

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

1,1-Dichloroeten

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 12,5 mg/m³

NDSch: –

NDSP: –

DSB: –

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 25.03.2004

Weryfikacja: styczeń 2006

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 17.03.2006

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

Key words: 1,1-dichloroethylene, vinylidene chloride, OEL, occupational exposure.

1,1-Dichloroeten jest niskowrzącą cieczą o słodkawym zapachu. Ma zastosowanie jako kopolimer (często z chlorkiem winylu) do produkcji termoplastycznych tworzyw sztucznych, lakierów, środków wiążących substancje zmniejszające palność wykładzin podłogowych, sztucznych włosów oraz włókien do produkcji odzieży ochronnej. Wartość LD₅₀ 1,1-dichloroetenu po dożołądkowym podaniu szczurom wynosi około 1500 mg/kg. U ludzi w wyniku ostrego narażenia na 1,1-dichloroeten o stężeniu około 16 000 mg/m³ obserwowano działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy, oszołomienie oraz utratę przytomności. Po ostrym narażeniu drogą inhalacyjną lub pokarmową skutki działania szkodliwego występują w: wątrobie, nerkach i komórkach Clara płuc. W badaniach u pracowników narażonych przez wiele lat na 1,1-dichloroeten o stężeniach 200 ÷ 2300 mg/m³ nie stwierdzono występowania objawów szkodliwego działania związku na nerki, wątrobę oraz płuca.

1,1-Dichloroeten wykazywał działanie mutagenne wyłącznie w testach z aktywacją metaboliczną.

Podstawą do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) 1,1-dichloroetenu są wyniki 18-miesięcznego doświadczenia przeprowadzonego na szczurach szczepu Sprague-Dawley obu płci narażanych na pary związku o stężeniach 100 lub 300 mg/m³, 6 h dziennie, przez 5 dni w tygodniu. U badanych zwierząt występowało nieznaczne, odwracalne stłuszczenie komórek wątroby, które nie miało wpływu na zmianę parametrów biochemicznych, zmianę masy oraz czynność wątroby. Wartość

* Wartość NDS 1,1-dichloroetenu jest zgodna z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 30 sierpnia 2007 r. DzU nr 161, poz. 1142.

Metoda oznaczania stężenia 1,1-dichloroetenu w powietrzu na stanowiskach pracy jest zawarta w normie PN-Z-04270: 2000, a także została opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 1997, z. 16 i 2000 nr 3(25).

NOAEL dla samic szczura ustalono na poziomie 100 mg/m³. Wartość NDS 1,1-dichloroetenu na poziomie 12,5 mg/m³ powinna zabezpieczyć pracowników przed wystąpieniem skutków szkodliwego działania 1,1-dichloroetenu na wątrobę nerki oraz inne narządy. Obliczona wartość normatywu higienicznego jest zbliżona do przyjętej przez ACGIH oraz obowiązującej w większości państw. W Polsce do tej pory obowiązuje wartość NDS równa 50 mg/m³ dla dichloroetenów – 1,1-dichloroetenu i 1,2-dichloroetenu (*cis*- i *trans*-). Związki te wykazują całkowicie odmienne działanie toksyczne i ich wartość normatywu higienicznego jest zbyt duża dla 1,1-dichloroetenu, a zbyt mała dla 1,2-dichloroetenu. Nie ma podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) oraz dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) 1,2-dichloroetenu.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka 1,1-dichloroetenu (HSDB 2003):

– nazwa chemiczna	1,1-dichloroeten
– wzór sumaryczny	C ₂ H ₂ Cl ₂
– wzór strukturalny	Cl ₂ C=CH ₂
– nazwa CAS	1,1-dichloroeten
– numer CAS	75-35-4
– numer indeksowy	602-025-00-8
– numer WE	200-864-0
– synonimy	1,1-dichloroetylen i chlorek winylidenu
– współczynniki przeliczeniowe	1 ppm ≈ 4 mg/m ³ i 1 mg/m ³ ≈ 0,25 ppm (w temp. 25 °C i ciśn. 1013 hPa).

Zgodnie z rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem (DzU 2005, nr 201, poz. 1674) 1,1-dichloroetan został zaklasyfikowany jako produkt niebezpieczny: produkt skrajnie łatwopalny – F+; produkt skrajnie łatwopalny – R12; 3 – substancje, co do których dostępne informacje nie pozwalają na przeprowadzenie zadowalającej oceny. Istniejące dowody pochodzące z odpowiednich badań na zwierzętach nie są wystarczające, aby można było umieścić tę substancję w kategorii 2. – Rakotw. Kat. 3; R40 – ograniczone dowody działania rakotwórczego – produkt szkodliwy – Xn; działa szkodliwie przez drogi oddechowe – R20.

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne 1,1-dichloroetenu (HSDB 2003):

– postać	bezbarwna ciecz o słodkawym zapachu
– masa cząsteczkowa	96,94
– temperatura topnienia	-122,5 °C
– temperatura wrzenia	31,7 °C
– gęstość	d ₄ ²⁰ = 1,2129 g/cm ³
– gęstość pary nasyconej	3,25 (powietrze = 1)
– ciśnienie pary nasyconej	810,4 hPa (w temp. 25 °C)
– współczynnik podziału log K _{OW}	2,13

– temperatura zapłonu	-15 °C (metoda tygła otwartego) i -19 °C (metoda tygła zamkniętego)
– granica samozapłonu (w temp. 20 °C)	5,6% (dolna) i 16% (górną)
– temperatura samozapłonu	513 °C
– stężenie pary nasyconej	2640 g/m ³
– rozpuszczalność	etanol, aceton, benzen i tetrachlorek węgla bardzo dobrze rozpuszczalny w eterze dietylowym i chloroformie
– rozpuszczalność w wodzie	3 g/l (w temp. 16 °C)
– reaktywność	w obecności tlenu 1,1-dichloroeten tworzy nadtlenki, które mają własności wybuchowe; gwałtownie reaguje ze środkami utleniającymi.

Produkcja, zastosowanie, narażenie zawodowe

1,1-Dichloroeten jest otrzymywany w reakcji 1,1,2-trichloroetanu z wodorotlenkiem sodowym lub wapniowym, a następnie oczyszczany drogą bezpośredniej destylacji z mieszaniny reakcyjnej. Związek ma zastosowanie jako kopolimer (często z chlorkiem winylu) do produkcji termoplastycznych tworzyw sztucznych, lakierów, środków wiążących substancje zmniejszające palność wykładzin podłogowych, sztucznych włosów oraz włókien do produkcji odzieży ochronnej. Światowa produkcja 1,1-dichloroetenu w 2003 r. wynosiła około 18 bilionów ton (HSDB 2003). Szacuje się, że liczba narażonych na 1,1-dichloroeten w Polsce wynosi około kilkuset osób.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

Opisano masowe zatrucie pracowników narażonych na 1,1-dichloroeten o stężeniu około 16 000 mg/m³, u których wystąpiły objawy działania depresyjnego na ośrodkowy układ nerwowy, oszołomienie i utrata przytomności. Całkowity powrót do zdrowia następował tylko wówczas, gdy narażenie było krótkotrwałe (HSDB 2003).

