



Diizocyjaniany w przeliczeniu na NCO Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego^{1,2}

Diisocyanates calculated as NCO Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

JADWIGA SZYMAŃSKA

<https://orcid.org/0000-0002-3320-008X>

ELŻBIETA BRUCHAJZER

<https://orcid.org/0000-0002-4494-5722>

BARBARA FRYDRYCH

<https://orcid.org/0000-0002-9383-5319>

e-mail: barbara.frydrych@umed.lodz.pl

Uniwersytet Medyczny w Łodzi [EB, BF]

Medical University of Lodz, Łódź, Poland

NDS	0,006 mg NCO/m ³ (do 31.12.2028 r. – 0,010 mg NCO/m ³)
NDSch	0,012 mg NCO/m ³ (do 31.12.2028 r. – 0,020 mg NCO/m ³)
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono

Skóra możliwy znaczny udział narażenia przez skórę w ogólnym obciążeniu ciała
A działanie uczulające na skórę i drogi oddechowe

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 25-27.09.2024 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 5.06.2025 r.

Streszczenie

Diizocyjaniany to związki organiczne zawierające dwie grupy funkcyjne o wzorze NCO. Substancje te jako główne składniki poliuretanu mają różnorodne zastosowania. Uczulenie i astma należą do głównych niepożądanych objawów klinicznych związanych z narażeniem na izocyjaniany zarówno po ostrej, jak i długotrwałej ekspozycji. Obserwacje u ludzi nie pozwalają na ocenę różnic w sile działania pomiędzy różnymi diizocyjanianami. Na podstawie aktywności grupy NCO można założyć wspólny mechanizm działania dla wszystkich diizocyjanianów. Obecnie żaden diizocyjanian nie ma zharmonizowanej klasyfikacji jako mutagen. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono, aby diizocyjaniany wykazywały działanie embriotoksyczne i teratogenne oraz miały toksyczny wpływ na rozrodczość i rozwój potomstwa. Związki TDI, 2,4-TDI,

¹ Wartości NDS i NDSch diizocyjanianów w przeliczeniu na NCO zostały w dniu 5.06.2025 r. przyjęte na 111. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i następnie zostały przedłożone ministrowi właściwemu ds. pracy (wniosek nr 127) w celu ich wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy.

² Zrealizowano na podstawie wyników VI etapu programu wieloletniego pn. „Rządowy Program Poprawy Bezpieczeństwa i Warunków Pracy”, finansowanego w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Projekt nr III.PN.04 pt.: „Opracowanie dokumentacji dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego dla 30 czynników chemicznych szkodliwych dla zdrowia, w tym rakotwórczych”. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

2,6-TDI (diizocyjanian toluenu) oraz 4,4'-MDI, 2,4'-MDI, 2,2'-MDI (diizocyjanian metylenodifenyłu) zaliczono do grupy Carc. 2 (możliwy kancerogen dla ludzi) ze zwrotem H351: Podejrzewa się, że powoduje raka. W Polsce obowiązują wartości NDS dla kilku diizocyjanianów. Proponowana wartość normatywu higienicznego dotyczy grupy diizocyjanianów, ponieważ mają one wspólny mechanizm wywoływania reakcji nadwrażliwości. ECHA uważa, że właściwe jest ustalenie normatywu na podstawie stężenia grupy NCO. Proponuje się przyjąć stężenie 0,006 mg NCO/m³ za wartość NDS oraz stężenie 0,012 mg/m³ za wartość NDSch dla diizocyjanianów mierzonych jako NCO, z notacją „A” – substancja o działaniu uczulającym na skórę i drogi oddechowe oraz „Skóra” – możliwy znaczny udział narażenia przez skórę w ogólnym obciążeniu ciała. Proponowany jest okres przejściowy do 31 grudnia 2028 r., w okresie przejściowym należy stosować dopuszczalną wartość narażenia zawodowego wynoszącą 10 mg NCO/m³ oraz wartość krótkoterminową narażenia wynoszącą 20 mg NCO/m³.

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

Abstract

Diisocyanates are organic compounds containing two functional groups with the formula NCO. These substances, as the main components of polyurethane, are used in various fields. Allergies and asthma are among the main adverse clinical symptoms associated with exposure to isocyanates, both after acute and long-term exposure. Observations in humans do not allow for the assessment of differences in potency between different diisocyanates. Based on the activity of the NCO group, a common mechanism of action can be assumed for all diisocyanates. Currently, no diisocyanate has a harmonized classification as a mutagen. Animal studies have not shown diisocyanates to exhibit embryonic or teratogenic effects, nor to have toxic effects on reproduction or development of offspring. The compounds TDI, 2,4-TDI, 2,6-TDI (toluene diisocyanate), and 4,4'-MDI, 2,4'-MDI, 2,2'-MDI (methylenediphenyl diisocyanate) are classified as Carc. 2 (possible human carcinogen) with the phrase H351 (suspected of causing cancer). In Poland, OEL values apply to several diisocyanates. The proposed hygiene limit value applies to the diisocyanate group because they share a common mechanism for inducing hypersensitivity reactions. ECHA believes that establishing a limit based on the NCO concentration is appropriate. It is proposed to use a concentration of 0.006 mg NCO/m³ as the OEL value and a concentration of 0.012 mg/m³ as the STEL value for diisocyanates measured as NCO, with the notation „A” – a substance with skin and respiratory sensitization effects, and „Skin” – a possible significant contribution of dermal exposure to the overall body burden. A transition period is proposed until December 31, 2028 – during this transition period, the occupational exposure limit value of 10 mg NCO/m³ and the short-term exposure limit value of 20 mg NCO/m³ should be applied.

Keywords: diisocyanates, toxicity, occupational exposure, MAC.

Adres do korespondencji/Contact details: Barbara Frydrych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Katedra i Zakład Toksykologii, ul. J. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź, e-mail: barbara.frydrych@umed.lodz.pl

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI

Ogólna charakterystyka i właściwości fizykochemiczne substancji

Diizocyjaniany to związki organiczne zawierające dwie grupy funkcyjne o wzorze R–N=C=O. Ogólną charakterystykę i właściwości fizykochemiczne wybranych diizocyjanianów przedstawiono w tabelach 1 i 2 (ECHA 2019).

Diizocyjaniany to główne składniki poliuretanu (PU) i polimocznika, materiałów wykorzystywanych do produkcji różnych wyrobów: klejów, uszczelniaczy, elastomerów oraz farb poliuretanowych. Reagują one z innymi składnikami farby, dzięki czemu tworzą mocną i trwałą warstwę, przyspieszają także proces schnięcia oraz zapewniają odporność chemiczną i przyczepność farby.

Diizocyjaniany mogą się uwalniać podczas aplikacji zawierających je wyrobów, co oznacza, że osoba aplikująca jest bezpośrednio na nie narażona. W przypadku kontaktu podczas pracy z diizocyjanianami spowodowanego niewłaściwą obsługą lub użyciem zawierających je produktów mogą pojawić się reakcje alergiczne na skórze i w układzie oddechowym. W związku z tym Komisja Europejska wzmocniła obostrzenia w ramach REACH, aby ograniczyć stosowanie klejów i uszczelniaczy poliuretanowych zawierających ponad 0,1% wolnego diizocyjanianu monomerycznego. Oznacza to, że od 24 lutego 2022 r. producenci klejów i uszczelniaczy są zobowiązani wskazać na etykiecie produktu, że zawiera on ponad 0,1% diizocyjanianów. Ograniczenie ma chronić przed niebezpiecznym postępowaniem z diizocyjanianami, ale nie ograniczać dostępności produktów na rynku.

W tabeli 3 przedstawiono zharmonizowaną klasyfikację i oznakowanie diizocyjanianów zgodnie z tabelą 3 załącznika VI rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. UE L 353 z 31.12.2008 r., ze zm.).

Występowanie, otrzymywanie i zastosowanie

Diizocyjaniany są ważnymi chemikaliami przemysłowymi, stosowanymi głównie jako surowce do wszystkich produktów poliuretanowych. Oprócz zastosowania w produkcji pianki poliuretanowej, diizocyjaniany stosuje się także w powłokach powierzchniowych, klejach, uszczelniaczach, elastomerach i tekstyliach. Poliuretany powstają w reakcji izocyjanianu z poliolem, czyli związkami zawierającym więcej niż jedną grupę hydroksylową. Podobnie jak wszystkie tworzywa sztuczne są to polimery. Ponieważ materiały poliuretanowe są lekkie, mocne i trwałe oraz odporne na ścieranie i korozję, są powszechnie stosowane w Europie. Znalazły zastosowanie przy produkcji (DECOS 2018; ECHA 2019):

- pianek montażowych (np. panele izolacyjne)
- materiałów powłokowych (farby, lakiery, lakierobejce)
- klejów i uszczelnaczy
- elastomerów
- prepolimerów w syntezie chemicznej
- tworzyw konstrukcyjnych
- włókien poliuretanowych/kompozytów
- obuwia
- materacy, mebli tapicerowanych
- foteli samochodowych
- lodówek i zamrażarek
- nadwozi ciężarówek.

Ponad 99,9% produkowanych w Europie i importowanych do niej izocyjanianów stanowią diizocyjaniany przedstawione w tabeli 2. Najpowszechniej stosowana, stanowiąca około 48% całkowitej ilości stosowanych izocyjanianów, jest mieszanina 2,4-TDI³ i 2,6-TDI (80/20 lub 65/35). Kolejne to 4,4'-MDI (29%), 2,4-TDI (12%) i HDI (4,3%). Te cztery substancje stanowią łącznie około

94% diizocyjanianów produkowanych w Europie lub importowanych do Europy (ECHA 2019). Istnieją pewne różnice w zastosowaniu różnych diizocyjanianów. Trzy najczęściej produkowane izocyjaniany (TDI, 4,4'-MDI i 2,4-TDI) są izocyjanianami aromatycznymi i mają podobne zastosowanie, które obejmuje na przykład elastyczne i sztywne pianki, kleje i uszczelniacze. Izocyjaniany alifatyczne (HDI i IPDI) często występują w powłokach i farbách.

Unikalne właściwości diizocyjanianów sprawiają, że ta grupa substancji jest niezbędna w wielu obszarach przemysłu motoryzacyjnego. Różne diizocyjaniany o stężeniu monomerów wyższym niż 0,1% powszechnie wykorzystuje się w przemyśle motoryzacyjnym jako:

- kleje i podkłady na bazie MDI do klejenia szyb przednich (w procesach automatycznych i ręcznych)
- kleje i masy uszczelniające na bazie MDI i IPDI w warsztatach blacharskich i montażowych
- kleje na bazie MDI do produkcji części z tworzyw sztucznych
- żywice odlewnicze na bazie MDI w narzędziowni
- utwardzacze do lakierów bezbarwnych na bazie HDI (do ręcznego i seryjnego lakierowania pojazdów)
- utwardzacze do wypełniaczy na bazie HDI do ręcznego malowania pojazdów
- pianka poliuretanowa na bazie MDI do izolacji akustycznej w montażu.

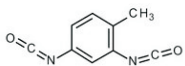
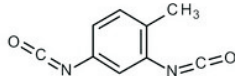
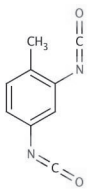
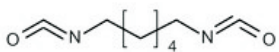
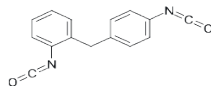
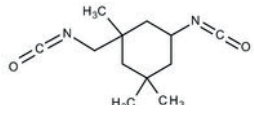
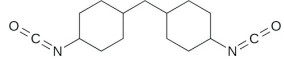
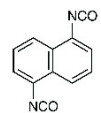
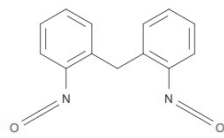
Powłoki wykonane przy użyciu diizocyjanianów zapewniają wiele korzyści, w tym maksymalne zachowanie koloru i połysku, doskonałą odporność na warunki atmosferyczne (tj. odporność na żółknięcie i degradację pod wpływem światła słonecznego), znakomitą odporność na wodę, rozpuszczalniki, oleje i chemikalia, co pomaga zapobiegać korozji. Ponadto umiarkowany koszt produkcji, dobra przyczepność do różnych stopów aluminium i metali, łatwość aplikacji i trwałość środowiskowa przyczyniają się do powszechnego stosowania powłok poliuretanowych.

Powłok poliuretanowych używa się również do termicznego wykończenia sprzętu na pokładzie satelitów. DDI jest zawarty w niskich stężeniach (poniżej 1%) w farbie stosowanej w różnych produktach kosmicznych, na zewnątrz skrzynek elektronicznych oraz anten w celu zapewnienia

³ Skrócone nazwy pojawiających się w tekście diizocyjanianów wyjaśniono w tabeli 1 i wykazie skrótów na końcu artykułu.

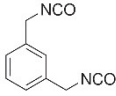
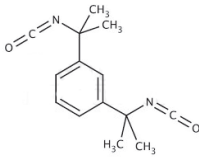
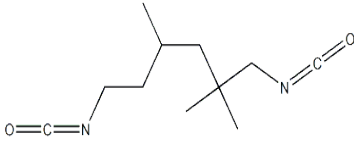
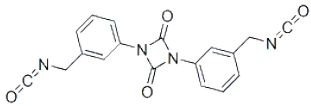
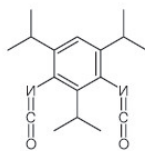
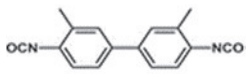
Tabela 1. Właściwości fizykochemiczne diizocyjanianów (ECHA 2019; Merck 2024)

Table 1. Physico-chemical properties of diisocyanates (ECHA 2019; Merck 2024)

Nr	Nazwa związku i wzór strukturalny	Skrócona nazwa	Numer WE	Numer CAS	Wzór sumaryczny	Masa molowa, g/mol
1	diizocyjanian toluenu 	TDI	247-722-4	26471-62-5	C ₉ H ₆ N ₂ O ₂	174,159
2	diizocyjanian 4,4'-metylenobis(fenylizocyjanian) 	4,4'-MDI	202-966-0	101-68-8	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₂	250,257
3	diizocyjanian tolueno-2,4-diylu 	2,4-TDI	209-544-5	584-84-9	C ₉ H ₆ N ₂ O ₂	174,159
4	diizocyjanian heksametylenu 	HDI	212-485-8	822-06-0	OCN(CH ₂) ₆ NCO	168,196
5	diizocyjanian 2,4'-metylenodifenyłu 	2,4'-MDI	227-534-9	5873-54-1	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₂	250,257
6	diizocyjanian izoforonu 	IPDI	223-861-6	4098-71-9	C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₂	222,288
7	diizocyjanian 4,4'-metylenodicykloheksyłu 	4,4'-HMDI	225-863-2	5124-30-1	CH ₂ (C ₆ H ₁₀ NCO) ₂	262,353
8	izocyjanian 1,5-naftalenu 	1,5-NDI	221-641-4	3173-72-6	C ₁₂ H ₆ N ₂ O ₂	210,192
9	diizocyjanian 2,2'-metylenodifenylo 	2,2'-MDI	219-799-4	2536-05-2	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₂	250,257

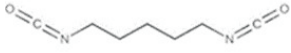
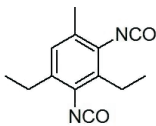
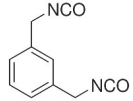
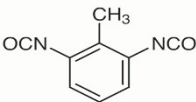
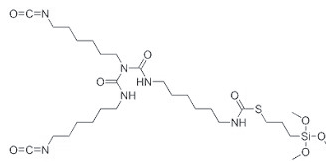
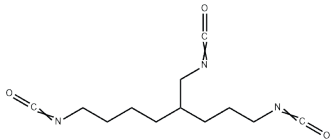
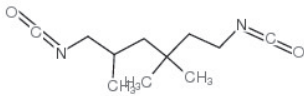
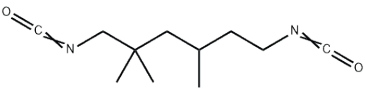
Forma	Temperatura topnienia, °C	Temperatura wrzenia, °C	Temperatura zapłonu, °C	Gęstość, g/cm ³	Prężność par	Log P	Współczynnik przeliczeniowy: 1 ppm = mg/m ³
ciecz	21	251	132	1,22 (25°C)	1,5 Pa (20°C)	bd.	7,12
bd.	38	314	211	1,32 (20°C)	$1,02 \times 10^{-3}$ Pa (25°C)	0,91 (25°C)	10,23
ciecz, bezbarwna	21	251	121	1,225 (25°C)	2,8 Pa (25°C)	1,93	7,12
ciecz, bezbarwna/ jasnożółta, o ostrym zapachu	-67	255	130	1,047 (20°C)	2,2 Pa (25°C)	1,08	6,88
ciało stałe, białe/jasny beż	34 ÷ 38	rozkład 241	110	1,13	$9,7 \times 10^{-4}$ Pa (25°C)	4,51 (22°C)	10,23
ciecz	-60	158 ÷ 159 (15 tor)	163	1,06 (20°C)	0,3 Pa (25°C)	4,75 (25°C)	9,09
ciecz, bezbarwna/ jasnożółta	bez krystalizacji	167 ÷ 168 (1,5 tor)	113	1,066 (25°C)	$2,3 \times 10^{-3}$ Pa (25°C)	6,11 (20°C)	10,73
ciało stałe, białe/ jasnożółte	130 ÷ 132	220 ÷ 221 (40 tor)	1,41 względna	1,45	0,06 Pa (25°C)	0,91 (25°C)	8,59
ciecz	43	270	bd.	bd.	$7,8 \times 10^{-4}$ Pa (25°C)	5,4	10,23

cd. tab. 1 / Table 1 cont.

Nr	Nazwa związku i wzór strukturalny	Skrócona nazwa	Numer WE	Numer CAS	Wzór sumaryczny	Masa molowa, g/mol
10	1,3-bis(izocyjanatometylo)benzen 	<i>m</i> -XDI	222-852-4	3634-83-1	C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₂	188,186
11	1,3-bis(1-izocyjaniano-1-metyloetylo)benzen 	<i>m</i> -TMXDI	220-474-4	2778-42-9	C ₆ H ₄ [C(CH ₃) ₂ NCO] ₂	244,294
12	2,2,4 (lub 2,4,4)-trimetyloheksano-1,6-diizocyjanian 	TMDI	915-277-1	32052-51-0	C ₁₁ H ₁₈ N ₂ O ₂	210,277
13	2,5-bis-izocyjanianometylobicyklo[2.2.1]-heptan 	NBDI	411-280-2	74091-64-8	C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₂	206,245
14	diizocyjanian 2,4-dioksa-1,3-diazetydno-1,3-bis(metylo- <i>m</i> -fenyleno) 	2,4-TDI dimer	247-953-0	26747-90-0	C ₁₈ H ₁₂ N ₄ O ₄	348,318
15	2,4,6-triizopropyl- <i>m</i> -fenylenodiizocyjanian 	–	218-485-4	2162-73-4	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₂	286,375
16	3,3'-dimetylobifenylo-4,4'-diylodiizocyjanian 	TODI	202-112-7	91-97-4	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₂	264,284
17	diizocyjanian 1,4-fenylenu <i>p</i> -fenylenodiizocyjanian 	PPDI	203-207-6	104-49-4	C ₈ H ₄ N ₂ O ₂	160,132

Forma	Temperatura topnienia, °C	Temperatura wrzenia, °C	Temperatura zapłonu, °C	Gęstość, g/cm ³	Prężność par	Log P	Współczynnik przeliczeniowy: 1 ppm = mg/m ³
ciecz, jasnożółta	-7	126 (1 tor)	42	1,202 (20°C)	0,2 Pa (25°C)	3,215	7,69
ciecz, bezbarwna	4	106	168	1,06 (25°C)	0,08 Pa (25°C)	4,74	9,99
ciecz, bezbarwna	-80	291	bd.	1,013 (20°C)	0,005 hPa (25°C)	4,48 (25°C)	8,60
bd.	-74	rozkład 208 ÷ 220	bd.	1,14 (20°C)	0,021 Pa (25°C)	bd.	8,43
ciało stałe	156	rozkład 160 ÷ 310	bd.	1,36	bd.	2,31	14,24
ciecz, jasnożółta, o ostrym zapachu	115	305 ÷ 306	151,7	1,03	$1,7 \times 10^{-3}$ Pa (25°C)	4,99	11,71
ciało stałe, białe/żółte	72 69,5 ÷ 70,5	rozkład 371 ÷ 373	bd	1,33 (20°C)	$5,3 \times 10^{-4}$ Pa (25°C)	4,56	10,81
ciało stałe, białe/żółte	93 ÷ 94 (sublimacja)	124 ÷ 125 (10 tor)	bd.	bd.	6,4 Pa (25°C)	bd.	6,55

cd. tab. 1 / Table 1 cont.

Nr	Nazwa związku i wzór strukturalny	Skrócona nazwa	Numer WE	Numer CAS	Wzór sumaryczny	Masa molowa, g/mol
18	pentan, 1,5-diizocyjanian 	–	807-040-5	4538-42-5	$C_7H_{10}N_2O_2$	154,169
19	1,3-dietylo-2,4-diizocyjaniano-5-metylobenzen 	–	813-050-0	2162-70-1	$C_{13}H_{14}N_2O_2$	230,267
20	1,3-bis(izocyjananometylo)cykloheksan 	uwodniony 1,3-XDI	609-567-4	38661-72-2	$C_{10}H_{14}N_2O$	194,234
21	diizocyjanian 2-metylo- <i>m</i> -fenylenu 	2,6-TDI	202-039-0	91-08-7	$C_9H_6N_2O_2$	174,159
22	19-izocyjamino-1-(6-izocyjanianoheksylo)-10,12-dioksa-2,9,11,13-tetraazanonadekano- tian 5-3-(trimetoksylilo)propylu 	–	402-290-8	85702-90-5	$C_{29}H_{54}N_6O_8Si$	674,938
23	1,8-diizocyjaniano-4-(izocyjanatometylo)- -oktan 	–	429-140-4	79371-37-2	$C_{12}H_{17}N_3O_3$	251,286
24	diizocyjanian 2,4,4-trimetyloheksano-1,6- -diylu 	–	239-714-4	15646-96-5	$C_{11}H_{18}N_2O_2$	210,277
25	diizocyjanian 2,2,4-trimetyloheksano-1,6- -diylu 	–	241-001-8	16938-22-0	$C_{11}H_{18}N_2O_2$	210,277

Objaśnienie: bd. – brak danych.

Forma	Temperatura topnienia, °C	Temperatura wrzenia, °C	Temperatura zapłonu, °C	Gęstość, g/cm ³	Prężność par	Log P	Współczynnik przeliczeniowy: 1 ppm = mg/m ³
ciecz	bd.	116 (11 tor)	bd.	1,072 (20°C)	8,8 Pa (25°C)	2,7	6,30
ciecz	18	272 ÷ 289	bd.	1,11 (25°C)	0,01 Pa (25°C)	3,05	9,41
ciecz bezbarwna	0	255	>110	1,10 (25°C)	0,2 Pa (25°C)	3,92	7,94
ciecz bezbarwna/ jasnożółta	18,3	129 (18 tor)	>110	1,225 (25°C)	3,2 Pa (25°C)	1,93	7,12
bd.	bd.	>140	34	bd.	bd.	6,62	27,60
bd.	< -50	129 ÷ 132 (0,1 tor)	bd.	1,08	1,9 × 10 ⁻³ Pa (25°C)	bd.	10,27
bd.	bd.	283,8	114,6	0,97	0,4 Pa (25°C)	2,10	8,60
bd.	bd.	283,8	114,6	1,00	0,4 Pa (25°C)	4,07	8,60

Tabela 2. Synonimy diizocyjanianów zamieszczonych w tabeli 1 (ECHA 2019; Merck 2024)**Table 2.** Synonyms for diisocyanates listed in Table 1 (ECHA 2019; Merck 2024)

Numer	Skrót	Numer CAS	Synonimy	Produkcja roczna*, tony
1	TDI	26471-62-5	<i>m</i> -toluileno-diizocyjanian; diizocyjanian toluenu; 1,3-diisocyanato-2-methylbenzene; 2,4-diisocyanato-1-methylbenzene; 2,6-diisocyanato-1-methylbenzene; benzene, 1,3-diisocyanatomethyl-; isocyanic acid, methyl-meta-phenylene ester; <i>m</i> -tolylidene diisocyanate	>100 000
2	4,4'-MDI	101-68-8	diizocyjanian 4,4'-metylenodifenylu; 4,4'-metylenobis(fenylizocyjanian); bis(4-diizocyjanianofenyl)metan; 1,1'-metylenebis(4-isocyanatobenzene); 4,4'-diisocyanatodiphenylmethane; 4,4'-diphenylmethane diisocyanate; 4,4'-metylenebis(isocyanatobenzene); 4,4'-metylenebis(phenyl isocyanate); 4,4'-methylenediphenyldiisocyanate; 4,4'-methylenedi- <i>p</i> -phenylenediisocyanate; benzene, 1,1'-metylenebis(4-isocyanato-(9CI)); bis(4-isocyanatophenyl)methane; bis(<i>p</i> -isocyanatophenyl)methane; di(4-isocyanatophenyl)methane; diphenylmethane 4,4'-diisocyanate	>100 000
3	2,4-TDI	584-84-9	diizocyjanian 4-metylo- <i>m</i> -fenylenu; diizocyjanian tolueno-2,6-dylu; 2,4-diisocyanato-1-methylbenzene; 2,4-diisocyanatotoluene; isocyanic acid, 4-methyl- <i>m</i> -phenylene ester; 4-methyl- <i>m</i> -phenylene diisocyanate; 4-methyl- <i>m</i> -phenylene isocyanate; 2,4-toluene diisocyanate; tolylene-2,4-diisocyanate; 4-methyl-1,3-phenylene diisocyanate; toluene 2,4-diisocyanate	>100 000
4	HDI	822-06-0	diizocyjanian heksametylenu; diizocyjanian heksano-1,6-dylu; 1,6-diisocyanatohexane; hexamethylene di-isocyanate; 1,6-hexamethylene diisocyanate	10 000 ÷ 100 000
5	2,4'-MDI	5873-54-1	izocyjanian <i>o</i> -(<i>p</i> -izocyjanianobenzyl)fenylu; diizocyjanian 2,4'-metylenodifenylu; 2,4'-diisocyanatodiphenylmethane; 2,4'-diphenylmethane diisocyanate; 2,4'-methylenediphenyl diisocyanate; benzene, 1-isocyanato-2-[(4-isocyanatophenyl)methyl]-; diphenylmethane-2,4'-diisocyanate; <i>o</i> -(<i>p</i> -isocyanatobenzyl)phenyl isocyanate; diphenylmethane-2,4'-diisocyanate; 1-isocyanato-2-(4-isocyanatobenzyl)benzene; 1-isocyanato-2-[(4-isocyanatophenyl)methyl]benzene; isocyanato-2-[(4-isocyanatophenyl)methyl]benzene	10 000 ÷ 100 000
6	IPDI	4098-71-9	izocyjanian 3-izocyjanianometylo-3,5,5-trimetylocykloheksylu; diizocyjanian izoforonu; 3-isocyanatomethyl-3,5,5-trimethylcyclohexyl isocyanate; 1,1,5,5-tetramethylcyclohexane- <i>a</i> -1,3-diisocyanate; 5-isocyanato-1-isocyanatomethyl-1,3,3-trimethylcyclohexane; cyclohexane, 5-isocyanato-1-(isocyanatomethyl)-1,3,3-trimethyl-	10 000 ÷ 100 000

cd. tab. 2 / Table 2 cont.

Numer	Skrót	Numer CAS	Synonimy	Produkcja roczna*, tony
7	4,4'-HMDI	5124-30-1	diizocyjanian 4,4'-metylenodicykloheksylu; metylenobis(4-cykloheksyloizocyjanian); diizocyjanian metylenobis(4-cykloheksylu); 1,1'-metylenebis(4-isocyanatocyclohexane); 4,4'-diisocyanatodicyclohexylmethane; 4,4'-methylenedi(cyclohexyl isocyanate); dicyclohexylmethane-4,4'-di-isocyanate; bis(4-isocyanatocyclohexyl)methane	10 000 ÷ 100 000
8	1,5-NDI	3173-72-6	iizocyjanian 1,5-naftalenu; 1,5-naphthalene diisocyanate; naphthalene 1,5,-diisocyanate; naphthylene-1,5-diisocyanate; 1,5-diisocyanato-naphthalene; isocyanic acid, 1,5-naphthylene ester	1000 ÷ 10 000
9	2,2'-MDI	2536-05-2	diizocyjanian 2,2'-metylenodifenylo 2,2'-metylenobis(fenylizocyjanian); bis(2-diizocyjaniano-fenyl)metan; diphenylmethane-2,2'-diisocyanate; 2,2'-methylenediphenyl diisocyanate; 1-isocyanato-2-[(2-isocyanatophenyl)methyl]benzene; bis(2-isocyanatophenyl)methane; 2,2'-methylenedi(phenyl isocyanate); 1-isocyanato-2-((2-isocyanatophenyl)methyl)benzene; methylene diphenyldiisocyanate; methylene-bis-phenylisocyanate; 2,2'-diisocyanatodiphenylmethane; 1,1'-metylenebis(2-isocyanatobenzene)	1000 ÷ 10 000
10	<i>m</i> -XDI	3634-83-1	1,3-bis(isocyanatomethyl)benzene; 1,3-xylylenediisocyanate isocyanic acid; <i>m</i> -phenylenedimethylene ester; <i>m</i> -phenylenedimethyleneisocyanate; <i>m</i> -xylylene diisocyanate (XDI)	1000 ÷ 10 000
11	<i>m</i> -TMXDI	2778-42-9	bisisocyanotopropylbenzene; <i>m</i> -phenyl dimethyl diisocyanate; <i>m</i> -tetramethylxylenediisocyanate; tetramethyl- <i>m</i> -xylylenediisocyanate; 1,3-bis(2-isocyanato-2-propyl)benzene; 1,3-bis(alpha-isocyanatoisopropyl)benzene; 1,3-bis(1-isocyanato-1-methylethyl)benzene; benzene, 1,3-bis(1-isocyanato-1-methylethyl-; isocyanic acid, <i>m</i> -phenylenediisopropylidene ester; $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetramethyl-1,3-xylylene diisocyanate; 3,1-phenylenebis(dimethylmethylene)bisisocyanate; (1,3-phenylene)bis(dimethylmethylene)diisocyanate; alpha,alpha,alpha',alpha'-tetramethyl- <i>m</i> -xylylenediisocyanate; isocyanic acid, alpha,alpha,alpha',alpha'-tetramethyl- <i>m</i> -xylylene ester; alpha,alpha,alpha',alpha'-tetramethyl- <i>m</i> -phenylenedimethylenediisocyanate	1000 ÷ 10 000
12	TMDI	32052-51-0	isocyanic acid; trimethylhexanemethylene ester	10 ÷ 1000
13	NBDI	74091-64-8	bicyclo[2.2.1]heptane, bis(isocyanatomethyl); Norbornene diisocyanate; 2,5(or 2, 6)-bis(isocyanatomethyl)-bicyclo[2.2.1]heptane; 2,5(6)-bis(isocyanatomethyl)bicyclo[2.2.1]heptane; 2,5(or 2,6)-diisocyanatomethylbicyclo[2.2.1]heptane; diisocyanatomethylbicyclo[2.2.1]heptane; 2,5(or 2,6)-bis(isocyanatomethyl)-bicyclo-[2.2.1]heptane	10 ÷ 1000

cd. tab. 2 / Table 2 cont.

Numer	Skrót	Numer CAS	Synonimy	Produkcja roczna*, tony
14	2,4-TDI dimer	26747-90-0	1,3-bis[3-(isocyanatomethyl)phenyl]-1,3-diazetidine-2,4-dione; 2,4-dioxo-1,3-diazetidine-1,3-bis(methyl- <i>m</i> -phenylene) diisocyanate; 1,3-diazetidine-2,4-dione, 1,3-bis(3-isocyanatomethylphenyl)-; 2,4-toluenediisocyanatedimer	10 ÷ 1000
15	–	2162-73-4	1,3-bis(1-isocyanato-1-methylethyl)benzene; 2,4-diisocyanato-1,3,5-tri(propan-2-yl)benzene; benzene, 2,4-diisocyanato-1,3,5-tris(1-methylethyl)-; 2,4,6-triisopropyl- <i>m</i> -phenylene diisocyanate	10 ÷ 1000
16	TODI	91-97-4	1,1'-biphenyl, 4,4'-diisocyanato-3,3'-dimethyl-; 3,3'-bitolylene-4,4'-diisocyanate; 3,3'-dimethyl-4,4'-biphenylene diisocyanate; 3,3'-dimethyl-4,4'-diisocyanatobiphenyl; 3,3'-dimethyl-4,4'-diphenylene diisocyanate; 3,3'-dimethylbiphenyl 4,4'-diisocyanate; 3,3'-dimethylbiphenyl-4,4'-diyl diisocyanate; 1-isocyanato-4-(4-isocyanato-3-methylphenyl)-2-methylbenzene; 4,4'-diisocyanato-3,3'-dimethyl-1,1'-biphenyl	10 ÷ 1000
17	PPDI	104-49-4	1,4-diisocyanatobenzene; 1,4-phenylene diisocyanate; <i>p</i> -phenylene diisocyanate	10 ÷ 1000
18	–	4538-42-5	1,5-pentamethylene diisocyanate; 1,5-pentandiol diisocyanate; isocyanic acid, pentamethylene ester	10 ÷ 1000
19	–	2162-70-1	1,3-diethyl-2,4-diisocyanato-5-methylbenzene; 3,5-diethyl-2,4-tolylene diisocyanate; 4-methyl-2,6-diethyl-1,3-phenylene diisocyanate; benzene, 1,3-diethyl-2,4-diisocyanato-5-methyl-; isocyanic acid, 2,4-diethyl-6-methyl- <i>m</i> -phenylene ester	<10
20	uwodorniony 1,3-XDI	38661-72-2	1,3-bis(isocyanatomethyl)-cyclohexane; 1,3-cyclohexanedylbis(methylene)diisocyanate; (1,3-cyclohexanedylbismethylene)bis(isocyanate); [(cyclohexane-1,3-diyl)bismethylene]diisocyanate; [(1,3-cyclohexanedyl)bismethylene]bis(isocyanate); [(cyclohexane-1,3-diyl)bismethylene]bis(isocyanate); 1,3-bis(isocyanatomethyl)cyclohexane (cis- and trans- mixture)	<10
21	2,6-TDI	91-08-7	diizocyjanian 2-metylo- <i>m</i> -fenylenu; diizocyjanian tolueno-2,4-diylu; 2,6-diisocyanatotoluene; 2,6-toluenediisocyanate; 2-methy-1,3-phenylenediisocyanate; toluene-2,6-diisocyanate; 1,3-diisocyanato-2-methyl-benzen; 2,6-diisocyanato-1-methyl-benzen; 2,6-toluenediisocyanate; 2-methyl-meta-phenylenediisocyanate	<10
22	–	85702-90-5	19-izocyjaniano-11-(6-izocyjanianoheksylo)-10,12-dioks-2,9,11,13- -tetraazonadekanotian <i>S</i> -3-(trimetoksylilo)propylu; 2,9,11,13-tetraazonadecanethioic acid, 19-isocyanato-11-(6- isocyanatoheksyl)-10,12-dioxo-, <i>S</i> -3-(trimetoksylilo)propyl ester; <i>S</i> -(3-trimetoksylilo)propyl 19-isocyanato-11-(6-isocyanatoheksyl)-10,12- dioxo-2,9,11,13-tetraazonadecanethioate; silane isocyanate	<10
23	–	79371-37-2	1,8-diisocyanato-4-(isocyanatomethyl)octane; octane, 1,8-diisocyanato-4-(isocyanatomethyl)-	bd.

cd. tab. 2 / Table 2 cont.

Numer	Skrót	Numer CAS	Synonimy	Produkcja roczna*, tony
24	–	15646-96-5	diizocyjanian 2,4,4-trimetyloheksano-1,6-dyilu; 2,4,4-trimethylhexane-1,6-diisocyanate; 2,4,4-trimethyl-1,6-diisocyanatohexane; 1,6-diisocyanato-2,4,4-trimethyl-hexane; hexane,1,6-diisocyanato-2,4,4-trimethyl-; trimethyl-1,6-hexamethylene diisocyanate; 2,4,4-trimethylhexamethylenediisocyanate; 2,4,4-trimethylhexa-1,6-diyl diisocyanate	bd.
25	–	16938-22-0	diizocyjanian 2,2,4-trimetyloheksano-1,6-dyilu; 2,2,4-trimethylhexa-1,6-diyl diisocyanate; 2,2,4-trimethyl-1,6-diisocyanatohexane; 1,6-diisocyanato-2,2,4-trimethylhexane; 2,2,4-trimethylhexamethylene diisocyanate; 2,2,4-trimethylcyclohexamethylen-1,6-diisocyanate; (2,2,4-trimethylhexane-1,6-diyl)diisocyanate; 2,2,4-trimethyl-1,6-hexanediyl diisocyanate; 2,2,4-trimethylhexane-1,6-diyl diisocyanate	bd.

