., Mitchener M. (1975) Life-time effects of mercury, methyl mercury, and nine other trace metals in mice. *J. Nutr.* 105, 4526458 [cyt. za: IRIS 2002b].

Schuurs A.H.B. (1999) Reproductive toxicity of occupational mercury. A review of the literature. *J. Dent.* 27, 2496256.

SCOEL (2003) Recommendation from Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for elemental mercury and inorganic divalent mercury compounds. *SCOEL/ SUM/84*.

Shamy M.Y. i in. (1995) Somatic cell mutation in workers occupationally exposed to mercury vapors. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 14, 1656171.

Sikora A., Langauer-Lewowicka H. (1992) Ocena funkcji psychicznych u osób pracujących w styczności z rtęcią metaliczną, ołowiem nieorganicznym i dwusiarczkiem węgla. *Med. Pracy* 43, 1096121.

Sikorski R. i in. (1987) Women in dental surgeries: reproductive hazards in occupational exposure to metallic mercury. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 59, 5516557.

Silbergeld E.K. i in. (2005) Mercury and autoimmunity: implication for occupational and environmental health. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 207, S2826S292.

Skare I., Engqvist A. (1990) Urinary mercury clearance of dental personnel after a longterm intermission in occupational exposure. *Swed. Dent. J.* 14(6), 2556259.

Soleo L. i in. (1997) Minimal immunological effects on workers with prolonged low exposure to inorganic mercury. *Occup. Environ. Med.* 54, 4376442.

Souza E.M. i in. (2000) Subcutaneous injection of elemental mercury with distant skin lesions. *Clin. Toxicol.* 38(4), 4416443.

Stacchiotti A. i in. (2004) Mercuric chloride-induced alterations in stress protein distribution in rat kidney. *Histol. Histopathol.* 19(4), 120961218.

- Szyrocka-Szwed K., Kossmann S. (2003) Badania elektronystamograficzne u pracowników ekspozowanych na pary rtęci metalicznej. *Wiad. Lek.* 56, 2476249.
- Torres A.D. i in. (2000) Mercury intoxication and arterial hypertension: report of two patients and review of the literature. *Pediatrics* 105, 34637.
- Urban P. i in. (1999) Neurological and electrophysiological examinations on three groups of workers with different levels of exposure to mercury vapors. *Eur. J. Neurol.* 6, 5716577.
- Urban P. i in. (2003a) EEG photic driving in workers exposed to mercury vapors. *Neurotoxicology* 24, 23633.
- Urban P. i in. (2003b) Color discrimination impairment in workers exposed to mercury vapor. *Neurotoxicology* 24, 7116716.
- Vimercati L. i in. (2001) Monocyte-macrophage system and polymorphonuclear leukocytes in workers exposed to low levels of metallic mercury. *Sci. Total. Environ.* 270, 1576163.
- Warfvinge K. i in. (1995) Systemic autoimmunity due to mercury vapor exposure in genetically susceptible mice; dose-response studies. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 132(2), 2996309.
- Weinstein M., Bernstein S. (2003) Pink ladies: mercury poisoning in twin girls. *CMAJ* 186 (2), 201.
- WHO (1980) Expert Committee. Recommended Health-based Limits in Occupational Exposure to Heavy Metals. Geneva, WHO.
- Yang J.M. i in. (2002) Effects of metallic mercury on the perimenstrual symptoms and menstrual outcomes of exposed workers. *Am. J. Ind. Med.* 42, 4036409.
- Yoshida M. i in. (2004) Susceptibility of metallothionein-null mice to the behavioral alterations caused by exposure to mercury vapor at human-relevant concentration. *Toxicol. Sci.* 80(1), 69673.
- Yoshida M. i in. (2006) Behavioral changes in metallothionein-null mice after the cessation of long-term, low-level exposure to mercury vapor. *Toxicol. Lett.* 161(3), 2106218.
- Zabicki Z. i in. (2000) The activity of erythrocyte enzymes and basic indices of peripheral blood erythrocytes from workers chronically exposed to mercury vapours. *Toxicol. Ind. Health*, 16, 58664.
- Zalpus R.K., Cherian M.G. (1992) Renal metallothionein metabolism after a reduction of renal mass: II. Effects of zinc pretreatment on the renal toxicity and intrarenal accumulation of inorganic mercury. *Toxicology* 71(102), 1036117.
- Złotkowska R., Zajac-Nadziejka M. (2002) Ostre zawodowe zatrucie rtęcią – opis przypadku. *Med. Pracy* 53, 3156317.

ANDRZEJ SAPOTA, MAŁGORZATA SKRZYPIŃSKA-GAWRYSIAK

Mercury

Abstract

Mercury (Hg) is the only common metal which is liquid at conventional room temperature. It is found in nature mostly as cinnabar (mercuric sulfide, Hg₂S) and also as native mercury in the form of drops or silver crystalline amalgam.