Obserwacje kliniczne. Zatrucia przewlekłe

Nie stwierdzono skutków działania szkodliwego 1,1-dichloroetenu u 98 pracowników narażonych przez 25 lat na pary związku o stężeniach 20 ÷ 1200 mg/m³ (IUCLID 2003). W badaniach *Otta* i in. (1976) u 138 pracowników narażonych na 1,1-dichloroeten o stężeniu 200 ÷ 2300 mg/m³ również nie stwierdzono występowania objawów szkodliwego działania związku na nerki i wątrobę.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat badań epidemiologicznych nad 1,1-dichloroetenem.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i przedłużona

W tabeli 1. zamieszczono wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych 1,1-dichloroetenu. Wartość LD₅₀ 1,1-dichloroetenu dla szczura po podaniu dożołądkowym wynosiła 1500 mg/kg i 200 mg/kg dla myszy. Ostre działanie hepatotoksyczne 1,1-dichloroetenu było silniejsze po dożołądkowym podaniu związku w Tweenie niż w oleju roślinnym lub mineralnym. Obserwowano jego 5-krotnie szybsze wchłanianie (IPCS 1990).

Tabela 1.

Wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych 1,1-dichloroetenu (IPCS 1990)

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

1,1-Dichloroeten powodował przemijające podrażnienie błony śluzowej oka oraz nieznaczne podrażnienie skóry u zwierząt (IPCS 1990). Na podstawie wyników 4-godzinnego narażenia na pary 1,1-dichloroetenu wyznaczono wartość LC₅₀ równą 25 000 mg/m³ u szczura oraz 400 mg/m³ u myszy.

W doświadczeniu na myszach szczepu C57BL/6, które otrzymały dożołądkowo 1,1-dichloroeten w dawce 200 mg/kg masy ciała, obserwowano uszkodzenie komórek Clara płuc, które wystąpiło w ciągu 24 h po podaniu związku. Zmiany te nasilały się w ciągu 48 h, jednak po upływie 7 dni całkowicie ustąpiły (Forkert i in. 1985).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Szczurom rasy F344 oraz myszom rasy B6C3F1 obu płci (po 10 w grupie) podawano 5 razy w tygodniu, przez 13 tygodni 1,1-dichloroeten w oleju roślinnym w dawkach: 0; 5; 15; 40; 100 lub 250 mg/kg/dzień (NTP 1982). W pierwszym tygodniu doświadczenia stwierdzono padnięcie 3 samic narażanych na dawkę 250 mg/kg związku, a na podstawie wyników badania histopatologicznego stwierdzono rozległą martwicę środkowej

części zrazika wątroby. Niewielkie lub średnie powiększenie komórek wątroby stwierdzono u 6/10 samców i 3/10 samic szczura narażanych na dawkę 100 mg/kg/dzień 1,1-dichloroetenu. U pozostałych szczurów zmniejszenie masy ciała obserwowano tylko u 13% samców narażanych na największą dawkę związku. Zmiany spowodowane działaniem 1,1-dichloroetenu obserwowano tylko w wątrobie. U zwierząt narażanych na dawkę 40 mg/kg/dzień i mniejsze dawki związku nie stwierdzono żadnych statystycznie znamiennych zmian w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej. Wartość NOAEL w tym doświadczeniu ustalono na poziomie 40 mg/kg, a wartość LOAEL – na poziomie 100 mg/kg.

U 14% badanych samców myszy otrzymujących dawkę 100 mg/kg 1,1-dichloroetenu stwierdzono zmniejszoną masę ciała w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. U samic z tej grupy oraz u pozostałych zwierząt narażanych na związek o mniejszych dawkach nie obserwowano takich zmian. Podobnie jak u szczurów obserwowane zmiany patologiczne dotyczyły wyłącznie wątroby i występowały w postaci martwicy środkowej części zrazika u połowy samców i samic narażanych na największą dawkę 1,1-dichloroetenu oraz u 2/10 samców i 2/10 samic z grupy narażanej na dawkę 100 mg/kg związku. U zwierząt narażanych na dawkę 40 mg/kg i mniejsze dawki 1,1-dichloroetenu nie obserwowano żadnych statystycznie istotnych zmian w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej. Wartość NOAEL w tym doświadczeniu ustalono na poziomie 40 mg/kg, a wartość LOAEL – na poziomie 100 mg/kg (NTP 1982).

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

W tabeli 2. zamieszczono wyniki 90-dniowego narażenia inhalacyjnego szczurów rasy Sprague-Dawley (15 w grupie), świnek morskich rasy Hartley (15 w grupie), psów rasy Beagle (2 w grupie), albinotycznych królików rasy New Zealand (3 w grupie) oraz małp (3 lub 9 w grupie). Zwierzęta były narażane na 1,1-dichloroeten o stężeniach: 20; 60; 100 lub 190 mg/m³. Zaobserwowano zależny od wielkości stężenia związku wzrost padnięć zwierząt u świnek morskich (2/45; 3/15; 3/15 i 7/15) i małp (1/21; 0/9; 2/3 i 3/9). U wszystkich gatunków zwierząt narażanych na 1,1-dichloroeten o największym stężeniu obserwowano statystycznie znamienne zmniejszenie masy ciała w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej. U zwierząt z tej grupy stwierdzono znaczne podwyższenie stężenia aminotransferazy alaninowej oraz fosfatazy alkalicznej w osoczu. U szczurów, psów oraz małp narażanych na 1,1-dichloroeten o stężeniu 190 mg/m³ obserwowano liczne zmiany w wątrobie: stłuszczenie, martwicę ogniskową, zwłóknienie, złogi hemosyderyny, nacieki limfocytarne i rozrost komórek nabłonka przewodników żółciowych. Na podstawie wyników badania histopatologicznego nerek wykazano u wszystkich szczurów narażanych na 1,1-dichloroeten o stężeniu 190 mg/m³ rozrost jąder komórek nabłonka kanalików bliższych. U zwierząt narażanych na 1,1-dichloroeten o stężeniu 100 mg/m³ lub mniejszym nie stwierdzono żadnych zmian w wątrobie lub nerkach. U szczurów wartość NOAEL ustalono na poziomie 100 mg/m³, a wartość LOAEL – na poziomie 190 mg/m³ (Prendergast i in. 1967).

Tabela 2.