Objaśnienia:

* produkcja roczna poszczególnych diizocyjanianów zarejestrowana w bazach REACH.

bd. – brak danych.

izolacji elektrycznej i stabilności mechanicznej zespołom elektronicznym o wysokiej niezawodności. MDI jest prawie wyłącznie stosowany w produkcji pianek poliuretanowych. Poliuretany do izolacji jednostek zasilania elektrycznego mogą zawierać na przykład TDI lub HDI. TDI stosuje się również jako środek sieciujący w produkcji polimerów nylonowych.

Poniżej podsumowano różne branże, w których w związku ze stosowaniem izocyjanianów może wystąpić narażenie zawodowe (DECOS 2018):

- przemysł motoryzacyjny i przemysł stoczniowy (farby, kleje, smary, izolacje, uszczelniacze i spajanie włókien)
- przemysł odlewniczy (w rdzeniach odlewniczych)
- przemysł budowlany (kleje, materiały izolacyjne, wypełniacze, lakiery, wykończenia podłóg syntetycznych i inne zastosowania)
- przemysł elektroenergetyczny i elektroniczny (izolacja kabli w obwodach drukowanych powlekanych poliuretanem)
- przemysł budowy maszyn (materiały izolacyjne)
- przemysł farbiarski (lakiery)
- przemysł tworzyw sztucznych (tworzywa miękkie i twarde)
- przemysł poligraficzny (farby i lakiery)
- przemysł drzewny i meblarski (kleje, lakiery, wypełnienia tapicerskie i pokrycia tkanin)
- przemysł AGD (materiały izolacyjne)

- przemysł tekstylny (zastosowanie w syntetycznych włóknach tekstylnych)
- branża opieki medycznej (zastosowanie w gipsach poliuretanowych)
- przemysł wydobywczy (uszczelniacze i materiały izolacyjne)
- przemysł spożywczy (materiały opakowaniowe i lakiery).

Zgodnie z art. 2 (b) dyrektywy 98/24/WE diizocyjaniany są niebezpiecznymi środkami chemicznymi i wchodzi w zakres tego prawodawstwa.

W ramach REACH zarejestrowano 19 diizocyjanianów – w przypadku tych substancji dostępne są informacje o tonażu. Jako półprodukty zarejestrowano 6 substancji (ECHA 2019), (tab. 2). Diizocyjaniany nie są wymienione w załączniku XIV do rozporządzenia REACH ("Authorisation List"), w związku z tym nie ma dozwolonych zastosowań diizocyjanianów.

Narażenie na diizocyjaniany

Narażenie populacji generalnej

Niektóre zastosowania diizocyjanianów są objęte przepisami. W załączniku I do rozporządzenia (UE) nr 10/2011 w sprawie materiałów i wyrobów z tworzyw sztucznych przeznaczonych do kontaktu z żywnością wymieniono następujące diizocyjaniany: mieszanina (40% wag.) 2,2,4-trimetyloheksano-1,6-diizocyjanianu i (60% wag.)

Tabela 3. Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie diizocyanianów (Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1272/2008). Związki uszeregowano wg numeru indeksowego
Table 3. Harmonized classification and labeling of hazardous substances (Regulation of the European Parliament and of the Council No. 1272/2008). The compounds were ranked by index number

Numer wg tab. 1	Numer indeksowy (wg CLP)	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie			M18 Specyficzne stężenia graniczne, współczynniki M oraz ATE (*)	Uwagi
					klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody hasła ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	dodatkowe kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
22	607-184-00-7	19-izocyaniano-11-(6-izocyanianoheksylo)-10,12-dikso-2,9,11,13-tetraazanonadekanotian 5-3-(trimetoksylo)propylu	402-290-8	85702-90-5	Flam. Liq. 3 Resp. Sens. 1 Skin Sens. 1	H226 H334 H317	GHS02 GHS08 Dgr	H226 H334 H317			
2	615-005-00-9	diizocyanian 4,4'-metylenodifenylu; 4,4'-metylenobis(fenylizocyanian); bis(4-diizocyaniano fenyllo)metan	202-966-0	101-68-8	Carc. 2 Acute Tox. 4* STOT RE 2*	H351 H332 H373**	GHS08 GHS07 Dgr	H351 H332 H373**		Eye Irrit. 2; H319: C ≥ 5% Skin Irrit. 2; H315: C ≥ 5% Resp. Sens. 1; H334: C ≥ 0,1% STOT SE 3; H335: C ≥ 5%	C ₂
5		izocyanian o-(p-izocyanianobenzyllo)-fenylu;	227-534-9	5873-54-1	Eye Irrit. 2 STOT SE 3	H319 H335	Dgr	H319 H335			
9		diizocyanian 2,4'-metylenodifenylu; diizocyanian 2,2'-metylenodifenylu; 2,2'-metylenobis(fenylizocyanian); bis(2-diizocyaniano fenyllo)metan	219-799-4	2536-05-2	Skin Irrit. 2 Resp. Sens. 1 Skin Sens. 1	H315 H334 H317		H315 H334 H317			
1	615-006-00-4	m-tolileno-diizocyanian; diizocyanian toluenu	247-722-4	26471-62-5	Carc. 2 Acute Tox. 2*	H351 H330	GHS06 GHS08 Dgr	H351 H330		Resp. Sens. 1; H334: C ≥ 0,1%	C
3		diizocyanian 4-metylo-m-fenylenu; diizocyanian tolueno-2,6-dylu	209-544-5	584-84-9	Eye Irrit. 2 STOT SE 3	H319 H335		H319 H335			
21		diizocyanian 2-metylo-m-fenylenu; diizocyanian tolueno-2,4-dylu	202-039-0	91-08-7	Skin Irrit. 2 Resp. Sens. 1 Skin Sens. 1 Aquatic Chronic 3	H315 H334 H317 H412		H315 H334 H317 H412			
6	615-008-00-5	izocyanian 3-izocyanianometylo-3,5,5-trimetylocykloheksylu; diizocyanian izoforonu	223-861-6	4098-71-9	Acute Tox. 3* Eye Irrit. 2 STOT SE 3 Skin Irrit. 2 Resp. Sens. 1 Skin Sens. 1 Aquatic Chronic 2	H331 H319 H335 H315 H334 H317 H411	GHS06 GHS08 GHS09 Dgr	H331 H319 H335 H315 H334 H317 H411		(*) Resp. Sens. 1; H334: C ≥ 0,5% Skin Sens. 1; H317: C ≥ 0,5%	2
7	615-009-00-0	diizocyanian 4,4'-metylenodicykloheksylu; metylenobis(4-cykloheksyloizocyanian); diizocyanian metylenobis(4-cykloheksylu)	225-863-2	5124-30-1	Acute Tox. 3* Eye Irrit. 2 STOT SE 3 Skin Irrit. 2 Resp. Sens. 1 Skin Sens. 1	H331 H319 H335 H315 H334 H317	GHS06 GHS08 Dgr	H331 H319 H335 H315 H334 H317		(*) Resp. Sens. 1; H334: C ≥ 0,5% Skin Sens. 1; H317: C ≥ 0,5%	2

24	615-010-00-6	diizocyjani 2,4,4-trimetyloheksano- -1,6-dyolu	239-714-4	15646-96-5	Acute Tox. 3* Eye Irrit. 2 STOT SE 3 Skin Irrit. 2 Resp. Sens. 1	H331 H319 H335 H315 H334	GH506 GH508 Dgr	H331 H319 H335 H315 H334	(*) Resp. Sens. 1; H334: C ≥ 0,5 % Skin Sens. 1; H317: C ≥ 0,5 %	C ₂
25		diizocyjani 2,2,4-trimetyloheksano- -1,6-dyolu	241-001-8	16938-22-0						
4	615-011-00-1	diizocyjani heksametyleni; diizocyjani heksano-1,6-dyolu	212-485-8	822-06-0	Acute Tox. 3* Eye Irrit. 2 STOT SE 3 Skin Irrit. 2 Resp. Sens. 1 Skin Sens. 1	H331 H319 H335 H315 H334 H317	GH506 GH508 Dgr	H331 H319 H335 H315 H334 H317	(*) Resp. Sens. 1; H334: C ≥ 0,5 % Skin Sens. 1; H317: C ≥ 0,5 %	2
8	615-050-00-4	iizocyjani 1,5-naftalenu [zawierający ≥0,1% (w/w) cząstek o średnicy aerodynamicznej poniżej 50 µm]	221-641-4	3173-72-6	Acute Tox. 2 STOT SE 3 Skin Irrit. 2 Eye Irrit. 2 Resp. Sens. 1 Skin Sens. 1A Aquatic Chronic 3	H330 H335 H315 H319 H334 H317 H412	GH506 GH508 Dgr	H330 H335 H315 H319 H334 H317 H412	wdychanie: ATE = 0,27 mg/l (pyły lub mgły)	

Objaśnienia:

Acute Tox. 2* – Toksyczność ostra, kat. 2; Acute Tox. 3* – Toksyczność ostra, kat. 3; Acute Tox. 4* – Toksyczność ostra, kat. 4; Aquatic Chronic 3 – Stwarzające zagrożenie dla środowiska wodnego – zagrożenie przez wlekle, kat. 3; Carc. 2 – Rakotwórczość, kat. 2; Eye Irrit. 2 – Poważne uszkodzenie oczu/działanie drażniące na oczy, kat. 2; Flam. Liq. 3 – Substancja ciekła łatwopalna, kat. 3; Resp. Sens. 1 – Działanie uczulające na drogi oddechowe, kat. 1; Skin Sens. 1 – Działanie uczulające na skórę, kat. 1; Skin Irrit. 2 – Działanie żrące/drażniące na skórę, kat. 2; STOT SE 3 – Działanie toksyczne na narządy docelowe – narażenie jednorazowe, kat. 3; STOT RE 2* – Działanie toksyczne na narządy docelowe – powtarzane narażenie, kat. 2; H226 – Łatwopalna ciecz i pary; H315 – Działa drażniąco na skórę; H317 – Może powodować reakcję alergiczną skóry; H319 – Działa drażniąco na oczy; H330 – Wdychanie grozi śmiercią; H331 – Działa toksycznie w następstwie wdychania; H332 – Działa szkodliwie w następstwie wdychania; H334 – Może powodować objawy alergii lub astmy lub trudności w oddychaniu w następstwie wdychania; H335 – Może powodować podrażnienie dróg oddechowych; H351 – Podejrzewa się, że powoduje raka <podać drogę narażenia, jeżeli definitywnie udowodniono, że inna droga narażenia nie powoduje zagrożenia>; H373** – Może powodować uszkodzenie narządów poprzez długotrwałe lub narażenie powtarzane; H411 – Działa toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki; H412 – Działa szkodliwie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki; Uwaga C – Niektóre substancje organiczne są wprowadzane do obrotu w postaci określonego izomeru albo w postaci mieszaniny kilku izomerów. W tym przypadku dostawca musi podać na etykiecie, czy substancja jest określonym izomerem właściwym, czy mieszaniną izomerów; Uwaga 2 – C ≥ 1,0% – tę granicę stężenia stosuje się, aby doprowadzić do zaklasyfikowania mieszaniny jako działającej uczulająco na skórę; M18 – rozporządzenie Komisji (EU) 2018/1480 z dnia 4 października 2018 r. (Dz. Urz. 251 z 5.10.2018, s. 1).

(*) Wartości ATE w przypadku narażenia drogą pokarmową i narażenia przez skórę są wyrażone w mg/kg mc.

Kod hasła ostrzegawczego: Dgr („Danger” – „Niebezpieczeństwo”).

Piktogramy stosowane na oznakowaniu:



Piktogramy określone w załączniku do rozporządzenia WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem (Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1272/2008).

2,4,4-trimetyloheksano-1,6-diizocyjanianu; 2,6-toluenodiizocyjanian; difenylometano-4,4'-diizocyjanian; 2,4-toluenodiizocyjanian; diizocyjanian heksametylenu; diizocyjanian 1,5-naftalenu; 4,4'-diizocyjanian eteru difenylowego; 4,4'-diizocyjanian dicykloheksylometanu; 2,4'-diizocyjanian difenylometanu i dimer diizocyjanianu 2,4-tolueno. W przypadku tych substancji wymagane jest, aby migracja izocyjanianów z opakowań z tworzyw sztucznych nie była wykrywalna analitycznie w żywności, a zawartość izocyjanianów w plastycznym materiale spożywczym nie może przekraczać 1 mg/kg w produkcie końcowym wyrażonym jako cząsteczka izocyjanianu.

Narażenie zawodowe

Najbardziej prawdopodobnymi drogami narażenia zawodowego na diizocyjaniany są droga inhalacyjna i dermalna. Diizocyjaniany mogą unosić się w powietrzu w postaci aerozoli (np. malowanie natryskowe) lub jako opary w procesach na gorąco (np. kleje termotopliwe i uszczelniacze), mogą być także uwalniane w wyniku termicznej degradacji poliuretanów (ECHA 2019).

Potencjał narażenia zawodowego na izocyjaniany zależy przede wszystkim od lotności związku i stosowania wysokiej temperatury. Diizocyjaniany o niskiej masie cząsteczkowej mają znaczne prężności par już w temperaturze pokojowej. W szczególności TDI i HDI mogą łatwo parować w temperaturze otoczenia, co prowadzi do znacznych stężeń w powietrzu w miejscu pracy. Z kolei wyższa temperatura zwiększa ciśnienie pary, a tym samym tendencję izocyjanianów do unoszenia się w powietrzu. Monomery diizocyjanianów nie mają tendencji do rozkładu termicznego, jednak niektóre materiały poliuretanowe mogą rozkładać się w temperaturze tak niskiej jak 150 ÷ 200°C (Delebecq i in. 2013). Degradacja termiczna może prowadzić do uwolnienia monomerycznego diizocyjanianu, ale także innych niskocząsteczkowych izocyjanianów lub ich fragmentów. W związku z tym czynności/procesy związane z pracą na gorąco mogą prowadzić do znacznego narażenia na izocyjaniany. Takie prace mogą obejmować:

- spawanie
- lutowanie twarde
- szlifowanie
- obróbkę opalarką
- cięcie palnikiem lub gorącym drutem
- podgrzewanie klejów na bazie diizocyjanianów

- laminowanie i klejenie płomieniowe
- podgrzewanie materiałów zawierających poliuretan.

Na uwagę zasługuje też to, że niektóre procesy prowadzą do tworzenia aerozoli. Farb i lakierów na bazie izocyjanianów często używa się do malowania natryskowego. Szczególnie w lakiernictwie samochodowym farby natryskowe na bazie HDI są powszechnie stosowane i prowadzą do znacznego narażenia zawodowego. Spienianie natryskowe, zwłaszcza w przypadku stosowania na większych powierzchniach (np. izolacja sufitów, ścian), może również prowadzić do wysokiego uwalniania aerozoli (Christensen i in. 2014). Wdychanie pyłu może wystąpić też w przypadku kontaktu ze stałymi produktami lub wyrobami zawierającymi diizocyjaniany.

W wielu badaniach wykazano również możliwość narażenia przez skórę (Bello i in. 2019; Henriks-Eckerman i in. 2015; Jones i in. 2017). Forma i lotność diizocyjanianów oraz zachodzące w nich procesy wpływają na znaczenie narażenia dermalnego (Cocker 2011). Nieutwardzone lub nie w pełni utwardzone produkty poliuretanowe (a pełne utwardzenie może potrwać kilka dni, a nawet tygodni) stanowią źródło narażenia skóry na izocyjaniany (Bello i in. 2007).

Podsumowując, narażenie zawodowe na diizocyjaniany jest w szczególności możliwe podczas:

- podgrzewania i natryskiwania izocyjanianów
- produkcji poliuretanów (np. pianki typu slabstock)
- obchodzenia się z częściowo nieutwardzonymi produktami poliuretanowymi (np. cięcie, wyjmowanie z formy, natryskiwanie pianki)
- podgrzewania izocyjanianów (np. laminowanie na gorąco, zastosowania odlewnicze/formy odlewnicze).

Według informacji o chorobach zawodowych w Polsce (dane dostarczone przez Instytut Medycyny Pracy w Łodzi) izocyjaniany należą do związków mogących wywołać kontaktowe zapalenie skóry (tab. 4).

W latach 1999-2009 w Klinice Chorób Zawodowych IMP hospitalizowano 37 narażonych na diizocyjaniany w miejscu pracy pacjentów z podejrzeniem astmy pochodzenia zawodowego (Świerczyńska-Machura i in. 2011).

Tabela 4. Choroby zawodowe wywołane przez czynniki chemiczne (IMP 2024)
Table 4. Occupational diseases caused by chemical factors (IMP 2024)

Nazwa substancji	Rok	Nazwa choroby zawodowej	Kod grupy	Kod w grupie
Izocyjaniany	2013	kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia	18	2

Tabela 5. Narażenie zawodowe na diizocyjaniany w Polsce w latach 2022-2023 (GIS 2024)
Table 5. Occupational exposure to diisocyanates in Poland in 2022-2023 (GIS 2024)

Nazwa substancji [numer CAS]	Kod PKD	2022 r.			2023 r.		
		liczba pracowników zatrudnionych w warunkach			liczba pracowników zatrudnionych w warunkach		
		>0,1 NDS ÷ 0,5 NDS	>0,5 NDS ÷ NDS	>NDS	>0,1 NDS ÷ 0,5 NDS	>0,5 NDS ÷ NDS	>NDS
Diizocyjani tolueno-2,4-dyilu [584-84-9]	22 25 29 31 46	4	9	0	45	13	0
Diizocyjani tolueno-2,6-dyilu [91-08-7]	22 25 29 31 46	4	0	0	55	5	1
Diizocyjani toluenodiyilu [26471-62-5]	22	21	15	0	4	19	0
Diizocyjani 2,2'-etylenodifenylu [2536-05-2]	20	15	15	0	15	0	0
Diizocyjani 2,4-metylenodifenylu [5873-54-1]	–	0	0	0	0	0	0
Diizocyjani metylenodifenylu [26447-40-5]	22	0	0	0	38	0	0
Diizocyjani heksano-1,6-dyilu [5873-54-1]	22 25	88	0	0	99	0	0
Ogółem:		132	39	0	256	37	1

Objaśnienia kodów PKD:
22 – produkcja wyrobów z gumy i tworzyw sztucznych.
25 – produkcja metalowych wyrobów gotowych, z wyłączeniem maszyn i urządzeń.
29 – produkcja pojazdów samochodowych, przyczep i naczep, z wyłączeniem motocykli.
31 – produkcja mebli.
46 – handel hurtowy, z wyłączeniem handlu pojazdami samochodowymi.

Dane dotyczące poziomów narażenia na diizocyjaniany w Polsce w różnych gałęziach gospodarczych przedstawiono w tabeli 5 (GIS 2024).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE U LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

Narażenie ludzi na diizocyjaniany może być przyczyną podrażnienia skóry, błon śluzowych oczu i układu oddechowego (ECHA 2020). Wykazują

one również działanie uczulające. Zarówno narażenie dermalne, jak i inhalacyjne może indukować uczulenie dróg oddechowych, co prowadzi do wystąpienia objawów astmatycznych (Lee i in. 1998; Vanderbriel i in. 2000; Willis-Karp 1999).

Kliniczny obraz astmy obserwowany u osób narażonych na diizocyjaniany jest zbliżony (tożsamy) do objawów astmy atopowej (kaszel, duszność, świssty w klatce piersiowej), (Świerczyńska-Machura, Pałczyński 2012). Reakcja astmatyczna może obejmować następujące typy reakcji: wczesną (poniżej 1 h od rozpoczęcia narażenia), późną (między 4 h

a 12 h narażenia) oraz dwufazową (Świerczyńska-Machura, Pałczyński 2012; Willis-Karp 1999).

Oprócz astmy, diizocyjaniany mogą wywoływać także m.in.: alergiczny nieżyt nosa, zespół reaktywnej dysfunkcji dróg oddechowych (RADS, *reactive airways dysfunction syndrome*) i zespół reaktywnej dysfunkcji górnych dróg oddechowych (RUDS, *reactive upper airways dysfunction syndrome*), chemiczne zapalenie oskrzeli, obrzęk płuc, przetrwała niespecyficzną nadreaktywność oskrzeli (Wisniewski i in. 2006), alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (AZPP, tzw. płuco pracowników przemysłu chemicznego), związany z wiekiem przyspieszony spadek natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1, *forced expiratory volume in 1 second*), (Świerczyńska-Machura, Pałczyński 2012) oraz zawodowe alergiczne zapalenie spojówek (Pałczyński i in. 2011). Przetrwała nadreaktywność oskrzeli na niespecyficzne czynniki może występować nawet po przerwaniu narażenia na diizocyjaniany (Świerczyńska-Machura, Pałczyński 2012).

W dostępnym piśmiennictwie najwięcej informacji można znaleźć o działaniu toksycznym TDI. Po krótkotrwałym narażeniu ochotników podrażnienie oczu i nosa stwierdzono przy stężeniu TDI w granicach $0,35 \div 0,92 \text{ mg/m}^3$ ($0,17 \div 0,44 \text{ mg NCO/m}^3$). Podrażnienie skóry obserwowano u ochotników przy wyższych stężeniach, a układu oddechowego przy niższych (IPCS 1987). Narażenie na TDI o stężeniu 50 ppb ($0,356 \text{ mg/m}^3$) lub wyższym może prowadzić do takich symptomów, jak: podrażnienia oczu i gardła, kaszel, objawy przypominające przeziębienie oraz zapalenie oskrzeli z krwiopluciem (Ott i in. 2003).

Axford i in. (1976) zbadali 35 strażaków bezpośrednio po przeprowadzeniu akcji gaśniczej, a następnie 3 tygodnie, 6 miesięcy oraz 44 miesiące później. Strażacy byli narażeni na TDI oraz octan cyny i szereg związków organicznych innych niż diizocyjaniany. W czasie akcji u 25 osób zaobserwowano podrażnienie oczu, nosa i gardła, a jeśli chodzi o objawy ze strony układu oddechowego, to 14 osób odczuwało ucisk w klatce piersiowej, duszność, kaszel oraz nadmierne wydzielanie płwociny. U palaczy objawy podrażnienia występowały częściej niż u osób niepalących. Objawy ze strony układu oddechowego utrzymywały się do 44 miesięcy: 2 strażaków odczuwało ucisk w klatce piersiowej, 20 miało kaszel, a 14 nadmierne wydzielanie płwociny.

Objawy ze strony układu pokarmowego utrzymywały się do 2 dni po pożarze. W czasie pożaru 11 strażaków odczuwało nudności, a 2 miało wymioty.

Badania na ochotnikach przeprowadzili Vanderplas i in. (1990), osoby te nie miały żadnych objawów ze strony układu oddechowego i nie były zawodowo narażone na diizocyjaniany. Ochotnicy byli narażeni na TDI o stężeniu 5 ppb przez 6 h, a po 4 tygodniach przez 20 min na stężenie 20 ppb (badane stężenia TDI odpowiadają odpowiednio $0,017 \text{ mg NCO/m}^3$ i $0,070 \text{ mg NCO/m}^3$). Żadna z badanych osób nie zgłaszała wyraźnych objawów ze strony układu oddechowego, lecz stwierdzono u nich zmniejszenie specyficznego przewodnictwa dróg oddechowych (*sGaw, specific airway conductance*) oraz maksymalnego przepływu wydechowego przy 25% FVC (MEF 25% – maksymalny przepływ wydechowy przy 25% natężonej pojemności życiowej, FVC). Pozostałe parametry funkcji płuc nie uległy zmianie. W płynie BALF (*bronchioalveolar lavage fluid*, popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe) zanotowano znamienne zwiększenie stężenia albumnin, a w BL (*bronchial lavage*, popłuczyny oskrzelowe) zwiększenie stężenia a2-makroglobulin. Stężenia TNF- α , IL-4, IL-5, IL-6 i IL-8 w płynach BL i BALF nie uległy statystycznie znamiennej zmianie.

W dokumentacji dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego dla TDI autorzy pracy na podstawie przedstawionego piśmiennictwa przyjęli stężenie $0,3 \text{ mg/m}^3$ TDI za wartość LOAEL dla działania ostrego. TDI o tym stężeniu działa drażniąco na spojówki i/lub błony śluzowe układu oddechowego ludzi (Soćko, Czerczak 2010).

U zmarłego pracownika odlewni w badaniu pośmiertnym płuc stwierdzono zmiany charakterystyczne dla astmy: przerost mięśni gładkich, eozynofilię, pogrubienie błony podstawnej i zatkanie oskrzelików śluzem. W surowicy stwierdzono znamienne zwiększenie poziomu IgE i IgG, zmiana poziomu tych immunoglobulin jest charakterystyczna dla narażenia na MDI. W odlewni wprowadzono nową procedurę, w której zastosowano MDI. Stężenie w powietrzu diizocyjanianu nie zostało oznaczone. Stwierdzono, że przyczyną zgonu pracownika był ostry atak astmy wywołany narażeniem na MDI (Wisniewski i in. 2022).

Nguyen i Lee (2012) opisały przypadek niezawodowego narażenia na 4,4'-HMDI. Kobieta (35 lat) uczestniczyła w kursie wytwarzania

wyrobów jubilerskich i na tych zajęciach stosowała żywicę zawierającą 4,4'-HMDI. Następnego dnia wystąpiła u niej swędząca wysypka na dłoni, a po powtórnej kontakcie z diizocyjanianem (2 tygodnie później) wysypka objęła twarz, kark i ręce.

Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła

Z dostępnego piśmiennictwa wynika, że większość opisanych przypadków działania toksycznego diizocyjanianów u ludzi dotyczy narażenia zawodowego, narażenie to jest narażeniem mieszanym (w tym również na wiele związków nienależących do diizocyjanianów). U ludzi narządem krytycznym w narażeniu przewlekłym jest układ oddechowy (ECHA 2020), a skutkiem krytycznym jest rozwój astmy (Montelius 2001).

Diizocyjaniany są jedną z głównych przyczyn astmy zawodowej, której częstość występowania w krajach rozwiniętych szacuje się na 5 ÷ 15% przypadków astmy dorosłych (ECHA 2020; Świerczyńska-Machura, Pałczyński 2012). Kliniczne objawy astmy diizocyjanianowej rozwijają się zwykle w czasie od kilku miesięcy do kilku lat od rozpoczęcia narażenia (Świerczyńska-Machura, Pałczyński 2012). Astmę wywołaną diizocyjanianami obserwowano u ludzi zawodowo narażonych na TDI o stężeniach 1 ÷ 25 ppb (0,007 ÷ 0,178 mg/m³), (mediana 5 ppb; 0,036 mg/m³). Objawy astmopodobne (*asthma-like symptoms*) takie jak duszność i świszczący oddech zanotowano przy narażeniu na TDI o stężeniach 0,3 ÷ 3,0 ppb (0,002 ÷ 0,021 mg/m³), (Montelius 2001).

Pisati i in. (2007) badali malarzy natryskowych (25 pracowników), u których stwierdzono astmę zawodową, ponownie po okresie 46 ÷ 73 miesięcy po zakończonym narażeniu na TDI. U 7 osób ciągle notowano objawy astmy. Ich stan zdrowia poprawił się, ale FEV₁, PD₂₀ (odpowiedź na metacholinę, dawka metacholiny powodująca zmniejszenie FEV₁ o 20%) i poziom specyficznych IgE w surowicy nie uległy statystycznie znaczącej zmianie. Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że objawy i zaburzenia czynnościowe dróg oddechowych oraz reakcja uczuleniowa na TDI mogą przetrwać nawet lata po zakończonym narażeniu na TDI. Jeśli unikanie czynnika wywołującego objawy nastąpi kilka miesięcy po wystąpieniu objawów, może wystąpić remisja astmy i nadreaktywności oskrzeli.

Celem badań przeprowadzonych przez Gui i in. (2014) było sprawdzenie, czy obowiązująca wartość TWA zabezpieczała pracowników przed toksycznym działaniem TDI. Ocenę stanu zdrowia osób zatrudnionych przeprowadzono w warunkach narażenia na TDI o stężeniach poniżej TWA, czyli 5 ppb (0,036 mg/m³, co odpowiada 0,017 mg NCO/m³), i poniżej stężeń pikowych (20 ppb = 0,145 mg/m³; 0,070 mg NCO/m³). Osoby te ($n = 49$) były zatrudnione w nowo otwartych zakładach, a badania przeprowadzono trzykrotnie: przed zatrudnieniem oraz po 6 miesiącach i 12 miesiącach od rozpoczęcia pracy. Po pierwszym roku pracy u 8 osób stwierdzono zależne od narażenia na TDI skutki zdrowotne: objawy astmy ($n = 3$), TDI-specyficzne immunoglobuliny G ($n = 1$), utrudnienie przepływu powietrza ($n = 1$), obniżenie FEV₁ o $\geq 15\%$ ($n = 3$). Narażenie na TDI było kontrolowane poprzez ciągły pomiar stężenia tego związku, w 90% próbek stężenie TDI było poniżej LOD (0,1 ppb). Przez cały okres badania nie zostały przekroczone stężenia TDI 5 ppb i/lub 20 ppb. W próbkach pobranych z różnych powierzchni wykryto diizocyjanian. Autorzy pracy uważają, że za obserwowane objawy mogło również odpowiadać narażenie dermalne, tak więc normatyw TWA może nie w pełni zabezpieczać pracowników, jeżeli jest kilka dróg narażenia na TDI (np. inhalacyjna i dermalna).

Wpływ zawodowego narażenia na TDI i MDI analizowano, oceniając stan zdrowia pracowników (30 osób) zakładów produkujących piankę poliuretanową (Świerczyńska-Machura i in. 2015). Analizę tę przeprowadzono m.in. na podstawie: badań czynnościowych płuc, punktowych testów skórnych, określenia poziomu specyficznych dla alergenów przeciwciał IgE przeciwko TDI i MDI, oznaczenia stężeń diizocyjanianów w powietrzu i ich metabolitów w moczu pracowników oraz na podstawie kwestionariuszy. Średni wiek osób badanych to $39,3 \pm 11,5$ lat, a średni czas zatrudnienia $9,63 \pm 8,7$ lat. MDI wykryto tylko w jednej próbce, a stężenie TDI wahało się 0,2 ÷ 58,0 µg/m³. Nie stwierdzono korelacji między stężeniem TDI w powietrzu a TDA (toluenodiaminą) i TDI w moczu pracowników. W surowicy nie wykryto specyficznych przeciwciał. U 7/30 osób zanotowano katar, u 5/30 objawy skórne, a u 13/30 przynajmniej jeden z objawów uczulenia. W badaniach spirometrycznych u 5/30 badanych stwierdzono niedrożność oskrzeli o średnim stopniu nasilenia. Autorzy pracy

(Świerczyńska-Machura i in. 2015) uważają, że pomiar specyficznych IgE w surowicy nie może być stosowany do oceny narażenia na diizocyjaniany ze względu na niską czułość. Natomiast pomiar metabolitów w moczu i występowanie zależnych od narażenia objawów uczulenia są wystarczające do oceny zawodowego narażenia na diizocyjaniany.

Lemière i in. (2002) badali, czy u osób z rozpoznaną astmą zawodową (12 osób) ponowne narażenie na TDI, MDI lub HDI o niskim stężeniu może spowodować reakcję astmatyczną. Badane osoby od momentu rozpoznania astmy nie były narażone na diizocyjaniany. Na badane związki o stężeniu 1 ppb (10% stężenia powodującego reakcję astmatyczną) narażano 8 osób, u 3 z nich zanotowano objawy astmy, a u 5 nie. Osoby, u których nie zanotowano reakcji po narażeniu na niskie stężenie badanych związków lub które nie były narażane, poddano narażeniu na stężenie 15 ppb. Po narażeniu na wysokie stężenie (łącznie 7 osób) tylko u 1 osoby stwierdzono objawy astmy. Autorzy pracy (Lemière i in. 2002) uważają, że stężenia diizocyjanianów na poziomie 1 ppb mogą powodować zmiany funkcjonalne i stany zapalne. Stężeniom 1 ppb TDI, MDI i HDI odpowiadają 0,0034 mg NCO/m³.

W latach 1978-2001 w jednej z klinik dermatologicznych (Belgia, Uniwersytet w Leuven) wykonano testy płatkowe u 15 141 pacjentów (Goossens i in. 2002), u 8117 (53,6%) z nich stwierdzono alergię kontaktową. Alergię, której przyczyną było narażenie na diizocyjaniany lub poliuretany, stwierdzono u 22 osób. Potwierdzono, że za wystąpienie alergii odpowiedzialne były TDI, MDI i HDI. Objawy zanotowane u badanych pacjentów to: łagodny rumień, swędząca wysypka oraz wyprysk grudkowy i pęcherzykowy i obejmowały one najczęściej twarz, ręce i nogi. U jednego pacjenta zaobserwowano kaszel, świszczący oddech i duszność.

Pielęgniarka przez okres 4 lat zakładała pacjentom opatrunki gipsowe zawierające MDI, w tym okresie nie miała objawów ze strony układu oddechowego. Przez rok nie pracowała w szpitalu, po powrocie ponownie zakładała opatrunki i wtedy rozwinęły się u niej następujące objawy: kaszel, świszczący oddech i duszność. Wartość FEV1 zmniejszyła się o około 40%. Stwierdzono, że były to wczesne objawy astmy (Donnelly i in. 2003). Ortopedyczne opatrunki gipsowe mogą zawierać do 25% procent MDI. Kolejne przypadki astmy spowodowanej MDI opisali Suojalehto i in. (2011). Ponownie osobami ze zdiagnozowaną

astmą były pielęgniarki, które również zakłady opatrunki ortopedyczne. Oznaczono stężenie NCO w strefie oddychania pielęgniarek (0,02 µg NCO/m³ i 0,03 µg NCO/m³) i w pobliżu opatrunków (0,25 µg NCO/m³ i 0,77 µg NCO/m³).

Przy stężeniu MDI wynoszącym 0,1 mg/m³ obserwowano u pracowników problemy z oddychaniem (o łagodnym nasileniu), a przy stężeniu 0,05 mg/m³ (5 ppb, co odpowiada 0,017 mg NCO/m³) takie problemy nie występowały (DFG 2008).

U 7 osób (wiek 32 ÷ 52 lata) stosujących różnego rodzaju preparaty (np. czyszczące, uszczelniające) zawierające 4,4'-MDI i/lub PMDI stwierdzono szereg zmian skórnych: swędzącą wysypkę, swędzące zapalenie skóry, świąd, rumieniowe zapalenie skóry (Engfeldt i in. 2013). Zmiany skórne obejmowały skórę twarzy, rąk i karku. U 4 osób zaobserwowano objawy ze strony układu oddechowego. U 5/7 osób w teście płatkowym potwierdzono alergię kontaktową zależną od narażenia na MDI.

Baur i in. (2000) opisali przypadek kobiety (33 lata) pracującej w zakładzie produkującym wyroby plastikowe przez 2 lata. W tym okresie nie odczuwała ona żadnych dolegliwości związanych z narażeniem zawodowym. Po tym czasie zaczęła się skarżyć na dolegliwości ze strony układu oddechowego: kaszel, świszczący oddech i duszności, które nasilały się w czasie pracy, a w weekendy znacznie słabły. Po 30-miesięcznej przerwie w pracy w teście z metacholiną stwierdzono u niej nadreaktywność oskrzeli. Po przeprowadzeniu punktowych testów skórnych stwierdzono, że przyczyną objawów ze strony układu oddechowego było narażenie na 1,5-NDI. W zakładzie stosowano 1,5-NDI, a stężenie tego związku w powietrzu wynosiło 0,156 mg/m³ (TLV – 0,087 mg/m³). Alexandersson i in. (1986) opisali upośledzenie czynności płuc u 23 pracowników narażonych na NDI o stężeniach 0,02 ÷ 0,7 mg/m³ (2,3 ÷ 8 ppb). U osób narażonych zanotowano zwiększoną częstość występowania podrażnienia oczu, kaszel, duszność wysiłkową, a u 5/23 pracowników zmniejszoną wymuszoną objętość wydechową (FVC).

Badania epidemiologiczne

W kohortach, w których głównym celem była ocena działania rakotwórczego diizocyjanianów (tab. 19), badano również przyczyny zgonów z powodów innych chorób niż nowotworowe. W kohorcie

szwedzkiej ocenianej przez Hagmar i in. (1993a) oraz Mikoczy i in. (2004) zanotowano zgony z powodu choroby sercowo-naczyniowej i chorób układu oddechowego (w tym astmy), (tab. 6). Wartości SMR (standaryzowany wskaźnik umieralności) nie wskazują, aby narażenie na diizocyjaniany istotnie zwiększało liczbę zgonów w porównaniu z grupami kontrolnymi. Nie zanotowano także wpływu czasu narażenia (Hagmar i in. 1993a) ani płci osób narażonych (Mikoczy i in. 2003) na wartości SMR.

Sorahan i Pope (1993), analizując dane dotyczące kohorty z Wielkiej Brytanii, zanotowali zwiększoną wartość SMR (nie podano przedziału ufności) dla zgonów z powodu chorób układu oddechowego i układu trawiennego (tab. 6). Analiza danych tej kohorty została poszerzona przez Sorahana i Nichols (2002). Ocenili oni umieralność z powodu chorób infekcyjnych, endokrynologicznych i metabolicznych, krwi, skóry i psychicznych oraz układów: nerwowego, krążenia, oddechowego, trawiennego, moczowo-płciowego i mięśniowo-szkieletowego. Najwyższe wartości SMR zanotowali dla zgonów z powodu chorób układu oddechowego i układu mięśniowo-szkieletowego oraz chorób krwi (tab. 6).

