Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 2025, nr 3(125), s. 75–119 DOI: 10.54215/PiMOSP/2.125.2025
Nadesłano: 2.04.2025 r.
Przyjęto do druku: 29.04.2025 r.
https://www.ciop.pl/pimosp_strona PRACA PRZEGLĄDOWA

1,4-Dioksan
Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego[1,2]

1,4-Dioxane
Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

ADAM DARAGÓ
https://orcid.org/0000-0002-1801-3227
e-mail: adam.darago@umed.lodz.pl
MICHAŁ KLIMCZAK
https://orcid.org/0000-0003-4779-9019

Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Medical University of Lodz, Łódź, Poland

NDS	7,3 mg/m^3 (2 ppm)
NDSCh	22 mg/m^3 (6 ppm)
NDSP	nie ustalono
DSB	45 mg kwasu 2-hydroksyetoksyoctowego (HEAA) w moczu/g kreatyniny (pobieranie próbek powinno odbywać się pod koniec okresu narażenia lub zmiany roboczej)
Carc. 1B	działanie rakotwórcze kategorii 1B (od 17.12.2022 r.)
Skóra	wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 6-8.07.2022 r. (aktualizacja 29.01.2025 r.)
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 18.03.2025 r.
Aktualizacja: Biuro ds. NDS, Zakład Bezpieczeństwa Chemicznego, Instytut Medycyny Pracy

Streszczenie

1,4-Dioksan jest łatwopalną cieczą stosowaną w przemyśle jako rozpuszczalnik farb, lakierów, tworzyw sztucznych i pochodnych celulozy. Narażenie na ten związek w Polsce jest niewielkie. Ostra toksyczność 1,4-dioksanu u ludzi i zwierząt doświadczalnych jest niska. W warunkach narażenia powtarzanego, zwłaszcza przewlekłego, w wysokich stężeniach lub dawkach 1,4-dioksan uszkadza wątrobę i nerki (toksyczne działanie układowe). Związek działa drażniąco na błony śluzowe. 1,4-Dioksan uznawany jest za związek niewykazujący działania mutagennego i genotoksycznego. U gryzoni działa kancerogennie, indukując głównie nowotwory błony śluzowej nosa, wątroby, nerek. Za podstawę ustalenia wartości NDS dla 1,4-dioksanu przyjęto badania *Kasaiego* i in. (2009). Za skutek krytyczny przyjęto działanie toksyczne na nerki (powiększenie jąder komórkowych w kanalikach nerkowych u 40% zwierząt). Skutki związane z wątrobą (martwica okołozrazikowa) pojawiały się już przy najniższym stężeniu, ale były statystycznie istotne dopiero w grupie narażonej na najwyższe stężenie 1,4-dioksanu. Ostatecznie wartość 180 mg/m^3 została uznana za LOAEC dla wszystkich punktów końcowych dotyczących

[1] Wartości NDS, NDSCh i DSB 1,4-dioksanu zostały w dniu 18.03.2025 r. przyjęte na 110. 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 126) 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] Opracowano i wydano na podstawie wyników V etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy", finansowanego w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych przez Ministerstwo Edukacji i Nauki/Narodowe Centrum Badań i Rozwoju. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

skutków ogólnoustrojowych. Wartość NDS równą 7,3 mg/m^3 (2 ppm) obliczono przy zastosowaniu łącznego współczynnika niepewności UF równego 24. Zaproponowana wartość NDS dla 1,4-dioksanu powinna zabezpieczyć pracowników zarówno przed działaniem układowym związku, działaniem drażniącym, jak i działaniem rakotwórczym. Biorąc pod uwagę działanie drażniące 1,4-dioksanu na błony śluzowe nosa, proponuje się także wartość NDSCh na poziomie 22 mg/m^3 (6 ppm) w celu zabezpieczenia pracowników przed możliwością występowania stężeń pikowych. Proponuje się przyjąć DSB na poziomie 45 mg HEAA w moczu/g kreatyniny. Biorąc pod uwagę bardzo prawdopodobny wkład ekspozycji skórnej w całkowitą absorpcję 1,4-dioksanu, zaproponowano notację „skóra", a ze względu na działanie rakotwórcze przypisanie notacji „Carc. 1B".

Słowa kluczowe: 1,4-dioksan, toksyczność, rakotwórczość, narażenie zawodowe, NDS.