Wyniki badania przewlekłego działania 1,1-dichloroetenu u zwierząt (Prendergast i in. 1967)

Gatunek zwierząt	Stężenie	Czas narażenia	Skutki
Szczur	400 mg/m ³	8 h dziennie; 5 dni w tygodniu; 6 tygodni	wartość NOEL
Świnka morska			wartość NOEL
Królik			zmniejszenie przyrostu masy ciała
Pies			wartość NOEL
Małpa			zmniejszenie przyrostu masy ciała
Szczur	190 mg/m ³	24 h dziennie; 90 dni	zmniejszenie przyrostu masy ciała; wątroba: stłuszczenie, martwica ogniskowa, złogi hemosyderyny, nacieki limfocytarne, rozrost przewodników żółciowych i zwłóknienie; hipertrofia jąder komórkowych nabłonka kanalików nerkowych
Świnka morska			padnięcie 7/15 zwierząt (między 4. a 9. dniem); nieznaczne zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej i aminotransferazy alaninowej
Pies			zmniejszenie przyrostu masy ciała; gruczołek kory nadnerczy 1/2
Małpa			zmniejszenie przyrostu masy ciała; wątroba: stłuszczenie, martwica ogniskowa, złogi hemosyderyny, nacieki limfocytarne, rozrost przewodników żółciowych, zwłóknienie; padnięcia zwierząt 3/9 (26., 60. i 64. dnia)
Szczur			100 mg/m ³
Świnka morska	padnięcie zwierząt 3/15 (między 3. a 5. dniem)		
Królik	zmniejszenie przyrostu masy ciała		
Pies	zmniejszenie przyrostu masy ciała		
Małpa	padnięcie zwierząt 2/3 (między 3. a 6. dniem)		
Szczur	60 mg/m ³	24 h dziennie; 90 dni	zmniejszenie przyrostu masy ciała
Świnka morska			padnięcie zwierząt 3/15 (między 3. a 4. dniem)
Pies			wartość NOEL
Małpa			zmniejszenie przyrostu masy ciała
Szczur			20 mg/m ³
Świnka morska	padnięcie zwierząt 2/45		
Pies	zmniejszenie przyrostu masy ciała		
Małpa	padnięcie zwierząt 1/45		

U szczurów (grupa kontrolna 80 zwierząt i grupa narażana 48 zwierząt), które otrzymywały 1,1-dichloroeten przez 2 lata w dawkach: 7; 10 lub 20 mg/kg/dzień w grupie samców oraz: 9; 14 lub 30 mg/kg/dzień w grupie samic, nie stwierdzono: istotnych zmian w spożyciu paszy, przyroście masy ciała, zmian wartości parametrów biochemicznych krwi i moczu oraz masy narządów. Po 12 miesiącach narażenia nie stwierdzono zmniejszenia poziomu glutationu w wątrobie i nerkach u zwierząt. Po zakończeniu eksperymentu u samców szczura stwierdzono niewielkie stłuszczenie hepatocytów oraz nieznaczne przyćmienie komórek mięsaszowych wątroby, a zmiany te były istotne statystycznie ($p < 0,05$) tylko u szczurów narażanych na dawkę 20 mg/kg/dzień związku. U samic po zakończeniu narażenia stwierdzono wzrost występowania przypadków niewielkiego stopnia stłuszczenia komórek wątroby (grupa kontrolna 10/80; po 9 mg/kg – 12/48; 14 mg/kg 14/48 – $p < 0,05$; po 30 mg/kg – 22/47 – $p < 0,05$) oraz minimalne przyćmienie komórek wątroby ($p < 0,05$). W żadnej z narażanych grup nie stwierdzono: zmian o charakterze martwicy, zmian masy wątroby, parametrów biochemicznych ani innych oznak zaburzenia funkcji wątroby. Przyjmując statystycznie znamienne zwiększenie częstości występowania stłuszczenia komórek wątroby za objaw działania szkodliwego 1,1-dichloroetenu, ustalono wartość NOAEL związku na poziomie 10 mg/kg dla samców i 9 mg/kg dla samic, a wartość LOAEL – na poziomie 20 mg/kg dla samców i 14 mg/kg dla samic (Quast i in. 1986).

Quast i in. (1983) narażali szczury rasy Sprague-Dawley obu płci na parę 1,1-dichloroetenu o stężeniach: 40 lub 160 mg/m³ 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 18 miesięcy. Wobec braku skutków działania toksycznego związku po miesiącu zwiększono stężenia do 100 i 300 mg/m³. Po zakończeniu narażenia zwierzęta obserwowano do 24. miesiąca. Nie stwierdzono zależnego od przebytego narażenia wzrostu liczby padłych zwierząt, zmiany wyglądu i zachowania zwierząt, masy ciała, parametrów biochemicznych i hematologicznych krwi, składu moczu ani też zmian w szpiku kostnym. Po 6 miesiącach narażenia obserwowano minimalne stłuszczenie środkowej części zrazika wątroby u samców i samic szczura narażanych na 1,1-dichloroeten o stężeniu 100 lub 300 mg/m³. Zmiany te, jednak bez ich pogłębienia, stwierdzono również po 12 miesiącach narażenia u samców (grupa kontrolna 0/5; 100 mg/m³ – 3/5; 300 mg/m³ 5/5) i samic (grupa kontrolna 0/5; 100 mg/m³ – 5/5; 300 mg/m³ – 5/5). Po 18 miesiącach narażenia szczurów na 1,1-dichloroeten nie obserwowano wzrostu przypadków stłuszczenia komórek wątroby u samców, natomiast u samic zmiany te obserwowano nadal (grupa kontrolna 0/16; 100 mg/m³ – 6/29; 300 mg/m³ – 7/20). Po upływie 6 miesięcy od zakończenia 18-miesięcznego narażenia u badanych zwierząt nie stwierdzono żadnych zmian w wątrobie. Nieznaczne, odwracalne stłuszczenie komórek wątroby niewpływające na zmianę parametrów biochemicznych, jej masę czy funkcje nie jest uważane za skutek szkodliwy. Wartość NOAEL w tym doświadczeniu ustalono na poziomie 300 mg/m³ dla samców i 100 mg/m³ dla samic. Wartość LOAEL dla samic ustalono na poziomie 300 mg/m³.

ODLEGŁE SKUTKI TOKSYCZNE

Działanie mutagenne

Wyniki badań działania mutagennego 1,1-dichloroetenu przedstawiono w tabeli 3. Zarówno w testach przeprowadzonych w warunkach in vitro, jak i in vivo 1,1-dichloroeten wykazywał działanie mutagenne wyłącznie w testach z aktywacją metaboliczną.

Tabela 3.

Działanie mutagenne i genotoksyczne 1,1-dichloroetenu (IPCS 1990)