W kohorcie amerykańskiej (tab. 6) analizowano zgony wywołane przez choroby układów krążenia i oddechowego i choroby nerek, oddzielnie w grupie kobiet i mężczyzn (Schnorr i in. 1996). Istotnie zwiększoną wartość SMR zanotowano w grupie mężczyzn w przypadku przewlekłej choroby nerek (nie podano przedziału ufności).

Pinkerton i in. (2016) oceniali dane dotyczące kohorty amerykańskiej, w której pracownicy narażeni byli na diizocyjaniany drogą dermalną (tab. 6). Analizowano zgony wywołane przez choroby układów: nerwowego, krążenia, oddechowego, trawiennego, moczowo-płciowego i mięśniowo-szkieletowego. Zwiększone wartości SMR wystąpiły w przypadku zgonów spowodowanych chorobami układu nerwowego, oddechowego i mięśniowo-szkieletowego.

Daniels (2018) dokonał przeglądu 29 prac omawiających zawodowe narażenie na TDI i związane z tym przypadki astmy zawodowej (OA, *occupational asthma*). Po szczegółowej analizie do oceny ryzyka powstawania OA wybrał 8 dokumentacji (tab. 7). Prace te obejmowały okres 1967-1999 i dotyczyły narażenia pracowników zatrudnionych w zakładach produkujących i/lub stosujących TDI lub pianki poliuretanowe oraz jednostkach

badawczych w Wielkiej Brytanii, Szwecji, USA i Japonii (tab. 7). Średnie stężenie TDI w tych zakładach wynosiło od 0,23 ppb (0,0016 mg TDI/m³; 0,0008 mg NCO/m³) do 4,2 ppb (0,0294 mg TDI/m³; 0,0143 mg NCO/m³). W zakładach, w których zanotowano najniższe stężenia TDI, w grupie 114 osób narażonych było 20 przypadków OA (Daftarian i in. 2000). W warunkach najwyższego narażenia na TDI (najwyższe stężenie związku) stwierdzono 19 przypadków OA na 313 zatrudnionych (tab. 7), (Ott i in. 2000). Na podstawie tych 8 wybranych prac Daniels (2018), stosując dwa modele statystyczne, ocenił ryzyko powstawania astmy zawodowej w warunkach 45-letniego narażenia na TDI (tab. 8). W opinii ECHA (2020) przy stężeniu TDI wynoszącym 0,3 ppb (0,001 mg NCO/m³) ryzyko powstawania dodatkowych przypadków OA wynosi 1/1000. Dodatkowemu ryzyku wynoszącemu 1/100 odpowiada stężenie TDI 1 ppb (*quadratic rate function*) lub 0,2 ppb (*linear rate function*), czyli 0,0034 mg NCO/m³ lub 0,007 mg NCO/m³ (ECHA 2020).

Przykłady badań epidemiologicznych zamieszczono w tabeli 9. Badania te obejmowały przede wszystkim ocenę skutków narażenia na TDI i/lub HDI w zakładach w Holandii i USA. W pracy Collins i in. (2017) zwrócono uwagę na zależność ryzyka powstawania astmy od wielkości narażenia skumulowanego i wysokości stężeń chwilowych TDI; oba czynniki mogą być przyczyną powstawania OA. Cassidy i in. (2010) oceniali zmiany w płucach pracowników narażonych na HDI, którzy równocześnie byli narażeni także m.in. na inne diizocyjaniany, metale i związki nieorganiczne. Przypadków astmy zawodowej w tych warunkach narażenia nie wykryto, choć zanotowano zmiany w parametrach FEV1 i FVC (tab. 9).

Po narażeniu na HDI (w formie monomeru i/lub polimeru) u pracowników z różnych zakładów w Holandii oceniano występowanie objawów astmopodobnych i zbliżonych do objawów przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), (tab. 9), (Pronk i in. 2007). U narażonych obserwowano również ucisk w klatce piersiowej i zapalenie spojówek, zmiany te są zależne od wykonywanej pracy. Pronk i in. (2009) przeprowadzili również analizę wpływu narażenia na HDI na powstawanie nadreaktywności oskrzeli – osobniczej zdolności do reakcji skurczowej oskrzeli na różne bodźce (BHR, *bronchial hyper-responsiveness*) i POChP. BHR potwierdzono u 33, a POChP u 24 na 229 osób (tab. 9).

Tabela 6. Zgony notowane u ludzi zawodowo narażonych na działanie diizocyanianów. W tabeli zamieszczono przykłady zgonów wywołanych przez choroby nienowotworowe w kohortach, w których oceniano zachorowalność na nowotwory
Table 6. Deaths reported in people occupationally exposed to diisocyanates. The table provides examples of deaths caused by non-cancer diseases in cohorts in which cancer incidence was assessed

Rodzaj produkcji, badana kohorta	Opis badania	Mierzony parametr	Stężenie diizocyanianów	Wynik badania	Źródło
Produkcja pianki poliuretanowej, kohorta szwedzka	narażenie inhalacyjne; 4175 osób, pracownicy 9 fabryk; zatrudnienie w latach 1958-1974	zgony wywołane przez choroby sercowo-naczyniowe i układu oddechowego	TDI: 0,026 ÷ 3,0 mg/m ³ (2,8 ÷ 420 ppb); MDI: <0,007 ÷ 0,16 mg/m ³ (<0,7 ÷ 1,6 ppb)	zatrudnienie 1 ÷ 10 lat: choroba sercowo-naczyniowa: liczba zgonów – 17; SMR = 0,69 (95% CI: 0,41–1,12); choroby ukt. oddechowego (łącznie): liczba zgonów – 0; zatrudnienie >10 lat: choroba sercowo-naczyniowa: liczba zgonów – 41; SMR = 0,90 (95% CI: 0,65–1,23); choroby ukt. oddechowego (łącznie): liczba zgonów – 4; SMR = 0,85 (95% CI: 0,23–2,18); astma, zapalenie oskrzeli, rozedma: liczba zgonów – 2; SMR = 1,02 (95% CI: 0,12–3,67)	Hagmar i in. 1993a
Produkcja pianki poliuretanowej, kohorta szwedzka	narażenie inhalacyjne; 4175 osób, pracownicy 9 fabryk; zatrudnienie w latach 1958-1974	zgony wywołane przez choroby sercowo-naczyniowe i układu oddechowego	na podstawie wcześniej wykonanych oznaczeń stężeń TDI i MDI (Hagmar i in. 1993b)	wszyscy zatrudnieni: choroba sercowo-naczyniowa: liczba zgonów – 145; SMR = 0,82 (95% CI: 0,70–0,97); choroby ukt. oddechowego (łącznie): liczba zgonów – 14; SMR = 0,68 (95% CI: 0,37–1,14); astma, zapalenie oskrzeli, rozedma: liczba zgonów – 5; SMR = 0,62 (95% CI: 0,20–1,14); w grupie mężczyzn: choroba sercowo-naczyniowa: liczba zgonów – 129; SMR = 0,89 (95% CI: 0,7–1,05); choroby ukt. oddechowego (łącznie): liczba zgonów – 10; SMR = 0,62 (95% CI: 0,30–1,15); astma, zapalenie oskrzeli, rozedma: liczba zgonów – 4; SMR = 0,64 (95% CI: 0,18–1,65); w grupie kobiet: choroba sercowo-naczyniowa: liczba zgonów – 16; SMR = 0,52 (95% CI: 0,30–0,85); choroby ukt. oddechowego (łącznie): liczba zgonów – 4; SMR = 0,89 (95% CI: 0,24–2,27); astma, zapalenie oskrzeli, rozedma: liczba zgonów – 1; SMR = 1,02 (0,01–2,93)	Mikoczy i in. 2004
Produkcja elastycznej pianki poliuretanowej, kohorta Wielkiej Brytanii	narażenie inhalacyjne; 8288 osób, pracownicy 11 fabryk z Anglii i Walii; zatrudnienie w latach 1958-1979	zgony wywołane przez choroby układów: krążenia, oddechowego, trawiennego i moczowo-płciowego	stężenie izocyanianów (wyrażone jako stężenie NCO/m ³) – 1,5 ÷ 10 ppb	choroby ukt. krążenia: liczba zgonów – 386; SMR = 100; choroby ukt. oddechowego: liczba zgonów – 82; SMR = 106; choroby ukt. trawiennego: liczba zgonów – 28; SMR = 119; choroby ukt. moczowo-płciowego: liczba zgonów – 7; SMR = 79	Sarahan, Pope 1993

Produkcja elastycznej pianki poliuretanowej, kohorta Wielkiej Brytanii	narażenie inhalacyjne; 8288 osób, pracownicy 11 fabryk z Anglii i Walii; zatrudnienie w latach 1958-1979	zgony wywołane przez choroby infekcyjne, endokrynologiczne i metaboliczne, krwi, skóry i psychiczne oraz układów: nerwowego, krążenia, oddechowego, trawiennego, moczowo-płciowego i mięśniowo-szkieletowego	na podstawie wcześniej wykonanych oznaczeń stężeń NCO (Sorahan, Pope 1993)	choroby infekcyjne: liczba zgonów – 2; SMR = 99 (95% CI: 12–357); choroby endokrynologiczne i metaboliczne: liczba zgonów – 4; SMR = 99 (95% CI: 27–252); choroby krwi: liczba zgonów – 1; SMR = 136 (95% CI: 5–148); choroby skóry: liczba zgonów – 0; choroby psychiczne: liczba zgonów – 0; choroby układu nerwowego: liczba zgonów – 2; SMR = 41 (95% CI: 5–148); choroby układu krążenia: liczba zgonów – 150; SMR = 108 (95% CI: 91–127); choroby układu oddechowego: liczba zgonów – 28; SMR = 106 (95% CI: 71–153); choroby układu trawiennego: liczba zgonów – 6; SMR = 66 (95% CI: 24–143); choroby układu moczowo-płciowego: liczba zgonów – 2; SMR = 82 (95% CI: 10–295); choroby układu mięśniowo-szkieletowego: liczba zgonów – 1; SMR = 119 (95% CI: 3–665)	Sorahan, Nichols 2002
Produkcja pianki poliuretanowej, kohorta USA	narażenie inhalacyjne; 4611 osób z 4 fabryk w USA zatrudnionych w latach 1958-1987	zgony wywołane przez choroby układów krążenia i oddechowego i choroby nerek	na podstawie stężenia TDI 0,001 ÷ 2,4 mg/m ³	w grupie mężczyzn: choroby układu oddechowego: liczba zgonów – 9; SMR = 0,81; choroba niedokrwienna serca: liczba zgonów – 47; SMR = 1,05; przewłoka choroby nerek: liczba zgonów – 4; SMR = 2,55; w grupie kobiet: choroby układu oddechowego: liczba zgonów – 4; SMR = 1,00; choroba niedokrwienna serca: liczba zgonów – 7; SMR = 0,73; przewłoka choroby nerek: liczba zgonów – 0	Schnorri in. 1996
Produkcja pianki poliuretanowej, kohorta USA	narażenie dermalne; 4545 osób z 4 fabryk w USA zatrudnionych w latach 1958-1987	zgony wywołane przez choroby układów: nerwowego, krążenia, oddechowego, trawiennego, moczowo-płciowego i mięśniowo-szkieletowego	brak wiarygodnych informacji o wielkości narażenia drogą dermalną	choroby układu nerwowego: liczba zgonów – 23; SMR = 1,13 (95% CI: 0,71–1,69); choroby serca: liczba zgonów – 252; SMR = 1,10 (95% CI: 0,97–1,24); choroby układu krążenia: liczba zgonów – 71; SMR = 1,02 (95% CI: 0,80–1,29); choroby układu oddechowego: liczba zgonów – 89; SMR = 1,45 (95% CI: 1,17–1,79); przewłoka obturacyjna choroba płuc: liczba zgonów – 59; SMR = 1,93 (95% CI: 1,47–2,49); astma: liczba zgonów – 1; SMR = 0,38 (95% CI: 0,01–2,14); choroby układu trawiennego: liczba zgonów – 45; SMR = 0,94 (95% CI: 0,69–1,26); choroby układu moczowo-płciowego: liczba zgonów – 19; SMR = 1,08 (95% CI: 0,65–1,68); choroby układu mięśniowo-szkieletowego: liczba zgonów – 8; SMR = 1,82 (95% CI: 1,79–3,59)	Pinkerton i in. 2016

Objaśnienia:

SMR – standaryzowany wskaźnik umieralności.

ppb – części na miliard.

ukł. – układ.

CI – przedział ufności.

W pracy Ott i in. (2000) przedstawiono dane z długiego czasu obserwacji (30 lat) i zwrócono uwagę, że we wczesnych latach obserwacji (1967-1973) stężenia TDI były znacznie wyższe niż w latach późniejszych (tab. 9). W grupie 313 pracowników zakładów produkujących TDI zaobserwowano 19 przypadków OA i 9 przypadków alergii skórnej. W latach 1967-1979 roczna częstość występowania astmy indukowanej TDI wynosiła 1,8%, a w latach 1980-1996 wynosiła 0,7% (Ott i in. 2003).

Hathaway i in. (2014) analizowali występowanie OA w latach 2007-2012 wśród pracowników zakładów produkujących HDI, IPDI i H₁₂MDI (tab. 9). Nie stwierdzono żadnych przypadków astmy ani innych objawów ze strony układu oddechowego zależnych od narażenia na diizocyjaniany.

Na podstawie obserwacji opublikowanych przez Collins i in. (2017) DECOS (ECHA 2020) oszacował ryzyko powstawania dodatkowych przypadków astmy zawodowej wywołanej narażeniem na TDI (tab. 9). Na podstawie tych szacunków DECOS zaproponował przyjęcie wartości OEL na poziomie 0,0001 mg NCO/m³, co odpowiadałoby ryzyku 1% (tab. 10).

Ocenę dodatkowego ryzyka powstawania nadreaktywności oskrzeli (BHR) u osób narażonych zawodowo na diizocyjaniany przeprowadził DECOS (2018) na podstawie prac Pronk i in. (2007; 2009), (tab. 9). Po analizie poszczególnych wyników i po przyjęciu za skutek działania diizocyjaniarów zmniejszenia o 20% natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (BHR20), okazało się, że dodatkowe ryzyko powstania BHR wynosi 1%, gdy poziom diizocyjaniarów odpowiada 0,10 µg NCO/m³. Nieznacznie wyższe stężenia NCO odpowiadały ryzyku 1%, gdy jako skutek działania diizocyjaniarów rozpatrywano łącznie BHR20 i świszczący oddech (BHR20 + wheeze). Jednak model analizy, w którym jako skutek narażenia przyjęto tylko BHR20, miał wyższą znamienność statystyczną (tab. 11). Gdy w grupie referencyjnej podstawowe ryzyko powstania BHR20 wynosiło 6,3% (4 przypadki na 48 osób), to całkowite ryzyko przy stężeniu 0,1 µg NCO/m³ wynosiło 7,3%, a w przypadku BHR20 + wheeze 5,2%.

Podsumowanie

Omawianych jest kilka diizocyjaniarów wspólnie, ponieważ uważa się, że za ich właściwości uczulające odpowiedzialna jest grupa NCO, również

nadreaktywność oskrzeli jest powiązana z narażeniem na izocyjaniany wyrażonym sumą NCO. Diizocyjaniany mogą być przyczyną zatruć ostrych i przewlekłych u ludzi. Przyjęto, że TDI o stężeniu 0,3 mg/m³ działa drażniąco na spojówki i/lub błony śluzowe układu oddechowego ludzi (LOAEL dla działania ostrego TDI). Normatywy higieniczne (np. TWA) mogą nie w pełni zabezpieczać pracowników przed toksycznym działaniem diizocyjaniarów, jeśli narażenie jest kilkoma drogami, np. inhalacyjną i dermalną. Na podstawie danych dotyczących wieloletniego narażenia zawodowego na diizocyjaniany (TDI, HDI) przeprowadzono szacowanie ryzyka powstawania dodatkowych przypadków astmy zawodowej (tab. 8 i 10), (Collins i in. 2017; Daniels 2018) i nadreaktywności oskrzeli (tab. 11), (Pronk i in. 2009). Przy stężeniu TDI 0,3 ppb (0,001 mg NCO/m³) ryzyko powstawania dodatkowych przypadków astmy zawodowej wynosi 1/1000.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i przedłużona

W tabelach 12 ÷ 14 podano wartości mediany dawki śmiertelnej i stężenia śmiertelnego (LD₅₀/LC₅₀) dla różnych gatunków zwierząt narażanych na diizocyjaniany drogą pokarmową i dermalną oraz inhalacyjnie.

Na podstawie wartości LD₅₀ (tab. 12) można stwierdzić, że diizocyjaniany podane drogą pokarmową charakteryzują się niską lub umiarkowaną toksycznością ostrą dla zwierząt laboratoryjnych. Diizocyjaniany (z wyjątkiem TDI) wymienione w tabeli 12 zaklasyfikowane są ze względu na toksyczność ostrą drogą pokarmową do kategorii 3 lub 4 wg CLP, tzn. jako substancja działająca szkodliwie po połknięciu (tab. 3). Jedynie TDI zaklasyfikowano do kategorii 2 (rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008).

Narażenie ostre zwierząt laboratoryjnych drogą oddechową na diizocyjaniany powoduje krwotok płucny, rozedmę i zapalenie płuc oraz śmierć. Po niższych stężeniach badanych związków notowano następujące objawy: oddychanie przez usta, łzawienie, ślinienie się oraz niepokój (ATSDR 2018; Montelius 2001; OEHA 2019).

U zwierząt narażanych inhalacyjnie na TDI stwierdzano zmiany w jamie nosowej, tchawicy

Tabela 7. Występowanie astmy zawodowej (OA) wśród pracowników różnych zakładów produkujących i/lub stosujących pianki poliuretanowe. Tabela przygotowana na podstawie pracy Daniels (2018)

Table 7. Occupational asthma (OA) prevalence among workers at various plants producing and/or using polyurethane foams. Table based on Daniels (2018)

Opis grupy badanej	Opis badania, czas narażenia	Średnie stężenie TDI	Wynik badania	Piśmiennictwo
Pracownicy produkujący PUR w jednym z zakładów w USA	badanie przekrojowe; narażenie w latach 1986-1999; n = 114; narażenie również na formaldehyd, rozpuszczalniki	0,23 ppb – 0,0016 mg/m³ (co odpowiada 0,0008 mg NCO/m³)	20 przypadków astmy; 2 osoby nie były zatrudnione przy produkcji	Daftarian i in. 2000
Grupa Japończyków zatrudnionych w 4 zakładach produkujących TDI (n = 87) i 2 jednostkach naukowych (n = 19)	badanie przekrojowe; narażenie w latach 1980-1982; narażenie również na fosgen, aminy, chlor, kwasy azotowy i siarkowy i inne izocyjaniany	0,7 ppb – 0,0049 mg/m³ (0,0024 mg NCO/m³)	6 przypadków astmy stwierdzonych na podstawie objawów subklinicznych	Omae 1984
Pracownicy szwedzkich zakładów produkujących PUR	badanie przekrojowe; narażenie w latach 1972-1979; narażenie również na inne związki organiczne	1,8 ppb – 0,0126 mg/m³ (0,0061 mg NCO/m³)	3 osoby z objawami astmopodobnymi	Belin i in. 1983
Pracownicy 12 zakładów produkujących PUR w Wielkiej Brytanii	badanie podłużne; narażenie w latach 1981-1986; 1462 osoby, w tym 694 narażone	2,1 ppb – 0,0147 mg/m³ (0,0071 mg NCO/m³)	36 przypadków astmy, w tym 9 z minimalnymi objawami	Allport 1994; Bugler i in. 1991; Clark i in. 1998; 2003
Pracownicy 2 zakładów produkujących PUR w USA	badanie podłużne; narażenie w latach 1982-1987	2,0 ppb – 0,014 mg/m³ (0,0068 mg NCO/m³)	12 przypadków astmy, z czego 5 osób wcześniej przeszło ostre zatrucie fosgenem	Jones i in. 1992
Pracownicy produkujący TDI w jednym z zakładów w USA	badanie podłużne; narażenie w latach 1973-1978; n = 386	3,5 ppb – 0,0245 mg/m³ (0,0012 mg NCO/m³)	12 przypadków astmy	Diem i in. 1982; Weill i in. 1981
Pracownicy produkujący TDI w jednym z zakładów w USA	badanie podłużne; narażenie w latach 1967-1992; średni czas zatrudnienia 5,7 lat; n = 297	4,2 ppb – 0,0294 mg/m³ (0,0143 mg NCO/m³)	19 przypadków astmy	Ott i in. 2000
Pracownicy produkujący TDI w jednym z zakładów w USA	badanie podłużne; narażenie w latach 1971-1997; średni czas zatrudnienia 7,8 lat; 267 osób przeszło przynajmniej jedno badanie	2,3 ppb – 0,0161 mg/m³ (0,0078 mg NCO/m³)	10 przypadków astmy	Bodner i in. 2001

Objaśnienia:
PUR – pianki poliuretanowe.
ppb – części na miliard.
n – liczba osób w grupie badanej.

Tabela 8. Dodatkowe ryzyko powstawania astmy zawodowej (OA) w wyniku narażenia na diizocyjaniany toluenu (TDI) przez okres 45 lat pracy, obliczone dwoma różnymi metodami. Tabela na podstawie pracy Daniels (2018)

Table 8. The additional risk of developing occupational asthma (OA) from exposure to toluene diisocyanate (TDI) over a 45-year work period, calculated using two different methods. Table based on Daniels (2018)

Średnie narażenie na TDI	Dodatkowe ryzyko (liczba przypadków na 1000 osób)	
	funkcja liniowa (linear rate function)	funkcja kwadratowa (quadratic rate function)
5 ppb – 0,035 mg/m³ – 0,017 mg NCO/m³	245	238
1 ppb – 0,007 mg/m³ – 0,0034 mg NCO/m³	55	10
0,1 ppb – 0,0007 mg/m³ – 0,00034 mg NCO/m³	6	<1
0,01 ppb – 0,00007 mg/m³ – 0,000034 mg NCO/m³	<1	<1

Tabela 9. Przykłady badań epidemiologicznych oceniających wpływ narażenia zawodowego na diizocyjanię na powstawanie astmy zawodowej (OA)
Table 9. Epidemiological studies (examples) assessing the impact of occupational exposure to diisocyanates on the development of occupational asthma (OA)

Piśmiennictwo, kohorta	Badana populacja	Skutek	Ocena narażenia	Liczba zgonów/ zachorowań	Ryzyko (95% CI)	Kontrolowane współzmiennie	Uwagi
Collins i in. 2017; 3 zakładów produkujących TDI w USA	197 pracowników okres obserwacji: 2007-2012	astma (OA)	średnie stężenie TDI – 0,65 ppb (0,01 ÷ 97 ppb); 0,0046 mg/m ³ (0,00007 ÷ 0,655 mg/m ³)	astma indukowana TDI – n = 7; astma indukowana TDI + astma o nieokreślonym związku z pracą – n = 2; obniżenie FEV1 – n = 19; objawy ze strony układu oddechowego (do oceny klinicznej) – n = 23	wzrost ryzyka powstania astmy w zależności od wielkości narażenia skumulowanego – OR = 2,08; wzrost ryzyka powstania astmy w zależności od wysokich stężeń chwilowych – OR = 1,18	bd.	narażenie skumulowane i wysokie stężenia chwilowe TDI mogą być przyczyną powstawania astmy
Cassidy i in. 2010; pracownicy 2 zakładów produkujących HDI w USA	grupy badane: zakład 1 – 57 osób, zakład 2 – 43 osoby, grupa kontrolna: osoby nienarażone na diizocyjanię okres obserwacji: zakład 1 – 1988-2007, zakład 2 – 1987-2006	zmiany w płucach	zakład 1 – średnie stężenie HDI – 0,79 ppb (LOD = 31 ppb); 0,0054 mg/m ³ (LOD = 0,213 mg/m ³) zakład 2 – średnie stężenie HDI – 0,3 ppb (LOD = 2 ppb); 0,002 mg/m ³ (LOD = 0,014 mg/m ³)	przypadki astmy stwierdzone na początku obserwacji były kontrolowane przez lekarza zakładowego; nowych przypadków astmy nie zanotowano obniżenie funkcji płuc (FEV1, FVC) było znacznie większe w grupach badanych w porównaniu z grupami kontrolnymi	brak takiej oceny	w analizie danych uwzględniono palenie papierosów; grupy badane – narażenie na inne alifatyczne diizocyjany; grupy kontrolne – narażenie na metale, związki nieorganiczne i organiczne inne niż diizocyjany	mała liczba próbek
Prank i in. 2007; pracownicy zajmujący się malarstwem natryskowym w różnych zakładach w Holandii	grupa badana: malarze natryskowi (n = 241), nienarażeni pracownicy biurowi (n = 50), inni (n = 290) okres obserwacji: 2003-2006	objawy ze strony układu oddechowego	narażenie na HDI (monomer, polimery); grupa malarzy – stężenie wszystkich izocyjanianów – 3682 µg NCO/m ³ × h/mo (zakres 4 ÷ 66464); HDI – 27 µg NCO/m ³ × h/mo (0,2 ÷ 1427); HDI typu biurowego – 269 µg NCO/m ³ × h/mo (0,2 ÷ 13568); HDI typu izocyjanurowego – 2250 µg NCO/m ³ × h/mo (6 ÷ 87623)	objawy ze strony układu oddechowego podzielono na: objawy astmopodobne, objawy POChP-podobne oraz objawy zależne od wykonywanej pracy; objawy te były zależne od narażenia i występowały częściej w grupie malarzy niż w grupie pracowników biurowych; poziom specyficznych IgE przeciwiał – 4,2% w grupie malarzy, poziom IgG – 2 ÷ 50,4%	objawy astmopodobne – PR (95% CI) = 1,2 (1,0–1,5); objawy POChP-podobne – PR (95% CI) = 1,3 (1,0–1,7); ucisk w klatce piersiowej – PR (95% CI) = 2,0 (1,0–3,9); zapalenie spojówek – PR (95% CI) = 1,5 (1,0–2,1); osoby z objawami astmopodobnymi miały BHR – PR (95% CI) = 2,2 (1,5–3,2)	wiek, płeć, palenie papierosów, atopia	narażenie na wszystkie składniki farb i lakierów

<i>Pronki</i> i in. 2009; pracownicy zajmujący się malarstwem natryskowym w różnych zakładach w Holandii	229 pracowników z 38 zakładów: malarze natryskowi (<i>n</i> = 91), nienarazeni pracownicy biurowi (<i>n</i> = 520), inni (<i>n</i> = 118)	objawy ze strony układu oddechowego	stężenie wszystkich izocyjanianów – 4530 µg NCO/m ³ × h/mo (zakres 15,4 ÷ 66 464); stężenie HDI – 36,2 µg NCO/m ³ × h/mo (1,3 ÷ 472)	testy czynnościowe płuc: u pracowników narażonych na wysokie stężenia diizocyjanianów – zmniejszone FEV ₁ , FEV ₁ /FVC oraz parametry przepływu i objętości powietrza	POCHP wykryto u: - 15 malarzy, - 5 pracowników biurowych, - 4 innych pracowników, PR (95% CI) = 2,7 (1,1–6,8); BHR wykryto u 33 osób, PR (95% CI) = 2,0 (1,1–3,8); BHR łącznie z objawami astmopodobnymi wykryto u 19 osób, PR (95% CI) = 2,7 (1,0–6,8)	wiek, płeć, palenie papierosów, atopia, wzrost, rasa, nie wzięto pod uwagę wchłaniania przez skórę	rozszerzony zakres badań na wybranej grupie z <i>Pronki</i> i in. 2007; POCHP spowodowana narażeniem
<i>Otti</i> i in. 2000; pracownicy zakładu produkującego TDI w USA	313 pracowników zakładu produkującego TDI zatrudnionych co najmniej 3 miesiące w okresie 1967-1997; średni okres zatrudnienia: 5,7 lat (mężczyźni) i 4,7 lat (kobiety)	astma (OA)	średnie stężenie TDI: w latach 1967-1973 – <10 ppb (0,070 mg/m ³); w latach 1976-1988 – 5,9 ppb (0,042 mg/m ³); w latach 1989-1997 – 2,8 ppb (0,020 mg/m ³)	19 przypadków astmy indukowanej TDI; 9 przypadków alergii skórnej; 1 przypadek astmy i choroby skóry	astma spowodowana narażeniem na TDI – RR = 3,1 (1,1–9,0)	palenie papierosów, astma niezawodowa, alergja; narażenie na fosgen	długi czas obserwacji – 30 lat; w kohorcie stwierdzono równocześnie przypadki astmy i podrażnienia dróg oddechowych wywołane przez TDI; brak zależności pomiędzy skumulowanym narażeniem na TDI a ocenianym spirometrycznie zaburzeniem przepływu powietrza
<i>Hathaway</i> i in. 2014; pracownicy 2 zakładów w USA	73 pracowników zatrudnionych w latach 2007-2012; zakład 1 – produkcja HDI, IPDI, H ₁₂ MDI i ich pochodnych izocyjanurowych; zakład 2 – produkcja HDI i pochodnej izocyjanurowej	astma (OA)	stężenie HDI – niewykrywalne w 14 próbekch, ≥5 ppb w 3 próbekach; stężenie IPDI i H ₁₂ MDI – wszystkie próbki <2 ppb	nie było przypadków astmy zawodowej			brak grupy kontrolnej

Objaśnienia:

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; ppb – części na miliard; PR – współczynnik chorobowości to iloraz, w którego liczniku znajduje się liczba osób dotkniętych chorobą, a w mianowniku liczba osób narażonych na tę chorobę w określonym czasie (chorobowość punktowa); h – godzina; mo – miesiąc; BHR – nadreaktywność oskrzeli; POCHP – przewlekła obturacyjna choroba płuc; OA – astma zawodowa; RR – względne ryzyko; *n* – liczba osób w grupie; FEV₁ – natężona objętość wydechuwa pierwszosekundowa; FVC – natężona pojemność życiowa.

Tabela 10. Dodatkowe ryzyko powstawania astmy indukowanej TDI (narażenie na NCO) obliczone przez DECOS na podstawie pracy Collins i in. (2017)**Table 10.** Additional risk of TDI-induced asthma (NCO exposure) calculated by DECOS based on the work of Collins et al. (2017)

Wynik narażenia	Stężenie NCO [$\mu\text{g NCO}/\text{m}^3$] odpowiadające dodatkowemu ryzyku [%]			
	1%	2%	3%	5%
Astma indukowana TDI	0,14	0,38	0,65	1,34

Tabela 11. Dodatkowe ryzyko powstawania nadreaktywności oskrzeli (BHR20) i BHR łącznie ze świszczącym oddechem (BHR20 + wheeze) w zależności od stężenia NCO w powietrzu zakładów pracy skalkulowane przez DECOS (2018) na podstawie pracy Pronk i in. (2009)**Table 11.** Additional risk of bronchial hyperresponsiveness (BHR20) and BHR with wheezing (BHR20 + wheeze) depending on the NCO concentration in the workplace air calculated by DECOS (2018) based on the work of Pronk et al. (2009)

Wynik narażenia	Występowania skutku narażenia w grupie referencyjnej	<i>p</i>	Stężenie NCO [$\mu\text{g NCO}/\text{m}^3$] odpowiadające dodatkowemu ryzyku [%]			
			1,00%	2,00%	3,00%	5,00%
BHR20	4/48 (6,3%)	0,039	0,1	0,19	0,37	1,39
BHR20 + świszczący oddech (wheeze)	2/48 (4,2%)	0,098	0,13	0,36	0,97	7,09

Objaśnienia: BHR – nadreaktywność oskrzeli; BHR20 – zmniejszenie o 20% natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1); *p* – istotność statystyczna.

Tabela 12. Mediana dawki śmiertelnej (LD_{50}) diizocyjanianów dla różnych gatunków zwierząt narażonych drogą pokarmową**Table 12.** Median lethal dose (LD_{50}) of diisocyanates for various animal species exposed orally

Nazwa związku	Gatunek zwierząt	Wartość LD_{50} , mg/kg	Piśmiennictwo
TDI	szczur	4130	Merck 2024
	szczur	3060	Horton, Rawl/1976
	mysz	4130	Woolrich 1982
Mieszanina 2,4-TDI i 2,6-TDI (80: 20)	szczur (♀)	5620	NTP 1986
	szczur (♂)	5110	
TDI (mieszanina izomerów)	bd.	5840	ECHA 2019
4,4'-MDI	szczur	>5000	Merck 2024
MDI	bd.	>2000	ECHA 2019
MDI (mieszanina izomerów)	szczur	31 600	Chadwick, Cleveland 1981
HDI	szczur	746	Merck 2024
	szczur	738	RTECS 2006
	mysz	350	RTECS 2006
IPDI	szczur (♀, ♂)	4825	Merck 2024
	szczur	1270	IUCLID 2001
	szczur (♂)	>3645	IUCLID 2001
	bd.	5940	ECHA 2019
	mysz (♂)	>2645	IUCLID 2001
	kot	1058	IUCLID 2001
Uwodorniony 4,4'-MDI (HMDI)	szczur (♀, ♂)	18 200	Merck 2024
1,5-NDI	bd.	>5000	ECHA 2019
<i>m</i> -XDI	szczur (♀, ♂)	3200	Merck 2024
<i>m</i> -TMXDI	szczur (♂)	5337	Merck 2024
TODI	szczur (♀, ♂)	≥ 2000	Merck 2024
PPDI	szczur (♀)	5000	Merck 2024
Uwodorniony 1,3-XDI	szczur (♀)	$300 \div 2000$	Merck 2024
2,6-TDI	szczur (♀, ♂)	>2000	Merck 2024

Objaśnienia: ♀ – samica; ♂ – samiec; bd. – brak danych.

Tabela 13. Mediana dawki śmiertelnej (LD_{50}) diizocyjanianów dla różnych gatunków zwierząt narażonych drogą dermalną
Table 13. Median lethal dose (LD_{50}) of diisocyanates for various animal species exposed via the dermal route

Nazwa związku	Gatunek zwierząt	Wartość LD_{50} , mg/kg	Piśmiennictwo
TDI	bd.	>9400	ECHA 2019
	królik	10 000	Harton, Raw/1976
	królik	>12 200	Merck 2024
4,4'-MDI	królik	>9000	Merck 2024
HDI	bd.	>7000	ECHA 2019
	królik	593	RTECS 2006
	królik	570	Merck 2024
IPDI	szczur (♂)	>7000	ECHA 2019
		1060 (4 h), 530 (7 dni)	IUCLID 2001
	królik	4780	IUCLID 2001
	królik	>7000	Merck 2024
Uwodorniony 4,4'-MDI (H_{12} MDI)	szczur (♀, ♂)	>7000	Merck 2024
<i>m</i> -XDI	szczur (♀, ♂)	>2000	Merck 2024
<i>m</i> -TMXDI	szczur (♀, ♂)	>2000	Merck 2024
TODI	szczur (♀, ♂)	>2000	Merck 2024
Uwodorniony 1,3-XDI	szczur (♀, ♂)	>5000	Merck 2024

Objaśnienia : ♀ – samica; ♂ – samiec; bd. – brak danych.

i płucach: stan zapalny, rozrost (hiperplazję), zwyrodnienia, owrzodzenia i metaplazję. Dla zmian w jamie nosowej Sangha i Alarie (1979) wyznaczyli NOAEL na poziomie 0,031 ppm (0,22 mg TDI/m³, co odpowiada 0,11 mg NCO/m³).

Diizocyjaniany są związkami działającymi drażniąco, w związku z tym ich działanie ostre u zwierząt można oceniać także na podstawie wartości współczynnika RD_{50} – jest to stężenie substancji drażniącej w powietrzu wdychanym, które powoduje zmniejszenie częstości akcji oddechowej o 50% wartości należnej (wyjściowej). Przyjmuje się, że stężenie substancji drażniącej w powietrzu równe RD_{50} jest tolerowane przez człowieka, a stężenie równe 1/10 RD_{50} powoduje niewielkie podrażnienie oczu, nosa i gardła. W tabeli 15 podano wartości RD_{50} wyznaczone po inhalacyjnym narażeniu myszy (Swiss Webster, samce) na HDI i TDI (Sangha, Alarie 1979; Sangha i in. 1981).

W obu przypadkach, HDI i TDI, wartość współczynnika RD_{50} maleje wraz z wydłużeniem czasu narażenia do 180 min. W przypadku TDI narażenie zwierząt wydłużono do 240 min, jednak nie spowodowało to dalszych zmian RD_{50} (tab. 15).

Sangha i in. (1981) proponują na podstawie wartości RD_{50} wyznaczenie TLV; dla HDI proponowana wartość to 0,005 ppm (0,0007 mg/m³), a dla

TDI – 0,006 ppm (0,0008 mg/m³). Wartość normatywu higienicznego obliczono na podstawie RD_{50} po 180 min narażenia na HDI lub TDI. Zaproponowane wartości TLV stanowią 1/30 RD_{50} .

