

dr KRYSZYNA SITAREK
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Hydrochinon

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 1 mg/m³

NDSCh: 2 mg/m³

NDSP: –

A – substancja o działaniu uczulającym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 24.06.2004

Weryfikacja dokumentu: styczeń 2006

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 17.03.2006

Słowa kluczowe: hydrochinon, NDS, NDSCh, narażenie zawodowe.

Key words: hydroquinone, MAC, OEL, occupational exposure.

Hydrochinon w temperaturze pokojowej jest ciałem stałym występującym w postaci białych, podłużnych kryształów. Jest stosowany jako czynnik redukujący, składnik wywoływaczy fotograficznych, przeciwutleniacz farb, lakierów, olejów, tworzyw sztucznych, gumy, a także jako czynnik wybielający w przemyśle kosmetycznym.

U pracowników narażonych na pary chinonu i pyłu hydrochinonu obserwowano: podrażnienie oczu, nadwrażliwość na światło, łzawienie, uszkodzenie i zmętnienie rogówki. Podrażnienie oczu wskutek narażenia na hydrochinon występowało już po narażeniu na związek o stężeniu 2,25 mg/m³ i wzrastało wraz z wydłużeniem czasu narażenia oraz wzrostem stężenia tej substancji w powietrzu, doprowadzając do zapalenia i przebarwienia rogówki i spojówek.

Medialne dawki śmiertelne hydrochinonu wynoszą 720 ÷ 1300 mg/kg masy ciała dla szczurów, 340 ÷ 400 mg/kg m.c. dla myszy, 550 mg/kg m.c. dla świnek oraz 70 mg/kg m.c. dla kotów.

Po 13 tygodniach narażenia szczurów na hydrochinon *per os* w dawkach dziennych: 0; 25; 50; 100; 200 lub 400 mg/kg m. c. stwierdzono u zwierząt – otrzymujących dawkę 400 mg/kg i u niektórych z grupy otrzymującej dawkę 200 mg/kg – drżenie ciała i drgawki. Dawka hydrochinonu na poziomie 400 mg/kg m.c. była letalna dla szczurów. Szczury otrzymujące związek w dawce 200 mg/kg m.c. miały mniejszy

* Wartości NDS i NDSCh hydrochinonu są zgodne z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 30 sierpnia 2007 r. DzU nr 161, poz. 1142.

Metoda oznaczania stężenia hydrochinonu w powietrzu na stanowiskach pracy jest zawarta w normie PN-Z-04308: 2002, a także została opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 1998, z. 19.

przyrost masy ciała, a w badaniach patomorfologicznych stwierdzono u nich stany zapalne i/lub hiperplazję komórek nabłonkowych przedłożądka oraz zmiany histopatologiczne w nerkach

U myszy, które narażano *per os* na hydrochinon w dawkach $25 \div 400$ mg/kg m.c./dzień przez 13 tygodni, padnięcia zwierząt w grupie otrzymującej dawkę 400 mg/kg m.c. wynosiły 80%, a w grupie otrzymującej dawkę 200 mg/kg m.c. – 10%. U większości zwierząt narażanych na największe dawki związku obserwowano drżenie ciała. Tylko u zwierząt otrzymujących hydrochinon w dawce 400 mg/kg m.c. drżenia przechodziły w drgawki. Padnięcia zwierząt z grup otrzymujących związek w dawkach: 400; 200 lub 100 mg/kg m.c. poprzedzał stan śpiączki. U samców oraz u samic z grup otrzymujących hydrochinon w dawkach: 100 lub 400 mg/kg m.c. stwierdzono większą względną masę wątroby. W badaniach patomorfologicznych ujawniono: owrzodzenie i hiperplazję nabłonka przedłożądka u trzech na dziesięć narażanych samców i u dwóch na dziesięć narażanych samic z grupy otrzymującej dawkę 400 mg/kg m.c. hydrochinonu i u jednej na dziesięć narażanych samic z grupy otrzymującej dawkę 200 mg/kg m.c.

Hydrochinon nie był czynnikiem mutagennym dla bakterii *Salmonella typhimurium*, ale powodował skutki genotoksyczne (indukcję mikrojąder i uszkodzenia DNA).

W badaniach działania rakotwórczego hydrochinonu ujawniono pewne dowody świadczące o jego rakotwórczości dla szczurów i myszy (gruczolaki komórek kanalików nerkowych, białaczki monocytarne u szczurów oraz gruczolaki i raki wątrobowo-komórkowe u myszy). Nie ma dowodów działania rakotwórczego hydrochinonu u ludzi. W IARC zaliczono hydrochinon do grupy 3., tj. czynników nieklasyfikowanych pod względem rakotwórczości dla ludzi.

Stwierdzono, że związek nie powodował istotnych zaburzeń rozwoju prenatalnego i płodności zwierząt doświadczalnych.

Hydrochinon ulega wchłanianiu w przewodzie pokarmowym, a jest wydalany z moczem w postaci siarczanów i glukuronianów.

W większości państw przyjęto, że wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) hydrochinonu w powietrzu środowiska pracy wynosi 2 mg/m^3 . Obowiązująca w Polsce wartość NDS hydrochinonu wynosi 2 mg/m^3 (1982 r.), natomiast wartość NDSCh – 4 mg/m^3 (1985 r.). Wartości te zostały przyjęte w latach 80. bez opracowania dokumentacji dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. W Unii Europejskiej nie ustalono normatywów higienicznych dla hydrochinonu.

Za podstawę wyliczenia wartości NDS hydrochinonu przyjęto działanie drażniące związku na oczy. Z obserwacji działania drażniącego na oczy człowieka wynika, że hydrochinon o stężeniu $2,25 \text{ mg/m}^3$ w powietrzu środowiska pracy może powodować podrażnienie oczu. Krótkotrwałe narażenie na hydrochinon o stężeniu $13,5 \text{ mg/m}^3$ oraz długotrwałe narażenie na związek o stężeniach $0,05 \div 14,4 \text{ mg/m}^3$ nasila jego działanie drażniące, prowadząc do zmian zapalnych i przebarwień rogówki oraz spojówek. Stężenie $2,25 \text{ mg/m}^3$ hydrochinonu przyjęto za wartość LOAEL. Po zastosowaniu odpowiednich współczynników niepewności zaproponowano przyjęcie stężenia 1 mg/m^3 hydrochinonu za wartość NDS i stężenia 2 mg/m^3 za wartość NDSCh oraz oznaczenie normatywu literą „A” informującą, że jest to substancja o działaniu uczulającym. Nie ma podstaw do ustalenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) hydrochinonu.

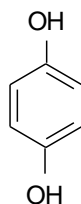
CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka hydrochinonu (ACGIH 2005; NTP 1989):

- | | |
|-------------------|-------------------------------------|
| – nazwa chemiczna | hydrochinon |
| – wzór sumaryczny | $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})_2$ |

– wzór strukturalny



– nazwa CAS
– numer CAS
– numer WE
– numer indeksowy
– synonimy:

1,4-benzenediol
123-31-9
204-617-8
604-005-00-4
p-dihydroksybenzen, *p*-hydroksyfenol, *p*-benzenediol, benzo hydrochinon, benzo chinol, α -hydrochinon i β -chinol.

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne hydrochinonu (ACGIH 2005; NTP 1989; IPCS 1994):

– postać	w temperaturze pokojowej ma postać białych, podłużnych kryształów
– zapach	bez zapachu
– masa cząsteczkowa	110,11
– temperatura topnienia	172,3 °C
– temperatura wrzenia	286 °C
– temperatura zapłonu	165 °C (metoda tygła zamkniętego)
– gęstość właściwa	1,332 (w temp. 15 °C)
– względna gęstość par	3,81 (powietrze = 1)
– prężność par	$2,4 \cdot 10^{-3}$ Pa (w temp. 25 °C) i 0,533 kPa (w temp. 150 °C)
– współczynnik podziału oktanol/woda	$\log P_{ow} = 0,59$
– rozpuszczalność:	woda: 59 g/l (w temp. 15 °C); 70 g/l (w temp. 25 °C) i 94 g/l (w temp. 28 °C) etanol: 57 g/100 g rozpuszczalnika (w temp. 25 °C); aceton: 20 g/100 g rozpuszczalnika (w temp. 25 °C); octan etylu: 22 g/100 g rozpuszczalnika (w temp. 25 °C); związek praktycznie nierozpuszczalny w benzenie, toluenie i tetrachlorku węgla
– współczynniki przeliczeniowe (w temp. 25 °C i ciśn. 760 torr)	1 ppm \approx 4,5 mg/m ³ i 1 mg/m ³ \approx 0,222 ppm.