Rodzaj testu	Bez aktywacji metabolicznej	Z aktywacją metaboliczną	Dawka LED/HID	Piśmiennictwo
<i>S. typhimurium</i> BA13/BAL13 forward mutation	–	+	500 ug/ml	Roldan-Arjona i in. 1991
<i>S. typhimurium</i> TA 100 mutacja powrotna	NT	+	2% w powietrzu	Malaveille i in. 1997
<i>S. typhimurium</i> TA 100, mutacja powrotna	NT	+	5% w powietrzu	Jones, Hathway 1978c
<i>S. typhimurium</i> TA 100, mutacja powrotna	–	+	5% w powietrzu	Simmon, Tardiff 1978
<i>S. typhimurium</i> TA 100, mutacja powrotna	+	+	5% w powietrzu	Waskell 1978
<i>S. typhimurium</i> TA 100, mutacja powrotna	NT	+	2% w powietrzu	Bartsch i in. 1979
<i>S. typhimurium</i> TA 100, mutacja powrotna	–	+	1500 mg/m ³ w powietrzu	Oesch i in. 1983
<i>S. typhimurium</i> TA 100, mutacja powrotna	(+)	+	125 µg/ml	Strobel, Grummt 1987
<i>S. typhimurium</i> TA 104, mutacja powrotna	–	–	500 µg/ml	Strobel, Grummt 1987
<i>S. typhimurium</i> TA 1535, mutacja powrotna	–	+	3% w powietrzu	Baden i in. 1977
<i>S. typhimurium</i> TA 1535, reverse mutation	NT	+	5% w powietrzu	Jones, Hathway 1978c
<i>S. typhimurium</i> TA 1535, mutacja powrotna	–	+	1500 mg/m ³ w powietrzu	Oesch i in. 1983
<i>S. typhimurium</i> TA 1537, mutacja powrotna	–	(+)	1500 mg/m ³ w powietrzu	Oesch i in. 1983
<i>S. typhimurium</i> TA 98, mutacja powrotna	–	+	1500 mg/m ³ w powietrzu	Oesch i in. 1983
<i>S. typhimurium</i> TA 98, mutacja powrotna	–	(+)	125	Strobel, Grummt 1987
<i>S. typhimurium</i> TA 92, mutacja powrotna	–	(+)	1500 mg/m ³ w powietrzu	Oesch i in. 1983
<i>S. typhimurium</i> TA 97, mutacja powrotna	–	+	5 µg/ml	Strobel, Grummt 1987
<i>E. coli</i> K12, forward or mutacja powrotna	–	(+)	242 µg/ml	Oesch i in. 1983
<i>E. coli</i> WP2 uvrA, mutacja powrotna	–	+	1500 mg/m ³ w powietrzu	Oesch i in. 1983
<i>S. cerevisiae</i> D7, konwersja genowa	–	+	2910 µg/ml	Bronzetti i in. 1983

cd. tab. 3.

Rodzaj testu	Bez aktywacji metabolicznej	Z aktywacją metaboliczną	Dawka LED/HID	Piśmiennictwo
<i>S. cerevisiae</i> D7, mitotyczna konwersja genowa	+c	–	7300 µg/ml	<i>Koch i in.</i> 1988
<i>S. cerevisiae</i> D7, reverse mutation	–	+	2910 µg/ml	<i>Bronzetti i in.</i> 1983
<i>S. cerevisiae</i> D7, reverse mutation	+c	+	4876 µg/ml	<i>Koch i in.</i> 1988
<i>S. cerevisiae</i> D61.M, aneuploidy	+	+	2435 µg/ml	<i>Koch i in.</i> 1988
Mutacje genowe, komórki V79 płuc chomika chińskiego, <i>hprt</i> locus in vitro	–	–	10% w powietrzu	<i>Drevon, Kuroki</i> 1979
Mutacje genowe, komórki V79 płuc chomika chińskiego, oporność na ouabainę in vitro	–	–	10% w powietrzu	<i>Drevon, Kuroki</i> 1979
Mutacje genowe, komórki mysie lymphoma L5178Y, tk locus in vitro	?	+	0,16% w powietrzu	<i>McGregor i in.</i> 1991
Wymiana chromatyd siostrzanych, komórki płuc chomika chińskiego in vitro	–	+	75 µg/ml	<i>Sawada i in.</i> 1987
Aberracje chromosomowe, komórki chomika chińskiego DON-6 in vitro	–	NT	2910 µg/ml	<i>Sasaki i in.</i> 1980
Aberracje chromosomowe, fibroblasty chomika chińskiego CHL in vitro	–	NT	2000 µg/ml	<i>Ishidate</i> 1983
Aberracje chromosomowe, komórki płuc chomika chińskiego in vitro	–	+	250 µg/ml	<i>Sawada i in.</i> 1987
<i>Host-mediated assay</i> , <i>S. cerevisiae</i> D7 u myszy CD	+	NT	100 mg/kg p.o. · 23	<i>Bronzetti i in.</i> 1981
<i>Host-mediated assay</i> , <i>S. cerevisiae</i> D7 u myszy CD	+	NT	400 mg/kg; p.o. · 1	<i>Bronzetti i in.</i> 1981
Test mikrojąderkowy, szpik kostny myszy in vivo	–		200 mg/kg; p.o. · 1	<i>Sawada i in.</i> 1987

cd. tab. 3.

Rodzaj testu	Bez aktywacji metabolicznej	Z aktywacją metaboliczną	Dawka LED/HID	Piśmiennictwo
Test mikrojąderkowy, krwinki czerwone płodów mysich in vivo	–		100 mg/kg; p.o. · 1	<i>Sawada</i> i in. 1987
Aberracje chromosomowe, szczury Sprague-Dawley szpik kostny in vivo	–		300 mg/m ³ inh., 6 h/dz., 5 dni w tyg., 6 miesięcy	<i>Rampy</i> i in. 1977
Test dominującej mutacji, samce myszy CD-1	–		200 mg/m ³ inh., 6 h/dz., 5 dni	<i>Anderson</i> i in. 1977
Test dominującej mutacji, szczury CD	–		220 mg/m ³ inh., 6 h/dz., 5 dni w tyg., 11 tygodni	<i>Short</i> i in. 1977b

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

^b LED – najmniejsza dawka działająca (*lowest effective dose*); HID – największa dawka nie działająca (*highest ineffective dose*).

Działanie embriotoksyczne i teratogenne

W doświadczeniu przeprowadzonym przez *Andersona* i in. (1977) samce myszy narażano na 1,1-dichloroeten o stężeniach: 40; 120 lub 200 mg/m³, 6 h dziennie przez 5 dni, a następnie kojarzono z nienarażanymi samicami. Nie stwierdzono wpływu narażenia na funkcje reprodukcyjne samców.

Ciężarne samice szczura rasy Sprague-Dawley narażano na 1,1-dichloroeten o stężeniach: 80; 316 lub 630 mg/m³ 7 h dziennie, między 6. ÷ 15. dniem ciąży. Stwierdzono skutki działania toksycznego 1,1-dichloroetenu na płody matek narażanych na ten związek o stężeniach 316 lub 630 mg/m³, a także opóźnienie kostnienia u płodów, statystycznie znamienne w grupie zwierząt narażanych na związek o największym stężeniu. Podobne zmiany obserwowano u królików (New Zealand) narażanych między 6. i 18. dniem ciąży na 1,1-dichloroeten o stężeniach 316 lub 630 mg/m³. W grupie narażanej na związek o największym stężeniu stwierdzono zwiększoną liczbę resorpcji oraz opóźnienie kostnienia i zmiany w układzie kostnym płodów (*Murray* 1979).

U ciężarnych samic szczura rasy Sprague-Dawley, którym między 6. i 15. dniem ciąży podawano 1,1-dichloroeten w wodzie do picia o stężeniu 200 mg/l, nie stwierdzono skutków szkodliwych działania związku (*Murray* 1979).

W trzypokoleniowym badaniu na szczurach rasy Sprague-Dawley, którym podawano 1,1-dichloroeten w wodzie do picia o stężeniach: 50; 100 lub 200 mg/l, nie stwierdzono żadnych skutków działania szkodliwego związku na funkcje reprodukcyjne u zwierząt obu płci (*Nitschke* i in. 1983).

W dawkach nietoksycznych dla dorosłych zwierząt 1,1-dichloroeten nie wykazywał działania szkodliwego na potomstwo oraz funkcje rozrodcze osobników dorosłych.