Weyel i Schaffer (1985) narażali myszy Swiss Webster (samce) na aerozol 4,4'-MDI przez 240 min. Stężenie MDI powodujące zmniejszenie częstości akcji oddechowej o 50% (RD_{50}) oceniono na 32 mg/m³ (3,1 ppm, co odpowiada 11 mg NCO/m³). Dobę po zakończeniu narażenia zanotowano zwiększenie masy płuc we wszystkich grupach zwierząt. Autorzy pracy zaobserwowali, że poziom zmian zależał zarówno od poziomu, jak i czasu trwania narażenia myszy.

Badanie wpływu IPDI na układ oddechowy przeprowadzono na myszach i szczurach. Zmniejszenie częstości akcji oddechowej o 50% po narażeniu inhalacyjnym na stężenie IPDI równe 10,9 mg/m³ (1,2 ppm) zanotowano po 30 min, po narażeniu na stężenie 2,0 mg/m³ (0,22 ppm) po 3 h. Pierwsze objawy podrażnienia układu oddechowego u zwierząt laboratoryjnych obserwowano po narażeniu na stężenie IPDI równe 0,046 mg/m³ (0,005 ppm), (ALIPA 2019). Na podstawie badań Plitnick i in. (2005) stwierdzono, że IPDI wykazuje również działanie alergizujące na układ oddechowy, ale w mniejszym stopniu niż HDI. Miara tej oceny był poziom cytokin IL-4.

Tabela 14. Mediana stężenia śmiertelnego (LC₅₀) diizocyjanianów dla różnych gatunków zwierząt narażonych drogą inhalacyjną
Table 14. Median lethal concentration (LC₅₀) of diisocyanates for various animal species exposed by inhalation

Nazwa związku	Gatunek zwierząt	Wartość LC ₅₀ , czas narażenia	Piśmiennictwo
TDI	szczur	99 mg/m ³ (13,9 ppm); 4 h	Duncan i in. 1962
	szczur	7,7 mg/m ³ (1,1 ppm); 4 h	Harton, Raw/1976
	szczur (♀)	360 mg/m ³ (50,6 ppm); 4 h	Bunge i in. 1977
	szczur (♂)	350 mg/m ³ (49,2 ppm); 4 h	Bunge i in. 1977
	mysz	71,2 mg/m ³ (10 ppm); 4 h	Duncan i in. 1962
Mieszanina 2,4-TDI i 2,6-TDI (80: 20)	szczur	470 mg/m ³ (66 ppm); 1 h	ECHA 2019
4,4'-MDI	szczur	490 mg/m ³ (48 ppm); 4 h	ECHA 2019
	szczur	415 mg/m ³ (41 ppm); 4 h	ECHA 2019
MDI – mieszanina izomerów	szczur	178 mg/m ³ (17,4 ppm); 1 h	Sax, Lewis 1989
	szczur (♀)	380 mg/m ³ (37,1 ppm); 4 h	Bunge i in. 1977
	szczur (♂)	369 mg/m ³ (36,1 ppm)	Bunge i in. 1977
HDI	szczur	124 mg/m ³ (18 ppm); 4 h	Pauluhn 2000b
	szczur	124 ÷ 462 mg/m ³ (18 ÷ 67,2 ppm); 4 h	RTECS 2006
	mysz	30 mg/m ³ (4,4 ppm)	RTECS 2006
IPDI	szczur	40 mg/m ³ (4,4 ppm); 4 h	ECHA 2019
	szczur	31 mg/m ³ (3,4 ppm); 4 h	ECHA 2019
	szczur	123 mg/m ³ (13,5 ppm)	IUCLID 2001
	szczur	67 mg/m ³ (7,4 ppm)	IUCLID 2001
	szczur (♀)	135 mg/m ³ (14,9 ppm); 4 h	IUCLID 2001
	szczur (♂)	160 mg/m ³ (17,6 ppm); 4 h	IUCLID 2001
Uwodorniony 4,4'-MDI (H ₁₂ MDI)	szczur (♀, ♂)	434 mg/m ³ (40,4 ppm); 4 h	Merck 2024
1,5-NDI	szczur	270 mg/m ³ (31 ppm); 4 h	ECHA 2019
m-XDI	szczur (♀, ♂)	510 mg/m ³ * (66,3 ppm); 4 h	Merck 2024
m-TMXDI	szczur (♀, ♂)	27 mg/m ³ (2,7 ppm); 4 h	Merck 2024
TODI	szczur (♀, ♂)	1850 ÷ 4070 mg/m ³ (171,1 ÷ 376,5 ppm); 4 h	Merck 2024
PPDI	szczur (♀)	51 mg/m ³ * (7,8 ppm); 4 h	Merck 2024
Uwodorniony 1,3-XDI	szczur (♀)	510 mg/m ³ * (64,2 ppm); 4 h	Merck 2024
2,6-TDI	szczur (♀, ♂)	501 mg/m ³ * (70,4 ppm); 4 h	Merck 2024

Objaśnienia: ♀ – samica; ♂ – samiec; h – godzina; * wartość oszacowana.

W tabeli 16 podano przykłady skutków działania diizocyjanianów po podaniu jednej dawki lub w warunkach narażenia krótkoterminowego (do 28 dni).

Po jednorazowym narażeniu szczurów na TDI (tab. 16) zanotowano zmniejszenie masy płuc, a w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych (BALF) znamienne zwiększenie stężenia białka po stężeniu TDI 52,3 mg/m³. Wartość NOAEC dla stężenia białka określono na 43 mg TDI/m³ (Pauluhn 2004). Kouadio i in. (2014) narażali inhalacyjnie szczury przez 5 dni na dwa różne stężenia 2,4-TDI.

Objawy podrażnienia i nadwrażliwości układu oddechowego obserwowano po obu stężeniach TDI, ale po wyższym stężeniu zanotowano je już po 2. dniu narażenia (tab. 16). Zwiększone stężenia IL-4 i IL-5 również widoczne były po obu stężeniach TDI. Kawiom domowym podawano TDI o stężeniu 0,2 ppm (1,4 mg/m³, co odpowiada 0,68 mg NCO/m³) 3 h/dzień przez 5 dni, a następnie wykonano próbę prowokacyjną: podano zwierzętom TDI o stężeniu 0,02 ppm (0,14 mg/m³, co odpowiada 0,068 mg NCO/m³). U zwierząt zanotowano zwiększoną częstość oddechów. Takiego objawu nie obserwowano,

Tabela 15. Wartości RD_{50} wyznaczone po inhalacyjnym narażeniu myszy na diizocyjanian heksametylenu (HDI), (Sangha, Alaire 1979) lub diizocyjanian toluenu (TDI), (Sangha i in. 1981). W tabeli podano wartości średnie oraz zakres wyników. Przeliczenie stężeń HDI i TDI na stężenia NCO podano wg ECHA (2020)

Table 15. RD_{50} values determined after inhalation exposure of mice to hexamethylene diisocyanate (HDI) (Sangha, Alaire, 1979) or toluene diisocyanate (TDI) (Sangha et al. 1981). Mean values and ranges of results are given in the table. Conversion of HDI and TDI concentrations to NCO concentrations is provided according to ECHA (2020)

Czas narażenia, min	Wartość RD_{50} dla HDI			Wartość RD_{50} dla TDI		
	ppm	mg HDI/m ³	mg NCO/m ³	ppm	mg TDI/m ³	mg NCO/m ³
10	0,96 (0,77 ÷ 1,30)	6,6 (5,3 ÷ 8,9)	–	0,81 (0,71 ÷ 0,96)	5,8 (5,1 ÷ 6,8)	2,8
30	0,35 (0,27 ÷ 0,44)	2,4 (1,9 ÷ 3,0)	1,2	0,50 (0,41 ÷ 0,64)	3,5 (2,9 ÷ 4,6)	1,7
60	0,35 (0,25 ÷ 0,55)	2,4 (1,7 ÷ 3,8)	–	0,39 (0,28 ÷ 0,53)	2,7 (2,0 ÷ 3,8)	1,3
120	0,22 (0,20 ÷ 0,31)	1,5 (1,4 ÷ 2,1)	–	0,25 (0,15 ÷ 0,36)	1,8 (1,1 ÷ 2,6)	0,87
180	0,17 (0,08 ÷ 0,28)	1,2 (0,7 ÷ 1,9)	0,6	0,20 (0,15 ÷ 0,25)	1,4 (1,1 ÷ 1,8)	0,68
240	–	–	–	0,20 (0,15 ÷ 0,25)	1,4 (1,1 ÷ 1,8)	0,68

gdy kawiom podano TDI tylko o stężeniu 0,02 ppm (Aoyama i in. 1994).

Ocenę wpływu spolimeryzowanego MDI (PMDI) na układ oddechowy szczurów przedstawiono w pracach Pauluhn i in. (1999) oraz Pauluhn (2004), (tab. 16). W pierwszej pracy (Pauluhn i in. 1999) oceniano jedynie wpływ MDI na częstość akcji oddechowej szczurów. Zmiany zanotowano po narażeniu zwierząt na dwa wyższe stężenia MDI. W kolejnym eksperymencie (Pauluhn 2000a; 2004) po sześciogodzinnym narażeniu inhalacyjnym u szczurów zanotowano zwiększenie masy płuc i statystycznie znamienne zwiększenie poziomu białka w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych (BALF). NOAEC dla poziomu białka w tym płynie określono na 1,4 mg MDI/m³ (tab. 16). Zanotowano także zwiększenie aktywności enzymów (ACE, GGT, fosfatazy alkalicznej i kwaśnej) oraz poziomu GSH zarówno w BALF, jak i w wyizolowanych z niego komórkach. Po dwutygodniowym inhalacyjnym narażeniu szczurów na MDI (tab. 16) zanotowano zwiększenie masy płuc, a w płynie BALF zależne od stężenia zwiększenie aktywności GGT. W komórkach zawartych w BALF najistotniejsze zmiany dotyczyły średnicy i objętości komórek oraz aktywności fosfatydylocholino (Plip) i kwaśnej fosfatazy (ACPh). Aktywność obu enzymów była zależna od stężenia badanego związku. Zależna od stężenia MDI była również inkorporacja BrdU do komórek nabłonka oskrzelików końcowych. Autorzy pracy (Pauluhn i in. 1999) zaobserwowali u szczurów narażanych na stężenia

3,3 mg/m³ oraz 13,7 mg/m³ objawy podrażnienia układu oddechowego zależne od stężenia MDI. W podsumowaniu stwierdzono, że aerozol MDI (PMDI) wchodzi w reakcję z surfaktantem, który z kolei może stymulować pneumocyty typu II do zwiększenia produkcji surfaktantu i ich proliferacji.

Szczury Wistar (samice) narażano na homopolimer HDI-IC (1,6-hexamethylene diisocyanate homopolymer), (tab. 16), (Pauluhn 2000b). Celem badań była próba określenia związku między stopniem podrażnienia płuc a stężeniem HDI w powietrzu. Większość mierzonych parametrów (z wyjątkiem aktywności fosfatazy kwaśnej) osiągała maksymalne wartości do 3. dnia obserwacji narażanych zwierząt, następnie 7. dnia powracała do wartości wyjściowych. Jedynie aktywność fosfatazy kwaśnej, poziom glutationu w tkance płucnej i liczba komórek w BALF nie wracały do wartości wyjściowych w 7. dobie obserwacji. Otrzymane wyniki sugerują, że homopolimer HDI (HDI-IC) w postaci aerozolu powoduje przejściową dysfunkcję bariery powietrze–krew. Pierwsze oznaki zwiększenia przepuszczalności nabłonka płuc zanotowano przy stężeniu 3,9 mg/m³. Autor pracy (Pauluhn 2000b) uważa, że stężenie około 3 mg HDI-IC/m³ można przyjąć za stężenie graniczne dla ostrego podrażnienia płuc.

Szczurom i myszom podawano w formie aerozolu HDI (HDI-BT, *biuret-type homopolimer*), (tab. 16), (Pauluhn 2008). Zmiany zanotowane po analizie płynu BALF sugerują ostre podrażnienie układu oddechowego. U szczurów zanotowano

Tabela 16. Skutki działania diizocyanianów na zwierzęta laboratoryjne w warunkach narażenia krótkoterminowego
Table 16. Exposure effects of diisocyanates on laboratory animals under short-term exposure conditions

Gatunek zwierząt, liczność grup badanych	Droga, wielkość i czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
TDI			
Szczury Wistar (Hsd Cpb:WU), ♀ n = 6	narażenie inhalacyjne: TDI podawany donosowo w stężeniach: 0 (kontrola); 19,2 lub 52,3 mg/m ³ przez 6 h; oznaczenia: po 3 h, 1 dniu, 3 i 7 dniach	pluca: w 3. i 7. dniu zmniejszenie masy płuc; w BALF: - w 1. dniu zwiększenie (znamię) poziomu białka całkowitego po stężeniu 52,3 mg/m ³ , NOAEC (dla białka) 43 mg/m ³ , - aktywność LDH – brak statystycznie znamiennych zmian; NOAEC (dla LDH) > 52 mg/m ³ , LOAEC (podrażnienie dróg oddechowych) > 52 mg/m ³	Pauluhn 2004
Szczury Wistar ♀ n = 5	narażenie inhalacyjne: 2,4-TDI podawany w stężeniach: 0 (kontrola); 0,41 ppm (2,9 mg/m ³ , co odpowiada 1,4 mg/m ³ NCO) lub 1,14 ppm (8,1 mg/m ³ , co odpowiada 3,9 mg/m ³ NCO) przez 5 dni	objawy nadwrażliwości: kichanie, nadmierna wydzielina z nosa, kaszel, oddech wysiłkowy, niestabilność (chwiejność) - stężenie 0,41 ppm – po 4. dniu narażenia objawy średnio nasilone, po 5. dniu bardziej nasilone; - stężenie 1,14 ppm – po 2. dniu narażenia objawy średnio nasilone, w następnych dniach bardziej nasilone; w BALF: po obu stężeniach poziomy IL-4 i IL-5 były znacząco wyższe niż w kontroli i zależne od stężenia; ocena histopatologiczna – eozynofilia i metaplasja komórek kubkowych	Kouadio i in. 2014
MDI			
Szczury Wistar (Hsd Cpb:WU), ♂ n = 6	narażenie inhalacyjne: spolimerizowany MDI podawany donosowo w stężeniach: 0 (kontrola); 2,4; 6,7; 15,8 lub 38,7 mg/m ³ początkowo przez 30 min, a następnie przez 150 min	zwiększona o około 20% częstość oddychania po stężeniach 15,8 mg/m ³ i 38,7 mg/m ³ ; jednorazowe narażenie na MDI o stężeniu 2,4 mg/m ³ powodowało minimalne podrażnienie układu oddechowego	Pauluhn i in. 1999
Szczury Wistar (Hsd Cpb:WU), ♀, ♂ n = 17 ocena histopatologiczna – grupy zwierząt n = 5	narażenie inhalacyjne: spolimerizowany MDI podawany donosowo w stężeniach: 0 (kontrola); 1,1; 3,3 lub 13,7 mg/m ³ , w 1. tygodniu (dzień 0 ÷ 4.) 6 h/dzień, 5 dni/tyg., w 2. tygodniu (dzień 7 ÷ 14.) codziennie	pluca: zmniejszenie zwiększenie masy płuc jedynie w grupie samic po najwyższym stężeniu; w BALF (łącznie ♀, ♂): - zwiększenie (znamię) aktywności GGT po stężeniach 3,3 mg/m ³ oraz 13,7 mg/m ³ ; - zwiększenie (znamię) stężenia białka, aktywności LDH, NAG i Plip po najwyższym stężeniu; - brak zmian aktywności APh i ACPH; w BALC (łącznie ♀, ♂): - zwiększenie (znamię) średnicy i objętości komórek i aktywności Plip i ACPH po stężeniach 3,3 mg/m ³ oraz 13,7 mg/m ³ ; - zwiększenie (znamię) zależne od stężenia inkorporacji BrdU do komórek nabłonka oskrzelików końcowych (BrdU-labelled cells in terminal bronchioles) po wszystkich stężeniach; ocena histopatologiczna: - w płucach zwierząt kontrolnych i narażanych na 1,1 mg MDI/m ³ nie zanotowano zmian; - gromadzenie się makrofagów pęcherzykowych: po stężeniu 13,7 mg/m ³ w grupie ♀ – 4/5, w grupie ♂ – 4/5, po stężeniu 3,3 mg/m ³ w grupie ♂ – 2/5; - zwiększenie poziomu wewnątrzpęcherzykowego surfaktantu i aktywności pneumocytów typu II po stężeniach 3,3 mg/m ³ oraz 13,7 mg/m ³	Pauluhn i in. 1999

Szczury Wistar (Hsd Cpb:WU), ♀ n = 6	narażenie inhalacyjne: spolimerizowany MDI podawany donosowo w stężeniach: 0 (kontrola); 0,67; 2,4; 8,1 lub 20,0 mg/m ³ przez 6 h; oznaczenia: po 3 h, 1 dniu, 3 i 7 dniach	pluca: - zwiększenie masy płuc po dwóch najwyższych stężeniach; - GSH – zwiększenie poziomu w tkance płucnej zależne od stężenia; w BALF: - zwiększenie (znamię) poziomu białka całkowitego w 3. godzinie i 1. dniu po narażeniu, powrót do wartości wyjściowych w 7. dniu; - zwiększenie liczby komórek, znamię po 20 mg MDI/m ³ ; NOAEC (dla białka) 1,4 mg/m ³ ; - aktywność LDH – znamię wyższe tylko w 3 h po narażeniu, NOAEC (dla LDH) >20 mg/m ³ ; LOAEC (podrażnienie dróg oddechowych) 8,1 mg/m ³ ; - zwiększenie aktywności ACE, GGT, APH oraz poziomu GSH, maksymalnie w 1. dniu po narażeniu; - zwiększenie aktywności ACPH maksymalnie po 3 h, zależne od stężenia; w BALC: - zwiększenie (znamię) poziomu fosfolipidów w 1. dniu po narażeniu; - zwiększenie aktywności ACPH, maksymalnie w 1. i 3. dniu po narażeniu	Pauluhn 2000a; 2004
HDI			
Szczury Wistar (Hsd Cpb:WU), ♀ n = 6	narażenie inhalacyjne: homopolimer HDI podawany donosowo w stężeniach: 0 (kontrola); 3,9; 15,9; 54,3 lub 118,1 mg/m ³ przez 6 h; oznaczenia: natychmiast po zakończeniu narażenia, a potem po 3 h, 1 dniu, 3 i 7 dniach	pluca: - zwiększenie masy płuc – maksymalnie (znamię) natychmiast po zakończeniu narażenia, zmiana ta utrzymywała się do 3 dni po narażeniu; - GSH – zwiększenie poziomu w tkance płucnej, zależne od dawki; w BALF: - zwiększenie stężenia białka całkowitego, maksymalnie w 1. dniu, zależne od stężenia, NOAEC 3,5 mg/m ³ ; - zwiększenie liczby komórek, zależne od stężenia i znamię po 15,9; 54,3 i 118,1 mg/m ³ ; - zwiększenie aktywności ACE, ACPH oraz poziomu GSH, maksymalnie w 1. dniu po narażeniu; - zwiększenie aktywności LDH i GGT, maksymalnie po 3 dniach, NOAEC (dla LDH) 21 mg/m ³ ; w BALC: - zwiększenie (znamię) poziomu GSH, maksymalnie w 1. dobie, zależne od stężenia; - zwiększenie aktywności GGT, maksymalnie po 3 dniach; LOAEC (podrażnienie dróg oddechowych) 54 mg/m ³	Pauluhn 2000b; 2004
Szczury Wistar (Hsd Cpb:WU), ♀ n = 6	narażenie inhalacyjne: homopolimer HDI podawany donosowo w stężeniach: 0 (kontrola); 0,45; 3,29; 15,2 lub 46,4 mg/m ³ przez 6 h; oznaczenia: po 3 h, 1 dniu, 3 i 7 dniach	pluca: zwiększenie (znamię) masy płuc, maksymalnie w 3. h oraz 1 i 3. dniu, w 7. dniu nie obserwowano powrotu do wartości kontrolnych; w BALF: - zwiększenie (znamię) stężenia białka całkowitego, maksymalnie w 1. dniu, powrót do wartości wyjściowych w 7. dniu, NOAEC 2,7 mg/m ³ ; - zwiększenie aktywności LDH do 3. dnia po narażeniu, powrót do wartości wyjściowych w 7. dniu, NOAEC (dla LDH) 29 mg/m ³ ; LOAEC (podrażnienie dróg oddechowych) 15 mg/m ³	Pauluhn 2004

cd. tab. 16 / Table 16 cont.

Gatunek zwierząt, liczebność grup badanych	Droga, wielkość i czas narażenia	Skutki narażenia	Źródło
Szczury Wistar (Hsd Cpb:WU), ♀ n = 6	narażenie inhalacyjne: HDI (<i>biuret-type homopolimer</i>) podawany donosowo w stężeniach: 0 (kontrola); 0,1% lub 2% (<i>residual content of HDI monomer at 10 mg/m³</i>) przez 6 h	- zwiększenie (znamię) masy płuc po obu stężeniach; w BALF: - zwiększenie (znamię) liczby komórek, makrofagów, komórek polimorfojadrowych, komórek piankowych, poziomu białka oraz aktywności LDH, APH, GGT po obu stężeniach; - zwiększenie (znamię) aktywności NAG tylko po stężeniu 0,1%	Pauluhn 2008
Myszy C57BL6L, ♀ n = 6	narażenie inhalacyjne: HDI (<i>biuret-type homopolimer</i>) podawany donosowo w stężeniach: 0 (kontrola); 0,1% lub 2% (<i>residual content of HDI monomer at 10 mg/m³</i>) przez 6h	- brak zmiany masy płuc; w BALF: - zwiększenie (znamię) liczby komórek polimorfojadrowych i poziomu białka po obu stężeniach; - zwiększenie (znamię) liczby makrofagów i komórek piankowych tylko po stężeniu 0,1%	Pauluhn 2008
Szczury CrIgxBr/Han, ♂ n = 6	narażenie inhalacyjne: HDI (<i>polymeric emulsifier</i> substancja I) podawany donosowo w stężeniach: 0 (kontrola); 0,5; 3,0; 15 lub 50 mg/m ³ przez 6 h; oznaczenia po 1 dniu, 3 i 7 dniach od zakończenia narażenia	w BALF: w 1. dobie po narażeniu: - stężenie całkowite białka było znacznie wyższe po stężeniach: 3,0; 15 i 50 mg/m ³ , - aktywność GGT i LDH była znacznie wyższa po stężeniach: 15 i 50 mg/m ³ , - aktywność NAG była znacznie wyższa po stężeniu 50 mg/m ³ ; w dobie 3. i 7. zmian mierzonych parametrów nie zanotowano	Ma-Hock i in. 2007
Szczury CrIgxBr/Han, ♂ n = 6	narażenie inhalacyjne: HDI (<i>oligomeric allophanate</i> substancja II) podawany donosowo w stężeniach: 0 (kontrola); 0,5; 3,0 lub 15 mg/m ³ przez 6 h; oznaczenia po 1 dniu, 3 i 7 dniach od zakończenia narażenia	w BALF: w 1. dobie po narażeniu: - stężenie całkowite białka oraz aktywność GGT i NAG były znacznie wyższe tylko po stężeniu 15 mg/m ³ W 3. dniu nie zanotowano żadnych statystycznie znaczących zmian mierzonych parametrów. W 7. dobie znacznie wyższa była tylko aktywność NAG po stężeniu 3 mg/m ³ .	Ma-Hock i in. 2007
Szczury Bor:WISW (SPF-Cpb) ♀, ♂ n = 5	narażenie inhalacyjne: HDI (<i>homopolymer HDI isocyanurate type</i> , HDI-IC) podawany w postaci aerozolu o stężeniach: 0 (kontrola); 1,2; 4,6; 16,3 lub 69,2 mg/m ³ przez 6 h/dzień, 5 dni/tyg. przez 2 tyg.	w BALF: - zwiększenie (znamię) liczby komórek; - brak zmian poziomu białka i kwasu siłowego, aktywności LDH, APH i GGT; w płucach: - brak zmian masy płuc; - funkcjonalna pojemność resztkowa i całkowita pojemność płuc zwiększyły się po stężeniach 16,3 mg/m ³ i 69,2 mg/m ³ w 1. tygodniu po zakończeniu narażenia; - brak zmian histopatologicznych w układzie oddechowym	Pauluhn, Mohr 2001
Szczury Bor:WISW (SPF-Cpb) ♀, ♂ n = 10	narażenie inhalacyjne: HDI (<i>homopolymer HDI isocyanurate type</i> , HDI-IC lub <i>homopolymer HDI biuret type</i> , HDI-BT) podawany w postaci aerozolu o stężeniach: 0 (kontrola – powietrze lub aceton); 3,0; 15,0 lub 70 mg/m ³ przez 6 h/dzień, 5 dni/tyg. przez 3 tyg.	w płucach: zwiększenie (znamię) masy płuc po stężeniach 15 mg/m ³ i 70 mg/m ³ po obu polimerach; zwierzęta narażone na HDI-IC, zmiany w płucach: zwiększenie (znamię) liczby makrofagów pęcherzykowych, przypadków ogniskowego, śródmiąższowego zwłóknienia i pogrubienia przegrody po stężeniu 70 mg/m ³ ; zwierzęta narażone na HDI-BT: - krtań – hiperplazja nabłonka, znamię po stężeniu 70 mg/m ³ ; - tchawica – hiperplazja nabłonka, znamię po stężeniu 15 mg/m ³ i 70 mg/m ³ ; - płuca – zwiększenie liczby makrofagów pęcherzykowych znamię po stężeniach 15 mg/m ³ i 70 mg/m ³ ; - zwiększenie liczby przypadków ogniskowego, śródmiąższowego zwłóknienia, pogrubienia przegrody i proliferacji oskrzelkowo-pęcherzykowej po stężeniu 70 mg/m ³	Pauluhn, Mohr 2001

Szczury Sprague-Dawley, ♂, ♀ n = 10	narażenie inhalacyjne: HDI podawany w postaci par w stężeniach: 0,005; 0,0175 lub 0,150 ppm (0,034; 0,120 lub 1,032 mg/m ³), przez 5 h/dzień, 5 dni/tyg. przez 3 tyg. (łącznie 15 dni narażenia)	brak dowodów na ogólnoustrojowe działanie toksyczne HDI; zmiany zależne od narażenia zanotowano w układzie oddechowym: akantozę (pogrubienie warstwy kolczystej nabłonka wielowarstwowego płaskiego), nadżerki, hiperkeratozę, hiperplazję komórek nabłonka, chroniczny stan zapalny, płaskonabłonkową metaplastię, owrzodzenia, przejściowe zwyrodnienia komórek nabłonka, hiperplazję komórek kubkowych oraz zwyrodnienie nabłonka węchowego	Shiotsuka i in. 2006
IPDI			
Szczury Wistar (Hsd Cpb:WU), ♀ n = 6	narażenie inhalacyjne: homopolimer IPDI podawany donosowo w stężeniach: 0 (kontrola), 15, 50, 150 lub 450 mg/m ³ przez 6 h; oznaczenia: po 3 h, 1 dniu, 3 i 7 dniach	pluca: zwiększenie masy płuc do 3. dnia, po 7 dniach powrót do wartości wyjściowych; w BALF: - zwiększenie (znamię) stężenia białka całkowitego, maksymalnie w 1. dniu, powrót do wartości wyjściowych w 7. dniu, NOAEC 41 mg/m ³ ; - zwiększenie aktywności LDH do 3. dnia po narażeniu, nie zaobserwowano powrotu do wartości wyjściowych w 7. dniu, NOAEC (dla LDH) 128 mg/m ³ , NOAEC (podrażnienie dróg oddechowych) 153 mg/m ³	Pauluhn 2004
Szczury Wistar (Hsd Cpb:WU), ♀ n = 6	narażenie inhalacyjne: monomer IPDI podawany donosowo w stężeniach: 0 (kontrola); 2,1; 7,5 lub 26 mg/m ³ przez 6 h; oznaczenia: po 3 h, 1 dniu, 3 i 7 dniach	pluca: zwiększenie masy płuc do 3. dnia, po 7 dniach powrót do wartości wyjściowych; w BALF: - zwiększenie (znamię) stężenia białka całkowitego, maksymalnie w 1. i 7. dniu, tylko po stężeniu 26 mg/m ³ , NOAEC – nd.; - zwiększenie aktywności LDH do 3. dnia po narażeniu, nie zaobserwowano powrotu do wartości wyjściowych w 7. dniu, NOAEC (dla LDH) – nd., NOAEC (podrażnienie dróg oddechowych) 7,5 mg/m ³	Pauluhn 2004

Objaśnienia:

♂ – samiec; ♀ – samice; n – liczba zwierząt w grupie; min – minuta; h – godzina; tyg. – tydzień; BALF – popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe; BALC – komórki izolowane z popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych; GGT – gamma-glutamylotransferaza; LDH – dehydrogenaza mleczanowa; NAG – N-acetylo-β-D-glukozaminidaza; GSH – glutation; ACE – enzym konwertujący angiotensynę; Aph – fosfataza alkaliczna; ACPH – fosfataza kwaśna; Plip – fosfatydylocholina; PMN – polimorfojędrowe neutrofile; BrdU – bromodeoksyurydyna, nd. – nie dotyczy.

statystycznie znaczne zwiększenie: liczby komórek, makrofagów, komórek polimorfojądrowych (*polymorphonuclear cells*; rodzaj leukocytów, które w cytoplazmie zawierają liczne ziarnistości oraz podzielone na segmenty jądro), komórek piankowych (*foamy cells*; makrofagi obciążone lipidami, komórki zawierające cholesterol), poziomu białka oraz aktywności LDH, APh, GGT po obu stężeniach HDI. U myszy obserwowano znacznie mniej zmian (tab. 16). Stężenie białka w płynie BALF było wg *Ma-Hock* i in. (2007) najczulszym wskaźnikiem działania drażniącego HDI na płuca w przypadku obu badanych substancji (tab. 16). Po ekstrapolacji otrzymanych wyników NOEL dla pierwszej substancji oceniono na 1,1 mg/m³, a dla drugiej na 2,3 mg/m³.

Badania nad toksycznością ostrą IPDI przeprowadzono, podając szczurom badany związek w postaci monomeru lub homopolimeru (tab. 16), (*Pauluhn* 2004). Podobnie jak w przypadku innych diizocyjanianów, u zwierząt zanotowano zwiększenie masy płuc i stężenia białka w BALF. LOAEC dla działania drażniącego na układ oddechowy po podaniu szczurom IPDI w formie polimeru oceniono na 153 mg/m³, a po podaniu monomeru na 7,5 mg/m³.

Toksyczność podostra

Pauluhn i *Mohr* (2001) badali po dwutygodniowym inhalacyjnym narażeniu wpływ HDI (tab. 16) na układ oddechowy szczurów. Istotne statystycznie zmiany obejmowały zwiększenie liczby komórek w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych po stężeniu 69,2 HDI mg/m³. W pierwszym tygodniu po zakończeniu narażenia zaobserwowano, że funkcjonalna pojemność resztkowa i całkowita pojemność płuc zwiększyły się po stężeniach 16,3 mg/m³ i 69,2 mg/m³.

W kolejnym eksperymencie *Pauluhn* i *Mohr* (2001) porównywali toksyczność HDI w postaci dwóch różnych homopolimerów – HDI-IC (*homopolymer HDI isocyanurate type* – homopolimer HDI typu cyanurowego) oraz HDI-BT (*homopolymer HDI biuret type* – homopolimer HDI typu biuretowego). Oba polimery podawane były szczurom w takich samych stężeniach, ale w przypadku HDI-BT zastosowano dwie grupy kontrolne: jedna otrzymywała powietrze, a druga aceton. Aceton był niezbędny do nebulizacji HDI-BT. W przypadku zwierząt narażanych na HDI-BT odnotowano znacznie więcej zmian w krtani, tchawicy i płucach (tab. 16). W większości przypadków w badaniach

histopatologicznych stwierdzano u narażanych szczurów ciemnoczerwone rozdęte płuca.

Toksyczność podostłą HDI oceniano po 15-krotnym inhalacyjnym narażeniu szczurów (tab. 16). Nie zaobserwowano w czasie eksperymentu wyników z narażenia zmian masy ciała i narządów ani parametrów biochemicznych. Nie stwierdzono ogólnoustrojowego działania HDI (tab. 16), (*Shiotsuka* i in. 2006). Po każdym dniu narażenia notowano przejściowe podrażnienie układu oddechowego zwierząt. W ocenie histopatologicznej najistotniejsze zmiany stwierdzono w jamie nosowej. Zmiany histopatologiczne zależały od wielkości narażenia i były statystycznie znaczne w porównaniu z kontrolą. Metaplastykę płaskonabłonkową zanotowano już przy stężeniu HDI 0,005 ppm, a hiperkeratozę przy 0,150 ppm. Stan zapalny notowano od stężenia HDI 0,0175 ppm. Zwyródnienie nabłonka węchowego zanotowano po stężeniu 0,150 ppm i uznano tę zmianę za skutek krytyczny; NOEL oceniono na 0,0175 ppm (0,12 mg/m³), (*Shiotsuka* i in. 2006).

Toksyczność podprzewlekła

Myszy (C57BL/6) narażano na TDI o stężeniu 0,02 ppm (0,14 mg/m³, co odpowiada 0,068 mg/m³ NCO) przez 4 h/dzień, 5 dni/tydzień przez 6 tygodni, następnie po zakończonym narażeniu (14 dni później) zwierzętom ponownie podawano TDI przez 1 h (stężenie 0,02 ppm), (*Matheson* i in. 2005). U myszy zanotowano objawy odpowiadające astmie o podłożu alergicznym: stan zapalny dróg oddechowych, eozynofilię, metaplastykę komórek kubkowych, nadreaktywność dróg oddechowych, zwiększoną ekspresję cytokin Th1/Th2 w płucach i zwiększony poziom IgE oraz TDI-specyficznych przeciwciał. Podobne wyniki uzyskano po jednorazowym podaniu TDI o stężeniu 0,5 ppm (3,61 mg/m³) przez 2 h. Po 14 dniach podano myszom ponownie TDI o stężeniu 0,02 ppm. U zwierząt nie zanotowano eozynofilii, zwiększonej ekspresji cytokin ani zwiększonego poziomu IgE w surowicy (*Matheson* i in. 2005).

Schupp i *Collins* (2012) dokonali przeglądu badań na zwierzętach pod kątem działania drażniącego i alergizującego TDI. Wartości NOAEC i LOAEC dla działania drażniącego i alergizującego bez względu na gatunek zwierząt były tego samego rzędu. Wartości LOAEC dla działania uczulającego układ oddechowy wynosiły 0,02 ÷ 0,4 ppm

($0,14 \div 2,8 \text{ mg/m}^3$, co odpowiada $0,068 \div 0,19 \text{ mg NCO/m}^3$). Wartości NOAEC wynosiły $0,005 \div 0,03 \text{ ppm}$ ($0,036 \div 0,21 \text{ mg/m}^3$, co odpowiada $0,017 \div 0,10 \text{ mg NCO/m}^3$). Najniższą wartość LOAEC uzyskano w badaniach, w których zwierzęta narażano inhalacyjnie przez 6 tygodni (Matheson i in. 2005; Schupp, Collins 2012).

W badaniach NTP (1986) szczurom (♂, ♀) przez 13 tygodni podawano drogą pokarmową TDI w dawkach: 0 mg/kg mc. (kontrola), 7 mg/kg mc., 15 mg/kg mc., 30 mg/kg mc., 60 mg/kg mc., 120 mg/kg mc. lub 240 mg/kg mc. Myszom (♂, ♀) w pierwszej grupie podawano dawki: 0 mg/kg mc. (kontrola), 6 mg/kg mc., 12 mg/kg mc., 25 mg/kg mc., 50 mg/kg mc. lub 100 mg/kg mc., a w drugiej grupie dawki: 0 mg/kg mc. (kontrola), 15 mg/kg mc., 30 mg/kg mc., 60 mg/kg mc. lub 120 mg/kg mc. W grupie samców szczurów po dawkach 120 mg/kg mc. i 240 mg/kg mc. obserwowano zmniejszenie masy ciała. Po dawce 240 mg/kg mc. zarówno u samic, jak i samców szczurów zanotowano śluzowe odoskrzelowe zapalenie płuc. Nie zanotowano żadnych skutków działania TDI w grupie samców myszy, w grupie samic notowano zwiększoną śmiertelność jako skutek narażenia na TDI.