Hydrochinon jest czynnikiem redukującym i ulega odwracalnemu utlenieniu do semichinonu i chinonu.

Zgodnie z rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem (DzU nr 201, poz. 1674) hydrochinon został zaklasyfikowany jako produkt niebez-

pieczny: Rakotw. Kat. 3 – substancje o możliwym działaniu rakotwórczym na człowieka. Są to substancje, co do których dostępne informacje nie pozwalają na przeprowadzenie zadowalającej oceny. Istnieją dla nich dowody pochodzące z odpowiednich badań na zwierzętach, nie wystarczają one jednak do umieszczenia tej substancji w kategorii 2.; R40 – ograniczone dowody działania rakotwórczego; Mut. Kat. 3. – substancje o możliwym działaniu mutagennym na człowieka. Są to substancje, dla których istnieją dowody pochodzące z odpowiednich badań mutagenności, które jednak nie wystarczają, aby umieścić te substancje w kategorii 2.; R68 – możliwe ryzyko powstania nieodwracalnych zmian w stanie zdrowia: Xn – produkt szkodliwy; R22 – działa szkodliwie po połknięciu; Xi – produkt drażniący; R41 – stwarza ryzyko poważnego uszkodzenia oczu; R43 – może powodować uczulenie w kontakcie ze skórą; N – produkt niebezpieczny dla środowiska; R50 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe (ACGIH 2005; IPCS 1994)

Hydrochinon jest otrzymywany w procesach przemysłowych przez utlenienie aniliny ditlenkiem manganu do chinonu, a następnie jego redukcję do hydrochinonu w obecności żelaza jako katalizatora. Hydrochinon występuje również w stanie wolnym lub w połączeniach z innymi związkami chemicznymi, w organizmach roślinnych i zwierzęcych, a także w bakteriach. Jest on powszechnie stosowany jako czynnik redukujący, składnik wywoływaczy fotograficznych oraz jako przeciwutleniacz i stabilizator takich produktów, jak: farby, lakiery, oleje, tworzywa sztuczne i produkty żywnościowe. Ma zastosowanie w przemyśle kosmetycznym, farmaceutycznym i gumowym. Znajduje się w kosmetykach używanych do wybielania skóry.

Stężenia hydrochinonu mierzone na stanowiskach pracy w trakcie zamkniętych procesów jego wytwarzania w USA wynosiły $0,79 \text{ mg/m}^3$ (IPCS 1994). W zakładach nadzorowanych przez stacje sanitarno-epidemiologiczne w Polsce nie stwierdzono przekroczeń wartości NDS hydrochinonu na stanowiskach pracy w 2000 r. (Dawydzik i in. 2001). Ocenia się, że liczba osób narażonych w Polsce na hydrochinon wynosi około 500.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

W piśmiennictwie istnieją doniesienia na temat zatruc hydrochinonem w następstwie umyślnego lub przypadkowego spożycia tego związku. Opisano śmiertelne przypadki spowodowane spożyciem wywoływaczy fotograficznych zawierających $3 \div 12 \text{ g}$ hydrochinonu (dawka hydrochinonu $80 \div 200 \text{ mg/kg}$ masy ciała). Główne objawy zatrucia ludzi tym związkiem to: bóle brzucha, wymioty, bóle głowy, drżenie mięśni, częstoskurcze, drgawki, ciemne zabarwienie moczu, duszność, sinica i śpiączka (IPCS 1994).

W badaniach mających na celu oszacowanie warunków bezpiecznego stosowania hydrochinonu w preparatach kosmetycznych przeznaczonych do rozjaśniania skóry 840 mężczyzn ochotników różnych ras (Murzyni, Azjaci i kolorowi mieszańcy różnych grup etnicznych) narażano na hydrochinon o różnych stężeniach (Bentley-Philips, Bayles 1975). Przeprowadzono u nich odkryte testy naskórkowe oraz standardowe 48-godzinne testy płatkowe metodą okluzyjną. Na podstawie wyników tych badań wykazano, że stężenia hydrochinonu w preparacie poniżej 3% powodowały nieistotne zmia-

ny. We wcześniejszych badaniach *Fitzpatrick* i in. (1966) stwierdzili natomiast, że krem zawierający 5% hydrochinonu powodował częste występowanie takich pierwotnych reakcji drażniących, jak rumień oraz wrażenie mrowienia w miejscach aplikacji.

Fisher (1982) opisał cztery przypadki bielactwa wskutek stosowania wybielających kremów zawierających 2% hydrochinonu. Skutki te nie były poprzedzone powstaniem stanów zapalnych, a pacjenci nie wykazali reakcji dodatnich w 72-godzinnym teście płatkowym z 1-procentowym roztworem hydrochinonu w nafcie. U jednego z pacjentów wystąpiło odbarwienie skóry pod wpływem działania 1-procentowego hydrochinonu (*Fisher* 1986). *Spencer* (1965) stwierdził, że hydrochinon o większym stężeniu (5-procentowy) może powodować uczulenie.

W Europie i Stanach Zjednoczonych odnotowano kilka przypadków wystąpienia ochronozy skóry (ciemne zabarwienie skóry) u ludzi stosujących kremy zawierające 2 lub mniej procent hydrochinonu (*Connor, Braunstein* 1987; *Lawrence* i in. 1988). *Hardwich* i in. (1989) wykazali, że hydrochinon wywołuje egzogenną ochronozę skóry.

Istnieją doniesienia o przypadkach odbarwienia skóry związanych z narażeniem zawodowym na związek, które sugerują związek przyczynowy między skutkami (bielactwo) a stosowaniem wywoływaczy fotograficznych zawierających hydrochinon (*Frenk, Loi-Zedda* 1980; *Kersey, Stevenson* 1981). W jednym przypadku podobne do bielactwa odbarwienie skóry pojawiło się u ciemnoskórego mężczyzny w następstwie 8 ÷ 9-miesięcznego kontaktu z rozcieńczonym roztworem hydrochinonu (0,06%), (*Frank, Loi-Zedda* 1980). Odbarwienie wystąpiło bez wcześniejszych zmian zapalnych i świądu. Na podstawie wyniku badania biopsyjnego stwierdzono brak barwnika melaninowego w naskórku i brak melanocytów. Natomiast w warstwie skóry właściwej znajdowały się liczne makrofagi zawierające melaninę. Wywoływacz zawierający 7% hydrochinonu również spowodował bielactwo u mężczyzny, który stosował rękawice ochronne (*Jersey, Stevenson* 1981). Uznano, że rękawice działały jak opatrunek okluzyjny.

Liden (1989) przeprowadził badania dermatologiczne i testy płatkowe u 78 pracowników narażonych na odczynniki fotograficzne w laboratorium filmowym. Hydrochinon (1-procentowy roztwór wodny) powodował podrażnienie skóry (rumień i zmiany barwne) u wcześniej nienarażonych zdrowych ochotników. U czterech z siedmiu badanych pracowników zdiagnozowano alergię kontaktową na hydrochinon (1-procentowy roztwór w wodzie i nafcie).

W kontrolowanych badaniach toksyczności hydrochinonu podanego do żołądka spożywanie 500 mg hydrochinonu codziennie przez 5 miesięcy (dwóch mężczyzn) lub 300 mg/dzień od 3 do 5 miesięcy (17 ochotników, mężczyzn i kobiet) nie doprowadziło do zmian patologicznych we krwi i w moczu (*Carlson, Brewer* 1953).

Środki służące do rozjaśniania skóry często zawierają hydrochinon (1,5 ÷ 2%) jako czynnik wybielający, który hamuje wytwarzanie melaniny. Długotrwałe (około 3 lat) stosowanie silnych (zawierających > 5% hydrochinonu) kremów wybielających spowodowało ochronozę (ciemne zabarwienie skóry) i koloidalną atrofię komórek skóry (choroba Wagnera) u czarnoskórej kobiety z Afryki Południowej (*Findlay* i in. 1975; *Findlay, de Beer* 1980). Sporadycznie notowano również reakcje skórne wśród fotoamatorów samodzielnie wywołujących ręcznie filmy (*Fisher* 1986).