Działanie rakotwórcze

Badanie działania rakotwórczego 1,1-dichloroetenu przeprowadzono na szczurach po dożołądkowym podaniu związku (*Quast* i in. 1983; *Yang* 1993), myszach (*Yang* 1993)

oraz pstrągach (*Hendricks i in.* 1995). Wyniki tych badań nie wykazały działania rakotwórczego 1,1-dichloroetenu.

Maltoni i in. (1985) przeprowadzili badanie działania kancerogennego 1,1-dichloroetenu na myszach rasy Swiss obu płci, które narażano na 1,1-dichloroeten o stężeniach: 0; 40 lub 100 mg/m³ 4 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 52 tygodnie. Zwierzęta obserwowano jeszcze do 126. tygodnia. U narażanych zwierząt nie stwierdzono zmniejszenia masy ciała w stosunku do masy ciała zwierząt z grupy kontrolnej. W grupie samców narażanych na 1,1-dichloroeten o stężeniu 100 mg/m³ stwierdzono wzrost występowania przypadków gruczolakoraka nerki (28/119 – 23,5%; $p < 0,01$). U samic stwierdzono statystycznie znamiennej wzrost częstości raka sutka (grupa kontrolna 3/185 – 1,6%; 40 mg/m³ 3/30 – 20%; 100 mg/m³ 16/148 – 11%). Stwierdzono też statystycznie znamiennej, niezależny od wielkości stężenia, wzrost przypadków gruczolaka płuc u samców (grupa kontrolna 6/153 – 3,9%; 40 mg/m³ 11/28 – 39,3%; 100 mg/m³ 23/141 – 16,3%) i samic (grupa kontrolna 6/178 – 3,4; 40 mg/m³ 3/30 – 10%; 100 mg/m³ 18/147 – 12,2%). Nie stwierdzono żadnego zachorowania na raka płuc. Wyniki tych badań nie wskazały jednoznacznie na działanie rakotwórcze 1,1-dichloroetenu.

Van Duuren i in. (1979) przeprowadzili badania działania rakotwórczego 1,1-dichloroetenu po dermalnym narażeniu myszy szczepu Ha: ICR Swiss. Wykonano trzy rodzaje testów: dermalną promocję, powtarzaną ekspozycję dermalną i test po podaniu podskórnym. Do testu włączono 3 grupy kontrolne: dodatnią, rozpuszczalnikową i bez żadnej ingerencji. Test promocji wykonano, stosując forbolan mirystynianowo-octowy (promotor), a następnie 33 myszom zaaplikowano po 121 mg 1,1-dichloroetenu (inicjator). Stwierdzono statystycznie znamiennej wzrost przypadków brodawczaka skóry (9 u 8 myszy; $p < 0,005$). W doświadczeniu narażenia powtarzanego 1,1-dichloroeten zaaplikowano na ogoloną skórę myszy (po 30 w grupie) w dawkach 40 lub 121 mg. Nie stwierdzono żadnego przypadku mięsaka. W kolejnym doświadczeniu myszy otrzymywały raz w tygodniu podskórnym 2 mg 1,1-dichloroetenu. Po 548 dniach u żadnego zwierzęcia nie stwierdzono mięsaka.

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

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

1,1-Dichloroeten szybko wchłania się po podaniu dożołądkowym oraz po narażeniu inhalacyjnym. Podanie 1,1-dichloroetenu drogą dożołądkową w Tweenie zwiększa 5-krotnie szybkość jego wchłaniania w stosunku do roztworów olejowych, osiągając maksymalne stężenie we krwi już po 8 min (*Dallas in.* 1983). Nie ma danych ilościowych dotyczących wchłaniania związku przez skórę.

Rozmieszczenie

1,1-Dichloroeten w organizmie ulega szybkiemu rozmieszczeniu we wszystkich tkankach, osiągając najwyższy poziom w płucach, wątrobie i nerkach już po 1 h od

chwili podania (*Putcha* i in. 1986). W badaniach z wykorzystaniem związku znacznego izotopowo stwierdzono, że węgiel C¹⁴ najdłużej utrzymuje się w wątrobie i nerkach.

U szczurów, które narażano na pary 1,1-dichloroetenu o stężeniu 600 mg/m³, stan równowagi został osiągnięty po upływie 45 min (*Dallas* i in. 1983).

Metabolizm

Pierwszy etap przemian metabolicznych 1,1-dichloroetenu zachodzi przy udziale cytochromu CYP2E1, a produkty utlenienia są sprzęgane z glutationem, zarówno u zwierząt, jak i u ludzi. U myszy metabolizm 1,1-dichloroetenu przebiega intensywniej niż u szczurów, co powoduje, że są one bardziej wrażliwe ma działanie toksyczne tego związku.

Doświadczenia przeprowadzone w warunkach *in vitro* na hepatocytach myszy szczepu BALB/c wykazały, że sprzęganie z glutationem jest procesem detoksykacji 1,1-dichloroetenu, a utlenianie z udziałem cytochromu CYP2E1 prowadzi do reaktywnych metabolitów (*Kainz* i in. 1993).

Końcowymi produktami przemian metabolicznych są: kwas tioglikolowy, *N*-acetylo-*S*-(2-karboksymetylo)cysteina i *N*-acetylo-*S*-(hydroksyetylo)cysteina.

Wydalenie

1,1-Dichloroeten w postaci niezmienionej wydala się z powietrzem wydychanym przez płuca w ilości 6 ÷ 28% podanej dawki (*Jones, Hathway* 1978). Większość wchłoniętego związku jest wydalana w ciągu 24 h z moczem w postaci zmetabolizowanej jako *N*-acetylo-*S*-(2-karboksymetylo)cysteina i *N*-acetylo-*S*-(hydroksyetylo)cysteina. Po upływie 72 h około 72 ÷ 94% podanej dawki wydala się w ten sposób.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Skutki działania toksycznego 1,1-dichloroetenu u zwierząt po narażeniu drogą pokarmową lub inhalacyjną to głównie zmiany w wątrobie, nerkach i płucach. Zmiany te prowadziły do martwicy, której główną przyczyną było powstanie toksycznych metabolitów (*Forkert, Moussa* 1993a; *Gek, Moussa* 1991), co było związane z obniżeniem poziomu glutationu, a sprzęganie z glutationem jest kluczowym etapem w procesie detoksykacji związku (*Kanz* i in. 1988; *Forkert, Moussa* 1993; *Gek, Moussa* 1991). Szkodliwe działanie 1,1-dichloroetenu na wątrobę ujawnia się w postaci uszkodzenia komórek nabłonka przewodników żółciowych, stłuszczenia i martwicy komórek wątroby (*Kanz, Reynolds* 1986; *Reynolds* i in. 1984). Skutki szkodliwego działania 1,1-dichloroetenu na komórki Clara płuc zwierząt obserwowano jako rozległe zmiany martwicze (*Forkert, Reynolds* 1982; *Forkert* i in. 1985) oraz rozrostowe zmiany naprawcze (*Forkert* i in. 1985).