W badaniach Pauluhn i Mohr (2001) szczury narażano inhalacyjnie na homopolimery HDI (HDI-IC i HDI-BT) o stężeniach: $0,4 \text{ mg/m}^3$; $3,0 \text{ mg/m}^3$ lub $25 \text{ mg homopolimeru/m}^3$ przez 13 tygodni, 6 h/dzień, 5 dni/tydzień. Zwiększenie masy płuc zanotowano w grupie samców po podaniu obu polimerów o stężeniu 25 mg/m^3 , w grupie samic taką zmianę zanotowano tylko po narażeniu na HDI-IC o tym stężeniu. W płucach szczurów narażanych na HDI-BT statystycznie znamienne zmiany obserwowano tylko po najwyższym stężeniu i obejmowały one zwiększenie liczby makrofagów pęcherzykowych oraz zwiększenie liczby przypadków pogrubienia przegród i proliferacji oskrzelikowo-pęcherzykowej. Po narażeniu zwierząt na HDI-IC zanotowano podobne zmiany jak po HDI-BT i dodatkowo przypadki ogniskowego, śródmiąższowego zwłóknienia. Autorzy pracy uważają, że działanie toksyczne obu polimerów HDI nie różni się znacząco. Dla zmian histopatologicznych po narażeniu szczurów na HDI zarówno przez 3 tygodnie, jak i 13 tygodni wartość NOAEL określono na $3 \div 4 \text{ mg HDI/m}^3$.

Toksyczność przewlekła

Badanie toksyczności przewlekłej TDI przeprowadził Loeser (1983), podając TDI szczurom i myszom. U szczurów nie zanotowano żadnych niekorzystnych skutków, u myszy obserwowano znaczną śmiertelność we wszystkich grupach zwierząt, nawet grupie kontrolnej. W ocenie histopatologicznej myszy stwierdzono zmiany w jamie nosowej i dolnych drogach oddechowych (tab. 17).

W dwuletnich badaniach na szczurach i myszach narażanych na TDI (NTP 1986) u obydwu gatunków zanotowano zmniejszoną przeżywalność oraz zmniejszony przyrost masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną. U szczurów stwierdzono ostre odoskrzelowe zapalenie płuc, a u myszy zmiany w nerkach (tab. 17), (Dieter i in. 1990; NTP 1986).

Badanie toksyczności przewlekłej MDI przeprowadzili Feron i in. (2001) oraz Reuzel i in. (1994), (tab. 17). Szczury narażano przez 2 lata na MDI w formie monomeru (Feron i in. 2001) lub polimeru (Feron i in. 2001; Reuzel i in. 1994). Monomer podawano w niższych dawkach niż polimer. Śmiertelność w grupie zwierząt otrzymujących monomer była znacznie wyższa niż w grupie otrzymującej polimer MDI (Feron i in. 2001). W obu badaniach zanotowano zmiany w płucach zależne od dawki MDI (tab. 17), dodatkowo w badaniach Reuzel i in. (1994) opisano zmiany w jamie nosowej szczurów. „Makrofagi obciążone cząsteczkami” zaobserwował Feron i in. (2001), (tab. 17), ale nie zidentyfikowano, jakiego rodzaju są to cząsteczki. Po narażeniu zwierząt na MDI w formie monomeru dodatkowo zaobserwowano złogi hemosyderyny.

Shiotsuka i in. (2010) przez 2 lata podawali szczurom HDI (tab. 17). Zarówno w grupie samców, jak i samic zanotowano zmiany w obrębie płuc i jamy nosowej.

Podsumowanie

Diizocyjaniany mogą powodować podrażnienie skóry i oczu, jest to również zaznaczone w klasyfikacji tych związków. Niektóre diizocyjaniany: TDI, HDI i IPDI, wykazują działanie żrące. Diizocyjaniany mogą działać drażniąco na układ oddechowy, co potwierdzają wartości RD_{50} . Wartość NOAEL dla skutków notowanych w jamie nosowej po narażeniu na TDI oceniono na $0,031 \text{ ppm}$ ($0,22 \text{ mg/m}^3$). Na wpływ diizocyjanianów na układ oddechowy zwierząt wskazują dane zebrane

Tabela 17. Skutki działania diizocyjanatów na zwierzęta laboratoryjne w warunkach narażenia przewlekłego
Table 17. Effects of diisocyanates on laboratory animals under chronic exposure conditions

Gatunek i płeć zwierząt, liczebność grup badanych	Droga narażenia, wielkość i czas narażenia	Skutki narażenia	Źródło
TDI			
Szczury Sprague-Dawley CD, ♀, ♂ n = 104 ÷ 105	narażenie inhalacyjne, 6 h/dzień, 5 dni/tyg., 108 ÷ 110 tyg.; stężenia mieszaniny 2,4/2,6-TDI (80/20): 0 (kontrola), 0,005 i 0,015 ppm [0 (kontrola), 0,036 i 0,11 mg/m³]	- nie obserwowano zależnych od narażenia zmian w parametrach hematologicznych, biochemii krwi, parametrach moczu; - w ocenie histopatologicznej nie stwierdzono zależnych od narażenia zmian nienowotworowych w dolnych drogach oddechowych	Loeser 1983
Myszy CD-1, ♀, ♂ n = 89 ÷ 90	narażenie inhalacyjne, 6 h/dzień, 5 dni/tyg., 104 tyg.; stężenia mieszaniny 2,4/2,6-TDI (80/20): 0 (kontrola), 0,005 i 0,015 ppm [0 (kontrola), 0,036 i 0,11 mg/m³]	śmiertelność: - w grupie kontrolnej: ♂ 78%, ♀ 60%; - w grupach narażonych: ♂ 70% (obie dawki), ♀ 77 ÷ 74%; ocena histopatologiczna – zmiany: - w jamie nosowej – atrofia nabłonka, metaplasja płaskonabłonkowa błony śluzowej, stan zapalny, niezbyt nosa; - w dolnych drogach oddechowych – śródmiąższowe zapalenie płuc, niezbytowe zapalenie oskrzeli; - w oczach – zapalenie rogówki	Loeser 1983
Szczury Fischer 344/N, ♀, ♂ n = 50	droga pokarmowa, 5 dni/tyg., 106 tyg.; dawki mieszaniny 2,4/2,6-TDI (80/20): 0 (kontrola), ♂ 30 i 60 mg/kg mc., ♀ 60 i 120 mg/kg mc.	- zmniejszenie przyrostu masy ciała (w porównaniu z kontrolą) we wszystkich grupach zwierząt narażonych; - przeżywalność szczurów we wszystkich grupach badanych była znacząco niższa niż w grupach kontrolnych; - ostre odoskrzelowe zapalenie płuc (o cechach chemicznego zapalenia płuc): ♂: 2/50 (kontrola), 6/50, 14/50; ♀: 1/50 (kontrola), 10/50, 25/50;	NTP 1986; Dieter i in. 1990
Myszy B6C3F1, ♀, ♂ n = 50	droga pokarmowa, 5 dni/tyg., 105 tyg.; dawki mieszaniny 2,4/2,6-TDI (80/20): 0 (kontrola), ♂ 120 i 240 mg/kg mc., ♀ 60 i 120 mg/kg mc.	- zmniejszenie przyrostu masy ciała (w porównaniu z kontrolą) we wszystkich grupach samców i tylko po najwyższej dawce w grupie samic; - przeżywalność szczurów w grupach samców była znacząco niższa niż w grupach kontrolnych; - cytomegalia nabłonka kanalików nerkowych w grupie ♂: 0/60 (kontrola), 45/48, 41/48	NTP 1986; Dieter i in. 1990
MDI			
Szczury Cpb:WU, Wistar, ♀ n = 60	narażenie inhalacyjne, 5 h/dzień, 5 dni/tyg., 24 miesiące; spolimerizowany MDI o stężeniach: 0 (kontrola); 0,19; 0,98 lub 6,03 mg/m³	śmiertelność zwierząt – 16% (kontrola), 30%, 28% i 20%; zwiększenie masy płuc po 6,03 mg/m³ statystycznie znacznie; zmiany w płucach były zależne od poziomu narażenia: - hiperplazja oskrzelowo-pęcherzykowa, typu pęcherzykowego – 19% (kontrola), 17%, 42%, 100%*; - hiperplazja oskrzelowo-pęcherzykowa, typu oskrzelikowego – 0 (kontrola), 2%, 20%*, 100%*; - śródmiąższowe zwłóknienie – 3% (kontrola), 3%, 32%*, 100%*; - nacieki komórek jednojądrzastych – 46% (kontrola), 55%, 52%, 88%*; - makrofaagi obciążone cząsteczkami – 0 (kontrola), 52%*, 93%*, 100%*; - zmniejszenie osad – 8% (kontrola), 2%, 12%, 64%*	Feron i in. 2001

Szczury Crj[Wj]BR, ♀ n = 80	narażenie inhalacyjne, 18 h/dzień, 5 dni/tyg., 24 miesiące; monomer MDI o stężeniach: 0 (kontrola); 0,23; 0,70 lub 2,05 mg/m ³	śmiertelność zwierząt 94 ÷ 97%; zwiększenie masy płuc – po 2,05 mg/m ³ statystycznie znamienne; zmiany w płucach były zależne od poziomu narażenia (♀): - hiperplazja oskrzelowo-pęcherzykowa, typu pęcherzykowego – 10% (kontrola), 20%*, 34%*, 66%*; - hiperplazja oskrzelowo-pęcherzykowa, typu oskrzelikowego – 3% (kontrola), 10%*, 25%*, 53%*; - śródmiąższowe zwłóknienie – 16% (kontrola), 79%*, 96%*, 99%*; - nacieki komórek jednojądrzastych – 30% (kontrola), 45%*, 63%*, 88%*; - makrofagi obciążone cząsteczkami – 0 (kontrola), 66%*, 88%*, 100%*; - zmierzalowany osad – 0 (kontrola), 5%, 1%, 16%*	Feron i in. 2001
Szczury Wistar, ♀, ♂ n = 60	narażenie inhalacyjne, 6 h/dzień, 5 dni/tyg., 2 lata; stężenia: 0 (kontrola); 0,2; 1,0; 6,0 mg/m ³ [0 (kontrola); 0,020; 0,098; 0,59 ppm, co odpowiada: 0 (kontrola); 0,067; 0,34; 2,9 mg NCO/m ³]	♂: zmiany w płucach: - makrofagi z żółtym pigmentem – 0/60 (kontrola), 3/60, 21/60*, 60/60*; - zwłóknienia – 1/60 (kontrola), 0/60, 9/60*, 44/60*; - epitalizacja przewodu pęcherzykowego – 1/60 (kontrola), 0/60, 8/60*, 54/60*; - miejscowa bronchiolizacja – 1/60 (kontrola), 1/60, 2/60, 12/60*; - zmierzalowane osady w oszarze oskrzeli i pęcherzyków płucnych – 0/60 (kontrola), 1/60, 1/60, 13/60*; - zapalenie płuc – 16/60 (kontrola), 13/60, 17/60, 28/60; zmiany w jamie nosowej: - hiperplazja komórek podstawnych – 14/60 (kontrola), 13/60, 26/60*, 32/60*; - hiperplazja gruczołu Bowmana – 0/60 (kontrola), 2/60, 9/60*, 25/60*; - zwyrodnienie nabłonka węchowego – 6/60 (kontrola), 9/60, 15/60, 25/60* ♀: zmiany w płucach: - makrofagi z żółtym pigmentem – 0/59 (kontrola), 1/60, 23/60*, 59/59*; - zwłóknienia – 0/59 (kontrola), 0/60, 8/60*, 48/60*; - epitalizacja przewodu pęcherzykowego – 0/59 (kontrola), 0/60, 8/60*, 57/59*; - miejscowa bronchiolizacja – 2/59 (kontrola), 3/60, 3/60, 14/59*; - zmierzalowane osady w oszarze oskrzeli i pęcherzyków płucnych – 0/59 (kontrola), 0/60, 0/60, 24/60*; - zapalenie płuc – 3/59 (kontrola), 4/60, 2/60, 3/60; zmiany w jamie nosowej: - hiperplazja komórek podstawnych – 4/60 (kontrola), 8/60, 8/60, 49/59*; - hiperplazja gruczołu Bowmana – 2/60 (kontrola), 6/60, 8/60, 8/59; - zwyrodnienie nabłonka węchowego – 8/60 (kontrola), 16/60, 10/60, 20/59*	Reuzel i in. 1994
HDI			
Szczury Fischer 344, ♀, ♂ n = 50	narażenie inhalacyjne, 6 h/dzień, 5 dni/tyg. przez 2 lata, stężenia: 0 (kontrola); 0,005; 0,025 lub 0,164 ppm (najwyższe stężenie odpowiadało 1,13 mg HDI / m ³ oraz 0,56 mg NCO / m ³)	♂: - przemijające podrażnienie oczu w grupie zwierząt narażonych na 0,164 ppm; ♂ i ♀: - zwyrodnienie nabłonka węchowego; - zwyrodnienie nabłonka oddechowego; - hiperkeratoza nabłonka; - rozrost komórek nabłonkowych i wydzielniczych śluzu; - płaskonabłonkowa metaplasja; - chroniczny stan zapalny; - erozyjno-wrzedziejące zmiany w nabłonku oddechowym	Shiotsuka i in. 2010

Objaśnienia: ♂ – samce; ♀ – samice; n – liczba zwierząt w grupie; h – godzina; tyg. – tydzień; mc. – masa ciała; * – wynik statystycznie znamienne.

w tabelach 16 i 17. Działanie alergizujące zostało również dobrze udokumentowane. Na podstawie opublikowanych prac stwierdzono, że wartości NOAEC i LOAEC dla działania drażniącego i alergizującego bez względu na gatunek zwierząt są tego samego rzędu. Wartości LOAEC dla działania uczulającego układ oddechowy wynosiły $0,02 \div 0,4$ ppm ($0,14 \div 2,8$ mg/m³, co odpowiada $0,068 \div 0,19$ mg NCO/m³). Wartości NOAEC wynosiły $0,005 \div 0,03$ ppm ($0,036 \div 0,21$ mg/m³, co odpowiada $0,017 \div 0,10$ mg NCO/m³). Najniższa wartość LOAEC pochodzi z badań, w których zwierzęta narażano inhalacyjnie przez 6 tygodni (Matheson i in. 2005; Schupp, Collins 2012).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA
TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Analiza pęknięć nici DNA w limfocytach pracowników narażonych na TDI nie wykazała różnic statystycznych w próbkach uzyskanych przed narażeniem i po nim ani różnic między osobami narażonymi. W doświadczeniu zastosowano czterokrotną 30-minutową ekspozycję na rosnące stężenia TDI (mieszanina izomerów 2,4 i 2,6 – 80: 20) w zakresie $0,036 \div 0,22$ mg/m³ ($0,005 \div 0,03$ ppm, co odpowiada $0,017 \div 0,10$ mg/m³ NCO), (Marczynski i in. 2005). Autorzy wskazali niewielką grupę pracowników (około 10%) wykazujących znacznie wyższą

częstotliwość pęknięć nici DNA w limfocytach po narażeniu (nie podano szczegółów).

Wyniki badań in vitro w testach Amesa wykonanych z użyciem TDI i MDI były niejednoznaczne. Wszystkie testy wykonane bez aktywacji metabolicznej wykazały negatywne wyniki, natomiast gdy zastosowano aktywację metaboliczną niektóre wyniki były pozytywne. Również wyniki testów oceniających aberracje chromosomalne i wymianę chromatyd siostrzanych wykonane dla TDI i MDI były niejednoznaczne. Wyniki badania mutagenności HDI i IPDI były negatywne, ale MDI indukował aberracje chromosomalne (ATSDR 2018; DECOS 2018; IARC 1999; OECD 2001).

Negatywne wyniki, wskazujące na brak działania genotoksycznego, uzyskano w szeregu badań in vivo z użyciem TDI. Pozytywne wyniki uzyskano podczas oceny potencjału TDI do wywoływania aberracji chromosomalnych lub wymiany chromatyd siostrzanych (ATSDR 2018; Ji i in. 2008).

Lindberg i in. (2011) wykazali, że narażenia inhalacyjne na TDI i MDI spowodowało zwiększenie ilości adduktów hemoglobiny, co może wskazywać na potencjał genotoksyczny, ale nie zaobserwowano żadnych skutków w testach mikrojądrowych.

Pozytywne wyniki uzyskano w przypadku MDI w teście mikrojądrowym szczurów (Zhong, Siegel 2000), podczas gdy inne badanie (Pauluhn i in. 2001) dało wynik negatywny. HDI nie wywołał mutagenności w teście mikrojądrowym myszy (Wagner i in. 2000). Badania in vivo podsumowano w tabeli 18.

Tabela 18. Wyniki badania genotoksyczności diizocyjanianów w testach in vivo

Table 18. Results of the genotoxicity study of diisocyanates in in vivo tests

Rodzaj testu	Organizm testowany	Droga narażenia	Wynik: + pozytywny – negatywny..	Piśmiennictwo
2,4-TDI; 2,6-TDI (80: 20)				
Mikrojądra	szczury (szpik)	inhalacyjna	–	Loeser 1983
	myszy (szpik)		–	
	myszy (szpik, krew)		–	Lindberg i in. 2011
Aberracje chromosomowe	myszy (szpik)		+	Ji i in. 2008
Wymiana chromatyd siostrzanych	myszy (szpik)		+	Ji i in. 2008
4,4'-MDI				
Mikrojądra	myszy (szpik, krew)	inhalacyjna	–	Lindberg i in. 2011
	szczury (szpik)		+	Zhong, Siegel 2000
	szczury (szpik)		–	Pauluhn i in. 2001
Addukty DNA	szczury (skóra, wątroba)	dermalna	–	Vock, Lutz 1997
	szczury (skóra)		–	Vock i in. 1995

Podsumowując, niektóre dostępne badania wskazują, że diizocyjaniany mogą powodować genotoksyczność, jednak wyniki badań są niejednoznaczne.

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze u ludzi

Dane epidemiologiczne dotyczące działania rakotwórczego TDI obejmują trzy kohorty. Badane kohorty obejmowały osoby zatrudnione przy produkcji pianek poliuretanowych w Szwecji (Hagmar i in. 1993a; 1993b; Mikoczy i in. 2004), w Wielkiej Brytanii (Sorahan, Nichols 2002; Sorahan, Pope 1993) oraz w Stanach Zjednoczonych (Pinkerton i in. 2016; Schnorr i in. 1996). Wielkość narażenia oceniano na podstawie pomiaru stężeń TDI i/lub MDI, a także na podstawie wywiadu z pracownikami i analiz kart zatrudnienia. Osoby zatrudnione w zakładach produkujących pianki poliuretanowe były również narażone na substancje inne niż diizocyjaniany (od kilku do kilkunastu substancji). W tabeli 19 przedstawiono przykłady kohort osób narażonych zawodowo na diizocyjaniany.

Hagmar i in. (1993a) analizowali śmiertelność i występowanie nowotworów w grupie 4154 zatrudnionych w latach 1958-1974 (kohorta szwedzka), (tab. 19). Obserwacje pracowników prowadzono do 1987 r. Do analizy wykorzystano dane osób zatrudnionych przy produkcji pianek poliuretanowych przez co najmniej 1 rok. Ocenę narażenia przeprowadzono na podstawie informacji zawartych w rejestrach zakładów pracy, w tym pomiarów stężeń TDI i MDI. W powietrzu zakładów pracy wykrywano również kilkanaście innych związków chemicznych, w tym dziewięć rozpuszczalników. Informacje o liczbie zgonów (w latach 1959-1987) i nowotworów (w latach 1959-1987) uzyskano z biura Statistics Sweden oraz National Swedish Tumor Register. Nie obserwowano wzrostu śmiertelności wśród pracowników zakładów produkujących pianki poliuretanowe w porównaniu z kontrolą, SMR (standaryzowany wskaźnik umieralności) dla grupy pracowników narażonych oceniono na 0,92. Występowanie zmian nowotworowych oceniano w szeregu narządów, jednak tylko w przypadku odbytu, płuc i układu krwiotwórczego wartość SIR (standaryzowanego wskaźnika zapadalności) przekraczała 1 (tab. 19). Dla wszystkich zanotowanych zmian nowotworowych wartość SIR wynosiła

0,81 (95% CI: 0,063–1,02), (Hagmar i in. 1993a). Hagmar i in. (1993b) analizowali śmiertelność i występowanie nowotworów w grupie 7023 zatrudnionych w latach 1958-1974 (kohorta szwedzka poszerzona), (tab. 19). Byli to pracownicy tych samych dziewięciu zakładów pracy, które opisano we wcześniejszej pracy Hagmara i in. (1993a). W tej poszerzonej grupie badanej oceniano występowanie nowotworów w odbycie, jelitach, prostaty i układzie krwiotwórczym. Najwięcej zmian zanotowano w prostaty (tab. 19), jednak nie były to zmiany statystycznie znamienne. W pracy tej (Hagmar i in. 1993b) nie potwierdzono wyników otrzymanych w grupie 4154 osób (Hagmar i in. 1993a).

Mikoczy i in. (2004) ponownie ocenili śmiertelność i zachorowalność w kohorcie szwedzkiej po upływie co najmniej 20 lat od pierwszego narażenia. Śmiertelność oceniono w latach 1958-1974, zachorowalność w latach 1959-1998. Współczynnik SMR dla zgonów, których przyczyną był rak płuca, dla całej grupy wynosił 0,99, dla grupy mężczyzn SMR wynosił 0,49, natomiast w grupie kobiet był on znacznie wyższy i wynosił 3,52 (tab. 19). Autorzy pracy uważają, że przedstawione badania nie upoważniają do stwierdzenia, że przyczyną raka płuca było narażenie na izocyjaniany (Mikoczy i in. 2004).

Sorahan i Pope (1993) oceniali śmiertelność i zachorowalność na nowotwory w kohorcie 8288 osób, pracowników 11 fabryk z Anglii i Walii (tab. 19). Osoby te były zatrudnione przy produkcji pianek poliuretanowych. Nie stwierdzono w grupie osób z nowotworami zwiększonej śmiertelności w porównaniu z populacją generalną Anglii i Walii. Po analizie przypadków poszczególnych zmian nowotworowych zaobserwowano w grupie kobiet statystycznie znaczne zwiększenie SMR dla raka trzustki i płuca, odpowiednio SMR = 2,71 i SMR = 1,71. Takich zależności nie zanotowano w grupie mężczyzn (tab. 19). Jednak autorzy pracy uważają, że wzrost śmiertelności kobiet z powodu raka trzustki lub raka płuca miał przyczynę pozazawodową, np. palenie papierosów (Sorahan, Pope 1993). Sorahan i Nichols (2002) wydłużyli czas analizy śmiertelności i zachorowalności w kohorcie 8288 osób (Sorahan, Pope 1993) do lat 90. XX wieku (tab. 19). Zaobserwowali podobny trend do tego opisanego we wcześniejszej pracy – wzrost śmiertelności z powodu raka płuca wśród kobiet. Wzrost ten był statystycznie nieznamienny.

Tabela 19. Przykłady kohort osób narażonych na diizocyjanię przy produkcji pianek poliuretanowych
Table 19. Examples of cohorts of people exposed to diisocyanates during the production of polyurethane foams

Piśmiennictwo, kohorta	Badana populacja	Skutek	Ocena narażenia	Liczba zgonów/zachorowań	Ryzyko (95% CI)	Kontrolowane współzmiennie	Uwagi
Hagmar i in. 1993a; kohorta szwedzka, narażenie inhalacyjne	4175 osób, pracownicy 9 fabryk; zatrudnienie w latach 1958-1974	oceniano śmiertelność i występowanie nowotworów w różnych narządach	TDI – 0,026 ÷ 3,0 mg/m ³ (2,8 ÷ 420 ppb); MDI – <0,007 ÷ 0,16 mg/m ³ (<0,7 ÷ 1,6 ppb)	liczba nowotworów: odbyt – 4 płuca – 2 chłoniaki ukt. krwiotwórczego – 6 chłoniak niezłazny – 4	SIR = 1,92 SIR = 0,44 SIR = 2,49 SIR = 2,80	wiek, płeć, okres zatrudnienia, rodzaj pracy	narażenie nie tylko na diizocyjanię
Hagmar i in. 1993b; kohorta szwedzka poszerzona, narażenie inhalacyjne	7023 osoby, pracownicy 9 fabryk; zatrudnienie w latach 1958-1974	oceniano śmiertelność i występowanie nowotworów w różnych narządach	TDI – 0,026 ÷ 3,0 mg/m ³ ; MDI – <0,007 ÷ 0,16 mg/m ³	liczba nowotworów prostaty – 7	OR = 2,66	wiek, płeć, okres zatrudnienia, rodzaj pracy	narażenie nie tylko na diizocyjanię
Mikoczy i in. 2004; kohorta szwedzka, narażenie inhalacyjne	4175 osób, pracownicy 9 fabryk; zatrudnienie w latach 1958-1974	po upływie co najmniej 20 lat od pierwszego narażenia ponownie oceniano śmiertelność i występowanie nowotworów	na podstawie wcześniej wykonanych oznaczeń stężeń TDI i MDI (Hagmar i in. 1993b)	zgon z powodu raka płuca: w całej grupie – 17 w grupie kobiet – 10 liczba nowotworów: płuca – 18 mózg i układ nerwowy – 15 białaczki – 7	SMR = 0,99 SMR = 3,52 SIR = 0,95 SIR = 1,49 SIR = 1,25	wiek, płeć, okres zatrudnienia, rodzaj pracy	narażenie nie tylko na diizocyjanię
Sorahan, Pope 1993; kohorta Wielkiej Brytanii, narażenie inhalacyjne	8288 osób, pracownicy 11 fabryk z Anglii i Walii; zatrudnienie w latach 1958-1979	oceniano śmiertelność (w latach 1958-1988) i występowanie nowotworów w różnych narządach (w latach 1971-1986)	stężenie izocyjanianów (wyrażone jako stężenie NCO/m ³) – 1,5 ÷ 10 ppb	przyczyny zgonów: wszystkie nowotwory – 221 rak płuca: mężczyźni – 65 kobiety – 16 rak trzustki: mężczyźni – 8 kobiety – 6	SMR = 0,88 SMR = 0,9 SMR = 1,76 SMR = 0,99 SMR = 2,71	wiek, płeć, okres zatrudnienia, rodzaj pracy, palenie papierosów	–
Sorahan, Nichols 2002; kohorta Wielkiej Brytanii, narażenie inhalacyjne	8288 osób, pracownicy 11 fabryk z Anglii i Walii; zatrudnienie w latach 1958-1979	oceniano śmiertelność (w latach 1958-1998) i występowanie nowotworów w różnych narządach (w latach 1971-1994)	na podstawie wcześniej wykonanych oznaczeń stężeń NCO (Sorahan, Pope 1993)	przyczyny zgonów: wszystkie nowotwory: mężczyźni – 374 kobiety – 139 rak płuca i oskrzeli: mężczyźni – 134 kobiety – 35	SMR = 1,04 SMR = 1,13 SMR = 1,07 SMR = 1,81	wiek, płeć, okres zatrudnienia, rodzaj pracy, palenie papierosów	–

Schnorr i in. 1996; kohorta USA, narażenie inhalacyjne	4611 osób z 4 fabryk w USA; zatrudnienie w latach 1958-1987	oceniano śmiertelność i występowanie nowotworów płuc, jelit, odbytu i układu krwiotwórczego	na podstawie stężenia TDI – $0,001 \div 2,4 \text{ mg/m}^3$	przyczyny zgonów: wszystkie nowotwory – 71 chłoniak nieziarniczy – 4 choroba Hodgkina – 2 rak odbytu – 3 rak płuca: mężczyźni – 12 kobiety – 8	SMR = 1,0 SMR = 1,54 SMR = 2,32 SMR = 2,78 SMR = 0,79 SMR = 1,73	wiek, płeć, okres zatrudnienia i rodzaj pracy na podstawie dokumentacji zakładowej	równoczesne narażenie na szereg związków organicznych innych niż izocyjaniany
Pinkerton i in. 2016; kohorta USA, narażenie dermalne	4545 osób z 4 fabryk w USA; zatrudnienie w latach 1958-1987	oceniano: śmiertelność (do 2011 r.) i wystę- powanie nowotworów w różnych narządach	brak wiarygodnych informacji o wielkości narażenia drogą dermalną	przyczyny zgonów: wszystkie nowotwory – 333 mężczyźni – 193 kobiety – 140 rak krtań: mężczyźni – 7 kobiety – 4 rak tchawicy, oskrzeli, płuca: mężczyźni – 71 kobiety – 53	SMR = 1,27 SMR = 1,18 SMR = 1,43 SMR = 2,93 SMR = 11,1 SMR = 1,30 SMR = 2,27	wiek, płeć, okres zatrudnienia i rodzaj pracy na podstawie dokumentacji zakładowej	równoczesne narażenie na szereg związków organicznych innych niż izocyjaniany; brak informacji o paleniu

Objaśnienia:
CI – przedział ufności; SMR – standaryzowany wskaźnik umieralności; SIR – standaryzowany wskaźnik zapadalności; OR – iloraz szans; ppb – części na miliard.

Kohorta USA składała się z 4611 osób (mężczyzn i kobiet) zatrudnionych przez co najmniej 3 miesiące w jednym z czterech zakładów produkujących pianki poliuretanowe. Liczbę zgonów w grupie badanej uzyskano z rejestrów National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). W pracy oceniano inhalacyjne narażenie pracowników na TDI. W przypadku większości nowotworów wartości SMR nie różniły się od tych, które obserwowano dla populacji generalnej. Zauważono natomiast zwiększenie SMR dla raka odbytu (SMR = 2,78) oraz dla choroby Hodgkina (SMR = 2,32) i chłoniaka nieziarniczego (ang. *non-Hodgkin's lymphoma*), (SMR = 1,54), (tab. 19). Autorzy opracowania uważają, że tylko wzrost wartości SMR dla choroby Hodgkina i chłoniaka nieziarniczego był prawdopodobnie spowodowany zawodowym narażeniem na TDI (Schnorr i in. 1996).

Pinkerton i in. (2016) przeanalizowali dane zebrane przez Schnorr i in. (1996) w celu oceny narażenia na TDI drogą dermalną pracowników zakładów produkujących pianki poliuretanowe. Obserwację byłych pracowników wydłużono do 2011 r. W porównaniu z populacją generalną USA w grupie narażonej stwierdzono wzrost śmiertelności i zwiększenie liczby przypadków raków (tab. 19).

Prueitt i in. (2013; 2017) oraz ALIPA (2019) ponownie ocenili siłę działania rakotwórczego TDI dla człowieka na podstawie danych opublikowanych wcześniej dla trzech kohort: ze Szwecji (Hagmar i in. 1993a; 1993b; Mikoczy i in. 2004), Wielkiej Brytanii (Sorahan, Nichols 2002; Sorahan, Pope 1993) oraz Stanów Zjednoczonych (Pinkerton i in. 2016; Schnorr i in. 1996). Zwiększone wartości SMR (tab. 19) dla raka płuca obserwowane w grupie kobiet nie są związane z narażeniem na diizocyjaniany. Zarówno narażenie inhalacyjne, jak i dermalne w zakładach produkujących pianki poliuretanowe nie powoduje zmian nowotworowych w układzie oddechowym.

Wziąwszy pod uwagę powyższe wyniki, IARC (1999) oraz Prueitt i in. (2013; 2017) stwierdzili, że dane są niewystarczające, aby uznać TDI za czynnik rakotwórczy dla ludzi. W dostępnym piśmiennictwie brak jest informacji o badaniach działania rakotwórczego innych niż TDI diizocyjanianów wymienionych w tabeli 19.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

W piśmiennictwie dostępne są opisy dwuletnich badań działania rakotwórczego MDI, HDI i TDI. Uzyskane w tych badaniach wyniki przedstawiono poniżej.

Reuzel i in. (1994) narażali szczury Wistar na MDI w postaci aerozolu (*polimeric MDI*) przez 2 lata (tab. 20). Zmiany nowotworowe w płucach zaobserwowano tylko po najwyższej dawce MDI 6 mg/m³. Feron i in. (2001) po dwuletnim narażeniu (18 h/dzień, 5 dni/tyg.) szczurów samic na MDI o stężeniu 2,05 mg/m³ (0,20 ppm; 0,69 mg NCO/m³) zanotowali tylko jeden przypadek gruczolaka oskrzelowo-pęcherzykowego w grupie 80 zwierząt.

Badanie działania rakotwórczego monomeru HDI przeprowadzili Shiotsuka i in. (2010). Samce i samice szczurów Fischer 344 narażano inhalacyjnie przez 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu przez 2 lata. Stężenia HDI wynosiły: 0 ppm (kontrola); 0,005 ppm; 0,025 ppm lub 0,164 ppm (najwyższe stężenie odpowiadało 1,13 mg/m³ HDI oraz 0,56 mg NCO/m³). W żadnej z badanych grup nie stwierdzono zmian nowotworowych.

Loeser (1983) ocenił działanie rakotwórcze TDI po podaniu mieszaniny dwóch izomerów związku szczurom i myszom (tab. 20). Narażenie inhalacyjne zwierząt trwało 104 ÷ 110 tygodni. Zmiany w płucach (gruczolak wielopostaciowy płuc) stwierdzono jedynie u myszy (tab. 20). Chłoniaka (*lymphoma*) zanotowano zarówno u szczurów, jak i myszy, przy czym u myszy zmiany te były bardziej nasilone. Loeser (1983) analizował również występowanie u szczurów i myszy: włókniaków i włókniakomięsaków oraz łagodnych guzów sutka i guzów podskórnych, gruczolaków i raków wątrobowokomórkowych (tab. 20), a także naczyńniaka i naczyńniakomięsaka krwionośnego. Otrzymane wyniki nie były znamienne statystycznie. Występowanie pojedynczych przypadków naczyńniaka i naczyńniakomięsaka krwionośnego zanotowano jedynie u myszy (Dieter i in. 1990; Loeser 1983; NTP 1986). Muller (2008) poddał analizie statystycznej wyniki otrzymane przez Loesera (1983), statystycznie znamienne były jedynie zmiany nowotworowe obserwowane u myszy (tab. 20).

W badaniach NTP (1986) oraz Dietera i in. (1990) przeprowadzono podobny zakres analizy zmian nowotworowych jak w pracy Loesera (1983). U szczurów nie zanotowano występowania ani gruczolaka wielopostaciowego płuc, ani chłoniaka po dwuletnim podawaniu mieszaniny izomerów TDI

drogą pokarmową (tab. 20), (Dieter i in. 1990; NTP 1986). U myszy również nie wykryto zmian nowotworowych w płucach, a liczba przypadków chłoniaka nie była znamienna statystycznie, najprawdopodobniej ze względu na liczbę przypadków chłoniaka zaobserwowaną w grupach kontrolnych (tab. 20). Wyniki statystycznie znamienne uzyskano jedynie w przypadku występowania zmian podskórnych (włókniaki i włókniakomięsaki) oraz zmian w trzustce u szczurów. U myszy wyniki statystycznie znamienne zanotowano w przypadku gruczolaka i raka wątrobowokomórkowego (tab. 20).

Przedstawione dane są niewystarczające, aby można było uznać TDI i MDI za związki rakotwórcze dla człowieka. Istnieje natomiast odpowiednia ilość danych, aby uznać TDI za czynnik rakotwórczy dla zwierząt doświadczalnych, dlatego Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) zaliczyła ten związek do grupy 2B (IARC 1999; 2024).

Ocena działania rakotwórczego

IARC (2024) poddała ocenie działanie rakotwórcze jedynie trzech spośród diizocyanianów omawianych w tej dokumentacji (tab. 1). TDI został zakwalifikowany do grupy 2B (związek przypuszczalnie rakotwórczy dla człowieka), a 4,4'-MDI oraz 1,5-NDI do grupy 3 (nie mogą być klasyfikowane jako rakotwórcze dla człowieka). Związki TDI, 2,4-TDI, 2,6-TDI oraz 4,4'-MDI, 2,4'-MDI i 2,2'-MDI wg zharmonizowanej klasyfikacji zaliczono do grupy Carc. 2 (możliwy kancerogen dla ludzi) ze zwrotem H351: Podejrzewa się, że powoduje raka (tab. 3), (rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1272/2008).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Dane dotyczące ludzi

W dostępnej literaturze nie znaleziono badań dotyczących toksycznego wpływu narażenia na diizocyaniany na rozrodczość.

Dane dotyczące zwierząt

Tyl i in. (1999b) przeprowadzili badanie oceniające wpływ narażenia szczurów na pary mieszaniny 2,4-TDI (80%) i 2,6-TDI (20%) o stężeniach: 0,0 ppm (kontrola); 0,02 ppm; 0,08 ppm lub 0,3 ppm (0,0 mg/m³; 0,14 mg/m³; 0,57 mg/m³ lub 2,1 mg/m³) na parametry toksyczności reprodukcyjnej. Dorosłe szczury (samice i samce) narażano

drogą oddechową przez 10 tygodni (6 h/dzień, 5 dni/tydzień) przed zapłodnieniem. Ciężarne samice narażano 20. dnia ciąży i 4 dni po porodzie. Piątego dnia po porodzie ponownie rozpoczęto narażenie matek (6 h/dzień, 7 dni/tydzień) i trwało ono do czasu zakończenia karmienia nowo narodzonych miotów (F1). Przez następne 12 tygodni narażano zwierzęta z pokolenia F1. U dorosłych szczurów (obu płci) zaobserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała po narażeniu na stężenia TDI 0,08 ppm i 0,3 ppm, a po narażeniu na wszystkie stężenia zanotowano zmiany w jamie nosowej. Nie stwierdzono zmian w parametrach toksyczności reprodukcyjnej i w narządach rozrodczych, nie zaobserwowano również wpływu TDI na przebieg ciąży ani laktacji. Tyl i in. (1999b) uważają, że na podstawie powyższych badań za wartość NOAEL dla toksyczności reprodukcyjnej należy przyjąć stężenie TDI co najmniej 0,3 ppm.