Abstract

1,4-Dioxane is a flammable liquid used in industry as a solvent for paints, varnishes, plastics and cellulose derivatives. Exposure to this compound in Poland is low. The acute toxicity of 1,4-dioxane in humans and experimental animals is low. In conditions of repeated exposure, especially chronic, in high concentrations or doses, 1,4-dioxane has a systemic toxic effect, damaging the liver and kidneys. The compound is irritating to mucous membranes. 1,4-Dioxane is considered to be a compound that does not exhibit mutagenic and genotoxic effects. In rodents, it is carcinogenic, mainly inducing tumors of the nasal mucosa, liver, kidneys. The OEL value for 1,4-dioxane was based on the results of studies conducted by *Kasai* et al. (2009). The critical effect was considered to be toxic effects on the kidneys (enlargement of cell nuclei in renal tubules in 40% of animals). Effects related to the liver (perilobular necrosis) appeared even at the lowest concentration, but were statistically significant only in the group exposed to the highest concentration of 1,4-dioxane. Ultimately, the value of 180 mg/m^3 was considered the LOAEC for all endpoints related to systemic effects. The OEL value of 7.3 mg/m^3 (2 ppm) was calculated using the combined uncertainty factor UF of 24. The proposed OEL value for 1,4-dioxane should protect workers against both the systemic effects of the compound, irritant effects and carcinogenic effects. Considering the irritating effect of 1,4-dioxane on the nasal mucosa, the OELV value of 22 mg/m^3 (6 ppm) is also proposed to protect workers from the possibility of peak concentrations. It is also proposed to adopt the BEI of 45 mg HEAA in urine/g creatinine. Considering the very likely contribution of dermal exposure to the total absorption of 1,4-dioxane, the notation „skin" has been proposed and, due to the carcinogenic effect, the notation Carc. 1B has been assigned.

Keywords: 1,4-dioxane, toxicity, carcinogenicity, occupational exposure, OEL (MAC).

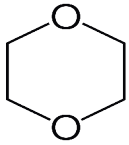
Adres do korespondencji/Contact details: Adam Daragó, Katedra i Zakład Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź, e-mail: adam.darago@umed.lodz.pl

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

1,4-Dioksan to organiczny związek chemiczny z grupy cyklicznych eterów. Ogólne informacje charakteryzujące 1,4-dioksan (ACGIH 2001; *O'Neil* 2001):

- wzór sumaryczny $C_4H_8O_2$
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna IUPAC para-1,4-dioksan
- nazwa CAS 1,4-dioxane
- numer CAS 123-91-1
- numer indeksowy 603-024-00-5
- numer WE 204-661-8
- synonimy: ditlenek dietylenowy;
  tlenek dietylenowy;
  eter dietylenowy;
  p-1,4-dioksan;
  eter glikolu etylenowego;
  1,4-dioksycykloheksan;
  eter dioksyetylenu;
  NE 220; tetrahydro-1,4-1,4-dioksan;
  tetrahydro-*p*-1,4-dioksan.

Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie wg tabeli 3 załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 zamieszczono w tabeli 1 i przedstawiono na rycinie 1.

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne 1,4-dioksanu przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 1. Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie substancji stwarzającej zagrożenie zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 dla 1,4-dioksanu
Table 1. Harmonized classification and labeling of hazardous substances according to Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council for 1,4-dioxane

Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer indeksowy	Numer WE	Numer CAS	Klasa zagrożenia i kody kategorii	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia
1,4-Dioksan	603-024-00-5	204-661-8	123-91-1	Flam. Liq. 2 Carc. 1B Eye Irrit. 2 STOT SE 3	H225 H350 H319 H335

Objaśnienia symboli i zwrotów rodzaju zagrożenia:
Carc. 1B – Rakotwórczość, kategoria 1B, od 17.12.2022 r.
Eye Irrit. 2 – Działanie drażniące na oczy, kategoria 2.
Flam. Liq. 2 – Substancja ciekła łatwopalna, kategoria 2.
STOT SE 3 – Działanie toksyczne na narządy docelowe – narażenie jednorazowe (kategoria 3), układ oddechowy.
H225 – Wysoce łatwopalna ciecz i pary.
H319 – Działa drażniąco na oczy.
H335 – Może powodować podrażnienie dróg oddechowych.
H350 – Może powodować raka.