Zmiany w nerkach zwierząt obejmowały wakuolizację oraz martwicę komórek nabłonka kanalików bliższych (*Jenkins, Jr. Andersen* 1978; *Jackson, Conolly* 1985). Były one proporcjonalne do aktywności CYP2E1 w kanalikach bliższych nerek, obniżonego poziomu glutationu, tworzenia wiązań kowalencyjnych oraz poziomu beta-liazy w nerkach zwierząt (*Dekant* 1996; *Brittebo* i in. 1993).

Za szkodliwe działanie 1,1-dichloroetenu są odpowiedzialne jego reaktywne metabolity, które po wyczerpaniu endogennych zasobów glutationu tworzą, zamiast normalnego szlaku metabolicznej detoksykacji, wiązania z alkilowymi makromolekułami. Wyczerpanie zasobów glutationu jest zatem podstawą procesu zmian martwiczych. Ponieważ w organizmie ludzkim tworzy się mniej form epoksydowych i chloroacylowych oraz chloroaldehydów niż u gryzoni, dlatego ludzie narażeni na ten związek o podobnych stężeniach są mniej narażeni na wystąpienie szkodliwych skutków jego działania.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Brak danych w dostępnym piśmiennictwie na temat działania łącznego 1,1-dichloroetenu.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

U ludzi 1,1-dichloroeten o stężeniu około $16\ 000\ \text{mg}/\text{m}^3$ działał depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, a towarzyszyły temu objawy oszołomienia i utrata przytomności. Całkowity powrót do zdrowia następował, gdy narażenie było krótkotrwałe (*Thiessa* i in. 1979). W badaniach *Otta* i in. (1976) u 138 pracowników narażonych na 1,1-dichloroeten o stężeniu od $200 \div 2300\ \text{mg}/\text{m}^3$ nie stwierdzono występowania objawów szkodliwego działania związku na nerki, wątrobę oraz płuca.

W 13-tygodniowych badaniach NTP szczurom F344 oraz myszom B6C3F1 obu płci (po 10 zwierząt w grupie) podawano 1,1-dichloroeten w oleju roślinnym, w dawkach: 0; 5; 15; 40; 100 lub 250 $\text{mg}/\text{kg}/\text{dzień}$ 5 razy w tygodniu. Niewielkie lub średnie powiększenie komórek wątroby stwierdzono u szczurów oraz myszy obu płci narażanych na dawkę 100 $\text{mg}/\text{kg}/\text{dzień}$ 1,1-dichloroetenu. U zwierząt narażonych na dawki 40 $\text{mg}/\text{kg}/\text{dzień}$ i mniejsze dawki związku nie stwierdzono żadnych statystycznie znamienych zmian w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej. Wartość NOAEL w tym doświadczeniu wyznaczono na poziomie 40 $\text{mg}/\text{kg}/\text{dzień}$, a wartość LOAEL – na poziomie 100 $\text{mg}/\text{kg}/\text{dzień}$.

W wyniku 2-letniego narażenia szczurów i myszy obu płci, które otrzymywały 1,1-dichloroeten w dawkach odpowiadających: 7; 10 i 20 mg/kg w grupie samców oraz 9; 14 lub 30 mg/kg w grupie samic, stwierdzono przemijające występowanie lekkiego przyćmienia komórek wątroby oraz statystycznie znamienne nieznaczne stłuszczenie komórek wątroby. Wartość NOAEL w tym doświadczeniu wynosiła 10 mg/kg dla samców i 9 mg/kg dla samic szczura, a wartość LOAEL – 9 mg/kg dla samców i 14 mg/kg dla samic.

Quast i in. (1983) narażali szczury PFA obu płci na pary 1,1-dichloroetenu o stężeniu 40 lub 160 mg/m^3 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 18 miesięcy. U badanych zwierząt stwierdzono nieznaczne, odwracalne stłuszczenie komórek wątroby niewpływające na zmianę parametrów biochemicznych krwi, masę i czynność narządu. Stężenie 300 mg/m^3 1,1-dichloroetenu u samców i 100 mg/m^3 u samic przyjęto za wartość NOAEL. Wartość LOAEL u samic ustalono na poziomie 300 mg/m^3 .

Badanie działania kancerogennego 1,1-dichloroetenu przeprowadzono na myszach Swiss obu płci (*Maltoni* i in. 1985), które narażano na 1,1-dichloroeten o stężeniach: 0; 40 lub 100 mg/m^3 4 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 52 tygodnie, a następnie obserwowano do 126. tygodnia. W grupie samców narażanych na 1,1-di-

chloroeten o stężeniu 100 mg/m^3 stwierdzono wzrost występowania przypadków gruczolakoraka nerki (grupa kontrolna 28/119 – 23,5%; $p < 0,01$). U samic stwierdzono statystycznie znamiennej wzrost częstości raka sutka (grupa kontrola 3/185 – 1,6%; 40 mg/m^3 3/30 – 20%; 100 mg/m^3 16/148 – 11%). Stwierdzono też statystycznie znamiennej, niezależny od wielkości stężenia wzrost przypadków gruczolaka płuc u samców (grupa kontrola 6/153 – 3,9%; 40 mg/m^3 11/28 – 39,3%; 100 mg/m^3 23/141 – 16,3%) i samic (grupa kontrola 6/178 – 3,4; 40 mg/m^3 3/30 – 10%; 100 mg/m^3 18/147 – 12,2%). Nie stwierdzono żadnego przypadku raka płuc.

Van Duuren i in. (1979) przeprowadzili badania działania rakotwórczego 1,1-dichloroetenu po dermalnym narażeniu myszy Ha: ICR Swiss. W doświadczeniu dwuetapowym 1,1-dichloroeten w ilości 121 mg działał inicjująco na proces tworzenia nowotworów, jednak nie wykazał działania rakotwórczego po podaniu na skórę ani po podaniu podskórnym.

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

Istniejące wartości NDS i DSB

Istniejące wartości normatywów higienicznych 1,1-dichloroetenu w różnych państwach przedstawiono w tabeli 4.

W ACGIH przyjęto następujące uzasadnienie dla proponowanej wartości: ostre narażenie na bardzo duże stężenie 1,1-dichloroetenu może wywołać działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy oraz utratę przytomności. Narażenie na ten związek o dużym stężeniu powoduje, podobnie jak narażenie na tetrachlorek węgla, rozległą martwicę zrazików wątrobowych i objawy działania toksycznego na nerki. Stwierdzono, że 1,1-dichloroeten działa silniej hepatotoksycznie niż inne chloroetyleny.

Opublikowane wyniki badań działania kancerogennego 1,1-dichloroetenu są sprzeczne. W końcowym raporcie EPA stwierdzono, że związek ten należy zakwalifikować do grupy C (prawdopodobnie rakotwórczy dla ludzi: ograniczone dane na temat rakotwórczości u zwierząt przy braku danych u ludzi). EPA sklasyfikowała związek do grupy CII, a nie do grupy CIII (niekancerogeny) ze względu na: 1) podobieństwo do chlorku winylu, 2) dodatnie wyniki testów mutagenności na komórkach prokariotycznych, 3) wyniki badań na gryzoniach przeprowadzone przez *Maltoniego* i in. W badaniach tych wykazano zwiększoną liczbę przypadków nowotworów nerek u samców myszy, gdy stężenie 1,1-dichloroetenu wynosiło 100 mg/m^3 podczas 52-tygodniowego narażenia. W żadnym z pozostałych badań nie potwierdzono działania rakotwórczego tego związku. Kontrola stężeń w powietrzu miejsca pracy ma chronić przed przewlekłym uszkodzeniem tkanek i związanym z tym rozrostem regeneracyjnym oraz zabezpieczyć przed obniżeniem poziomu wątrobowego glutationu i nagromadzeniem reaktywnych produktów przemian metabolicznych. Powinna również ograniczyć, jeśli nie wyeliminować, ryzyko nowotworowe.