W innym doświadczeniu Tyl i in. (1999a) oceniali wpływ par mieszaniny 2,4-TDI (80%) i 2,6-TDI (20%) o stężeniach: 0,0 ppm (kontrola); 0,02 ppm; 0,10 ppm lub 0,5 ppm na ciężarne samice szczurów (0,0 mg/m³; 0,14 mg/m³; 0,71 mg/m³ lub 3,6 mg/m³; najwyższemu stężeniu odpowiada 1,7 mg NCO/m³). Zwierzęta narażano inhalacyjnie w okresie 6. ÷ 15. dnia ciąży. Po narażeniu na TDI o stężeniu 0,5 ppm zanotowano u matek zmniejszenie masy ciała, przyrostu masy ciała i spożycia paszy oraz objawy kliniczne (słyszalny/głośny oddech u 15/23 samic). Po wszystkich dawkach zaobserwowano czerwoną wydzielinę z nosa (u kilku zwierząt w każdej grupie badanej), zmiana ta nie była zależna od stężenia TDI. U nowo narodzonych zwierząt (111 zwierząt) stwierdzono jedynie jeden przypadek zmniejszonego kostnienia wyrostka kręgu szyjnego. Autorzy pracy (Tyl i in. 1999a) uważają, że ta zmiana wskazuje na minimalną fetotoksyczność TDI. Nie zanotowano żadnych zmian zależnych od narażenia wskazujących na działanie embriotoksyczne lub teratogenne TDI. Wyniki badań miotu uznano za wtórne do toksyczności matczynej (Tyl i in. 1999a).

Badanie wpływu MDI na ciężarne samice szczurów i ich płody przeprowadzili Buschmann i in. (1996). Zwierzęta narażano na MDI o stężeniach: 0,0 mg/m³ (kontrola); 1,0 mg/m³; 3,0 mg/m³ lub 9,0 mg/m³ (9 mg/m³ odpowiada 0,88 ppm i 3,0 mg NCO/m³) przez 6 h/dzień w okresie 6. ÷ 15. dnia ciąży. U matek zanotowano zależne od stężenia MDI zmniejszenie spożycia paszy, a w grupie zwierząt narażanych na najwyższe stężenie zwiększenie

masy płuc. U płodów jedynie w grupie samic narażonych na najwyższe stężenie (9 mg MDI/m³) zaobserwowano nieznaczne zwiększenie częstości występowania opóźnień kostnienia mostka.

Gamer i in. (2000) narażali ciężarne samice szczurów na MDI o stężeniach: 0,0 mg/m³ (kontrola); 1,0 mg/m³; 4,0 mg/m³ lub 12 mg/m³ przez 6 h/dzień. Zmniejszoną masę łożyska i płodu oraz zwiększoną częstość występowania zmian szkieletowych zanotowano u potomstwa szczurów narażanych w okresie 6. ÷ 15. dnia ciąży na aerozole MDI o stężeniu 12 mg/m³. Przy tym poziomie narażenia występowały poważne skutki toksycznego działania badanego związku na matki, tj. zanotowano dwa przypadki śmiertelne (2/24 samice ciężarne), uszkodzenie układu oddechowego, statystycznie znamienne zmniejszenie masy ciała i przyrostu masy ciała, zmniejszenie masy wątroby oraz zwiększenie masy płuc. Nie zaobserwowano żadnych oznak toksyczności matczynej lub rozwojowej przy niższych poziomach dawek (1 mg MDI/m³ i 4 mg MDI/m³), (Gamer i in. 2000).

Astroff i in. (2000) stwierdzili, że HDI nie wpływał negatywnie na reprodukcję, ciążę lub wczesny rozwój młodych u szczurów narażonych drogą oddechową na badany związek w stężeniach do 0,3 ppm (2,1 mg/m³), co odpowiada 1,0 mg NCO/m³.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania embriotoksycznego i teratogenne oraz wpływu na rozrodczość innych diizocyjanianów wymienionych w tabeli 3.

Podsumowanie

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono, aby diizocyjaniany wykazywały działanie embriotoksyczne i teratogenne oraz miały toksyczny wpływ na rozrodczość i rozwój potomstwa.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Ludzie

Skarping i in. (1991) opisali czterogodzinne narażenie dwóch ochotników (mężczyzn) na TDI (2,6-TDI: 2,4-TDI mieszanina, 70: 30) o stężeniach: 25 µg/m³, 50 µg/m³ lub 70 µg/m³ (0,0035 ppm; 0,007 ppm i 0,010 ppm, co odpowiada 0,012 mg NCO/m³; 0,024 mg NCO/m³ i 0,034 mg NCO/m³). Narażenie spowodowało obecność w osoczu

Tabela 20. Rakotwórcze działanie diizocyjanianów na zwierzęta laboratoryjne
Table 20. Carcinogenic effects of diisocyanates on laboratory animals

Gatunek i płeć zwierząt, liczebność grup badanych	Droga narażenia, wielkość i czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
MDI			
Szczury Wistar, ♀, ♂ n = 60 (kontrola, grupy narażane)	narażenie inhalacyjne, 6 h/dzień, 5 dni/tyg., 2 lata; stężenia: 0 (kontrola); 0,2; 1,0; 6,0 mg/m ³ [0 (kontrola); 0,020; 0,098; 0,59 ppm, co odpowiada: 0 (kontrola); 0,067; 0,34; 2,9 mg/ m ³ NCO]	♂: tylko po 6,0 mg/m ³ zanotowano 6 przypadków gruczolaka płuc i 1 przypadek raka gruczolowego płuc (6/60; 1/60); ♀: tylko po 6,0 mg/m ³ 2 przypadki gruczolaka płuc (2/59)	Reuzel i in. 1994
TDI			
Szczury Sprague-Dawley CD, ♀, ♂ n = 104 ÷ 105	narażenie inhalacyjne, 6 h/dzień, 5 dni/tyg., 108 ÷ 110 tyg.; stężenia mieszaniny 2,4/2,6-TDI (80/20): 0 (kontrola); 0,05; 0,15 ppm [0 (kontrola); 0,36; 1,1 mg/m ³]	u szczurów nie zanotowano występowania gruczolaka wielopostaciowego płuc; chłoniak (<i>lymphoma</i>): ♂: kontrola – 6/104; 0,05 ppm – 0/104; 0,15 ppm – 3/104; ♀: kontrola – 1/104; 0,05 ppm – 1/105; 0,15 ppm – 6/105; włókniaki i włókniakomięsaki podskórne (łącznie): ♂: kontrola – 30/104; 0,05 ppm – 24/104; 0,15 ppm – 37/104; ♀: kontrola – 3/104; 0,05 ppm – 1/105; 0,15 ppm – 4/105; łagodne guzy sutka i guzy podskórne (łącznie): ♂: kontrola – 33/104; 0,05 ppm – 26/104; 0,15 ppm – 37/104; ♀: kontrola – 25/104; 0,05 ppm – 28/105; 0,15 ppm – 26/105; gruczolak i rak komórek wypowych (łącznie), (komórki trzustki): ♂: kontrola – 1/104; 0,05 ppm – 2/104; 0,15 ppm – 3/104; ♀: kontrola – 1/104; 0,05 ppm – 0/105; 0,15 ppm – 2/105; gruczolak i rak wątrobowokomórkowy (łącznie): ♂: kontrola – 0/104; 0,05 ppm – 1/104; 0,15 ppm – 0/104; ♀: kontrola – 0/104; 0,05 ppm – 0/105; 0,15 ppm – 1/105	Loeser 1983; Muller 2008
Myszy CD-1, ♀, ♂ n = 89 ÷ 90	narażenie inhalacyjne, 6 h/dzień, 5 dni/tyg., 104 tyg.; stężenia mieszaniny 2,4/2,6-TDI (80/20): 0 (kontrola); 0,05; 0,15 ppm [0 (kontrola); 0,36; 1,1 mg/m ³]	u myszy nie zanotowano występowania: włókniaków i włókniakomięsaków; łagodnych guzów sutka i guzów podskórnych; gruczolaka i raka komórek wypowych (komórek trzustki); gruczolaki wielopostaciowe płuc: ♂: kontrola – 0/90; 0,05 ppm – 9/90*; 0,15 ppm – 6/90*; ♀: kontrola – 1/90; 0,05 ppm – 2/90; 0,15 ppm – 2/90; chłoniak (<i>lymphoma</i>): ♂: kontrola – 2/90; 0,05 ppm – 12/90*; 0,15 ppm – 5/90; ♀: kontrola – 14/90; 0,05 ppm – 13/90; 0,15 ppm – 6/90; gruczolak i rak wątrobowokomórkowy (łącznie): ♂: kontrola – 40/90; 0,05 ppm – 5/90; 0,15 ppm – 33/90; ♀: kontrola – 1/90; 0,05 ppm – 20/90; 0,15 ppm – 1/89	Loeser 1983; Muller 2008

Szczury Fischer 344/N, ♂, ♀ n = 50	droga pokarmowa, 5 dni/tyg., 106 tyg., dawki mieszaniny 2,4/2,6-TDI (80/20): 0 (kontrola), ♂ 30 i 60 mg/kg mc., ♀ 60 i 120 mg/kg mc.	u szczurów nie zanotowano występowania ani gruczolaka wielopostaciowego płuc, ani chłoniaka (<i>lymphoma</i>) włókniaki i włókniakomięsaki podskórne (łącznie): ♂: kontrola – 3/50; 30 mg/kg – 6/50*; 60 mg/kg – 12/50*; ♀: kontrola – 2/50; 60 mg/kg – 1/50; 120 mg/kg – 5/50; łagodne guzy sutka i guzy podskórne (łącznie): ♂: kontrola – 10/50; 30 mg/kg – 5/50; 60 mg/kg – 12/50; ♀: kontrola – 17/50; 60 mg/kg – 25/50; 120 mg/kg – 21/50; gruczolaki i rak komórek wypowych (łącznie), (komórki trzustki): ♂: kontrola – 1/47; 30 mg/kg – 0/47; 60 mg/kg – 4/49*; ♀: kontrola – 0/50; 60 mg/kg – 7/49; 120 mg/kg – 2/47; gruczolaki i rak wątrobowokomórkowy (łącznie): ♂: kontrola – 0/50; 30 mg/kg – 1/50; 60 mg/kg – 2/48; ♀: kontrola – 0/50; 60 mg/kg – 0/49; 120 mg/kg – 0/47	NTP 1986; Dieter i in. 1990
Myszy B6C3F1, ♂, ♀ n = 50	droga pokarmowa, 5 dni/tyg., 105 tyg., dawki mieszaniny 2,4/2,6-TDI (80/20): 0 (kontrola), ♂ 120 i 240 mg/kg mc., ♀ 60 i 120 mg/kg mc.	u myszy nie zanotowano występowania gruczolaka wielopostaciowego płuc; nie zanotowano występowania: włókniaków i włókniakomięsaków; łagodnych guzów sutka i guzów podskórnych; chłoniak (<i>lymphoma</i>): ♂: kontrola – 6/50; 120 mg/kg – 5/50; 240 mg/g – 3/50; ♀: kontrola – 10/50*; 60 mg/kg – 17/50; 120 mg/kg – 16/50; gruczolaki i rak komórek wypowych (łącznie), (komórki trzustki): ♂: kontrola – 0/49; 30 mg/kg – 1/47; 60 mg/kg – 0/50; ♀: kontrola – 0/50; 60 mg/kg – 0/50; 120 mg/kg – 0/50; gruczolaki i rak wątrobowokomórkowy (łącznie): ♂: kontrola – 11/49; 30 mg/kg – 12/48; 60 mg/kg – 5/50; ♀: kontrola – 4/50; 60 mg/kg – 5/50; 120 mg/kg – 15/50*	NTP 1986; Dieter i in. 1990

Objaśnienia:
♂ – samce.
♀ – samice.
n – liczba zwierząt w grupie.
h – godzina.
tyg – tygodnie.
mc. – masa ciała.
* – wynik statystycznie znamieny.

metabolitów 2,6-TDA i 2,4-TDA (toluenodiami-ny), przy czym 2,6-TDA wykryto przy dwóch najwyższych poziomach narażenia, a 2,4-TDA tylko przy najwyższym stężeniu.

Trzech ochotników narażano inhalacyjnie w komorze na HDI o stężeniach: 11,9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$; 20,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ lub 22,1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0,0017 ppm; 0,0030 ppm i 0,0032 ppm, co odpowiada 0,0059 mg NCO/ m^3 ; 0,010 mg NCO/ m^3 i 0,011 mg NCO/ m^3) przez 2 h/dzień co drugi dzień. W uzyskanych próbkach osocza nie wykryto żadnych metabolitów (Tinnerberg i in. 1995).

Zwierzęta

Informacje na temat wchłaniania po podaniu doustnym są ograniczone.

Według Timchalk i in. (1994) co najmniej 12% dawki 2,4-TDI (60 mg/kg mc.) zostało wchłonięte po narażeniu dożołądkowym szczurów. Autorzy sugerowali, że najprawdopodobniej zaabsorbowaną substancją radioaktywną była odpowiednia amina (2,4-TDA), a nie TDI.

W badaniach na zwierzętach doświadczalnych wykazano znaczną absorpcję wdychanych diizocyanianów w okolicy nosa i pęcherzyków płucnych. U szczurów w wyniku narażenia inhalacyjnego na TDI (2 ppm; 14,2 mg/ m^3 , co odpowiada 6,8 mg NCO/ m^3) wchłanianie oszacowano na 61 ÷ 90% (Timchalk i in. 1994), a w przypadku MDI (2 mg/ m^3) na 32% (Gledhill i in. 2005). Schroeter i in. (2013) stwierdzili, że wchłanianie HDI przez nos u szczurów wynosi >90%.

U kawii domowych narażonych drogą inhalacyjną na TDI o stężeniach 0,0005 ÷ 0,146 ppm (0,0036 ÷ 1,0 mg/ m^3 , co odpowiada 0,0017 ÷ 0,48 mg/ m^3 NCO) zaobserwowano korelację między wielkością narażenia a wchłanianiem (Kennedy i in. 1989).

W badaniach Yeh i in. (2008) oraz Hoffmana i in. (2010) opisano wchłanianie TDI przez skórę samców szczurów; frakcję wchłoniętą oszacowano na <1%. Podobne rezultaty (0,21 ÷ 0,88%) uzyskano po 8 ÷ 120 h po dermalnym narażeniu szczurów na MDI (15 mg/kg mc. lub 165 mg/kg mc.), (Hoffmann i in. 2010). Vock i Lutz (1997) wykazali obecność w kale samic szczurów 48 h po narażeniu dermalnym na MDI (~30 mg/kg mc.) 29 ÷ 30% dawki. Jednak w badaniu tym nie można wykluczyć niezamierzonego narażenia drogą pokarmową.

Rozmieszczenie

Ludzie

Jak podano w rekomendacjach DECOS (2018), u narażonych pracowników TDI wiąże się w osoczu głównie z albuminami, ale obserwowano również wiązanie z hemoglobina. Ponadto HDI może wiązać się z keratyną w nabłonku oskrzeli i z albuminą w płynie wyścielającym nabłonek dróg oddechowych (DECOS 2018).

Zwierzęta

Timchalk i in. (1994) wykazali, że po jednorazowym dożołądkowym podaniu znakowanego radioaktywnie TDI samcom szczurów 2 h i 48 h po narażeniu znaczna część dawki była obecna w przewodzie pokarmowym. Niski poziom radioaktywności stwierdzono w skórze, płucach, wątrobie i nerkach. Wdychanie 2 ppm (14,2 mg/ m^3) znakowanego radioaktywnie 2,4-TDI (co odpowiada 6,8 mg NCO/ m^3) przez 4 h spowodowało bezpośrednio po narażeniu dystrybucję do tuszy, skóry, przewodu pokarmowego i treści żołądkowo-jelitowej narażonych samców szczurów. Najwyższe stężenie odnotowano 48 h później w treści żołądkowo-jelitowej (17%), (Timchalk i in. 1994).

Inne badanie (Kennedy i in. 1994) wykazało, że najwyższe stężenia występowały w tchawicy i płucach, a następnie w przełyku i żołądku oraz w krążeniu ogólnoustrojowym (krew, wątroba, nerki, śledziona i serce) szczurów narażonych przez 4 h drogą oddechową na 2,4-TDI o stężeniach 0,026 ÷ 0,821 ppm (0,19 ÷ 5,8 mg/ m^3 , co odpowiada 0,092 ÷ 2,8 mg NCO/ m^3).

Podobne wyniki uzyskano u kawii domowych. W wyniku inhalacyjnego narażenia na 2,4-TDI o stężeniach 0,00005 ÷ 0,146 ppm (0,0036 ÷ 1,0 mg/ m^3 , co odpowiada 0,0017 ÷ 0,48 mg NCO/ m^3) przez 1 h, 4 h lub 5 h najwyższe poziomy wykryto w tchawicy i płucach, a następnie w nerkach, sercu, śledzionie i wątrobie (Kennedy i in. 1989). U kawii narażonych inhalacyjnie na znakowany radioaktywnie 2,4-TDI o stężeniach 0,004 ÷ 0,336 ppm (0,028 ÷ 2,4 mg/ m^3 , co odpowiada 0,014 ÷ 1,2 mg NCO/ m^3) zaobserwowano stopniowy spadek radioaktywności związku we krwi, co sugeruje wysycenie cząsteczek, z którymi związany był TDI. W badaniu Kennedy'ego i in. (1994) zdecydowana większość radioaktywności dotyczyła wiązania z dużymi białkami, najprawdopodobniej albuminą.

Addukty hemoglobiny z TDI obserwowano również (Day i in. 1996) we krwi kawii domowych narażonych przez 5 dni (3 h/dzień) inhalacyjnie na ten związek o stężeniu 1 ppm (7,12 mg/m³, co odpowiada 3,4 mg NCO/m³).

Bardzo niskie stężenia (maks. 0,52% zastosowanej dawki) wykryto u samców szczurów po jednorazowym podaniu na skórę znakowanego radioaktywnie 2,4-TDI (330 mg/kg mc.). Radioaktywności nie wykryto natomiast w tkankach, gdy zastosowano znakowany radioaktywnie 4,4'-MDI (8 h, 24 h lub 120 h po narażeniu), (Hoffmann i in. 2010).

Narażenie samców szczurów na 2 mg/m³ (0,20 ppm) znakowanego radioaktywnie 4,4'-MDI (co odpowiada 0,67 mg NCO/m³) przez 6 h spowodowało dystrybucję do kilku tkanek, przy czym najwyższe stężenia dotyczyły dróg oddechowych i przewodu pokarmowego (Gledhill i in. 2005). Jednak autorzy nie byli w stanie wykluczyć w trakcie badania możliwości dodatkowego narażenia drogą doustną.

Mniej niż 1% radioaktywności wykryto ogółem w płucach, wątrobie, nerkach i mięśniach samic szczurów po miejscowym zastosowaniu znakowanego radioaktywnie 4,4'-MDI przez 24 h (11 ÷ 15 mg/kg mc.) lub 48 h (29 ÷ 30 mg/kg mc.), (Vock, Lutz 1997).

Metabolizm

Diizocyjaniany są cząsteczkami reaktywnymi (z powodu obecności grupy NCO), które łatwo tworzą addukty z nukleofilowymi makrocząsteczkami, zwłaszcza albuminą lub hemoglobiną. Za istotne uważa się również tworzenie koniugatów z glutationem. Produkty reakcji występują w wysokich stężeniach w miejscu wnikania do organizmu, a ich dystrybucja do organizmu może trwać dłużej. W moczu można wykryć odpowiednie aminy (ATSDR 2018; Montelius 2001; OEHA 2019).

Diizocyjaniany łatwo ulegają hydrolizie w kwaśnym środowisku przewodu pokarmowego do odpowiednich amin, które następnie mogą być dalej metabolizowane. Timchalk i in. (1994) zaproponowali, że podawany doustnie TDI jest najpierw hydrolizowany do TDA (toluenodiaminy), która następnie jest acetylowana, sprzęgana lub tworzy związki kwasu aminofenolowego lub aminobenzoesowego. Ponadto TDA może również tworzyć polimery w reakcji z niezhydrolizowanym TDI.

Kennedy i in. (1994) odnotowali koniugację 95% TDI z makrocząsteczkami w osoczu szczurów narażonych drogą dożołądkową. Oczekuje się, że w warunkach neutralnego pH, np. w jamie ustnej, TDI będzie tworzyć z innymi cząsteczkami TDI polimery i nie będzie hydrolizować (Sielken i in. 2012).

Wdychane diizocyjaniany mogą osadzać się w płucach i reagować z glutationem, a powstałe koniugaty mogą następnie zostać wchłonięte i wykryte we krwi jako addukty albuminy lub hemoglobiny (ATSDR 2018; DFG 2008). Acetylowana TDA stanowiła jedynie 10% metabolitów wykrytych u szczurów po wdychaniu TDI. W moczu nie stwierdzono wolnej TDA (Timchalk i in. 1994).

Pons i in. (2000) zaobserwowali obniżenie poziomu mRNA i białka CYP2B1 w płucach szczurów narażonych drogą oddechową na TDI (mieszanina 80: 20 2,4-TDI: 2,6-TDI). Nie zaobserwowano wpływu na CYP1A1, CYP2E1, CYP3A1 lub S-transferazę glutationową.

W wyniku narażenia inhalacyjnego samców szczurów na MDI Gledhill i in. (2005) zidentyfikowali w moczu, kale i żółci N-acetylowane i N-acetylohydroksylowane metabolity MDI. Nie wykryto wolnego MDA (diaminodifenylometanu).

Wydalanie

Ludzie

W badaniu Brorsona i in. (1990) w próbkach moczu osób narażonych stwierdzono obecność TDA, co szacuje się na 17 ÷ 23% wdychanej dawki 2,6-TDI i 14 ÷ 19% dawki 2,4-TDI.

Skarping i in. (1991) przeanalizowali stężenia metabolitów TDI – 2,4-TDA i 2,6-TDA w moczu pięciu mężczyzn eksponowanych na mieszaninę TDI (52: 48 2,6-TDI: 2,4-TDI) o stężeniach 36 ÷ 43 µg/m³ (0,0051 ÷ 0,0060 ppm, co odpowiada 0,017 ÷ 0,021 mg NCO/m³) przez 7,5 h. Eliminacja TDA z moczem wykazywała prawdopodobny przebieg dwufazowy z szybkimi pierwszymi fazami (dla poszczególnych izomerów odpowiednio 1,9 h i 1,6 h). Skumulowana ilość 2,4-TDA wydalona z moczem w ciągu 28 h wahała się 8 ÷ 14% szacowanej dawki 2,4-TDI, a skumulowana ilość 2,6-TDA w moczu wahała się 14 ÷ 18% dawki 2,6-TDI.

U pracowników przewlekłe narażonych na 2,4-TDI i 2,6-TDI (0,4 ÷ 4 µg/m³, czyli 0,000056 ÷ 0,00056 ppm, co odpowiada 0,00019 ÷ 0,0019 mg

NCO/m³) szybkość eliminacji z osocza oszacowano na średnio 21 dni (Lind i in. 1996).

Metabolit HDI (tj. HAD – heksametylenodiamina) analizowano w próbkach moczu ochotników narażonych na działanie HDI w badaniu przeprowadzonym przez Tinnerberga i in. (1995). Średnie wydalanie z moczem wynosiło 39%, choć były zauważalne różnice indywidualne, które wahały się 9 ÷ 94%. Średni okres półtrwania wydalania wynosił 2,5 h.

Brorson i in. (1990) określili średnie wydalanie HAD z moczem po narażeniu inhalacyjnym pięciu ochotników na działanie HDI o stężeniu 25 µg/m³ (0,0036 ppm, co odpowiada 0,12 mg NCO/m³) przez 7,5 h na poziomie 16% szacowanej dawki. Ponad 90% dawki zostało wydalone z moczem w ciągu 4 h po narażeniu, a średni okres półtrwania wydalania wynosił 1,1 ÷ 1,4 h.

Kontrolowane narażenie pracowników przez 120 min w komorach ekspozycyjnych na stężenia 0,5 ÷ 30 ppb TDI, MDI, HDI, NDI lub IPDI przeprowadzili Budnik i in. (2011). Badanych podzielono na dwie grupy, a obliczona zawartość izocyjanianów wyniosła 496±103 ppb-min dla grupy otrzymującej niską dawkę i 1569±420 ppb-min dla grupy otrzymującej wysoką dawkę. W próbkach pobranych w ciągu 24 h mierzono wydalanie z moczem diamin (metabolitów izocyjanianów). Szacowany okres półtrwania w wydalaniu obliczono na 2,5 h dla HAD (szczytowy poziom w moczu po 2 h od narażenia) i 6 h dla TDA (szczyt 2,4-TDA po 4,1 h i 2,6-TDA po 4,8 h).

Wydalanie z moczem 4,4'-MDA i IPDA osiągnęło szczyt odpowiednio po 14 h i 5 ÷ 6 h po narażeniu. W ciągu 24-godzinnego okresu pobierania próbek nie wykryto całkowitej eliminacji 4,4'-MDA lub IPDA. W przypadku 4,4'-MDA i IPDA zaobserwowano wyższe wartości szczytowe w moczu w grupie otrzymującej wysoką dawkę w porównaniu z wynikami w grupie otrzymującej niską dawkę. Takiego skutku nie zaobserwowano w przypadku 2,4-TDA ani 2,6-TDA.

Zwierzęta

Uważa się, że diizocyjaniany są wydalone głównie z kałem (DECOS 2018; IARC 1999; Montelius 2001). Timchalk i in. (1994) wskazują, że podawany szczurom dożołądkowo znakowany radioaktywnie TDI jest eliminowany głównie (81%) z kałem, niewielkie ilości (8%) wykryto także w moczu. Ponieważ w treści żołądkowo-jelitowej obserwowano

znaczne ilości znacznika izotopowego, sugerowano wydalanie TDI z żółcią.

Wydaje się, że narażenie na TDI drogą oddechową w porównaniu z narażeniem dożołądkowym skutkuje zmniejszeniem wydalania z kałem (47%, 48 h po podaniu), (Timchalk i in. 1994).

Hoffmann i in. (2010) wskazują, że po maksymalnie 8 h narażenia dermalnego w moczu szczurów wykryto mniej niż 1% podanej dawki (330 mg/kg mc.) znakowanego radioaktywnie TDI, a w kale nie wykryto radioaktywności.

Okres półtrwania ($t_{1/2}$) 2,4-TDA i 2,6-TDA (metabolitów TDI) w moczu samców szczurów po podaniu miejscowym (skóra) wynosił 18,4 ÷ 26,6 h. Próbkę moczu pobierano w odstępach 12-godzinnych przez 6 dni. Maksymalne stężenie w moczu zostało osiągnięte w ciągu pierwszych 12 h (Yeh i in. 2008).

Bardzo niski poziom radioaktywności wykryto w kale i moczu samców szczurów 8 h, 24 h lub 120 h po narażeniu dermalnym (8 h) na 4,4'-MDI (Hoffmann i in. 2010). Jednakże inne badanie (Vock, Lutz 1997) wykazało, że w wyniku dermalnego narażenia szczurów na 4,4'-MDI w kale ilość znacznika izotopowego mierzona po 48 h sięgała 30% podanej dawki, natomiast z moczem zostało wydalone <1%.

Monitoring biologiczny

Biologiczne monitorowanie narażenia na diizocyjaniany opiera się zwykle na analizie adduktów diizocyjanianów z hemoglobina lub albumina we krwi lub na oznaczeniu odpowiednich diamin w osoczu lub w moczu. Aminy nie są specyficznymi markerami dla diizocyjanianów i należy wykluczyć narażenie na odpowiednie diaminy. Monitoring biologiczny najczęściej przeprowadza się na podstawie próbek moczu. Okresy półtrwania pochodnych diamin w moczu są stosunkowo krótkie (2 ÷ 5 h), więc aby wyniki odzwierciedlały rzeczywiste narażenie, próbki moczu należy pobrać pod koniec narażenia (Cocker 2011).

Wisniewski i in. (2013) zaproponowali także prowadzenie biomonitoringu na podstawie reakcji immunologicznych – poziomu immunoglobuliny G (IgG). IgG specyficzne dla izocyjanianów są obecne ze stosunkowo dużą częstością u narażonych pracowników.

Obecnie najlepiej przyjętą metodą w biomonitoringu diizocyjanianów u człowieka jest

analiza ilościowa diamin w moczu po jego hydrolizie. Z analizy tej wyprowadzono wartości oceny na potrzeby badań zawodowych.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie uczulające na drogi oddechowe

Dane literaturowe wskazują na działanie drażniące i uczulające diizocyjanianów zarówno u ludzi, jak i zwierząt laboratoryjnych. Według *Lutza i Pałczyńskiego* (2002) diizocyjaniany mają zdolność do wywoływania alergii i astmy. Potwierdza to fakt, że wśród osób narażonych zawodowo na diizocyjaniany około 10% choruje na astmę. Również *Tarlo i in.* (2002) dowodzą, że wysokie stężenie diizocyjanianów w powietrzu środowiska pracy stanowi udokumentowany czynnik ryzyka wystąpienia uczulenia oraz astmy oskrzelowej.

Uważa się, że grupa NCO cząsteczki diizocyjanianu tworzy koniugaty z grupą NH_2 białek takich jak albumina. Ważną rolę w tworzeniu koniugatów diizocyjanian-albumina odgrywa prawdopodobnie glutation, a wynik jest zależny od polimorfizmu S-transferazy glutationu. Powstałe koniugaty są wychwytywane przez komórki dendrytyczne dróg oddechowych, które migrują do węzłów chłonnych i prezentują je limfocytom T. Dostępne dane wskazują na mieszaną odpowiedź komórek Th1/Th2, obejmującą zarówno nadwrażliwość typu I, jak i typu IV. Sugeruje się również, że w rozwój astmy mogą być zaangażowane alternatywne mechanizmy, np. stres oksydacyjny (*Cartier i in.* 1989; DECOS 2018; *Liu, Wisniewski* 2003; *Sastre i in.* 1990; *Shin i in.* 2013; *Wisniewski i in.* 2013; 2015).

Na podstawie aktywności grupy NCO można założyć wspólny mechanizm działania dla wszystkich diizocyjanianów. Założenie to częściowo potwierdzają dane wskazujące na immunologiczną reaktywność krzyżową pomiędzy diizocyjanianami u ludzi. Należy jednak zauważyć, że nie wszystkie badania jednoznacznie potwierdzają reaktywność krzyżową tych związków (*Aul i in.* 1999; *Baur* 1983; *Grammer i in.* 1990; *Lushniak i in.* 1998; *Malo i in.* 1983; *Mapp i in.* 1985; *Pollaris i in.* 2016; *Redlich* 2010; *Wass, Belin* 1989).

Zgłaszano przypadki astmy wywołanej diizocyjanianami po narażeniu na kilka różnych diizocyjanianów. Istnieją dowody na to, że nawet pojedyncza ekspozycja na niski poziom TDI może skutkować

minimalnymi, ale wykrywalnymi zmianami w średnicy dróg oddechowych i przepuszczalności bariery nabłonkowej, porównywalnymi z obserwowanymi u astmatyków (*Vanderplas i in.* 1999). U osoby uczulonej reakcje astmatyczne mogą wystąpić po narażeniu na bardzo niskie stężenia diizocyjanianów. Przy większych dawkach reakcje te mogą być również związane z miejscowym podrażnieniem i nieswoistą nadreaktywnością oskrzeli. Nie jest jasne, czy mechanizmy związane z IgE zachodzą jednocześnie z odpowiedziami komórkowymi (typu opóźnionego), ale rozwój astmy zawodowej wywołanej diizocyjanianami wynika ze złożonych mechanizmów, różniących się od tych związanych z konwencjonalnym uczuleniem dróg oddechowych (DECOS 2018). Testy prowokacyjne oskrzeli u osób chorych na astmę indukowaną TDI nie były w stanie wykryć swoistych IgE (DECOS 2018; *Son i in.* 1998).

Ze względu na wysoką reaktywność chemiczną izocyjaniany wywierają niekorzystny wpływ na poziomie komórkowym i subkomórkowym i prowadzą do podrażnień i reakcji immunologicznych związanych z chorobami płuc. W wysokich stężeniach wykazują działanie silnie drażniące na drogi oddechowe. Uczulenie i astma należą do głównych niepożądanych reakcji klinicznych związanych z przewlekłym narażeniem na izocyjaniany na niskim poziomie. Z mechanizmem astmy zawodowej wywołanej przez izocyjaniany zostały powiązane addukty albuminy. Izocyjaniany reagują in vivo z albuminą, która jest rozpoznawana przez układ odpornościowy. Addukty albuminowe izocyjanianów wywołują reakcje immunologiczne i prawdopodobnie stanowią antygenową podstawę astmy izocyjanianowej. Autorzy pracy uważają, że addukty albuminy są markerem długotrwałego narażenia, podczas gdy markery w moczu odzwierciedlają jedynie narażenie w ciągu ostatnich 24 ÷ 48 h. Ponadto sugerują, że wysoki poziom adduktów albuminy będzie częściej występować wśród pracowników z pozytywnym wynikiem testu immunologicznego (*Sabbioni, Pugh* 2022).

Schupp i Plehiers (2022) podsumowali aktualną wiedzę na temat (bio)reaktywności chemicznej MDI i TDI. Na podstawie dostępnej literatury nt. badań toksyczności inhalacyjnej in vivo po podaniu wielokrotnym autorzy uważają, że zarówno MDI, jak i TDI mogą powodować niekorzystne skutki w miejscu wniknięcia. Obserwowana reakcja

uczuleniowa dróg oddechowych i skóry jest również wynikiem „lokalnego” kontaktu. Ze względu na swój skład chemiczny oba izocyjaniany reagują z makrocząsteczkami biologicznymi w miejscu oddziaływania. Dopóki GSH nie zostanie wyczerpany, główny szlak metaboliczny dotyczy tworzenia adduktów z GSH (tiouretany). Przy malejących poziomach GSH grupa izocyjanianowa jest przenoszona na pierwszorzędowe aminy i tworzy bardziej stabilne *N*-podstawione ureazy, które zapobiegają dalszej reakcji grupy NCO. Reakcja zachodzi głównie z niektórymi łańcuchami bocznymi albuminy i w mniejszym stopniu hemoglobiny. W przypadku braku GSH hydroliza MDI, TDI lub ich adduktów GSH prowadzi do powstawania polimoczników MDI lub TDI – pochodnych, których tworzenie zwiększa się proporcjonalnie do dawki. Przypuszcza się, że w związku z wiązaniem przeciwciał IgG i IgE w surowicy narażonych pracowników addukty albumin odgrywają kluczową rolę w inicjacji uczulenia na MDI lub TDI.

W komórkach krwi obwodowej osób cierpiących na astmę wywołaną zawodowym narażeniem na diizocyjaniany wykryto zwiększoną produkcję MCP-1 (białko chemotaktyczne monocytów-1), co sugeruje aktywację makrofagów (Bernstein i in. 2002; Lummus i in. 1998).

Narażenie przez skórę również wpływa na działanie uczulające na drogi oddechowe, ale mechanizmy są niejasne.

Działanie drażniące

Diizocyjaniany mogą powodować podrażnienie skóry, oczu i dróg oddechowych, w tym zmiany histologiczne. Właściwości fizykochemiczne różnych diizocyjanianów determinują ich osadzanie się głównie w drogach oddechowych, w których występują skutki lokalne. Powtarzające się narażenie inhalacyjne może powodować miejscowe skutki zapalne. W wyniku inhalacyjnego narażenia na wysokie stężenia może wystąpić nieswoista nadreaktywność oskrzeli będąca wynikiem bezpośredniego uszkodzenia tkanki i zapalenia komórek nabłonkowych (Shin i in. 2013).

Podsumowanie

Mechanizmy powstawania uczulenia wskutek narażenia na diizocyjaniany nie są w pełni poznane. W przeciwieństwie do substancji o dużej

masie cząsteczkowej powodujących astmę zawodową swoiste przeciwciała IgE nie są często wykrywane. Dlatego też pewną rolę mogą odgrywać mechanizmy inne niż te, w których pośredniczy IgE. W związku z tym nie ma wiarygodnego markera indukcji uczulenia dróg oddechowych na diizocyjaniany, który można by zastosować do określenia progu lub zależności dawka–odpowiedź.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnej literaturze brak informacji dotyczących działania łącznego diizocyjanianów.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Diizocyjaniany są związkami stosowanymi w wielu gałęziach przemysłu, dlatego powstało szereg prac opisujących skutki narażenia ludzi na te związki. Ekspozycja ludzi jest najczęściej wynikiem narażenia mieszanego z innymi izocyjanianami, a nie tylko narażenia na jeden konkretny związek. Istnieje również wiele prac opisujących działanie toksyczne izocyjanianów na zwierzęta. Najwięcej danych dotyczy szkodliwych skutków obserwowanych w układzie oddechowym.