GHS02 GHS08 GHS07

Rycina 1. Piktogramy i kody haseł ostrzegawczych
Figure 1. Signal word pictograms and codes

Tabela 2. Właściwości fizykochemiczne 1,4-dioksanu (*Gingell* i in. 1994; ACGIH 2001; ECHA 2021; *O'Neil* 2001)
Table 2. Physicochemical properties of 1,4-dioxane (*Gingell* et al. 1994; ACGIH 2001; ECHA 2021; *O'Neil* 2001)

Cecha	Właściwości 1,4-dioksanu
Postać	bezbarwna, palna ciecz o łagodnym, przyjemnym zapachu eterycznym
Masa cząsteczkowa	88,11 g/mol
Próg zapachu	10,1 ÷ 20,5 mg/m^3
Temperatura topnienia	11,8°C
Temperatura wrzenia	101,1°C (1013 hPa)
Prężność par	38,7 hPa (w temp. 20°C); 49,3 hPa (w temp. 25°C)
Ciężar właściwy	1,0329 g/ml (w temp. 20°C)
Gęstość par względna (powietrze = 1)	3,0
Log Kow	-0,27
Reaktywność	w obecności wilgoci tworzy wybuchowe nadtlenki
Temperatura zapłonu	12,22°C (metoda tygla zamkniętego); 18,33°C (metoda tygla otwartego)
Temperatura samozapłonu	180,0°C
Granice stężeń wybuchowych	górna – 22% obj. i dolna – 2% obj. w powietrzu
Rozpuszczalność	dobrze rozpuszcza się w wodzie i większości rozpuszczalników organicznych; z wodą i etanolem tworzy mieszaniny azeotropowe zawierające odpowiednio 81,6% i 9,3% 1,4-dioksanu
Współczynniki przeliczeniowe: - w temp. 25°C i ciśn. 1013 hPa - w temp. 20°C i ciśn. 1013 hPa	 1 ppm ≈ 3,60 mg/m^3; 1 mg/m^3 ≈ 0,28 ppm; 1 ppm ≈ 3,66 mg/m^3; 1 mg/m^3 ≈ 0,27 ppm

Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe

1,4-Dioksan jest syntetyczną substancją chemiczną, która nie występuje naturalnie w środowisku. W przeszłości 1,4-dioksan wykorzystywano głównie (około 90% produkcji) jako stabilizator w rozpuszczalnikach chlorowanych, takich jak 1,1,1-trichloroetan (TCA), (*Wilbur* i in. 2012), jednak to wykorzystanie zmniejszyło się od czasu wycofania TCA na mocy protokołu montrealskiego z 1995 r. (międzynarodowego porozumienia mającego na celu ochronę warstwy ozonowej poprzez stopniowe wycofywanie substancji ją zubożających). Uważa się, że występowanie 1,4-dioksanu w środowisku jest związane z utylizacją samego związku oraz rozpuszczalników chemicznych go zawierających. Przedostawanie się substancji ze składowisk powoduje skażenie wód gruntowych (*Wilbur* i in. 2012).

W 2021 r. zarejestrowany w Unii Europejskiej obrót dioksanem wynosił około 3000 ton/rok. Dwie trzecie tej ilości produkuje się w jednym zakładzie w UE (stosunkowo niewielka ilość jest wytwarzana od 2021 r. także w innym zakładzie). Pozostała część jest importowana przez siedem przedsiębiorstw.

Istnieją trzy główne rodzaje procesów stosowanych do produkcji 1,4-dioksanu (EC 2002; *Gingell* i in. 1994; *O'Neil* 2001):

1) katalizowana kwasem konwersja glikolu dietylenowego przez zamknięcie pierścienia w układzie zamkniętym. Jako substratu używa się również glikolu mono-, tri- i polietylenowego oraz ich eterów;

2) katalizowana cyklodimeryzacja tlenku etylenu na kwaśnych żywicach jonowymiennych poprzez sulfoniany oligoetylenu;

3) zamykanie pierścienia eteru 2-chloro-2′-hydroksyetylowego poprzez ogrzewanie z 20-procentowym wodorotlenkiem sodu.