Uszkodzenia narządu wzroku o różnym stopniu nasilenia obserwowano u pracowników narażonych na pary chinonu i pył hydrochinonu w fabryce produkującej hydrochinon (*Sterner* i in. 1947; *Oglesby* i in. 1947; *Anderson, Oglesby* 1958). Stężenia pyłu hydrochinonu w powietrzu doraźnie wynosiły 20 ÷ 35 mg/m³ (*Oglesby* i in. 1947).

W wilgotnym powietrzu hydrochinon ulega szybkiej konwersji do chinonu. Narażenie na pary związku wywołało: podrażnienie oczu, nadwrażliwość na światło, łzawienie, uszkodzenia nabłonka i zmętnienie rogówki. Ostre narażenie na pył hydrochinonu doprowadziło do przebarwień rogówki (zielenobrazowych), zmętnienia rogówki i przebarwień (brązowych do brązowoczarnych) o rozmieszczeniu odpowiadającym kształtowi szczeliny powiekowej (Anderson 1947; Sterner i in. 1947). W niektórych przypadkach dochodziło do znacznego upośledzenia zdolności widzenia wskutek trwałego silnego zmętnienia rogówki, astygmatyzmu i uszkodzeń rogówki (Anderson, Oglesby 1958). Podrażnienie oczu wystąpiło wskutek narażenia na hydrochinon o stężeniu wynoszącym $2,25 \text{ mg/m}^3$ (0,5 ppm), a o stężeniu $13,5 \text{ mg/m}^3$ (3 ppm) było dosyć znaczne. W następstwie codziennego narażenia na hydrochinon o stężeniach $0,05 \div 14,4 \text{ mg/m}^3$ ($0,01 \div 3,2$ ppm) przez dwa lata lub dłużej rozwinęło się powoli zapalenie i przebarwienie rogówki oraz spojówek (Oglesby i in. 1947). Stopień uszkodzeń narządu wzroku nasilał się wraz z wydłużeniem okresu zatrudnienia (Anderson 1947; Sterner i in. 1947; Anderson, Oglesby 1958). Zmiany rozwijały się stopniowo w czasie kilku lat narażenia i nie obserwowano poważnych uszkodzeń przed upływem pięciu lub więcej lat. Zaprzestanie narażenia skutkowało istotną poprawą, jeżeli chodzi o przebarwienia rogówki, natomiast w przypadku zmętnienia rogówki poprawa była niejednoznaczna.

Wśród mężczyzn zatrudnionych w jednej z fabryk w narażeniu na hydrochinon odnotowano trzy przypadki przebarwienia rogówki (Naumann 1966). Zmiany rogówki były nadal widoczne, nawet po zaprzestaniu narażenia, które doprowadziło do postępującego pogorszenia widzenia. Analiza histopatologiczna ujawniła zmiany barwne i zmiany o charakterze zwyrodnieniowym.

Oceniano śmiertelność w kohorcie 858 mężczyzn i 21 kobiet pracujących w zakładzie, gdzie stosowano hydrochinon w latach 1942-1990. Stężenie pyłu hydrochinonu w powietrzu środowiska pracy wynosiło $0,1 \div 6 \text{ mg/m}^3$, a par – $0,1 \div 0,3 \text{ mg/m}^3$. Nie stwierdzono większej śmiertelności z powodu nowotworów w ocenianej kohorcie w porównaniu z populacją generalną i populacją osób pracujących w innych zakładach. Współczynnik śmiertelności z powodu raka nerek w badanej kohorcie wynosił 2 w stosunku do oczekiwanego 1,3 w obu grupach kontrolnych; z powodu raka wątroby 0 vs 0,8 i 1,3 i z powodu białaczki 0 vs 2,3 i 2,7 w obu referencyjnych kohortach (Pifer i in. 1995).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZETA

Toksyczność ostra i krótkotrwała

Wartości medialnych dawek śmiertelnych i toksyczność hydrochinonu dla zwierząt przedstawiono w tabelach 1. i 2. Dawki LD_{50} dla różnych szczepów szczurów mieszczą się w granicach $720 \div 1300 \text{ mg/kg}$ masy ciała (Carlson, Brewer 1953; Mozhaev i in. 1966). Dawka LD_{50} po podaniu do żołądka myszy wynosi $340 \div 400 \text{ mg/kg}$ m.c., świnek morskich – 550 mg/kg m.c., królików – 540 mg/kg m.c. i psów – 299 mg/kg m.c. Koty odznaczają się większą wrażliwością na działanie hydrochinonu (wartość LD_{50} $42 \div 86 \text{ mg/kg}$ m.c.). Objawy ostrego zatrucia zwierząt rozwinęły się w ciągu $30 \div 90$ min po podaniu hydrochinonu w dawkach letalnych i były to: pobudzenie i drżenie ciała, drgawki, trudności w oddychaniu i sinica. U kotów i psów występował dodatkowo ślinotok i wymioty. Padnięcia zwierząt poprzedzały: obniżenie temperatury ciała, porażenie, brak reakcji odruchowych, zaburzenia oddychania i śpiączka. Jeśli dawki podane

zwierzętom nie były letalne, to objawy zatrucia ustępowały po trzech dniach (IPCS 1994).

Hydrochinon nanoszony na skórę szczurów i myszy w dawkach dziennych 240 ÷ 840 mg/kg (szczury) i 300 ÷ 4800 mg/kg (myszy) przez 2 tygodnie nie spowodował padnięć zwierząt (NTP 1989).

Tabela 1.

Medialne jednorazowe dawki śmiertelne LD₅₀ hydrochinonu dla zwierząt (IPCS 1994)

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartość LD ₅₀ , mg/kg m.c.	Rozpuszczalnik
Szczur	do żołądka	320	woda
Szczur (samiec)	do żołądka	743	woda
Szczur (samica)	do żołądka	627	woda
Mysz	do żołądka	400	woda
Świnka morska	do żołądka	550	woda
Kot	do żołądka	70	woda
Pies	do żołądka	200	woda
Królik	do żołądka	540	woda
Szczur	do żołądka	310	glikol propylenowy
Szczur	do jamy otrzewnej	160	woda
Szczur	dożylnie	115	woda
Królik	dożylnie	150	woda
Mysz	podskórnice	182	woda

Tabela 2.

Skutki działania toksycznego hydrochinonu w następstwie krótkotrwałego narażenia zwierząt (IPCS 1994)

Gatunek (liczba zwierząt)	Droga podania/ dawka	Czas narażenia	Skutki
Szczur	<i>per os</i> 500; 750; 1000; 1250; 1500 i 1750 mg/kg	12 dni	wzrost liczby padłych zwierząt
Szczur	<i>per os</i> 63; 125; 250; 500 i 1000 mg/kg	14 dni	padły wszystkie zwierzęta z grupy narażonej na dawkę 1000 mg/kg; w grupie, która otrzymała dawkę 500 mg/kg padł 1/5 samców i padło 4/5 samic; objawami zatrucia poprzedzającymi były drżenie ciała i drgawki

cd. tab.2.

Gatunek (liczba zwierząt)	Droga podania/ dawka	Czas narażenia	Skutki
Szczur (5 zwierząt w grupie)	<i>per os</i> 2; 5; 25 i 50 mg/kg	1, 3 i 6 tygodni	u zwierząt narażanych na dawkę 50 mg/kg stwierdzono działanie nefrotoksyczne u samców F-344, u samic F-344 nie stwierdzono patologicznych objawów
Szczur	<i>per os</i> 7; 5 i 15 mg/kg	40 dni	u zwierząt narażanych na dawkę 15 mg/kg stwierdzono we krwi anizocytozę, polichromatofilię i obecność erytroblastów kwasochłonnych
Szczur	stężenie 2% w paszy	4 i 8 tygodni	umiarkowanego stopnia przerost i rogowacenie przedżołądka
Szczur (14 zwierząt w grupie)	stężenie 5% w paszy	9 tygodni	zmniejszenie masy ciała, anemia, atrofia wątroby, śledziony, tkanki tłuszczowej, mięśni prążkowanych, owrzodzenie i krwawienie błony śluzowej żołądka
Mysz (5 zwierząt w grupie)	<i>per os</i> 31; 63; 125; 250 i 500 mg/kg	14 dni	padły 4 z 5 samców i wszystkie 5 samic otrzymujących największą dawkę; padnięcia zwierząt były poprzedzone drżeniem ciała i drgawkami; w grupie narażanej na dawkę 250 mg/kg padły 3 z 5 samców; padnięcia zwierząt poprzedzały drżenie ciała i drgawki

Działanie drażniące na skórę

Hydrochinon o stężeniach wynoszących: 1; 3; 5; 7 lub 10% aplikowano w postaci kremów na owłosioną lub zdepilowaną skórę świnkom morskim raz dziennie, 5 razy tygodniowo przez miesiąc. Tylko hydrochinon o stężeniu 5-procentowym i większym działał drażniąco. We wszystkich miejscach aplikacji kremów zawierających 1 ÷ 10% hydrochinonu nastąpiło odbarwienie skóry w stopniu od słabego do umiarkowanego (Bleehen i in. 1968).