Tabela 4.

Istniejące wartości normatywów higienicznych 1,1-dichloroetenu w różnych państwach (ACGIH 2005; MAK 2005; RTECS 2005; DzU 2002, nr 217, poz. 1833)

Państwo/instytucja/ organizacja	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³	Uwagi
Polska	50 ^a	80 ^b	dla mieszaniny izomerów
Holandia	20	–	
Szwecja	20	40	
Niemcy	8	–	3B, <i>pregnancy risk group C</i>
Dania	8	–	
Wielka Brytania	40	–	10 min
USA:			
– ACGIH (1999)	20	–	A4
– OSHA	–	–	
– NIOSH	–	–	
Unia Europejska	–	–	

^a Dichloroeten (dwuchloroetylen) – mieszanina izomerów.

^b Wartość NDSCh dotyczy 1,1-dichloroetenu.

3B – substancje, dla których badania w warunkach in vitro lub badania na zwierzętach wykazały działanie rakotwórcze niewystarczające do zaklasyfikowania substancji do innej kategorii. Potrzebne są dalsze badania przed podjęciem ostatecznej decyzji. Wartość MAK lub BAT może być ustalona w związku z brakiem dowodów działania genotoksycznego. Grupa C – nie występuje ryzyko uszkodzenia płodu lub zarodka; A4 – nieklasyfikowane jako rakotwórcze u ludzi.

W ACGIH zaproponowano przyjęcie wartości TLV 1,1-dichloroetenu równej 20 mg/m³, co ma zmniejszyć do minimum możliwość wystąpienia skutków działania szkodliwego związku na nerki, wątrobę lub inne narządy.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Podstawą do ustalenia wartości NDS 1,1-dichloroetenu są wyniki doświadczeń *Quast* i in. (1983), którzy narażali szczury Sprague-Dawley obu płci na pary 1,1-dichloroetenu o stężeniach 100 lub 300 mg/m³ 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 18 miesięcy. U badanych zwierząt występowało nieznaczne, odwracalne stłuszczenie komórek wątroby, które nie wpływało na zmianę parametrów biochemicznych krwi, funkcje oraz zwiększenie masy wątroby. Wartość NOAEL dla samic wynosi 100 mg/m³.

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

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

w którym:

- *A* = 2, współczynnik uwzględniający różnice wrażliwości osobniczej
- *B* = 2, współczynnik uwzględniający różnice międzygatunkowe
- *C* = 1, współczynnik uwzględniający przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych

- $D = 1$, współczynnik uwzględniający zastosowanie wartości NOAEL
- $E = 2$, współczynnik modyfikujący (dotyczy kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych).

Podstawiając wartości współczynników niepewności do wzoru, otrzymujemy wartość NDS:

$$\text{NDS} = \frac{100 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2} = 12,5 \text{ mg/m}^3.$$

Obliczona wartość normatywu higienicznego jest zbliżona do wartości przyjętej w ACGIH oraz w Niemczech. Proponowana wartość NDS 1,1-dichloroetenu równa $12,5 \text{ mg/m}^3$ powinna zabezpieczyć pracowników przed wystąpieniem skutków szkodliwego działania 1,1-dichloroetenu na wątrobę, nerki oraz inne narządy. Obowiązująca do tej pory w Polsce wartość NDS równa 50 mg/m^3 została ustanowiona dla dichloroetenów – 1,1-dichloroetenu i 1,2-dichloroetenu (*cis-* i *trans-*). Ponieważ związki te wykazują całkowicie odmienne działanie toksyczne, dlatego przyjęta wartość normatywu higienicznego jest zbyt duża dla 1,1-dichloroetenu i zbyt mała dla 1,2-dichloroetenu. Nie ma podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) 1,1-dichloroetenu, ponieważ związek nie wykazuje działania drażniącego. Nie ma także podstaw do ustalenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) 1,1-dichloroetenu.

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWSKAZANIA 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 wątrobę i układ nerwowy.
 Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AIAT i AspAT).

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na wątrobę i układ nerwowy.
 Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AIAT i AspAT).

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 wątrobę i układ nerwowy.
Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AIAT i AspAT).

Narządy (układy) krytyczne

Wątroba i ośrodkowy układ nerwowy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

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

U w a g a

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

PIŚMIENNICTWO

ACGIH. 2005. Documentation of the threshold limit values and biological exposures indices. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati, OH.

Anderson D. i in. (1977) Dominant lethal studies with the halogenated olefins vinyl chloride and vinylidene chloride in male CD-1 mice. *Environmental Health Perspectives* 21, 71–78.

Baden J.M. i in. (1977) Mutagenicity of halogenated ether anesthetics. *Anesthesiology* 46, 346–350.

Bartsch H. i in. (1979) Mutagenic and alkylating metabolites of halo-ethylenes, chlorobutadienes, and dichlorobutenes produced by rodent or human liver tissues. Evidence for oxirane formation by P450-linked microsomal mono-oxygenases. *Archives of Toxicology* 41, 249–277 [cyt. za IPCS 1990].

Brittebo E.B. i in. (1993) Nephrotoxicity and covalent binding of 1,1-dichloroethylene in buthionine sulfoximine-treated mice. *Arch. Toxicol.* 67, 605–612.

Bronzetti G. i in. (1981) Genetic activity of vinylidene chloride in yeast. *Mutation Research* 89, 179–185 [cyt. za IPCS 1990].