W pracy Ott i in. (2000) zestawiono wyniki 30 lat obserwacji pracowników produkujących TDI. We wczesnych latach obserwacji (1967-1973) stężenia TDI były znacznie wyższe niż w latach późniejszych (tab. 9). Zanotowano 19 przypadków astmy zawodowej, roczna częstość występowania astmy indukowanej TDI zależała od stężeń tego związku. W latach 1967-1979 wynosiła ona 1,8%, a w latach 1980-1996 wynosiła 0,7% (ECHA 2020).

Sangha i Alarie (1979) oraz Sangha i in. (1981) oceniali działanie drażniące TDI i HDI na układ oddechowy myszy. Ocenę tę przeprowadzili na podstawie współczynnika RD_{50} (tab. 15). W obu przypadkach (HDI i TDI) wartość tego współczynnika malała wraz z wydłużeniem czasu narażenia do 180 min. Podobną zależność zaobserwowali Weyel i Schaffer (1985), narażając myszy na 4,4'-MDI.

Na wpływ diizocyjanianów na układ oddechowy zwierząt wskazują dane zebrane w tabelach 16 i 17. Działanie alergizujące również zostało dobrze udokumentowane. Wartości NOAEC i LOAEC dla działania drażniącego i alergizującego bez względu

na gatunek zwierząt są tego samego rzędu. Wartości LOAEC dla działania uczulającego układ oddechowy wynosiły $0,02 \div 0,4$ ppm ($0,14 \div 2,8$ mg/m³, co odpowiada $0,017 \div 0,10$ mg NCO/m³). Wartości NOAEC wynosiły $0,005 \div 0,03$ ppm ($0,036 \div 0,21$ mg/m³, co odpowiada $0,017 \div 0,10$ mg NCO/m³), (Matheson i in. 2005; Schupp, Collins 2012).

W krótkotrwałym narażeniu zwierząt na diizocyjaniany najczulszym wskaźnikiem działania toksycznego tych związków było stężenie białka całkowitego w płynie BALF (tab. 16). Wartość NOAEC dla stężenia białka najniższa była po narażeniu szczurów na MDI ($1,4$ mg/m³), a najwyższa po narażeniu na TDI (43 mg/m³). Stężenie białka w płynie BALF zależało od wielkości narażenia na diizocyjaniany.

Szczury samice narażano na 2,4-TDI (tab. 16), po czym oznaczano w BALF stężenie IL-4 i IL-5. Stężenia interleukin były znamienne wyższe w porównaniu z kontrolą i zależne od stężenia 2,4-TDI w powietrzu (Kouadio i in. 2014).

Pauluhn i in. (1999) oceniali wpływ spolimeryzowanego MDI na płuca szczurów (tab. 16). W komórkach wyizolowanych z popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (BALC) oznaczono aktywność fosfatazy kwaśnej i poziom fosfatydylocholino oraz inkorporację BrdU. Poziomy wszystkich trzech mierzonych parametrów zależały od stężenia MDI.

Przez 2 lata TDI podawano szczurom drogą pokarmową (tab. 17), (Dieter i in. 1990; NTP 1986). Po tym czasie stwierdzono, że liczba przypadków ostrego odoskrzelowego zapalenia płuc zależała od podanej dawki TDI.

W kolejnych badaniach przewlekłych Feron i in. (2001) podawli szczurom spolimeryzowany MDI (2 lata). W ocenie histopatologicznej płuc zwierząt stwierdzono, że zmiany zależne od stężenia MDI to hiperplazje oskrzelowo-pęcherzykowe typu pęcherzykowego i oskrzelikowego oraz śródmiąższowe zwłóknienia.

Reuzel i in. (1994) badali zmiany w płucach i jamie nosowej u szczurów po dwuletnim narażeniu na MDI. W ocenie histopatologicznej stwierdzono, że zmiany zależne od wielkości narażenia na MDI w płucach to: epitalizacja przewodu pęcherzykowego, miejscowa bronchiolizacja oraz występowanie makrofagów z żółtym pigmentem i zmineralizowanych osadów w obszarze oskrzeli i pęcherzyków płucnych. W jamie nosowej wystąpiły: hiperplazja komórek podstawnych, hiperplazja

gruczołu Bowmana oraz przypadki zwyrodnienia nabłonka węchowego (tab. 17).

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Normatywy higieniczne obowiązujące w środowisku pracy dla poszczególnych diizocyjanianów opublikowane w bazie GESTIS (2024) przedstawiono w tabeli 21.

Wspólny mechanizm działania wszystkich diizocyjanianów opiera się na aktywności grupy NCO (patrz rozdz. „Mechanizm działania toksycznego”).

ECHA (2020) uważa, że normatywy higieniczne należy ustalić na podstawie stężenia grupy NCO i zastosować jej do wszystkich diizocyjanianów. Również w zaleceniu DECOS (2018) dotyczącym dopuszczalnych wartości narażenia zawodowego dla diizocyjanianów zwrócono uwagę na obecność grupy NCO, której udział jest uważany za istotny w powstawaniu skutków toksycznych przy narażeniu na te związki. Jak wynika z danych przedstawionych w tabeli 22, kilka państw ustaliło wartości OEL dla grupy diizocyjanianów na podstawie stężenia NCO.

Normatywy higieniczne ustalone dla poszczególnych diizocyjanianów jako stężenie związku na metr sześcienny można wyrazić jako stężenie NCO wg podanego poniżej wzoru (ECHA 2020):

$$C_{\text{NCO}} [\text{mg/m}^3] = C_{\text{diizocyjanianu}} [\text{mg/m}^3] \times \frac{2 \times 42 [\text{g/mol}]}{\text{masa cząsteczkowa diizocyjanianu} [\text{g/mol}]}$$

gdzie:

- C – stężenie, NCO lub diizocyjaniany,
- 2 – liczba grup NCO w cząsteczce związku,
- 42 – masa cząsteczkowa NCO.

W Polsce obowiązujące wartości NDS dla diizocyjanianów wyrażane są mg/m³ poszczególnego związku. W tabeli 23 przedstawiono wartości NDS diizocyjanianów w mg/m³ oraz po przeliczeniu ich na wartość stężenia NCO/m³.

Tabela 21. Istniejące dopuszczalne wartości narażenia zawodowego (OEL) dla poszczególnych diizocyjanianów (GESTIS 2024)
Table 21. Existing occupational exposure limits (OEL) for individual diisocyanates (GESTIS 2024)

Państwo	Wartość NDS		Wartość NDSC _h		Uwagi
	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
TDI (CAS: 26471-62-5)					
Belgia	0,005	0,037	0,02*	0,14*	
Japonia – JSOH	0,005 0,02	0,035 0,14			
Kanada – Quebec	0,005	0,036	0,02*	0,14*	
Niemcy – DFG	0,001	0,007	0,001* 0,005	0,007* 0,035	pułap
Polska		0,007		0,021*	
Szwecja	0,002	0,014	0,005	0,04	
4,4'-MDI (CAS: 101-68-8)					
Afryka Południowa	0,01				
Austria	0,005	0,05	0,01	0,1	
Belgia	0,005	0,052			
Chiny		0,05		0,1	
Dania	0,005	0,05	0,01	0,1	
Francja	0,01	0,1	0,02	0,2	
Hiszpania	0,005	0,052			
Irlandia		0,005			
Izrael	0,005	0,051	0,02	0,21	
Japonia – JSOH		0,05			
Kanada – Ontario	0,005		0,02		
Kanada – Quebec	0,005	0,051			
Korea Południowa	0,005				
Dania	0,005	0,05	0,01	0,1	
Francja	0,01	0,1	0,02	0,2	
Irlandia		0,005			
Izrael	0,005	0,051	0,02	0,21	
Japonia – JSOH		0,05			
Niemcy – AGS		0,05		0,05 0,1	
Niemcy – DFG		0,05		0,05 0,1	
Norwegia	0,005	0,05			
Polska		0,03		0,09	
Rumunia				0,15	
Singapur	0,005	0,051			
Szwecja	0,002	0,01	0,005	0,05	
USA – NIOSH	0,005	0,05	0,02	0,2	
USA – OSHA			0,02	0,2	
Węgry		0,05		0,05	
2,4-; 2,6-TDI (CAS: 584-84-9; 91-08-7)					
Afryka Południowa	0,002		0,01		
Austria	0,005	0,035	0,02	0,17	
Belgia	0,005	0,037	0,02	0,14	
Chiny		0,1		0,2	

cd. tab. 21 / Table 21 cont.

Państwo	Wartość NDS		Wartość NDSCh		Uwagi
	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
Dania	0,005	0,035	0,01	0,07	
Francja	0,01	0,08	0,02	0,16	
Hiszpania	0,005	0,036	0,02	0,14	
Irlandia		0,001		0,003	
Izrael	0,005	0,036	0,02	0,14	
Japonia	0,005				
Kanada – Ontario	0,005		0,02		
Korea Południowa	0,005		0,02		
Łotwa		0,05			
Niemcy – AGS	0,005	0,035	0,005 0,02	0,035 0,14	
Niemcy – DFG	0,001	0,007	0,001 0,005	0,007 0,035	
Norwegia	0,005	0,035			
Polska		0,007		0,021	
Rumunia	0,009	0,07	0,02	0,15	
Singapur	0,005	0,036	0,02	0,14	
Szwecja	0,002	0,014	0,005	0,04	
USA – OSHA			0,02	0,14	
Węgry				0,035	
HDI (CAS: 822-06-0)					
Afryka Południowa	0,01				
Austria	0,005	0,035	0,005	0,035	
Belgia	0,005	0,034			
Chiny		0,03			
Dania	0,005	0,035	0,01	0,07	
Francja	0,01	0,075	0,02	0,15	
Hiszpania	0,005	0,035			
Irlandia	0,005				
Izrael	0,005	0,034			
Japonia – JSOH	0,005	0,034			
Kanada – Ontario	0,005		0,02		
Kanada – Quebec	0,005	0,034			
Korea Południowa	0,005				
Łotwa		0,05			
Niemcy – AGS	0,005	0,035	0,005 0,01	0,035 0,07	
Niemcy – DFG	0,005	0,035	0,005 0,01	0,035 0,07	
Norwegia	0,005	0,035			
Polska		0,04		0,08	
Rumunia	0,007	0,05	0,14	1	
Singapur	0,005	0,034			
Szwecja	0,002	0,02	0,005	0,03	
USA – NIOSH	0,005	0,035	0,02	0,14	
Węgry		0,035		0,035	

cd. tab. 21 / Table 21 cont.

Państwo	Wartość NDS		Wartość NDSch		Uwagi
	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
Włochy		1			
2,4'-MDI (CAS: 5873-54-1)					
Niemcy		0,05		0,05 0,1	
Polska		0,03		0,09	
IPDI (CAS: 4098-71-9)					
Afryka Południowa	0,01				
Austria	0,01	0,09	0,02	0,18	
Belgia	0,005	0,046			
Chiny		0,05		0,01	
Dania	0,005	0,045	0,01	0,09	
Francja	0,01	0,09	0,02	0,18	
Hiszpania	0,005	0,046			
Irlandia	0,005				
Izrael	0,005	0,045	0,02	0,18	
Kanada – Ontario	0,005		0,02		
Kanada – Quebec	0,005	0,045			
Korea Południowa	0,005				
Niemcy – AGS	0,005	0,046	0,005 0,01	0,046 0,092	
Niemcy – DFG	0,005	0,046	0,005 0,01	0,046 0,092	
Norwegia	0,005	0,045			
Polska		0,04			
Singapur	0,005	0,045			
Szwecja	0,002	0,018	0,005	0,046	
USA – NIOSH	0,005	0,045	0,02	0,18	
4,4'-HMDI (CAS: 5124-30-1)					
Afryka Południowa	0,01				
Austria	0,005	0,054	0,005	0,054	
Belgia	0,005	0,055			
Dania	0,005	0,054	0,01	0,108	
Hiszpania	0,005	0,055			
Kanada – Ontario	0,005		0,02		
Kanada – Quebec	0,005	0,054			
Korea Południowa	0,005				
Norwegia	0,005	0,05			
Singapur	0,005	0,054			
USA – NIOSH			0,01	0,11	
1,5-NDI (CAS: 3173-72-6)					
Austria	0,01	0,09	0,02	0,18	
Dania	0,005	0,04	0,01	0,08	
Francja	0,01	0,095	0,02	0,19	
Hiszpania	0,005	0,043			
Niemcy		0,05		0,05	

cd. tab. 21 / Table 21 cont.

Państwo	Wartość NDS		Wartość NDSCh		Uwagi
	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
Norwegia	0,005	0,04			
Szwecja	0,002	0,017	0,005	0,044	
USA – NIOSH	0,005	0,04	0,02	0,17	
Węgry		0,09		0,09	
2,2'-MDI (CAS: 2536-05-2)					
Niemcy		0,05		0,05	
Polska		0,03		0,09	
NBDI (CAS: 74091-644-8)					
Niemcy	0,005	0,045			
2,4,4-trimetyloheksano-1,6-diizocyjanian (CAS: 15646-96-5) 2,2,4-trimetyloheksano-1,6-diizocyjanian (CAS: 16938-22-0)					
Austria	0,005	0,04	0,01	0,08	
Dania	0,005	0,045	0,01	0,09	

Objaśnienie: * 15 min.

Tabela 22. Istniejące dopuszczalne wartości narażenia zawodowego (NDS) dla diizocyjanianów (ECHA 2019)
Table 22. Existing occupational exposure limits (OEL) for diisocyanates (ECHA 2019)

Państwo	Wartość NDS		Wartość NDSCh		Uwagi
	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
Finlandia				0,035*	Wartość dla izocyjanianów (jako NCO)
Irlandia		0,02 (1)		0,07*	Jako NCO
Szwajcaria	0,005	0,02	0,005	0,02	Wartość dla izocyjanianów (jako NCO)
Szwecja	0,002		0,005		Wartości równoważne wyrażone w mg/m ³ są różne dla różnych substancji. Krótkoterminowa wartość graniczna, średnia wartość z 5 min
Wielka Brytania		0,02		0,07	Wartość dla izocyjanianów (jako NCO)

Objaśnienie: * 15-minutowy okres referencyjny.

Dopuszczalne wartości biologiczne (BLV)

Niektóre państwa członkowskie opublikowały również dopuszczalne wartości biologiczne dla diizocyjanianów (tab. 24).

Podstawy proponowanych wartości NDS i NDSCh

Niezależnie od swoich wszechstronnych właściwości materiałowych diizocyjaniany są uważane za niebezpieczne środki chemiczne i mogą one stanowić zagrożenie dla ludzi. Są substancjami działającymi uczulająco na układ oddechowy, co sprawia, że narażenie na nie jest główną przyczyną astmy zawodowej w Unii Europejskiej. Liczbę nowych przypadków astmy zawodowej wynikających z narażenia na diizocyjaniany w UE szacuje się na

ponad 5000 rocznie (Rozporządzenie Komisji UE 2020). Liczba ta jest uważana za niedopuszczalnie wysoką i dlatego Niemcy przygotowały dokumentację dotyczącą ograniczeń dla diizocyjanianów w ramach REACH i złożyły ją do Europejskiej Agencji Chemikaliów (ECHA). Ograniczenie to ma na celu ograniczenie stosowania diizocyjanianów do miejsc pracy, w których wdrożono odpowiednie środki techniczne i organizacyjne, aby można było w najbardziej efektywny sposób obniżyć lub zminimalizować narażenie na diizocyjaniany, a tym samym skutecznie minimalizować potencjalne ryzyko z nimi związane (Rother, Schlüter 2021). Po dyskusji opracowano dyrektywę Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2024/869 z dnia 13 marca 2024 r. w sprawie zmiany dyrektywy 2004/37/WE Parlamentu Europejskiego i Rady i dyrektywy Rady 98/24/WE w odniesieniu do wartości dopuszczalnych dla

Tabela 23. Obowiązujące w Polsce wartości NDS diizocyjanianów (Rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej 2024). Wartości NDS zostały dodatkowo wyrażone jako stężenie NCO/m³

Table 23. OEL values for diisocyanates applicable in Poland (Regulation of the Minister of Family, Labour and Social Policy 2024). OEL values were additionally expressed as NCO/m³ concentration

Nazwa związku i skrócona nazwa związku, numer CAS, masa cząsteczkowa	Stężenie związku, mg/m ³		Stężenie NCO, mg/m ³	
	NDS	NDSch	NDS	NDSch
Diizocyjanian tolueno-2,6-dyilu, diizocyjanian tolueno-2,4-dyilu, toluilenodiizocyjanian (TDI) – mieszanina izomerów [26471-62-5] 174,16 g/mol	0,007	0,021	0,0034	0,010
Diizocyjanian tolueno-2,6-dyilu (2,6-TDI) [91-08-7] 174,16 g/mol	0,007	0,021	0,0034	0,010
Diizocyjanian tolueno-2,4-dyilu (2,4-toluilenodiizocyjanian) (2,4-TDI) [584-84-9] 174,16 g/mol	0,007	0,021	0,0034	0,010
Diizocyjanian 2,4'-metylenodifenyłu (2,4'-MDI) [5873-54-1] 250,26 g/mol	0,03	0,09	0,010	0,030
Diizocyjanian 2,2'-metylenodifenyłu (2,2'-MDI) [2536-05-2] 250,26 g/mol	0,03	0,09	0,010	0,030
Metylenobis(fenylizocyjanian) (4,4'-MDI) [101-68-8] 250,26 g/mol	0,03	0,09	0,010	0,030
Diizocyjanian metylenodifenyłu – mieszanina izomerów (MDI) [26447-40-5] 250,3 g/mol	0,03	0,09	0,010	0,030
Diizocyjanian heksano-1,6-dyilu (HDI) [822-06-0] 168,20 g/mol	0,04	0,08	0,020	0,040
Diizocyjanian izoforonu (IPDI) [4098-71-9] 222,29 g/mol	0,04	0,08	0,015	0,030

ołowiu i jego związków nieorganicznych oraz dla diizocyjanianów. W dyrektywie tej opublikowano listę wiążących dopuszczalnych wartości narażenia zawodowego dla diizocyjanianów mierzonych jako NCO.

Proponowana w tym opracowaniu wartość normatywu higienicznego dotyczy grupy diizocyjanianów – związków o różnej budowie chemicznej, których wspólną cechą jest obecność dwóch grup R-N=C=O. Opracowanie to obejmuje związki wymienione w tabeli 3, mają one zharmonizowaną

klasyfikację i/lub są zarejestrowane w bazach REACH. Są to związki o znacznej reaktywności chemicznej i toksyczności dla człowieka. Przyjmuje się, że za działanie szkodliwe diizocyjanianów odpowiedzialne są grupy -N=C=O. U ludzi narządem krytycznym jest układ oddechowy (ECHA 2020), a skutkiem krytycznym jest rozwój astmy (Montellius 2001). Diizocyjaniany działają także uczulająco na skórę. Dlatego też dla bardziej kompleksowej ochrony pracownika konieczne jest również rozważenie innych niż wdychanie dróg wchłaniania,

Tabela 24. Dopuszczalne wartości biologiczne dla diizocyjanianów i ich związków**Table 24.** Biological limit values for diisocyanates and their compounds

Państwo/ organizacja	Skrócona nazwa związku	Biomarker	Wartość graniczna	Uwagi
ACGIH	TDI (2,4- i 2,6-)	2,4- + 2,6-toluenodiamina (TDA) w moczu	0,4 µg/g kreatyniny	wartość referencyjna dla populacji ogólnej (95. percentyl)
			5 µg/g kreatyniny	wartość BEI, czas pobierania próbek: na koniec zmiany
Niemcy	4,4'-MDI	diaminodifenylometan (MDA) w moczu	10 µg/l 4,4'-MDI	wartość BLW, czas pobierania próbek: koniec narażenia lub koniec zmiany
	HDI	heksametylenodiamina (HAD) w moczu	15 µg/g kreatyniny	wartość BAT
Wielka Brytania	HDI, MDI, TDI, IPDI	diamina – pochodna izocyjanianu	1 µmol diaminy pochodzącej z izocyjanianu/mol kreatyniny	BMGV, czas pobierania próbek: pod koniec okresu narażenia

Objaśnienia:

BEI – wskaźnik narażenia biologicznego.

BLW – to ilość substancji chemicznej/metabolitów lub odchylenie od normy parametrów biologicznych wywołanych przez substancję u narażonych ludzi, które służy jako wskaźnik niezbędnych środków ochronnych. BLW jest przypisywana tylko materiałom niebezpiecznym, dla których dostępne dane toksykologiczne są niewystarczające do ustalenia BAT.

BAT – wartość tolerancji biologicznej dla narażenia zawodowego.

BMGV – wartość orientacyjna monitoringu biologicznego.

w tym możliwych niekorzystnych skutków dla zdrowia po narażeniu dermalnym. Normatywy higieniczne (np. TWA) mogą nie w pełni zabezpieczać pracowników przed toksycznym działaniem diizocyjanianów, jeśli narażenie następuje kilkoma drogami, np. inhalacyjną i dermalną (*Gui i in.* 2014).

Diizocyjaniany są często stosowane w różnych gałęziach przemysłu, a narażenie jest najczęściej narażeniem mieszanym, tzn. jednoczesnym narażeniem na kilka diizocyjanianów. Biorąc powyższe pod uwagę, ECHA zaproponowała opracowanie jednego normatywu higienicznego dla diizocyjanianów na podstawie przeliczenia stężenia poszczególnych związków na stężenie $-N=C=O$ (ECHA 2020). Najczęściej stosowanym diizocyjanianem jest TDI i w związku z tym literatura dotycząca narażenia zawodowego na ten związek jest obszerniejsza niż literatura dotycząca innych diizocyjanianów. Astmę obserwowano u ludzi zawodowo narażonych na TDI o stężeniach $1 \div 25$ ppb ($0,007 \div 0,178$ mg/m³), (mediana 5 ppb; $0,036$ mg/m³). Objawy astmopodobne (*asthma-like symptoms*) takie jak duszność i świszczący oddech zanotowano przy narażeniu na TDI o stężeniach $0,3 \div 3,0$ ppb ($0,002 \div 0,21$ mg/m³), (*Montelius* 2001). W punkcie 18 dyrektywy 2024/869 stwierdzono, że „z naukowego punktu widzenia nie można określić poziomów, poniżej których narażenie na działanie diizocyjanianów nie powoduje niekorzystnych skutków

dla zdrowia. Można natomiast ustalić zależność między narażeniem a ryzykiem...”

Na podstawie danych dotyczących wieloletniego narażenia zawodowego na diizocyjaniany (TDI, HDI) przeprowadzono szacowanie ryzyka powstawania dodatkowych przypadków astmy zawodowej (tab. 8 i 10), (*Collins i in.* 2017; *Daniels* 2018) i nadreaktywności oskrzeli (tab. 11), (*Pronk i in.* 2009). *Daniels* (2018) przeprowadził ponowną ocenę (ocena retrospektywna) występowania astmy zawodowej indukowanej TDI u pracowników zatrudnionych w różnych zakładach w okresie 1967-1999 (tab. 7), a *Collins i in.* (2017) u pracowników zatrudnionych w latach 2007-2012 (tab. 9). *Pronk i in.* (2009) szacowanie ryzyka powstawania nadreaktywności oskrzeli przeprowadzili na podstawie wyników obserwacji pracowników narażonych na HDI (tab. 9). W podsumowaniu powyższych wyników ECHA (2020) oceniła, że przy stężeniu TDI 0,3 ppb ($0,001$ mg NCO/m³) ryzyko powstawania dodatkowych przypadków astmy zawodowej wynosi 1/1000.

Zapis w dyrektywie 2024/869 (punkt 19) mówi, że „należy zatem dla wszystkich diizocyjanianów ustanowić dopuszczalną wartość narażenia zawodowego na poziomie 6 µg NCO/m³ i dopuszczalną wartość krótkoterminowego narażenia wynoszącą 12 µg NCO/m³, gdzie NCO odnosi się do izocyjanianowych grup funkcyjnych związków diizocyjanianów, oraz przyjąć notację dotyczącą skóry

i notację dotyczącą działania uczulającego na skórę i układ oddechowy”.

Przestrzeganie zaproponowanych dopuszczalnych wartości może być trudne ze względu na wykonalność pomiarów stężeń oraz czas potrzebny na wdrożenie środków minimalizowania potencjalnego ryzyka w sektorach takich jak np. budownictwo, naprawa pojazdów, naprawa ogólna lub produkcja wyrobów włókienniczych, mebli, pojazdów mechanicznych i innych środków transportu, jak również sprzętu gospodarstwa domowego, maszyn i komputerów. Z tego względu proponowany jest okres przejściowy do 31 grudnia 2028 r., w okresie przejściowym należy stosować dopuszczalną wartość narażenia zawodowego wynoszącą 10 µg NCO/m³ oraz wartość krótkoterminową narażenia wynoszącą 20 µg NCO/m³ (dyrektywa 2024/869).

Na podstawie przedstawionej dokumentacji wydaje się uzasadnione przyjęcie stężenia 0,006 mg NCO/m³ za wartość NDS oraz stężenia 0,012 mg/m³

za wartość NDSCh dla diizocyjanianów mierzonych jako NCO. Ze względu na działanie uczulające diizocyjanianów, głównie na układ oddechowy, należy dodać notacje: „A” – substancja o działaniu uczulającym na skórę i drogi oddechowe oraz „Skóra” – możliwy znaczny udział narażenia przez skórę w ogólnym obciążeniu ciała.

W okresie przejściowym (tj. do 31 grudnia 2028 r.) należy przyjąć stężenie 0,010 mg NCO/m³ za wartość NDS oraz stężenie 0,020 mg/m³ za wartość NDSCh dla diizocyjanianów mierzonych jako NCO z notacjami: „A” – substancja o działaniu uczulającym na skórę i drogi oddechowe oraz „Skóra” – możliwy znaczny udział narażenia przez skórę w ogólnym obciążeniu ciała.

Wykaz skrótów stosowanych w dokumentacji

♀	samica	CLP	rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1272/2008 w sprawie klasyfikacji, oznakowania oraz pakowania substancji i mieszanin (ang. <i>Classification, Labelling and Packaging</i>)
♂	samiec	CYP	rodzina enzymów cytochromu P450
ACE	enzym konwertujący angiotensynę	DDI	4,4'-diizocyjanian difenylometanu
ACGIH	Amerykańska Konferencja Państwowych Higienistów Przemysłowych (ang. American Conference of Governmental Industrial Hygienists)	DECOS	Dutch Expert Committee on Occupational Safety
ACPh	fosfataza kwaśna	DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
Aph	fosfataza alkaliczna	DSB	dopuszczalne stężenie biologiczne
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry	ECHA	Europejska Agencja ds. Substancji Chemicznych (ang. European Chemicals Agency)
BALF	płyn z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (ang. <i>bronchoalveolar lavage fluid</i>)	FEV1	natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. <i>Forced Expiratory Volume during the first second of expiration</i>)
BALC	komórki izolowane z popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (ang. <i>bronchoalveolar lavage cells</i>)	FVC	natężona pojemność życiowa (ang. <i>Forced Vital Capacity</i>)
BAT	wartość tolerancji biologicznej dla narażenia zawodowego	GESTIS	baza danych o związkach chemicznych
BEI	dopuszczalne stężenie biologiczne (ang. <i>biological exposure index</i>) – DSB	GGT	gamma-glutamylotransferaza
BHR	nadreaktywności oskrzeli (ang. <i>bronchial hyperresponsiveness</i>)	GIS	Główny Inspektorat Sanitarny
BL	popłuczyny oskrzelowe (ang. <i>bronchial lavage</i>)	GSH	glutation zredukowany
BLV	dopuszczalne wartości biologiczne (ang. <i>biological limit values</i>)	HAD	heksametylenodiamina
BMGV	wartość orientacyjna monitoringu biologicznego (ang. <i>guidance value of biological monitoring</i>)	HDI	diizocyjanian heksametylenu
BrdU	bromodeoksyurydyna	HDI-BT	homopolimer HDI typu biuretowego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)	HDI-IC	homopolimer HDI typu cyjanurowego
		4,4'-HMDI	diizocyjanian 4,4'-metylenodicykloheksylu
		H ₁₂ MDI	uwodniony MDI

IARC	Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (ang. International Agency for Research on Cancer)	OSHA	Administracja Bezpieczeństwa i Higieny Pracy (ang. Occupational Safety and Health Administration)
IgE	immunoglobulina klasy E	PKD	Polska Klasyfikacja Działalności
IgG	immunoglobulina klasy G	Plip	fosfatydylocholina
IL-4	interleukina 4	PMDI	spolimeryzowany MDI
IPDI	diizocyjanian izoforonu	PMN	polimorfojądrowe neutrofile
IUPAC	Międzynarodowa Unia Chemii Czystej i Stosowanej (ang. International Union of Pure and Applied Chemistry)	POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
LC ₅₀	mediana stężenia śmiertelnego (dla 50% osobników)	ppb	części na miliard (ang. <i>parts per billion</i>)
LD ₅₀	mediana dawki śmiertelnej (dla 50% osobników)	ppm	części na milion (ang. <i>part per milion</i>)
LDH	dehydrogenaza mleczanowa	PR	współczynnik chorobowości (ang. <i>prevalence ratios</i>)
LOAEC	najniższe stężenie, przy którym obserwuje się skutki szkodliwe (ang. <i>lowest observed adverse effect concentration</i>)	PU	poliuretan
LOAEL	najniższy poziom, przy którym obserwuje się skutki szkodliwe (ang. <i>lowest observed adverse effect level</i>)	PUR	pianki poliuretanowe
LOD	granica wykrywalności	RD ₅₀	stężenie substancji drażniącej w powietrzu wdychanym, które powoduje zmniejszenie częstości akcji oddechowej o 50%
mc.	masa ciała	REACH	rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1907/2006 regulujące kwestie stosowania chemikaliów poprzez ich rejestrację i ocenę oraz udzielanie zezwoleń i wprowadzanie do obrotu, zmienione przez Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 (CLP) (ang. <i>Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals</i>)
MCP-1	białko chemotaktyczne monocytów 1	RR	względne ryzyko (ang. <i>risk ratio</i>)
MDA	diaminodifenylometan	SIR	standaryzowany wskaźnik zapadalności (ang. <i>standardised incidence ratio</i>)
MDI	diizocyjanian metylenodifenylu	SMR	standaryzowany wskaźnik umieralności (ang. <i>standardised mortality ratio</i>)
2,2'-MDI	diizocyjanian 2,2'-metylenodifenylu	STEL	najwyższe dopuszczalne stężenie chwilowe (ang. <i>short term exposure limit</i>)
2,4'-MDI	diizocyjanian 2,4'-metylenodifenylu	t _{1/2}	biologiczny okres półtrwania
4,4'-MDI	diizocyjanian 4,4'-metylenobis(fenylizocyjanian)	TDA	toluenediamina
MEF	maksymalny przepływ wydechowy (ang. <i>maximal expiratory flow</i>)	TDI	diizocyjanian toluenu
n	liczebność w grupie	2,4-TDI	diizocyjanian tolueno-2,4-diyłu
NAG	N-acetylo-β-D-glukozaaminidaza	2,6-TDI	diizocyjanian tolueno-2,6-diyłu
NBDI	2,5-bisizocyjanianometylobicyklo[2.2.1]heptan	Th1, Th2	limfocyty T (komórki układu odpornościowego)
1,5-NDI	izocyjanian 1,5-naftalenu	TLV-STEL	najwyższe dopuszczalne stężenie chwilowe (ang. <i>threshold limit value-short-term exposure limit</i>)
NDS	najwyższe dopuszczalne stężenie	TLV-TWA	najwyższe dopuszczalne stężenie ważone czasem (ang. <i>threshold limit value – time-weighted average</i>)
NDSch	najwyższe dopuszczalne stężenie chwilowe	TNF-α	czynnik martwicy nowotworów (ang. <i>tumor necrosis factor α</i>)
NIOSH	Narodowy Instytut Bezpieczeństwa i Higieny Pracy (ang. National Institute for Occupational Safety and Health)		
NOAEC	najwyższe stężenie, przy którym nie obserwuje się efektów szkodliwych (ang. <i>no observed adverse effect concentration</i>)		
NOAEL	najwyższy poziom, przy którym nie obserwuje się efektów szkodliwych (ang. <i>no observed adverse effect level</i>)		
NTP	National Toxicology Program		
OA	astma zawodowa (ang. <i>occupational asthma</i>)		
OECD	Organizacja Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (ang. Organisation for Economic Cooperation and Development)		
OEL	dopuszczalna wartość narażenia zawodowego (ang. <i>occupational exposure limits</i>)		
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)		

PIŚMIENNICTWO

- Alexandersson R., Gustafsson P., Hedenstierna G. i in. (1986). Exposure to naphthylene-diisocyanat in a rubber plant: symptoms and lung function. *Arch. Environ. Health* 41, 85–89. DOI: 10.1080/00039896.1986.9937414 [cyt. za: Baur i in. 2000].
- ALIPA, European Aliphatic Isocyanates Producers Association (2019). Justification of limit values for diisocyanates. Cover Letter 2019.
- Allport D.C. (1994). Development of respiratory sensitization in a UK TDI foam worker population further evaluation of III report 10848: “The acute and long-term respiratory effects of aromatic diisocyanates: a five year longitudinal study of polyurethane foam workers”. Report No. 11115. Manchester, UK: International Isocyanates Institute [cyt. za: Daniels 2018].
- Aoyama K., Huang J., Ueda A. i in. (1994). Provocation of respiratory allergy in guinea pigs following inhalation of free toluene diisocyanate. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 26(3), 403–407. DOI: 10.1007/BF00203570.
- Astroff A.B., Sturdivant D.W., Lake S.G. i in. (2000). Developmental toxicity of 1,6-hexamethylene diisocyanate (HDI) in the Sprague-Dawley rat. *Teratology* 62, 205–213. DOI: 10.1002/1096-9926(200010)62:4<205::AID-TERA6>3.0.CO;2-S.
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2018). Toxicological profile for toluene diisocyanate and methylenediphenyl diisocyanate. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry [cyt. za: ECHA 2020].
- Aul D.J., Bhaumik A., Kennedy A.L. i in. (1999). Specific IgG response to monomeric and polymeric diphenylmethane diisocyanate conjugates in subjects with respiratory reactions to isocyanates. *J. Allergy Clin. Immunol.* 103, 749–755. DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70415-x.
- Axford A.T., McKerrow C.B., Jones A.P. i in. (1976). Accidental exposure to isocyanate fumes in a group of firemen. *Brit. J. Ind. Med.* 33, 65–71. DOI: 10.1136/oem.33.2.65.
- Baur X. (1983). Immunologic cross-reactivity between different albumin-bound isocyanates. *J. Allergy Clin. Immunol.* 71, 197–205. DOI: 10.1016/0091-6749(83)90100-8.
- Baur X., Wieners D., Marczyński B. (2000). Late asthmatic reaction caused by naphthylene-1,5 diisocyanate. *Scand. J. Work Environ. Health* 26, 78–80. DOI: 10.5271/sjweh.514.
- Belin L., Wass U., Audunsson G. i in. (1983). Amines: possible causative agents in the development of bronchial hyperreactivity in workers manufacturing polyurethanes foam isocyanates. *Br. J. Ind. Med.* 40, 251–257. DOI: 10.1136/oem.40.3.251.
- Bello D., Herrick C. A., Smith T.J. i in. (2007). Skin exposure to isocyanates: reasons for concern. *Environ. Health Perspect.* 115, 328–335. DOI: 10.1289/ehp.9557.
- Bello A., Xue Y., Gore R. i in. (2019). Assessment and control of exposures to polymeric methylene diphenyl diisocyanate (pMDI) in spray polyurethane foam applicators. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 222, 804–815. DOI: 10.1016/j.ijheh.2019.04.014.
- Bernstein D.I., Cartier A., Côté J. i in. (2002). Diisocyanate antigen-stimulated monocyte chemoattractant protein-1 synthesis has greater test efficiency than specific antibodies for identification of diisocyanate asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 166, 445–450. DOI: 10.1164/rccm.2109018.
- Bodner K.M., Burns C.J., Randolph N.M. i in. (2001). A longitudinal study of respiratory health of toluene diisocyanate production workers. *J. Occup. Environ. Med.* 43, 890–897. DOI: 10.1097/00043764-200110000-00008.
- Brorson T., Skarping G., Nielsen J. (1990). Biological monitoring of isocyanates and related amines. II. Test chamber exposure of humans to 1,6-hexamethylene diisocyanate (HDI). *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 62, 385–389. DOI: 10.1007/BF00381369.
- Budnik L.T., Nowak D., Merget R. i in. (2011). Elimination kinetics of diisocyanates after specific inhalative challenges in humans: mass spectrometry analysis, as a basis for biomonitoring strategies. *J. Occup. Med. Toxicol.* 6, 9–17. DOI: 10.1186/1745-6673-6-9.
- Bugler J., Clark R.L., Hill H. i in. (1991). The acute and long-term respiratory effects of aromatic diisocyanates. A five year longitudinal study of polyurethane foam workers. Report No. 10848. Manchester, UK: International Isocyanates Institute [cyt. za: Daniels 2018].
- Bunge W., Ehrlicher H., Kimmerle G. (1977). Medical aspects of work with surface coating systems using the spraying technique. *Z. Arbeitsmed Arbeitswschutz Prophylaxe* 4 (spec. ed.), 1–46 [cyt. za: Soćko, Czerczak 2010; Sapota, Kilanowicz 2009].
- Buschmann J., Koch W., Fuhst R. i in. (1996). Embryotoxicity study of monomeric 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate (MDI) aerosol after inhalation exposure in Wistar rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 32, 96–101. DOI: 10.1006/faat.1996.0111.
- Cartier A., Grammer L., Malo J.L. i in. (1989). Specific serum antibodies against isocyanates: association with occupational asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 84, 507–514. DOI: 10.1016/0091-6749(89)90364-3.
- Cassidy L.D., Molenaar D.M., Hathaway J.A. i in. (2010). Trends in pulmonary function and prevalence of asthma in hexamethylene diisocyanate workers during a 19-year period. *J. Occup. Environ. Med.* 52, 988–994. DOI: 10.1097/JOM.0b013e-3181f2e086.
- Chadwick D.H., Cleveland T.H. (1981). Isocyanates, organic. In: Mark H.F., Othmer D.F., Overberger C.G. et al. (eds.). *Kirk-Othmer Encyclopaedia of chemical technology*. Third ed., vol. 13. New York: Wiley, 789–818 [cyt. za: Sapota, Kilanowicz 2009].
- Christensen F., Nilsson N., Nyander Jeppesen C. i in. (2014). Survey of certain isocyanates (MDI and TDI). Part of the LOUS-review. Environmental Project No. 1537. Copenhagen: The Danish Environmental Protection Agency.