Nie stwierdzono pierwotnego działania drażniącego hydrochinonu u świńek morskich, którym związek ten w postaci roztworów wodnych: 0,001-; 0,01- lub 0,1-procentowych wstrzykiwano śródskórnym przez 10 dni (Rajka, Blohm 1970).

Jimbov i in. (1974) zaobserwowali depigmentację zdepilowanej skóry u 24 czarnych świńek morskich (samców i samic) w następstwie powierzchniowego aplikowania hydrochinonu. Kremy zawierające 2 lub 5% hydrochinonu w emulsji wodno-olejowej nakładano codziennie (6 dni w tygodniu) przez 3 tygodnie. Badanie biopsyjne wykazało znaczne zmniejszenie liczby komórek zawierających melanosomy, jak i liczby aktywnych melanocytów.

Grupom pięciu samców i pięciu samic aplikowano hydrochinon (0,1 ml w hydrofilowej maści) o stężeniach: 0,1; 1 lub 5-procentowych na pozbawioną sierści skórę grzbietu, pięć dni w tygodniu, przez 13 tygodni. Związek o najmniejszym stężeniu działał nieznacznie drażniąco i nie spowodował odbarwienia skóry, podczas gdy związek o stężeniu 1-procentowym działał słabo lub nieznacznie drażniąco u 30% zwierząt (głównie samic) i powodował słabą depigmentację u samic. Po narażeniu na związek o największym stężeniu wystąpiło podrażnienie skóry, od umiarkowanego do silnego, a

także poważne stany zapalne z owrzodzeniem. Umiarkowane odbarwienie obserwowano u około 40% narażonych samic, którym наносzono maść 5-procentową (IPCS 1994).

Działanie drażniące na oczy

Sproszkowany hydrochinon (2 ÷ 5 mg) wprowadzany psom dwa razy dziennie do oka (5 dni w tygodniu przez 9 tygodni) powodował natychmiastowe, przejściowe podrażnienie i łzawienie. Zmętnienie rogówki, łzawienie i zaczerwienienie spojówek pojawiło się w ciągu 4 dni. Powrót do stanu normalnego nastąpił w ciągu dwóch dni po zaprzestaniu narażenia (IPCS 1994).

U świnek morskich sproszkowany hydrochinon (1 ÷ 3 mg, 2 razy dziennie przez 9 tygodni) również spowodował natychmiastowe przejściowe podrażnienie oczu. U zwierząt obserwowano zmętnienie rogówki, a u 2 zwierząt pojawiło się owrzodzenie. Całkowity powrót do stanu normalnego nastąpił w ciągu 3 dni po zaprzestaniu narażenia (IPCS 1994).

Działanie uczulające

Rajka i Blohm (1970) badali działanie uczulające hydrochinonu u świnek morskich. Hydrochinon działał słabo uczulająco po śródskórnym podaniu 0,001-procentowego roztworu i prowokacji takim samym roztworem.

Van der Walle i in. (1982a; 1982b) stwierdzili umiarkowane właściwości uczulające hydrochinonu u samic świnek morskich narażanych metodą maksymalizacji z kompletnym adjuwantem Freund'a.

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Szczury F-344 narażano na hydrochinon *per os* w dawkach dziennych: 0; 25; 50; 100; 200 lub 400 mg/kg masy ciała przez 13 tygodni. Dawka hydrochinonu 400 mg/kg m.c. była letalna dla wszystkich zwierząt. U zwierząt z grupy otrzymującej dawkę 400 mg/kg m.c. i u niektórych zwierząt z grupy otrzymującej hydrochinon w dawce 200 mg/kg m.c. obserwowano drżenie ciała i drgawki. Ponadto szczury otrzymujące związek w dawce 200 mg/kg m.c. miały mniejszy przyrost masy ciała i większą względną masę wątroby, a w badaniach patomorfologicznych stwierdzono u nich stany zapalne i/lub hyperplazję komórek nabłonkowych przedłożądka oraz zmiany histopatologiczne w nerkach. U samców z grupy otrzymującej hydrochinon w dawce 50 lub 100 mg/kg m.c. stwierdzono zmniejszenie względnej masy wątroby, a u samic – wzrost względnej masy wątroby. Samce otrzymujące hydrochinon w dawce 25 mg/kg m.c. miały mniejszą względną masę wątroby (NTP 1989).

Myszy narażano *per os* na hydrochinon w dawkach: 0; 25; 50; 100; 200 lub 400 mg/kg/dzień przez 13 tygodni. Padnięcie samic w grupie narażanej na hydrochinon dawką 400 mg/kg m.c. wynosiło 80%, w grupie samców otrzymujących dawkę 200 mg/kg m.c. związku – 20%, a w grupie otrzymującej dawkę 400 mg/kg m.c. – 80%. U większości zwierząt narażanych na największe dawki związku występowało drżenie ciała, które u zwierząt z grupy otrzymującej dawkę 400 mg/kg związku przechodziło w drgawki. Padnięcie zwierząt z grup otrzymującej hydrochinon w dawkach: 400; 200 lub 100 mg/kg m.c. poprzedzał stan śpiączki. Stwierdzono większą względną i bezwzględną masę wątroby u samców otrzymujących związek w dawkach 25 ÷ 400 mg/kg m.c., u samic bezwzględną masę wątroby w grupach otrzymujących dawki 100 i 400 mg/kg m.c. oraz względną masę wątroby w grupach otrzymujących dawki 200 i 400 mg/kg m.c. Na podstawie wyników badań patomorfologicznych ujawniono owrzodzenie, hyperplazję nabłonka przedłożądka u 3/10 samców i 2/10 samic z grupy otrzymującej

dawkę 400 mg/kg m.c. hydrochinonu i 1/10 samic z grupy otrzymującej dawkę 200 mg/kg m.c. (NTP 1989). Wyniki badań toksyczności podprzewlekłej przedstawiono w tabeli 3.

Carson i Brewer (1953) badali skutki narażenia na hydrochinon u samców i samic psów. Jeden z psów był karmiony paszą zawierającą w przeliczeniu na dawkę 16 mg hydrochinonu/kg/dzień przez 80 dni, podczas gdy dwa inne psy otrzymywały hydrochinon w dawce 1,6 mg hydrochinonu/kg/dzień przez 31 tygodni, a następnie przez kolejne 49 tygodni – dawkę 40 mg/kg m.c. dziennie. Związek był podawany w postaci powlekanych masą cukrową drażetek zmieszanych z pokarmem. Dwa psy służyły jako zwierzęta z grupy kontrolnej. Ponadto pięć dorosłych samców psów otrzymywało 100 mg hydrochinonu/kg m.c. dziennie przez 26 tygodni. Okresowo wykonywano rutynową analizę krwi i moczu. Po zakończeniu narażenia psy uśmiercono i poddano badaniom sekcyjnym. Badania analityczne krwi i moczu zwierząt nie wykazały różnic między wynikami zwierząt narażanych a zwierzętami z grup kontrolnych. Nie zaobserwowano również u zwierząt żadnych makroskopowo widocznych zmian lub zmian histopatologicznych.

Tabela 3.

Toksyczność podprzewlekła hydrochinonu u zwierząt

Gatunek (liczba zwierząt)	Droga podania/dawka	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Szczur (10 zwierząt w grupie)	<i>per os</i> 20; 64 i 200 mg/kg m.c.	90 dni	u szczurów otrzymujących dawkę 64 mg/kg obserwowano drżenie ciała i zmniejszoną aktywność ruchową, u szczurów samców otrzymujących dawkę 200 mg/kg oprócz wymienionych objawów stwierdzono także zmniejszenie masy ciała i mniejsze spożycie paszy	IPCS 1994
Szczur (10 zwierząt każdej płci w grupie)	<i>per os</i> 25; 50; 100; 200 i 400 mg/kg m.c.	13 tygodni	u zwierząt otrzymujących dawkę 25 mg/kg stwierdzono u samców mniejszą względną masę wątroby; u samców otrzymujących dawkę 50 i 100 mg/kg – zmniejszenie względnej masy wątroby, a u samic z tych grup – wzrost względnej masy wątroby. U szczurów otrzymujących dawkę 200 mg/kg wystąpił letarg oraz zmniejszenie przyrostu masy ciała i wzrost względnej masy wątroby, drżenie ciała, drgawki i padnięcia samic. Stwierdzono ponadto działanie neurotoksyczne i rozrost nabłonka przedżołądka. U szczurów otrzymujących dawkę 400 mg/kg hydrochinonu padnięcie wszystkich zwierząt poprzedzone było drżeniem ciała i drgawkami	NTP 1989

cd. tab.3.