- Bronzetti G.* i in. (1983) Comparison of genetic and biochemical effects of halogenated olefins. *Mutation Research* 113, 236–237 [cyt. za IPCS 1990].
- Dallas C.E.* i in. (1983) The uptake and disposition of 1,1-dichloroethylene in rats during inhalation exposure. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 68, 140–151.
- Dekant W.* (1996) Biotransformation and renal processing of nephrotoxic agents. *Arch. Toxicol. Suppl.* 18, 163–172.
- Deutsche Forschungsgemeinschaft, MAK and BAT values (2005).
- Drevon C., Kuroki T.* (1979) Mutagenicity of vinyl chloride, vinylidene chloride and chloroprene in V79 Chinese hamster cells. *Mutation Research* 67, 173–182 [cyt. za IPCS 1990].
- Forkert P.G.* i in. (1985) Lung injury and repair: DNA synthesis following 1,1-dichloroethylene. *Toxicology* 36, 199–214.
- Forkert P.G., Moussa M.* 1993. Temporal effects of 1,1-dichloroethylene on nonprotein sulfhydryl content in murine lung and liver. *Drug. Metab. Dispos.* 21, 770–776.
- Forkert P.G., Reynolds E.S.* (1982) 1,1-Dichloroethylene-induced pulmonary injury. *Exp. Lung Res.* 3, 57–68.
- Gek F.P., Moussa M.* (1991) 1,1-Dichloroethylene elicits dose-dependent alterations in covalent binding and glutathione in murine liver. *Drug. Metab. Dispos.* 19, 580–586.
- Hendricks J.D.* i in. (1995) Carcinogenicity of dietary dimethylnitrosomorpholine, *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine, and dibromoethane in rainbow trout. *Toxicol. Pathol.* 23, 447–457.
- HSDB (2003) [komputerowa baza danych].
- IARC (1999) Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine, and hydrogen peroxide (part 3). IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 71. Lyon, International Agency for Research on Cancer 1163–1180.
- IPCS (1990) Vinylidene chloride. Environmental health criteria 100. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety.
- Ishidate M.* (1983) The data book of chromosomal aberration tests in vitro on 587 chemical substances using a Chinese hamster fibroblast cell line (CHL Cell). Tokyo, Realize Inc [cyt. za IPCS 1990].
- IUCLID (2003) [komputerowa baza danych].
- Jackson N.M., Conolly R.B.* (1985) Acute nephrotoxicity of 1,1-dichloroethylene in the rat after inhalation exposure. *Toxicol. Lett* 29, 191–199.
- Jenkins L.J., Jr., Andersen M.E.* (1978) 1,1-Dichloroethylene nephrotoxicity in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 46, 131–141.
- Jones B.K., Hathway D.E.* (1978) The biological fate of vinylidene chloride in rats. *Chemico-Biological Interactions* 20, 27–41.
- Kainz A.* i in. (1993) Effects of 1,1-dichloroethene and of some of its metabolites on the functional viability of mouse hepatocytes. *Fundam. Appl. Toxicol.* 21, 140–148.
- Kanz M.F., Reynolds E.S.* (1986) Early effects of 1,1-dichloroethylene on canalicular and plasma membranes: ultrastructure and stereology. *Exp. Mol. Pathol.* 44, 93–110.
- Kanz M.F.* i in. (1988) Potentiation of 1,1-dichloroethylene hepatotoxicity: comparative effects of hyperthyroidism and fasting. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 95, 93–103.
- Koch R* i in. (1988) Genetic effects of chlorinated ethylenes in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutation Research* 206, 209–216 [cyt. za IPCS 1990].

Malaveille C. i in. (1997) Factors for efficiency of the *Salmonella*/microsome mutagenicity assay. *Chemico-Biological Interactions* 17, 129–136 [cyt. za IPCS 1990].

Maltoni C. i in. (1985) Experimental research on vinylidene chloride carcinogenesis. [W:] *Archives of research on industrial carcinogenesis*. Vol. III. Princeton, NJ, Princeton Scientific Publishers, Inc., 229.

McGregor D. i in. (1991) Responses of the L5178Y mouse lymphoma forward mutation assay. V. Gases and vapors. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 17, 122–129 [cyt. za IPCS 1990].

Murray F.J. i in. (1979) Embryotoxicity and fetotoxicity of inhaled or ingested vinylidene chloride in rats and rabbits. *Toxicology and Applied Pharmacology* 49, 189–202.

NTP (1982) Carcinogenesis bioassay of vinylidene chloride in F344 rats and B6C3F1 mice (gavage study). Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program (NTP-80-2; NIH Publication No. 82-1784).

Nitschke K.D. i in. (1983) A three-generation rat reproductive toxicity study of vinylidene chloride in the drinking water. *Fundam. Appl. Toxicol.* 3, 75–79.

Ott M.G. i in. (1976) A health study of employees exposed to vinylidene chloride. *Journal of Occupational Medicine* 18, 735–738.

Prendergast J.A. i in. (1967) Effects on experimental animals of long-term inhalation of trichloroethylene, carbon tetrachloride, 1,1,1-trichloroethane, dichlorodifluoromethane, and 1,1-dichloroethylene. *Toxicology and Applied Pharmacology* 10, 270–289.

Putcha L. i in. (1986) Toxicokinetics and bioavailability of oral and intravenous 1,1-dichloroethylene. *Fundam. Appl. Toxicol.* 6, 240–250.

Quast J.F. i in. (1983) A chronic toxicity and oncogenicity study in rats and subchronic toxicity study in dogs on ingested vinylidene chloride. *Fundam. Appl. Toxicol.* 3, 55–62.

Quast J.F. i in. (1986) Chronic toxicity and oncogenicity study on inhaled vinylidene chloride in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 6, 105–144.

Rampy L.W. i in. (1977) Interim results of two-year toxicological studies in rats of vinylidene chloride incorporated in the drinking water or administered by repeated inhalation. *Environmental Health Perspectives* 21, 33–43 [cyt. za IPCS 1990].

Reynolds E.S. i in. (1984) 1,1-Dichloroethylene: an apoptotic hepatotoxin? *Environ. Health. Perspect.* 57, 313–320.

Roldan-Arjona T. i in. (1991) An association between mutagenicity of the Ara test of *Salmonella typhimurium* and carcinogenicity in rodents for 16 halogenated aliphatic hydrocarbons. *Mutagenesis* 6, 199–205 [cyt. za IPCS 1990].

Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy. DzU nr 217, poz. 1833 z późniejszymi zmianami.

Sasaki M. i in. (1980) Cytogenic effects of 60 chemicals on cultured human and Chinese hamster cells. *Kromosomo* II 20, 574–584 [cyt. za IPCS 1990].

Sawada M. i in. (1987) Cytogenic studies on 1,1-dichloroethylene and its two isomers in mammalian cells in vitro and in vivo. *Mutation Research* 187, 157–163 [cyt. za IPCS 1990].

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

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

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

Thiess A.M., Frentzel-Beyme R., Penning E. (1979) Mortality study of vinylidene chloride expose persons. [W:] Proceedings of the 5th Medichem Congress. San Francisco, CA: University of California at San Francisco 270–278.

Van Duuren B.L. i in. (1979) Carcinogenicity of halogenated olefinic and aliphatic hydrocarbons in mice. Journal of the National Cancer Institute 63, 1433–1439.

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

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

DANUTA LIGOCKA

1,1-Dichloroethylene

A b s t r a c t

1,1-Dichloroethylene (vinylidene chloride) is a low temperature boiling liquid with a sweet scent. 1,1-Dichloroethene is used as a chemical intermediate (usually with vinyl chloride) in production of thermoplastic resins, lacquers, fibres for safety clothes, etc.

The rat oral LD₅₀ was 1500 mg/kg. In human, acute toxicity of 1,1-dichloroethene ca. 16 000 mg/m³ was observed as a depression of CNS.

After an oral administration of 1,1-dichloroethylene some reversed adverse effects were observed in liver, kidneys and Clara cells.

After several years of occupational exposure to 1,1-dichloroethylene at the concentration of 200 ÷ 2300 mg/m³ no signs of toxicity in liver, kidneys nor lungs had been observed.

1,1-Dichloroethene was mutagenic only due to metabolic activation.

In setting exposure limits, the results of a 18-months inhalation rats exposure were considered. Based on the NOAEL value for female rats (100 mg/m³) and the relevant uncertainty factors, a MAC (TWA) value has been calculated at 12.5 mg/m³.

No STEL value has been established.