- Clark R.L., Bugler J., McDermont M. i in. (1998). An epidemiology study of lung function changes of toluene diisocyanate foam workers in the United Kingdom. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 71, 169–179. DOI: 10.1007/s004200050267.
- Clark R.L., Bugler J., Paddle G.M. i in. (2003). A 17-year epidemiological study on changes in function in toluene diisocyanate foam workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 76, 295–3001. DOI: 10.1007/s00420-002-0403-8.
- Cocker J. (2011). Biological monitoring for isocyanates. *Ann. Occup. Hyg.* 55, 127–131. DOI: 10.1093/annhyg/meq083.
- Collins J.J., Anteau S., Conner P.R. i in. (2017). Incidence of occupational asthma and exposure to toluene diisocyanate in the United States toluene diisocyanate production industry. *J. Occup. Environ. Med.* 59 (Suppl. 12), S22–S27. DOI: 10.1097/JOM.0000000000000890.
- Daftarian H.S., Roegner K.C., Reh C.M. (2000). Hazard evaluation and technical assistance report: HETA-98-0011-2081, Woodbridge Corporation, Brodhead, Wisconsin. Cincinnati, OH: National Institute for Occupational Safety and Health [cyt. za: Daniels 2018].
- Daniels R.D. (2018). Occupational asthma risk from exposures to toluene diisocyanate: a review and risk assessment. *Am. J. Ind. Med.* 61, 282–292. DOI: 10.1002/ajim.22815.
- Day B.W., Jin R., Karol M.H. (1996). In vivo and in vitro reactions of toluene diisocyanate isomers with guinea pig hemoglobin. *Chem. Res. Toxicol.* 9, 568–753. DOI: 10.1021/tx9501703.
- DECOS, Dutch Expert Committee on Occupational Safety (2018). Di- and triisocyanates. Health-based recommendation on occupational exposure limits. The Hague: Health Council of the Netherlands. Publication no. 2018/20 [cyt. za: ECHA 2019].
- Delebecq E., Pascault J.-P., Boutevin B. i in. (2013). On the versatility of urethane/urea bonds: reversibility, blocked isocyanate, and nonisocyanate polyurethane. *Chem. Rev.* 113, 80–118. DOI: 10.1021/cr300195n.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2008). 4,4'-Methylene diphenyl diisocyanate (MDI) [101-68-8] and "polymeric" MDI (PMDI) [9016-87-9] [MAK Value Documentation, 2008]. Weinheim, Germany: Wiley-VCH [cyt. za: ECHA 2019].
- Diem J.E., Jones R.N., Hendrick D.J. i in. (1982). Five-year longitudinal study of workers employed in a new toluene diisocyanate manufacturing plant. *Am. Rev. Respir. Dis.* 126, 420–428. DOI: 10.1164/arrd.1982.126.3.420.
- Dieter M.P., Boorman G.A., Jameson C.W. i in. (1990). The carcinogenic activity of commercial grade toluene diisocyanate in rats and mice in relation to the metabolism of the 2,4- and 2,6-TDI isomers. *Toxicol. Ind. Health* 6(6), 599–621.
- Donnelly R., Buick J.B., Macmahon J. (2003). Occupational asthma after exposure to plaster casts containing methylene diphenyl diisocyanate. *Occup. Med. (Lond.)* 54, 432–434. DOI: 10.1093/occmed/kqg133.
- Duncan B., Scheel L.D., Fairchild E.J., Killens R., Graham S. (1962). Toluene diisocyanate inhalation toxicity: pathology and mortality. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 23, 447–456. DOI: 10.1080/00028896209342899 [cyt. za: ECHA 2020].
- Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2024/869 z dnia 13 marca 2024 r. w sprawie zmiany dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2004/37/WE i dyrektywy Rady 98/24/WE w odniesieniu do wartości dopuszczalnych dla ołowiu i jego związków nieorganicznych oraz dla diizocyjanianów. *Dz. Urz. UE L* z 19.03.2024.
- ECHA, European Chemicals Agency (2019). ECHA Scientific report for evaluation of limit values for diisocyanates at the workplace. 17 October 2019.
- ECHA, European Chemicals Agency (2020). Annex 1 in support of the Committee for Risk Assessment (RAC) for evaluation of limit values for diisocyanates at the workplace. ECHA/RAC/A77-O-0000006826-64-01/F, 11 June 2020.
- Engfeldt M., Isaksson M., Zimerson E. i in. (2013). Several cases of work-related allergic contact dermatitis caused by isocyanate at a company manufacturing heat exchangers. *Contact Dermatitis* 68, 175–180. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2012.02167.x.
- Feron V.J., Kittel B., Kuper C.F. i in. (2001). Chronic pulmonary effects of respirable methylene diphenyl diisocyanate (MDI) aerosol in rats: combination of findings from two bioassays. *Arch. Toxicol.* 75, 159–175. DOI: 10.1007/s002040100223.
- Gamer A.O., Hellwig J., Doe J.E. i in. (2000). Prenatal toxicity of inhaled polymeric methylenediphenyl diisocyanate (MDI) aerosols in pregnant wistar rats. *Toxicol. Sci.* 54, 431–440. DOI: 10.1093/toxsci/54.2.431.
- GIS, Główny Inspektorat Sanitarny (2024). Dane dotyczące poziomów narażenia na diizocyjaniany w Polsce.
- Gledhill A., Wake A., Hext P. i in. (2005). Absorption, distribution, metabolism and excretion of an inhalation dose of [14C] 4,4'-methylene diphenyl diisocyanate in the male rat. *Xenobiotica* 35, 273–292. DOI: 10.1080/00498250500057591.
- Goossens A., Detienne T., Bruze M. (2002). Occupational allergic contact dermatitis caused by isocyanates. *Contact Dermatitis* 47(5), 304–308. DOI: 10.1034/j.1600-0536.2002.470509.x.
- Grammer L.C., Harris K.E., Malo J.L. i in. (1990). The use of an immunoassay index for antibodies against isocyanate human protein conjugates and application to human isocyanate disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 86, 94–98. DOI: 10.1016/s0091-6749(05)80128-9.
- Gui W., Wisniewski A.V., Neamtii I. i in. (2014). Inception cohort study of workers exposed to toluene diisocyanate at a polyurethane foam factory: initial one-year follow-up. *Am. J. Ind. Med.* 57, 1207–1215. DOI: 10.1002/ajim.22385.
- Hagmar L., Welinder H., Mikoczy Z. (1993a). Cancer incidence and mortality in the Swedish polyurethane foam manufacturing industry. *Brit. J. Ind. Med.* 50, 537–543. DOI: 10.1136/oem.50.6.537.

- Hagmar L., Strömberg U., Welinder H. i in. (1993b). Incidence of cancer and exposure to toluene diisocyanate and methylene diphenyldiisocyanate: a cohort based case-referent study in the polyurethane foam manufacturing industry. *Brit. J. Ind. Med.* 50, 1003–1007. DOI: 10.1136/oem.50.11.1003.
- Harton E.E., Jr, Rawl R.R. (1976). Toxicological and skin corrosion testing of selected hazardous materials. Springfield, US Department of Commerce (Final report NTIS Publication 264 975) [cyt. za: Soćko, Czerczak 2010].
- Hathaway J.A., Molenaar D.M., Cassidy L.D. i in. (2014). Cross-sectional survey of workers exposed to aliphatic diisocyanates using detailed respiratory medical history and questions regarding accidental skin and respiratory exposures. *J. Occup. Environ. Med.* 56(1), 52–57. DOI: 10.1097/JOM.000000000000019.
- Henriks-Eckerman M.-L., Makela E.A., Laitinen J. i in. (2015). Role of dermal exposure in systemic intake of methylenediphenyl diisocyanate (MDI) among construction and boat building workers. *Toxicol. Lett.* 232, 595–600. DOI: 10.1016/j.toxlet.2014.12.012.
- Hoffmann H.D., Leibold E., Ehnes C. i in. (2010). Dermal uptake and excretion of ¹⁴C-toluene diisocyanate (TDI) and ¹⁴C-methylene diphenyl diisocyanate (MDI) in male rats. Clinical signs and histopathology following dermal exposure of male rats to TDI. *Toxicol. Lett.* 199, 364–371. DOI: 10.1016/j.toxlet.2010.09.021.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1999). IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Re-evaluation of some organic chemicals. Vol 71. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2024). Agents classified by the IARC Monographs, Volumes 1 – 136. Last updated: 2024-09-21.
- IMP, Instytut Medycyny Pracy (2024). Informacje o chorobach zawodowych w Polsce.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1987). Toluene diisocyanates. *Environmental Health Criteria* 75. Geneva, Switzerland: World Health Organization [cyt. za: ECHA 2020].
- IUCLID (2001). Komputerowa baza danych [cyt. za: Ligocka, Jakubowski 2005].
- Ji Y.B., Yu L., Zou Z., Lang L. (2008). The effects of TDI on mice marrow cells. 2008 Proceedings of Information Technology and Environmental System Sciences: Itess 2008, Vol. 1, 501–504.
- Jones R.N., Rando R.J., Glindmeyer H.W. i in. (1992). Abnormal lung function in polyurethane foam producers: weak relationship to toluene diisocyanate exposure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 146, 871–877. DOI: 10.1164/ajrccm/146.4.871.
- Jones K., Johnson P.D., Baldwin P.E.J. i in. (2017). Exposure to diisocyanates and their corresponding diamines in seven different workplaces. *Ann. Work Expo. Health* 61, 383–393. DOI: 10.1093/annweh/wxx006.
- Merck (2024). Karty charakterystyki dla 2,6-TDI, 4,4'-MDI, HDI, IPDI, *m*-TMXD, *m*-XDI, *m*-XDI, PPDI, TDI, TODI, uwodornionego 1,3-XDI, uwodornionego 4,4'-MDI (HMDI).
- Kennedy A.L., Stock M.F., Alarie Y. i in. (1989). Uptake and distribution of ¹⁴C during and following inhalation exposure to radioactive toluene diisocyanate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 100, 280–292. DOI: 10.1016/0041-008x(89)90314-1.
- Kennedy A., Wilson T.R., Stock M.F. i in. (1994). Distribution and reactivity of inhaled ¹⁴C-labeled toluene diisocyanate (TDI) in rats. *Arch. Toxicol.* 68, 434–443. DOI: 10.1007/s002040050094.
- Kouadio K., Zheng K.-C., Toure A.A. i in. (2014). IL-4 ad IL-5 secretions predominate in the airways of Wistar rats exposed to toluene diisocyanate vapor. *J. Prev. Med. Public Health* 47, 57–63. DOI: 10.3961/jpmph.2014.47.1.57.
- Lee M., Park S., Park H.S., Youn J.K. (1998). Cytokine secretion patterns of T cells responding to haptenized-human serum albumin in toluene diisocyanate (TDI)-induced asthma patients. *J. Korean Med. Sci.* 13, 459–465. DOI: 10.3346/jkms.1998.13.5.459 [cyt. za: Świerczyńska-Machura, Palczyński 2012].
- Lemière C., Romeo P., Chaboillez S. i in. (2002). Airway inflammation and functional after exposure to different concentrations of isocyanates. *J. Allergy Clin. Immunol.* 110, 641–646. DOI: 10.1067/mai.2002.128806.
- Ligocka D., Jakubowski M. (2005). Izocyjanian 3-izocyjanianometylo-3,5,5-trimetylocykloheksydu. Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. *Podst. Met. Oceny Środow. Pr.* 3(45), 65–74.
- Lind P., Dalene M., Skarping G. i in. (1996). Toxicokinetics of 2,4- and 2,6-toluenediamine in hydrolysed urine and plasma after occupational exposure to 2,4- and 2,6-toluene diisocyanate. *Occup. Environ. Med.* 53, 94–99. DOI: 10.1136/oem.53.2.94.
- Lindberg H.K., Korpi A., Santonen T. i in. (2011). Micronuclei, hemoglobin adducts and respiratory tract irritation in mice after inhalation of toluene diisocyanate (TDI) and 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate (MDI). *Mutat. Res.* 723, 1–10. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2011.03.009.
- Liu Q., Wisniewski A.V. (2003). Recent developments in diisocyanate asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 90, 35–41. DOI: 10.1016/s1081-1206(10)61647-x.
- Loeser E. (1983). Long-term toxicity and carcinogenicity studies with 1,4/2,6-toluene-diisocyanate in rats and mice. *Toxicol. Lett.* 15, 71–81. DOI: 10.1016/0378-4274(83)90172-8.
- Lumms Z.L., Alam R., Bernstein J.A. i in. (1998). Diisocyanate antigen-enhanced production of monocyte chemoattractant protein-1, IL-8, and tumor necrosis factor-alpha by peripheral mononuclear cells of workers with occupational asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 102, 265–274. DOI: 10.1016/s0091-6749(98)70095-8.

- Lushniak B.D., Reh C., Bernstein D.I. i in. (1998). Indirect assessment of 4,4'-diphenylmethane diisocyanate (MDI) exposure by evaluation of specific humoral immune responses to MDI conjugated to human serum albumin. *Am. J. Ind. Med.* 33, 471–477. DOI: 10.1002/(sici)1097-0274(199805)33:5<471::a-id-ajim6>3.0.co;2-v.
- Lutz W., Pałczyński C. (2002). Molekularne i immunologiczne uwarunkowania astmy wywołanej przez izocyjaniiny: obecny stan wiedzy. *Alergia Astma Immunologia* 7(3), 131–139.
- Ma-Hock L., Gamer A.O., Deckhardt K. i in. (2007). Determination of pulmonary irritant threshold concentrations of hexamethylene-1,6-diisocyanate (HDI) prepolymers by bronchoalveolar lavage in acute rat inhalation studies according to TRGS 430. *Food Chem. Toxicol.* 45, 237–243. DOI: 10.1016/j.fct.2006.08.016.
- Malo J.L., Ouimet G., Cartier A. i in. (1983). Combined alveolitis and asthma due to hexamethylene diisocyanate (HDI), with demonstration of crossed respiratory and immunologic reactivities to diphenylmethane diisocyanate (MDI). *J. Allergy Clin. Immunol.* 72, 413–419. DOI: 10.1016/0091-6749(83)90508-0.
- Mapp C.E., Dal Vecchio L., Boschetto P. i in. (1985). Combined asthma and alveolitis due to diphenylmethane diisocyanate (MDI) with demonstration of no crossed respiratory reactivity to toluene diisocyanate (TDI). *Ann. Allergy* 54, 424–429.
- Marczynski B., Merget R., Mensing T. i in. (2005). DNA strand breaks in the lymphocytes of workers exposed to diisocyanates: indications of individual differences in susceptibility after low-dose and short-term exposure. *Arch. Toxicol.* 79(6), 355–362. DOI: 10.1007/s00204-004-0639-z.
- Matheson J.M., Johnson V.J., Vallyathan V. i in. (2005). Exposure and immunological determinations in a murine model for toluene diisocyanate (TDI) asthma. *Toxicol. Sci.* 84, 88–98. DOI: 10.1093/toxsci/kfi050.
- Mikoczy Z., Welinder H., Tinnerberg H. i in. (2004). Cancer incidence and mortality of isocyanate exposed workers from the Swedish polyurethane foam industry: updated findings 1959–98. *Occup. Environ. Med.* 61, 432–437. DOI: 10.1136/oem.2003.009712.
- Montelius J.E. (2001). Scientific basis for Swedish occupational standards: XXII. Consensus report for toluene diisocyanate (TDI), diphenylmethane diisocyanate (MDI), hexamethylene diisocyanate (HDI). *Arbete och Hälsa* 20 [cyt. za: ECHA 2019].
- Muller K. (2008). TDI inhalation study: tumor statistics review. International Isocyanate Institute Report 11544 [cyt. za: Prueitt i in. 2013].
- Nguyen R., Lee A. (2012). Allergic contact dermatitis caused by isocyanates in resin jewellery. *Contact Dermatitis* 67, 56–57. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2012.02042.x.
- NTP, National Toxicology Program (1986). NTP Toxicology and carcinogenesis studies of commercial grade 2,4(80%)- and 2,6(20%)-toluene diisocyanate (AS No. 26471-62-5) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). *Natl. Toxicol. Program Tech. Rep. Ser.* 251, 1–194.
- OEHHA, Office of Environmental Health Hazard Assessment (2019). Hexamethylene diisocyanate (monomer and polyisocyanates) reference exposure levels. Technical support document for the derivation of noncancer reference exposure levels. Scientific review panel review draft February 2019. Office of Environmental Health Hazard Assessment. California Environmental Protection Agency [cyt. za: ECHA 2020].
- Omae K. (1984). Two-year observation of pulmonary function in workers exposed to low concentrations of toluene diisocyanate. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 55, 1–12. DOI: 10.1007/BF00378062.
- Ott M.G., Klees J.E., Poche S.L. (2000). Respiratory health surveillance in a toluene di-isocyanate production unit, 1967–97: clinical observations and lung function analyses. *Occup. Environ. Med.* 57, 43–52. DOI: 10.1136/oem.57.1.43.
- Ott M.G., Diller W.F., Jolly A.T. (2003). Respiratory effects of toluene diisocyanate in the workplace: a discussion of exposure-response relationships. *Crit. Rev. Toxicol.* 33, 1–59. DOI: 10.1080/713611031.
- Pałczyński C., Wittczak T., Pas-Wyroślak A. (2011). Zawodowe alergiczne zapalenie spojówek. *Alergia* 1, 30–32.
- Pauluhn J. (2000a). Acute inhalation toxicity of polymeric diphenyl-methane 4,4'-diisocyanate in rats: time course of changes in bronchoalveolar lavage. *Arch. Toxicol.* 74, 257–269. DOI: 10.1007/s002040000114.
- Pauluhn J. (2000b). Inhalation toxicity of 1,6-hexamethylene diisocyanate homopolymer (HDI-IC) aerosol: results of single inhalation exposure studies. *Toxicol. Sci.* 58, 173–181. DOI: 10.1093/toxsci/58.1.173.
- Pauluhn J. (2004). Pulmonary irritant potency of polyisocyanate aerosols in rats: comparative assessment of irritant threshold concentrations by bronchoalveolar lavage. *J. Appl. Toxicol.* 24, 231–247. DOI: 10.1002/jat.977.
- Pauluhn J. (2008). Comparative assessment of early acute lung injury in mice and rats exposed to 1,6-hexamethylene diisocyanate-polyisocyanate aerosols. *Toxicology* 247, 33–45. DOI: 10.1016/j.tox.2008.01.023.
- Pauluhn J., Emura M., Mohr U. i in. (1999). Two-week inhalation toxicity of polymeric diphenylmethane-4,4'-diisocyanate (PMDI) in rats: analysis of biochemical and morphological markers of early pulmonary response. *Inhal. Toxicol.* 11, 1143–1163. DOI: 10.1080/089583799196637.
- Pauluhn J., Gollapudi B., Hammond T. i in. (2001). Bone marrow micronucleus assay in Brown-Norway rats exposed to diphenyl-methane-4,4'-diisocyanate. *Arch. Toxicol.* 75, 234–242. DOI: 10.1007/s002040100234.
- Pauluhn J., Mohr U. (2001). Inhalation toxicity of 1,6-hexamethylene diisocyanate homopolymers (HDI-IC and HDI-BT): results of subacute and subchronic repeated inhalation exposure studies. *Inhal. Toxicol.* 13, 513–532. DOI: 10.1080/089583701118600.

- Pinkerton L.E., Yiin J.H., Daniels R.D. i in. (2016). Mortality among workers exposed to toluene diisocyanate in the US polyurethane foam industry: update and exposure-response analyses. *Am. J. Ind. Med.* 59, 630–643. DOI: 10.1002/ajim.22622.
- Pisati G., Baruffini A., Bernabeo F. i in. (2007). Rechallenging subjects with occupational asthma due to toluene diisocyanate (TDI), after long-term removal from exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 80, 298–305. DOI: 10.1007/s00420-006-0134-3.
- Plitnick L., Loveless S.E., Ladics G.S. i in. (2005). Cytokine mRNA profiles for isocyanates with known and unknown potential to induce respiratory sensitization. *Toxicology* 207, 487–499. DOI: 10.1016/j.tox.2004.11.001.
- Pollaris L., Devos F., De Vooght V. i in. (2016). Toluene diisocyanate and methylene diphenyl diisocyanate: asthmatic response and cross-reactivity in a mouse model. *Arch. Toxicol.* 90, 1709–1717. DOI: 10.1007/s00204-015-1606-6.
- Pons F., Haag M., Corcos L. i in. (2000). Inhalation of toluene diisocyanate affects cytochrome P450 2B1 expression in rat lung. *Arch. Toxicol.* 74, 397–403. DOI: 10.1007/s002040000153.
- Pronk A., Preller L., Raulf-Heimsoth M. i in. (2007). Respiratory symptoms, sensitization, and exposure-response relationships in spray painters exposed to isocyanates. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 176, 1090–1097. DOI: 10.1164/rccm.200702-215OC.
- Pronk A., Preller L., Doekes G. i in. (2009). Different respiratory phenotypes are associated with isocyanate exposure in spray painters. *Eur. Respir. J.* 33, 494–501. DOI: 10.1183/09031936.00091408.
- Prueitt R., Rhomberg L.R., Goodman J.E. (2013). Hypothesis-based weight-of-evidence evaluation of the human carcinogenicity of toluene diisocyanate. *Crit. Rev. Toxicol.* 43, 391–435. DOI: 10.3109/10408444.2013.790877.
- Prueitt R.L., Lynch H.N., Zu K. i in. (2017). Dermal exposure to toluene diisocyanate and respiratory cancer risk. *Environ. Int.* 109, 181–192. DOI: 10.1016/j.envint.2017.09.017.
- Redlich C.A. (2010). Skin exposure and asthma: is there a connection? *Proc. Am. Thorac. Soc.* 7, 134–137. DOI: 10.1513/pats.201002-025RM.
- Reuzel P.G.J., Arts J.H.E., Lomax L.G. i in. (1994). Chronic inhalation toxicity and carcinogenicity study of respirable polymeric methylene diphenyl diisocyanate (polymeric MDI) aerosol in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 22, 195–210. DOI: 10.1006/faat.1994.1024.
- Rother D., Schlüter U. (2021). Occupational exposure to diisocyanates in the European Union. *Ann. Work Expo. Health* 65(8), 893–907. DOI: 10.1093/annweh/wxab02.
- Rozporządzenie Komisji (UE) nr 2020/1149 z dnia 3 sierpnia 2020 r. zmieniające załącznik XVII do rozporządzenia (WE) nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH) w odniesieniu do diizocyanianów. *Dz. Urz. UE L* 252 z 4.08.2020, s. 24–27.
- Rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 24 czerwca 2024 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. *DzU* 2024, poz. 1017.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006. *Dz. Urz. UE L* 353 z 31.12.2008 r.
- RTECS (2006). Komputerowa baza danych [cyt. za: *Sitarek* 2010].
- Sabbioni G., Pugh S.A. (2022). New method to biomonitor workers exposed to 1,6-hexamethylene diisocyanate. *Chem. Res. Toxicol.* 35, 2285–229. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.2c00266.
- Sangha G.K., Alarie Y. (1979). Sensory irritation by toluene diisocyanate in single and repeated exposures. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 50, 533–547. DOI: 10.1016/0041-008x(79)90408-3.
- Sangha G.K., Matijak M., Alarie Y. (1981). Comparison of some mono- and diisocyanates as sensory irritants. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 57, 241–246. DOI: 10.1016/0041-008x(81)90285-4.
- Sapota A., Kilanowicz A. (2009). Metylenodifenylodiiizocyanian mieszanina izomerów. Diizocyanian 4,4'-metylenodifenylu. Diizocyanian 2,4'-metylenodifenylu. Diizocyanian 2,2'-metylenodifenylu. Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. *Podst. Met. Oceny Środow. Pr.* 4(62), 59–88.
- Sastre J., Banks, D.E., Lopez M. i in. (1990). Neutrophil chemotactic activity in toluene diisocyanate (TDI)-induced asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 85, 567–572. DOI: 10.1016/0091-6749(90)90094-k.
- Sax N.I., Lewis R.J. (eds.) (1989). *Dangerous properties of industrial materials*. 7th ed. New York: Van Nostrand Reinhold [cyt. za: Sapota, Kilanowicz 2009].
- Schnorr T.M., Steenland K., Egeland G.M. i in. (1996). Mortality of workers exposed to toluene diisocyanate in the polyurethane foam industry. *Occup. Environ. Med.* 53, 703–707. DOI: 10.1136/oem.53.10.703.
- Schroeter J.D., Kimbell J.S., Asgharian B. i in. (2013). Inhalation dosimetry of hexamethylene diisocyanate vapor in the rat and human respiratory tracts. *Inhal. Toxicol.* 25, 168–177. DOI: 10.3109/08958378.2013.768314.
- Schupp T., Collins M.A. (2012). Toluene diisocyanate (TDI) airway effects and dose-responses in different animal models. *EXCLI J.* 11, 416–435.
- Shin Y.S., Kim M.A., Pham L.D. i in. (2013). Cells and mediators in diisocyanate-induced occupational asthma. *Curr.*

- Opin. Allergy Clin. Immunol. 13, 125–131. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32835e0322.
- Shiotsuka R.N., Stuart B.P., Sangha G.K. i in. (2006). Subacute inhalation exposure of rats to 1,6-hexamethylene diisocyanate with recovery period. *Inhal. Toxicol.* 18, 659–665. DOI: 10.1080/08958370600742730.
- Shiotsuka R.N., Stuart B.P., Charles J.M. i in. (2010). Chronic inhalation exposures of Fischer 344 rats to 1,6-hexamethylene diisocyanate did not reveal a carcinogenic potential. *Inhal. Toxicol.* 22, 875–887. DOI: 10.3109/08958370903572862.
- Sielken R.L., Bretzlaff R.S., Valdez-Flores C. i in. (2012). Statistical comparison of carcinogenic effects and dose-response relationships in rats and mice for 2,4-toluene diamine to those ascribed to toluene diisocyanate. *Hum. Ecol. Risk Assess.* 18, 1315–1337. DOI: 10.1080/10807039.2012.722853.
- Sitarek K. (2010). Diizocyjanian heksano-1,6-dyilu. Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. *Podst. Met. Oceny Środow. Pr.* 2(64), 31–45.
- Skarping G., Brorson T., Sangö C. (1991). Biological monitoring of isocyanates and related amines: III. Test chamber exposure of humans to toluene diisocyanate. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 63, 83–88. DOI: 10.1007/BF00379069.
- Soćko R., Czerczak S. (2010). Diizocyjanian tolueno-2,6-dyilu, diizocyjanian tolueno-2,4-dyilu, toluilenodiizocyjanian (TDI) – mieszanina izomerów. Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. *Podst. Met. Oceny Środow. Pr.* 2(64), 47–77.
- Son M., Lee M., Kim Y.T. i in. (1998). Heterogeneity of IgE response to TDI-HSA conjugates by ELISA in toluene diisocyanate (TDI)-induced occupational asthma (OA) patients. *J. Korean Med. Sci.* 13, 147–152. DOI: 10.3346/jkms.1998.13.2.147.
- Sorahan T., Pope D. (1993). Mortality and cancer morbidity of production workers in the United Kingdom flexible polyurethane foam industry. *Brit. J. Ind. Med.* 50, 528–536. DOI: 10.1136/oem.50.6.528.
- Sorahan T., Nichols L. (2002). Mortality and cancer morbidity of production workers in the UK flexible polyurethane foam industry: updated findings, 1959–98. *Occup. Environ. Med.* 59, 751–758. DOI: 10.1136/oem.59.11.751.
- Suojalehto H., Linström I., Henriks-Eckerman M.-L. i in. (2011). Occupational asthma related to low levels of airborne methylene diphenyl diisocyanate (MDI) in orthopedic casting work. *Am. J. Ind. Med.* 54, 906–910. DOI: 10.1002/ajim.21010.
- Świerczyńska-Machura D., Walusiak-Skorupa J., Wiszniewska M. i in. (2011). Rzeczywista wartość metod diagnostycznych stosowanych w przypadku dłuższego czasu izolacji od narażenia na izocyjaniany w środowisku pracy u pacjentów zdiagnozowanych w Instytucie Medycyny Pracy w Łodzi. *Med. Pr.* 62(6), 567–577.
- Świerczyńska-Machura D., Pałczyński C. (2012). Wybrane patogeniczne i kliniczne aspekty astmy wywoływanej zawodową ekspozycją na diizocyjaniany. *Med. Pr.* 63(1), 97–103.
- Świerczyńska-Machura D., Brzeźnicki S., Nowakowska-Świrta E. i in. (2015). Occupational exposure to diisocyanates in polyurethane foam factory workers. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 28(6), 985–998. DOI: 10.13075/ijmed.1896.00284.
- Tarlo S.M., Liss G.M., Yeung K.S. (2002). Changes in rates and severity of compensation claims for asthma due to diisocyanates: a possible effect of medical surveillance measures. *Occup. Environ. Med.* 59, 58–62. DOI: 10.1136/oem.59.1.58.
- Timchalk C., Smith F.A., Bartels M.J. (1994). Route-dependent comparative metabolism of [14C]toluene 2,4-diisocyanate and [14C]toluene 2,4-diamine in Fischer 344 rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 124, 181–190. DOI: 10.1006/taap.1994.1022.
- Tinnerberg H., Skarping G., Dalene M. i in. (1995). Test chamber exposure of humans to 1,6-hexamethylene diisocyanate and isophorone diisocyanate. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 67, 367–374. DOI: 10.1007/BF00381050.
- Tyl R.W., Fisher L.C., Dodd D.E. i in. (1999a). Developmental toxicity evaluation of inhaled toluene diisocyanate vapor in CD rats. *Toxicol. Sci.* 52, 248–257. DOI: 10.1093/toxsci/52.2.248.
- Tyl R.W., Neeper-Bradley T.L., Fisher L.C. i in. (1999b). Two-generation reproductive toxicity study of inhaled toluene diisocyanate vapor in CD rats. *Toxicol. Sci.* 52, 258–268. DOI: 10.1093/toxsci/52.2.258.
- Vanderbriel R.J., de Jong W.H., Spiekstra S.W. i in. (2000). Assessment of preferential T-helper 1 or T-helper 2 induction by low molecular weight compounds using the local lymph node assay in conjunction with RT-PCR and ELISA for interferon-gamma and interleukin-4. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 162, 77–85. DOI: 10.1006/taap.1999.8841.
- Vanderplas O., Delwiche J.P., Staquet P. i in. (1990). Pulmonary effects of short-term exposure to low levels of toluene diisocyanate in asymptomatic subjects. *Eur. Respir. J.* 13, 1144–1150. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.13e34.x [cyt. za: ECHA 2020].
- Vock E. H., Lutz W.K. (1997). Distribution and DNA adduct formation of radiolabeled methylenediphenyl-4,4'-diisocyanate (MDI) in the rat after topical treatment. *Toxicol. Lett.* 92, 93–100. DOI: 10.1016/s0378-4274(97)00041-6.
- Vock E.H., Cantoreggi S., Gupta R.C. i in. (1995). 32P-postlabeling analysis of DNA adducts formed in vitro and in rat skin by methylenediphenyl-4,4'-diisocyanate (MDI). *Toxicol. Lett.* 76, 17–26. DOI: 10.1016/0378-4274(94)03188-6.
- Wagner V.O., San R.H.C., Gudi R. i in. (2000). Lack of mutagenic activity of 1,6-hexamethylene diisocyanate. *Toxicol. Sci.* 55, 376–382. DOI: 10.1093/toxsci/55.2.376.
- Wass U., Belin L. (1989). Immunologic specificity of isocyanate-induced IgE antibodies in serum from 10 sensitized workers. *J. Allergy Clin. Immunol.* 83, 126–135. DOI: 10.1016/0091-6749(89)90487-9.
- Weill H., Butcher B., Dharmarajan V. i in. (1981). Respiratory and immunologic evaluation of isocyanate exposure in a new manufacturing plant. Morgantown, WV: National Institute for Occupational Safety and Health [cyt. za: Daniels 2018].

- Weyel D.A., Schaffer R.B. (1985). Pulmonary and sensory irritation of diphenylmethane-4,4'- and dicyclohexylmethane-4,4'-diisocyanate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 77, 427–433. DOI: 10.1016/0041-008x(85)90182-6.
- Willis-Karp M. (1999). Immunologic basis of antigen-induced airway hyperresponsiveness. *Ann. Rev. Immunol.* 17, 255–281. DOI: 10.1146/annurev.immunol.17.1.255.
- Wisnewski A.V., Redlich C.A., Mapp C.E. i in. (2006). Polyisocyanates and their prepolymers. In: Bernstein I.L., Chan-Yeung M., Malo J.L. et al. (eds.). *Asthma in the workplace*. 3rd ed. New York: Taylor and Francis. 481–504 [cyt. za: Świerczyńska-Machura, Pałczyński 2012].
- Wisnewski A.V., Liu J., Redlich, C.A. (2013). Connecting glutathione with immune responses to occupational methylene diphenyl diisocyanate exposure. *Chem. Biol. Interact.* 205, 38–45. DOI: 10.1016/j.cbi.2013.06.005.
- Wisnewski A.V., Liu J., Colangelo C.M. (2015). Glutathione reaction products with a chemical allergen, methylene-diphenyl diisocyanate, stimulate alternative macrophage activation and eosinophilic airway inflammation. *Chem. Res. Toxicol.* 28, 729–737. DOI: 10.1021/tx5005002.
- Wisnewski A.V., Cooney R., Hodgson M. i in. (2022). Severe asthma and death in a worker using methylene diphenyl diisocyanate MDI asthma death. *Am. J. Ind. Med.* 65 (3), 166–172. DOI: 10.1002/ajim.23323.
- Woolrich P.F. (1982). Toxicology, industrial hygiene and medical control of TDI, MDI and PMPP. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 4, 89–97. DOI: 10.1080/15298668291409415.
- Yeh H.-J., Lin W.-C., Shih T.-S. i in. (2008). Urinary excretion of toluene diisocyanates in rats following dermal exposure. *J. Appl. Toxicol.* 28, 189–195. DOI: 10.1002/jat.1266.
- Zhong B.Z., Siegel P.D. (2000). Induction of micronuclei following exposure to methylene di-phenyl diisocyanate: potential genotoxic metabolites. *Toxicol. Sci.* 58,102–108. DOI: 10.1093/toxsci/58.1.102.

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA DIIZOCYJANIANY

dr. n. med. Marcin Rybacki
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 skórę, spojówki i układ oddechowy.
Badania pomocnicze: spirometria.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na skórę, spojówki i układ oddechowy.
Badania pomocnicze: spirometria.
Częstotliwość badań okresowych: przez pierwsze 3 lata badanie co 12 miesięcy; kolejne badania co 2 lata.

U w a g a

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

Narządy (układy) krytyczne

Narządami (układami) krytycznymi podczas pracy w narażeniu na diizocyjaniany są:

- skóra
- układ oddechowy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na diizocyjaniany są:

- nawrotowe zapalenie skóry o charakterze atopowego zapalenia skóry i wyprysku kontaktowego
- zaawansowane dermatozy
- nadwrażliwość na diizocyjaniany
- astma oskrzelowa
- przewlekła obturacyjna choroba płuc
- alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych.

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.

Wskazane informowanie pracowników o działaniu alergizującym na skórę i drogi oddechowe diizocyjaniaków. Ze względu na działanie uczulające w badaniu podmiotowym należy uwzględnić wywiad w kierunku chorób alergicznych.