Gatunek (liczba zwierząt)	Droga podania/ dawka	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Myszy (10 zwierząt każdej płci w grupie)	<i>per os</i> 25; 50; 100; 200 i 400 mg/kg m.c.	13 tygodni	padnięcia samic w grupie narażanej na dawkę 400 mg/kg wynosiły 80%; padnięcia samców narażanych na dawkę 200 mg/kg – 20% i na dawkę 400 mg/kg – 80%. U zwierząt narażanych na największą dawkę występowały drgawki, a u narażanych na mniejsze dawki – drżenie ciała. Stwierdzono u samców większą względną i bezwzględną masę wątroby w grupach otrzymujących dawki 25 ÷ 400 mg/kg, natomiast u samic bezwzględną masę wątroby w grupach otrzymujących dawki 100 ÷ 400 mg/kg oraz względną masę wątroby w grupach otrzymujących dawki 200 i 400 mg/kg. U samców otrzymujących dawkę 400 mg/kg obserwowano: letarg, uszkodzenie przedżołądka i padnięcia zwierząt	NTP 1989

W badaniach toksyczności przewlekłej cztery grupy samców i cztery grupy samic szczurów rasy Sprague-Dawley (po 10 szczurów w każdej grupie) karmiono paszą zawierającą: 0; 0,1; 0,5 lub 1% hydrochinonu (*Carlson, Brewer 1953*). W drugim doświadczeniu osiem grup szczurów (16 ÷ 23 zwierząt w każdej grupie) karmiono wzbogaconą paszą zawierającą: 0; 0,5; 0,25 lub 0,5% hydrochinonu. W trzecim doświadczeniu osiem grup szczurów (po 20 zwierząt w grupie) otrzymywało paszę zawierającą: 0; 0,2; 0,5 lub 1% hydrochinonu z dodatkiem 0,1% kwasu cytrynowego. Doświadczenia trwały 102 tygodnie. W czasie pierwszego miesiąca badań u zwierząt spożywających paszę zawierającą 0,5 lub 1% hydrochinonu przyrost masy ciała był wolniejszy niż u zwierząt z grup kontrolnych. Podobnych skutków nie stwierdzono u szczurów, którym podawano hydrochinon w paszy wzbogaconej lub z kwasem cytrynowym. Masa ciała zwierząt narażanych nie różniła się istotnie od masy ciała zwierząt z grup kontrolnych. Wyniki badań hematologicznych nie wykazały istotnych statystycznie różnic w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Na podstawie wyników badań mikroskopowych (wątroby, nerek, śledziony, serca, płuc, szpiku kostnego, ścian żołądka, trzustki i nadnerczy) również nie stwierdzono zmian związanych z narażeniem (*Carlson, Brewer 1953*).

Oceniano toksyczność przewlekłą hydrochinonu w następstwie narażania szczurów F-344 na związek przez 2 lata podawany zgłębnikiem do żołądka (jako roztwór w wodzie dejonizowanej) w dawkach dziennych: 0; 25 lub 50 mg/kg. Stwierdzono nieistotne statystycznie różnice masy ciała zwierząt między grupą kontrolną i narażaną, a w grupie samców otrzymujących hydrochinon w dawce 50 mg/kg/dzień większą niż w grupie kontrolnej względną masę mózgu, nerek i wątroby. Nie odnotowano objawów zatrucia u zwierząt narażanych.

Podobne badania przewlekłej toksyczności hydrochinonu przeprowadzono na myszach, które otrzymywały *per os* związek w dawkach: 0; 50 lub 100 mg/kg/dzień przez 2 lata. Po upływie 20 i 44 tygodni narażenia masa ciała zwierząt w grupach kontrolnych była o 10 i 14% większa niż masa ciała samic myszy narażanych. Względna masa wątroby wszystkich narażanych samców i samic otrzymujących hydrochinon w dawce 100 mg/kg była większa niż zwierząt nienarażanych w odpowiedniej grupie kontrolnej. Nie odnotowano klinicznych objawów zatrucia zwierząt. Po 15 miesiącach doświadczenia wybrano z każdej grupy po 10 zwierząt każdego gatunku w celu przeprowadzenia badań hematologicznych i badań biochemicznych oraz badań sekcyjnych po uśmierceniu zwierząt. U samców szczurów otrzymujących hydrochinon w dawce 50 mg/kg stwierdzono zwiększenie względnej masy nerek i wątroby. U samic z tej grupy wartość hematokrytu, stężenie hemoglobiny i liczba erytrocytów uległy zmniejszeniu. U samców i samic myszy otrzymujących dawkę 100 mg/kg względna masa wątroby była większa w porównaniu ze zwierzętami w grupie kontrolnej. Istotnie większą względną masę mózgu odnotowano u samic z grupy otrzymującej związek w dawce 100 mg/kg, a zwiększoną względną masę nerek u samic narażonych na obie dawki hydrochinonu. Związane z narażeniem zmiany patomorfologiczne wątroby w postaci zmian tłuszczowych w strefie centralnej zrazika, cytomegalii i tworzenia się zespólni komórek były widoczne u narażonych samców, ale nie u samic (NTP 1989).

ODLEGLĘ EFEKTY TOKSYCZNE

Działanie mutagenne i genotoksyczne

W większości testów z użyciem bakterii *Salmonella typhimurium* oraz muszek *Drosophila melanogaster*, a także w teście plamkowym u myszy i teście dominujących mutacji letalnych u szczurów uzyskano wynik negatywny wskazujący, że hydrochinon nie jest substancją mutagenną (IPCS 1994).

Ujawniono natomiast indukcję aberracji chromosomowych w komórkach jajnika chomika chińskiego, komórkach szpiku kostnego myszy i komórkach roślinnych: *Alium cepa*, *Alium sativum* i *Vicia faba* (IPCS 1994).

Hydrochinon powodował także wzrost częstości mikrojąder w komórkach szpiku kostnego myszy, w limfocytach ludzkich oraz w komórkach jajnika chomika chińskiego. Pozytywne były także wyniki testów naprawy DNA w komórkach *Escherichia coli*, komórkach HeLa i komórkach chłoniaka myszy. W testach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* hydrochinon tworzył addukty z DNA (IPCS 1994). Jest to więc substancja o działaniu genotoksycznym.

Badanie częstości dominujących mutacji letalnych u samców szczura, które narażano na hydrochinon w dawkach: 0; 30; 100 lub 300 mg/kg *per os* 5 dni tygodniowo przez 10 tygodni, dało negatywny wynik wskazujący, że związek ten nie uszkadza materiału genetycznego komórek płciowych samców szczura (NTP 1994).

Działania rakotwórcze na ludzi

Greenwald i in. (1981) przeprowadzili kliniczno-kontrolne badanie przypadków nowotworów mózgu u pracowników zatrudnionych w Eastman Kodak Company. Badaniem

objęto 56 pracowników, którzy zmarli z powodu pierwotnych nowotworów mózgu w latach 1956-1975. Nieistotnie statystycznie, większe względne ryzyko zgonu występowało u operatorów procesów fotograficznych. Autorzy stwierdzili, że ta większa wykrywalność nowotworów mózgu u pracowników firmy może być następstwem lepszej opieki zdrowotnej i wnikliwszej oceny stanu zdrowia załogi.