In the mid 1970s world production of mercury was around 10 000 tonnes per year. By the end of the 1980s the use of mercury had rapidly decreased because of its adverse environmental effects. In recent years its annual world production has stabilized at the level of about 2500 tonnes.

Mercury is used in the production of alkaline batteries and fluorescent lamps, mercuric lamps in the chlor-alkali (electrolytic production of chloride and sodium hydroxide) and chemical (paint manufacturing, catalysts in chemical processes) industries. It is also used in control and measurement devices (thermometers, manometers, pressure valves), in dental preparations (amalgam) and in laboratories.

Mercury concentrations in chlor-alkali plants have recently ranged, depending on the country, from < 10 to 430 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, and concentrations in the urine of the employees of those plants ranged from 0 to 750 $\mu\text{g}/\text{l}$.

In industrial plants, inhalation is the only way of workers' exposure to Hg vapors. Inhalation exposure to other Hg inorganic compounds does not practically entail any risk.

In the cases of acute Hg intoxication, the lungs are the most critical organ. In occupational exposure the acute form of contamination with this metal is rather rare. Nevertheless, it has been found that high concentrations of Hg vapors induce various harmful effects on the nervous system, e.g., tremor, emotional liability, insomnia, memory disturbances, polyneuropathies, disturbances of cognitive and motor functions and vision disorders, whereas chronic exposure to mercury and its inorganic compounds exerts neurotoxic and nephrotoxic effects.

On the basis of the DL_{50} value for rats (25.7 mg/kg) and in accordance with the European Union (EU) classification, mercury and its inorganic compounds can be categorized as toxic compounds. On the basis of the available evidence, the International Agency for Research on Cancer categorized metallic mercury and its inorganic compounds as group 3, not classifiable as to its carcinogenicity to humans.

Numerous reports have indicated mutagenic effects of mercuric chloride (II), but not of Hg vapors.

Although data on the effects of metallic mercury and its inorganic compounds on fertility in persons exposed to metallic mercury are contradictory, their adverse effects have been evidenced in animal studies. Bearing in mind that mercury penetrates the placental barrier it has been recommended to reduce exposure to mercury and its compounds to a minimum among women of child-bearing age.

Most data based on animal studies apply to inorganic mercury compounds, especially to mercuric chloride, whereas data obtained from epidemiological studies mostly apply to occupational exposure to Hg vapors.

Excessive occupational exposure to metallic mercury (vapors) and its compounds leads to psychiatric, behavioral and neurological symptoms and also to kidney damage. Thus, the neurological system and kidneys are major targets in chronic exposure to mercury and its inorganic compounds. Therefore, when setting MAC values, researchers should consider concentrations beyond which subclinical changes are not observed. Behavioral disturbances are the earliest consequences of exposure to Hg vapors, therefore the proposed MAC value should be set for Hg vapors and the obtained standard value should protect workers against harmful effects of both vapors of mercury and its inorganic compounds.

The results of epidemiological studies on early mercury-induced neurotoxic effects have been taken as the basis for setting MAC values for Hg vapors and inorganic compounds. Most of those results showed that the health condition of the persons under study were more correlated with the results of biologic monitoring (urine and blood Hg concentrations) than with those of air monitoring. That is why the proposed hygiene standards have been deduced from Hg concentrations in urine.

Most authors of epidemiological studies adopt the value of 35 $\mu\text{g}/\text{g}$ creatinine in urine as the threshold concentration; at higher concentrations adverse effects on the peripheral nervous system and on the kidneys have been observed. Meta analyses of epidemiological studies reveal potential toxic effects of mercury on human behavior already after exposure to urinal Hg concentration within the range of 20 ÷ 30 $\mu\text{g}/\text{g}$ creatinine.

In our opinion, on the basis of the arguments used to justify the adoption of EU standards and the results of meta analyses, the level of 30 µg Hg/g creatinine in urine should be set as the level protecting against the development of behavioral disturbances. This value is proposed to be adopted as a biological limit value (BLV).

Extrapolation from biological monitoring values to airborne exposure to mercury show that Hg concentration in the air at the level of 0.02 mg/m³ would correspond with the recommended Hg concentration in urine (30 µg/g creatinine). We propose to adopt this level as the MAC value. The proposed standard values (MAC, 0.020 mg/m³ and BLV 30 µg/g creatinine) are in agreement with norms adopted by the European Union.

The proposed hygienic standards should protect workers against adverse effects of both mercury vapors and inorganic compounds. Setting the STEL concentration of mercury and its compounds is not warranted.