Podjęto kolejne badanie kohortowe 478 operatorów procesów fotograficznych pracujących w 9 laboratoriach Eastman Kodak Print and Processing. Oceniano umieralność, częstość zachorowania na nowotwory i absencję chorobową pracowników tych laboratoriów. Wyniki odniesiono do populacji generalnej oraz populacji osób nienarażonych zatrudnionych w Zakładach Kodak. Nie stwierdzono różnic w zakresie ocenianych parametrów. Stwierdzono wprawdzie 2 przypadki nowotworów złośliwych mózgu i ośrodkowego układu nerwowego, ale wobec 0,4 oczekiwanych, różnica ta była nieistotna. W próbie powietrza pobranej w jednym z miejsc pracy, gdzie prowadzono badania, stwierdzono obecność hydrochinonu o stężeniu poniżej $0,01 \text{ mg/m}^3$ (Friedlander i in. 1982). Nie analizowano ewentualnego wpływu innych czynników, które najprawdopodobniej także występowały w środowisku pracy tych laboratoriów.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Przeprowadzono badanie rakotwórczości hydrochinonu na myszach B6C3F₁ i szczurach F-344 obu płci, którym testowany związek podawano zgłębnikiem do żołądka w dawkach dziennych: 0; 25 lub 50 mg/kg masy ciała (szczury) oraz: 0; 50 lub 100 mg/kg m.c. (myszy) przez 2 lata (NTP 1989). U samców szczurów stwierdzono, zależny od wielkości dawki hydrochinonu, wzrost częstości gruczolaków komórek kanalików nerkowych. Częstość tych nowotworów u zwierząt w grupie kontrolnej wynosiła 0%, w grupach narażanych odpowiednio – 7 i 15%, a czas ich pierwszego pojawienia się wynosił odpowiednio 392 i 598 dni. Natomiast u narażanych samic szczura częstsze niż w grupie kontrolnej były przypadki białaczek monocytarnych (w grupie kontrolnej wynosiły 16%, w grupie narażanej na dawkę 25 mg/kg m.c. – 27%, natomiast narażanej na dawkę 50 mg/kg m.c. – 40%).

U myszy narażanych na hydrochinon stwierdzono statystycznie istotny wzrost częstości gruczolaków wątrobowo-komórkowych. W grupie kontrolnej nowotwory te stwierdzono u 4% samic, w grupie otrzymującej hydrochinon w dawce 50 mg/kg m.c. u 27% samic, a w grupie otrzymującej hydrochinon w dawce 100 mg/kg m.c. u 22% samic. Natomiast raki wątrobowo-komórkowe ujawniono odpowiednio u: 5; 29 i 24% samic myszy (NTP 1989).

Nie stwierdzono zmian nowotworowych u szczurów obu płci, którym podawano w paszy hydrochinon o stężeniach 1000 lub 10 000 mg/kg m.c. paszy przez 103 tygodnie (Carlson, Brewer 1953). Nie stwierdzono również działania kokancerogenego (Roe, Salaman 1955) ani promotorowego u myszy, którym skórę smarowano hydrochinonem.

Wyniki omówionych badań hydrochinonu u zwierząt wskazują, że istnieją pewne dowody mogące świadczyć o rakotwórczym działaniu tego związku u szczurów i myszy.

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) zaliczyła hydrochinon do 3. grupy, tzn. czynników nieklasyfikowanych jako rakotwórcze dla ludzi (IARC 1999). W ACGIH (2005) zaklasyfikowano hydrochinon do grupy A3, tj. związków o działaniu rakotwórczym dla zwierząt. W Niemczech (MAK 2005) hydrochinon znajduje się w grupie 2., tj. substancji, co do których istnieją dowody uzyskane na podstawie wyników

doświadczeń przeprowadzonych na zwierzętach, że są niewątpliwie rakotwórcze w warunkach porównywalnych z narażeniem ludzi na stanowiskach pracy.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Oceniano działanie teratogenne 12 składników farb do włosów, wśród nich hydrochinonu. Samicom szczura наносzono na skórę 2 ml/kg m.c. 0,2-procentowego hydrochinonu w wybranych dniach ciąży (łącznie 7 aplikacji). Nie stwierdzono istotnych, w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej, różnic takich parametrów, jak: masa ciała, dobowe spożycie paszy przez samice ciężarne, liczba ciałek żółtych, implantacji, proporcje płci potomstwa oraz wady rozwojowe kośćca i tkanek miękkich (Burnett i in. 1976).

Nie stwierdzono także objawów toksyczności matczynej i działania embriotoksycznego hydrochinonu u szczurów, którym związek ten podawano *per os* w dawkach dziennych: 0; 50; 100 lub 200 mg/kg m. c. od 6. do 15. dnia ciąży (IPCS 1994).

Natomiast pewne zaburzenia rozwoju prenatalnego szczurów stwierdzono w postaci zmniejszenia masy ciała płodów, poszerzenia miedniczek nerkowych, zaburzeń kostnienia w badaniu, w którym samicom podawano hydrochinon *per os* w dawkach: 0; 30; 100 lub 300 mg/kg m.c. dziennie od 6. do 15. dnia ciąży. Ponieważ nie wykazano zależności częstości zmian od wielkości dawki testowanego związku, trudno przypisać je działaniu hydrochinonu (Krasavage i in. 1992).

Oceniano toksyczność rozwojową hydrochinonu u królików, którym podawano związek w dawkach: 0; 50; 100; 200; 300; 400 lub 500 mg/kg *per os* od 6. do 18. dnia ciąży. Padły samice otrzymujące związek w dawkach 300 ÷ 500 mg/kg. W grupach otrzymujących związek w dawkach 50 ÷ 200 mg/kg obserwowano, zależne od wielkości dawkowania, zmniejszenie spożycia paszy i mniejszą masę ciała. Ponadto w grupie otrzymującej dawkę 200 mg/kg stwierdzono większą częstość resorpcji oraz mniejszą masę ciała płodów, natomiast nie stwierdzono widocznych makroskopowo zewnętrznych wad wrodzonych (NTP 1994).

Nie stwierdzono również wpływu podawanego szczurom hydrochinonu o stężeniach 30 lub 3000 mg/kg paszy na: płodność samic, rozwój prenatalny ich potomstwa oraz proces laktacji (Ames i in. 1956). Stwierdzono natomiast działanie embriotoksyczne u samic szczura, którym podawano 0,5 g hydrochinonu w paszy w czasie ciąży. Resorpcje w miotach i mioty całkowicie zresorbowane występowały z istotnie większą częstością w grupie samic narażanych niż w grupie kontrolnej (Telford i in. 1962).

Nie stwierdzono zaburzeń płodności samic i samców szczura pokolenia F₀ i F₁, które narażano na hydrochinon *per os* w dawkach: 15; 50 lub 150 mg/kg/dzień (Blacker i in. 1993).

Zaburzenia cyklu płciowego u samic szczura (zatrzymanie cyklu na fazie spoczynkowej) były następstwem narażenia zwierząt na hydrochinon *per os* w dawce 200 mg/kg przez 14 dni. Podczas sekcji stwierdzono brak dojrzałych pęcherzyków Graafa (NTP 1994).

Toksyczność rozwojową i matczyną hydrochinonu oceniano u potomstwa królików, którym podawano *per os* testowaną substancję w dawkach: 0; 25; 75 lub 150 mg/kg od 6. do 18. dnia ciąży. Wartość NOEL w zakresie toksyczności matczynej wyznaczono na poziomie 25 mg/kg. Hydrochinon w dawce dziennej 150 mg/kg powodował niewielkie

zaburzenia rozwoju prenatalnego królików (nieznaczne opóźnienie kostnienia, małowocze i wady żeber) przy jednoczesnej toksyczności dla matek. Wartość NOEL w zakresie toksyczności rozwojowej ustalono na poziomie 75 mg/kg/dzień (*Murphy* i in. 1992).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Hydrochinon należy do substancji, które ulegają szybkiemu wchłanianiu w przewodzie pokarmowym i w tchawicy. Wchłanianie przez skórę jest wolne i zależy w znacznym stopniu od zastosowanego rozpuszczalnika. Użycie alkoholu jako vehiculum przyspiesza wchłanianie związku przez skórę. Hydrochinon znakowany węglem ^{14}C podano szczurom zgłębnikiem do żołądka w dawce 200 mg/kg masy ciała. Po 48 h stwierdzano w tkankach zwierząt 0,28 ÷ 1,25% podanej aktywności znacznika, a po 96 h – 0,26 ÷ 0,56%. Największe stężenia ^{14}C obserwowano w wątrobie i w nerkach (*Divincenzo* i in. 1984).

Szczurom podano do tchawicy znakowany węglem ^{14}C hydrochinon w dawkach: 5; 25 lub 50 mg/kg m.c. Po 24 h stwierdzono poniżej 0,13% podanej aktywności w płucach oraz poniżej 1% w pozostałych tkankach i narządach (IPCS 1994).

Ochotnikom aplikowano na skórę 2-procentowy hydrochinon w etanolu lub 0,2-procentowy w roztworze kwasu askorbinowego na 24 h. Ilość podanej substancji wynosiła 125 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ skóry. Na podstawie wydalania związku z moczem oszacowano, że 57% podanej substancji uległo wchłonięciu (*Bucks* i in. 1988).

Metabolizm i wydalanie

Hydrochinon podany szczurom do żołądka ulega przemianom w wyniku czego powstają monoglukuronian hydrochinonu i monosiarczan hydrochinonu. Stwierdzono, że w moczu zwierząt glukouroniany stanowiły 50 ÷ 60%, siarczany – 25 ÷ 42%, a niezmienną formą hydrochinonu – 1 ÷ 8,6% podanej *per os* dawki hydrochinonu (*Divincenzo* i in. 1984).

Hydrochinon wydalą się głównie z moczem. Po 48 h od podania szczurom *per os* związku w dawce 200 mg/kg wydalilo się z moczem około 90% podanej dawki, około 4% z kałem i około 0,4% z powietrzem wydychanym. Około 1,2% podanej dawki zostało zdeponowane w tkankach szczurów (*Divincenzo* i in. 1984).

Ochotnicy, którzy przyjęli do żołądka hydrochinon jednorazowo w ilości 0,5 g, wydalili z moczem w ciągu doby 8 ÷ 15% podanej ilości w postaci niezmiennionej i około 40% jako siarczany i glukuroniany (ACGIH 2005).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Hydrochinon reaguje z takimi makrocząsteczkami, jak: białka, DNA, tubulina, lipidy, a także z cząsteczkami o mniejszej masie, jak np. związki sulfydrylowe i nukleotydy. Uważa się, że utlenione pochodne hydrochinonu (rodnik *p*-benzo-semichinonowy i *p*-

-benzochinon) oraz sprzężenia tiolowe hydrochinonu i chinonu decydują o toksyczności hydrochinonu, gdyż indukują stres oksydacyjny, powodują zmiany struktury kwasów nukleinowych i hamują aktywność niektórych enzymów (Lau i in. 1988).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Van Ketel (1984) opisał przypadek prawdopodobnego uczulenia na hydrochinon i krzyżową reakcję uczuleniową z monobenzylowym eterem hydrochinonowym. Dwa dni po pierwszej aplikacji kremu zawierającego 5% monobenzylowego eteru hydrochinonowego (po uprzednim trzymiesięcznym aplikowaniu kremu zawierającego 2% hydrochinonu) rozwinął się ostry stan zapalny skóry. Wyniki testów płatkowych były w przypadku obydwu substancji dodatnie. Uczulenie na monobenzylowy eter hydrochinonowy występuje często (Fisher 1986), podczas gdy hydrochinon jest uznawany za słaby czynnik uczulający.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Na podstawie dostępnych wyników badań ustalenie zależności efektu toksycznego od wielkości narażenia na hydrochinon nie jest możliwe.

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

Istniejące wartości NDS

W tabeli 5. przedstawiono wartości normatywów higienicznych hydrochinonu obowiązujące w różnych państwach.

W większości państw największe dopuszczalne stężenie (NDS) hydrochinonu w powietrzu środowiska pracy wynosi 2 mg/m^3 . W Niemczech nie ustalono wartości MAK, a hydrochinon jest uznany za możliwy kancerogen. W Polsce wartość NDS hydrochinonu wynosi 2 mg/m^3 (1982 r.), a wartość NDSCh – 4 mg/m^3 (1985 r.), (Czynnik... 2005). W Unii Europejskiej nie ustalono wartości normatywów higienicznych dla tego związku.

Tabela 5.

Normatywy higieniczne hydrochinonu w różnych państwach (RTECS 2005; ACGIH 2005; MAK 2005; Rozporządzenie... 2002)

Państwo/organizacja/ instytucja	Wartość NDS, mg/m^3	Wartość NDSCh, mg/m^3	Uwagi
Dania	2	–	
Holandia	2	–	
Niemcy	–	–	kancerogen grupa 2.

cd. tab. 5.

Państwo/organizacja/ instytucja	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³	Uwagi
Polska	2	4	A
Szwecja	0,5	1,5	
Unia Europejska	–	–	–
Wielka Brytania	2	4	
USA:			
– ACGIH (1996)	2	–	A3
– OSHA	2	–	
– NIOSH	–	–	

Objaśnienia: A3 – uznany za kancerogen dla zwierząt, brak dowodów działania rakotwórczego u ludzi.

A – substancja o działaniu uczulającym.

Grupa 2., tj. substancje, co do których istnieją dowody uzyskane na podstawie doświadczeń przeprowadzonych na zwierzętach, że są niewątpliwie rakotwórcze w warunkach porównywalnych z narażeniem ludzi na stanowiskach pracy.

Podstawy proponowanych wartości NDS

Za podstawę wyliczenia wartości NDS przyjęto działanie drażniące hydrochinonu na oczy. Z obserwacji działania drażniącego na oczy człowieka wynika, że hydrochinon o stężeniu 2,25 mg/m³ może powodować w powietrzu środowiska pracy podrażnienie oczu. Krótkotrwałe narażenie na związek o większym stężeniu rzędu 13,5 mg/m³ oraz długotrwałe narażenie na hydrochinon o stężeniach 0,05 ÷ 14,4 mg/m³ nasila jego działanie drażniące i prowadzi do zmian zapalnych oczu, przebarwień rogówki oraz spojówek (Anderson, Oglesby 1958; Oglesby i in. 1947). Stężenie 2,25 mg/m³ hydrochinonu przyjęto za wartość LOAEL związku.

Do wyliczenia wartości NDS hydrochinonu przyjęto następujące wartości współczynników niepewności:

- $A = 1$, współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej
- $B = 1$, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi i drogą podania inną niż inhalacyjna
- $C = 1$, współczynnik związany z przejściem z badań krótkoterminowych do badań długoterminowych
- $D = 2$, współczynnik związany z zastosowaniem wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL
- $E = 1$, współczynnik modyfikujący wynikający ze skąpości danych na temat potencjalnych skutków odległych.

Podstawiając wartości współczynników do wzoru, otrzymujemy:

$$\text{NDS} = \frac{2,25 \text{ mg/m}^3}{2} = 1,13 \text{ mg/m}^3 \approx 1 \text{ mg/m}^3.$$

Ponieważ hydrochinon jest czynnikiem drażniącym, konieczne jest ustalenie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh).

Do wyprowadzenia wartości NDSCh hydrochinonu przyjęto równanie:

$$\log \text{NDSCh} = \log \text{NDS} + u(P) \cdot \log S_g$$

$$\text{NDSCh} = \text{NDS} \cdot S_g^{u(P)},$$

w którym:

- $u(P)$, współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krótkoterminowej równy 1,53
- S_g , standardowe geometryczne odchylenie (w granicach $1,5 \div 2$)
- $\log S_g$, w granicach $0,18 \div 0,3$.

Podstawiając wartości współczynników niepewności, otrzymujemy:

$$\begin{aligned} \text{NDSCh} &= 1,859 \cdot \text{NDS} \div 2,888 \cdot \text{NDS} \\ \text{NDSCh} &= 1,859 \cdot 1 \text{ mg/m}^3 \div 2,888 \cdot 1 \text{ mg/m}^3 \\ \text{NDSCh} &= 1,859 \div 2,888 \text{ mg/m}^3. \end{aligned}$$

Za wartość NDSCh hydrochinonu przyjęto stężenie 2 mg/m^3 . Normatyw ten powinien być dodatkowo oznaczony literą „A”, informującą, że jest to substancja o działaniu uczulającym. Podstawą oznakowania hydrochinonu literą „A” jest klasyfikacja związku zgodnie z rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem: R43 – może powodować uczulenie w kontakcie ze skórą oraz wyniki testu u samic świnek morskich metodą maksymalizacji z kompletnym adjuwantem Freund (umiarkowane działanie uczulające).

Nie ma podstaw do ustalenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) hydrochinonu.

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE ORAZ PRZECIWWSKAZANIA 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 narząd wzroku i skórę.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na narząd wzroku i skórę. W zależności od wskazań badanie okulistyczne i dermatologiczne.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badania 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 narząd wzroku i skórę. W zależności od wskazań badanie okulistyczne i dermatologiczne.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań.

Narządy (układy) krytyczne

Narząd wzroku i skóra.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekłe stany zapalne aparatu ochronnego oczu, bielactwo i inne zaburzenia barwnikowe skóry.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy .

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

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2005) Documentation of the threshold limit values. Cincinnati.

Ames S.R. i in. (1956) Effect of DPPD, methylene blue, BHT, and hydroquinone on reproductive process in the rat. *Proc. Exp. Biol. Med.* 93, 39-42.

Anderson B. (1947) Corneal and conjunctival pigmentation among workers engaged in manufacture of hydroquinone. *Arch. Ophthalmol.* 38, 812-826.

Anderson B., Oglesby F. (1958) Corneal changes from quinone-hydroquinone exposure. *Am. Med. Assoc. Arch. Ophthalmol.* 59, 495-501.

Bentley-Philips B., Bayles M.A.H. (1975) Cutaneous reactions to topical application of hydroquinone. Results of a 6-year investigation. *S. Afr. Med. J.* 49, 1391-1395.

Blacker A.M. i in. (1993) A two-generation reproduction study with hydroquinone in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 21(4), 420-424.

- Bleehen S.S.* i in. (1968) Depigmentation of skin with 4-isopropylcatechol, mercaptoamines, and other compounds. *J. Invest. Dermatol.* 50, 103-117.
- Bucks D.A.W.* i in. (1988) Percutaneous absorption of hydroquinone in humans: effect of 1-dodecylazacycloheptan-2-one (azone) and the 2-ethyhexyl ester of 4-(dimethylamino)benzoic acid. *J. Toxicol. Environ. Health.* 24, 279-289.
- Burnett C.* i in. (1976) Teratology and percutaneous toxicity studies on hair dyes. *J. Toxicol. Environ. Health.* 1, 1027-1040.
- Carlson A.J., Brewer N.R.* (1953) Toxicity studies on hydroquinone. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 84, 684-688.
- Connor T., Braunstein B.* (1987) Hyper-pigmentation following the use of bleaching creams. *Arch. Dermatol.* 123, 105, 110.
- Dawydzik L.* i in. (2001) Opracowanie w ujęciu tabelarycznym danych o narażeniu zawodowym w nadzorowanych przez inspekcję sanitarną zakładach pracy w 2000 r. Łódź, IMP.
- Divincenzo G.D.* i in. (1984) Metabolic fate and disposition of [¹⁴C]hydroquinone given orally to Sprague-Dawley rats. *Toxicology* 33, 9-18.
- Findlay G.H., de Beer H.A.* (1980) Chronic hydroquinone poisoning of the skin from skinlightening cosmetics. A South African epidemic of ochronosis of the face in dark-skinned individuals. *S. Afr. Med. J.* 57, 187-190.
- Findlay G.H., Morrison J.G.L., Simson I.W.* (1975) Exogenous ochronosis and pigmented colloid milium from hydroquinone bleaching creams. *Br. J. Dermatol.* 93, 613-622.
- Fisher A.A.* (1982) Can bleaching creams containing 2% hydroquinone produce leukoderma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 7, 134.
- Fisher A.A.* (1986) Contact dermatitis. 3rd ed. Philadelphia, Pennsylvania, Lea I Febiger.
- Fitzpatrick T.B.* i in. (1966) Hydroquinone and psoralens in the therapy of hypermelanosis and vitiligo. *Arch. Dermatol.* 93, 589.
- Frenk E., Loi-Zedda P.* (1980) Occupational depigmentation due to a hydroquinone-containing photographic developer. *Contact Dermatitis* 6, 238-239.
- Friedlander B.R.* i in. (1982) Mortality, cancer incidence, and sickness-absence in photographic processors: an epidemiologic study. *J. Occup. Med.* 24(8), 605-613.
- Greenwald P.* i in. (1981) Diagnostic sensitivity bias – an epidemiologic explanation for an apparent brain tumor excess. *J. Occup. Med.* 23, 690-694.
- Hardwick N.* i in. (1989) Exogenous ochronosis: an epidemiological study. 120, 229-238.
- IARC (1999) Summaries and Evaluations. International Agency for Research on Cancer, t. 71.
- IPCS (1994) Hydroquinone. *Environ. Health Criteria* 157. Geneva, WHO.
- Jimbow K., Obata H., Patthak M.A.* (1974) Mechanisms of depigmentation by hydroquinone. *J. Invest. Dermatol.* 62, 436-449.
- Kersey P., Stevenson C.J.* (1981) Vitiligo and occupational exposure to hydroquinone from servicing self-photographing machines. *Contact Dermatitis* 7, 285-87.
- Krasavage W.J.* i in. (1992) Hydroquinone: a developmental toxicity study in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 18(3), 370-375.
- Lau S.S.* i in. (1988) Sequential oxidation and glutathione addition to 1,4-benzoquinone. Correlation of toxicity with increased glutathione substitution. *Mol. Pharmacol.* 34, 829-836.

- Lawrence N.* i in. (1988) Exogenous ochronosis in the United States. *J. Am. Acad. Dermatol.* 18, 1207-1211.
- Liden C.* (1989) Occupational dermatoses at a film laboratory. Follow-up after modernization. *Contact Dermatitis* 20, 191-200.
- MAK (2005) List of MAK and BAT values. DFG.
- Mozhaev E.A., Osintseva V.P., Arzamastsev E.V.* (1966) Hydroquinone toxicity in chronic poisoning. *J. Farmakol. Toxicol.* 29, 238-240.
- Murphy S.J.* i in. (1992) A study of developmental toxicity of hydroquinone in the rabbit. *Fundam. Appl. Toxicol.* 19(2), 214-221.
- Naumann G.* (1966) Corneal damage in hydroquinone workers. *Arch. Ophthalmol.* 76, 189-194.
- NTP (1989) Technical report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of hydroquinone in F344/N rats and B6C3F₁, mice (gavage studies). Research Triangle Park, North Carolina (NTP TR 366).
- Oglesby F.L., Sterner J.H., Anderson B.* (1947) Quinone vapors and their harmful effects. II. Plant exposures associated with eye injuries. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 29, 74-84.
- Pifer J.W.* i in. (1995) Mortality study of employees engaged in the manufacture and use of hydroquinone. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 67, 4, 267-280.
- Rajka G., Blohm S.G.* (1970) The allergenicity of paraphenylenediamine II. *Acta Derm. Venereol* 50, 51-54.
- Roe F.J.C., Salaman M.H.* (1955) Further studies on incomplete carcinogenesis: triethylene melamine (T.E.M.), 1,2-benzanthracene and β -propiolactone, as initiators of skin tumour formation in the mouse. *Br. J. Cancer.* 9, 177-203.
- Rozporządzenie 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.
- Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. DzU nr 201, poz. 1674.
- RTECS (2005) [komputerowa baza danych].
- Spencer M.C.* (1965) Topical use of hydroquinone for depigmentation. *J. Am. Med. Assoc.* 194(9), 114-116.
- Sterner J.H., Oglesby F.L., Anderson B.* (1947) Quinone vapors and their harmful effects. I. Corneal and conjunctival injury. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 26, 60-73.
- Telford I.R., Woodruff C.S., Linford R.H.* (1962) Fetal resorption in the rat as influenced by certain antioxidants. *Am. J. Anat.* 110, 29-36.
- Van der Walle H.B., Delbressine L.P.C., Seutter E.* (1982a) Concomitant sensitization to hydroquinone and *p*-metoxyphenol in the guinea-pig; inhibitors in acrylic monomers. *Contact Dermatitis* 8, 147-154.
- Van der Walle H.B.* i in. (1982b) Sensitizing potential of 14 mono(meth)acrylates in the guinea-pig. *Contact Dermatitis* 8, 223-235.
- Van Ketel W.G.* (1984) Sensitization to hydroquinone and the monobenzyl ether of hydroquinone. *Contact Dermatitis* 10, 253.

KRYSTYNA SITAREK

Hydroquinone

A b s t r a c t

Hydroquinone is a white crystalline substance. It has been used in photography as a developer, and a raw material in the rubber industry, a stabilizer in oils, paints and as a chemical intermediate in dyes. LD₅₀ for laboratory animals ranges from 70 to 550 mg/kg. Hydroquinone is negative in mutagenicity tests but it is a clastogenic agent. This chemical is absorbed from the gastrointestinal tract and is eliminated as a sulfate and glucuronide conjugates in the urine.

Acute human exposure causes irritation, photophobia, lacrimation and corneal ulceration. The symptoms of acute severe poisoning include tinnitus, nausea, dizziness, increased respiration, pallor, headache and dyspnoea.

The Expert Group recommended a MAC of 1.0 mg/m³ and MAC-STEL 2.0 mg/m³ and the “A” – allergic substance – notation.