Drugi i trzeci proces są szczególnie przydatne do wytwarzania podstawionych dioksanów. Przemysłowo najważniejszy jest jednak pierwszy proces produkcji, który jest stosowany w głównym zakładzie produkcyjnym w UE. Produkcja ta jest prowadzona w temperaturze 130 ÷ 200°C i pod ciśnieniem 250 ÷ 1100 hPa. Odwodnienie i oczyszczenie odbywa się poprzez destylację. Jako katalizatory stosuje się kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas *p*-toluenosulfonowy i silnie kwasowe wymieniacze jonowe. Można również stosować zeolity. Synteza ciągła jest prowadzona w ogrzewanym naczyniu. Surowy produkt tworzy azeotrop z wodą, a dioksan jest oddzielany przez destylację i dalej oczyszczany przez ogrzewanie z kwasami, destylację (w celu usunięcia glikolu i aldehydu octowego), wysalanie przy użyciu NaCl, $CaCl_2$ lub NaOH, a następnie dokładną destylację. Zakłady produkcyjne wytwarzają 1,4-dioksan w formie płynnej w stężeniu większym od lub równym 90% (ECHA 2021).

1,4-Dioksan wykorzystuje się jako rozpuszczalnik przemysłowy i laboratoryjny (głównie estrów i eterów celulozy, wosków, żywic i tłuszczów), nie ma on zastosowań konsumenckich. Z dostępnych informacji wynika, że ilości stosowane w laboratoriach są znikome w porównaniu z zastosowaniem przemysłowym (ECHA 2021). Wszystkie te zastosowania opisano w CSR (społecznej odpowiedzialności przedsiębiorstw, ang. *corporate social responsibility*) w PROC 1 ÷ 5, 8a, 8b, 9 i 15. PROC opisują kontrolowane działania z ograniczonym narażeniem, przy czym najwyższe narażenie oszacowano dla PROC 4 zgodnie z modelem EasyTRA 4.4.0 (ECHA 2021).

Jeden z podmiotów rejestrujących wskazał dodatkowe zastosowanie: w obiektach przemysłowych w procesie polimeryzacji. Zastosowanie to jest opisane w PROC 1, 2 i 3, więc narażenie pracowników jest ograniczone, jednak istnieje pewien potencjał narażenia ze względu na obecność substancji resztkowej w wyrobie (np. narażenie dermalne z obuwia, oszacowane przez rejestrującego przy użyciu TRA Consumers 3.1 – narzędzia do oceny narażenia konsumentów). Substancję tę można znaleźć w produktach z materiału będącego pochodną gumy stosowanej do wyrobów o intensywnym bezpośrednim kontakcie ze skórą podczas normalnego użytkowania (np. rękawice, buty, odzież, gumowe uchwyty, dźwignia zmiany biegów, kierownice).

W przypadku wszystkich zastosowań, w których występuje narażenie zawodowe, rejestrujący podają, że narażenie jest poniżej wartości IOELV (orientacyjna dopuszczalna wartość narażenia zawodowego, ang. *Indicative Occupational Exposure Limit Values*) wynoszącej 20 ppm (73 mg/m^3).

Poza krajami UE 1,4-dioksan ma szerszy zakres zastosowań jako rozpuszczalnik (*Wilbur* i in. 2012). Był on używany m.in. jako odczynnik laboratoryjny (np. faza ruchoma w chromatografii), w tworzywach sztucznych, gumie, środkach owadobójczych i herbicydach, jako półprodukt chemiczny, część katalizatora polimeryzacji oraz jako medium

ekstrakcyjne olejów zwierzęcych i roślinnych. Niewielkie ilości 1,4-dioksanu stosowano do produkcji filtrów membranowych, do pomiaru aktywności optycznej oraz do oznaczeń w krioskopii. Ponadto związek ten wykorzystywano w procesach wytwarzania produktów farmaceutycznych, pestycydów, taśm magnetycznych i klejów.

Jak wynika z danych GIS-IMP za lata 2020-2021 (tab. 3), w Polsce nie odnotowano osób pracujących w narażeniu powyżej >0,1 NDS (wynoszącym 50 mg/m^3), jak i przekroczeń tej wartości.

Od 1 marca 2022 r. 1,4-dioksan jest zaklasyfikowany jako substancja rakotwórcza kategorii 1B. W 2023 r. po raz pierwszy do Centralnego rejestru danych o narażeniu na substancje chemiczne i czynniki rakotwórcze, mutagenne lub reprotoksyczne, prowadzonego w Instytucie Medycyny Pracy w Łodzi, przekazano dane o narażeniu na 1,4-dioksan niezależnie od stężenia. Zgłoszono 9 województw, 37 zakładów pracy, 578 osób narażonych łącznie (w tym 188 mężczyzn).

Agencja Ochrony Środowiska Stanów Zjednoczonych (US EPA), (2020) przeprowadziła ocenę ryzyka dla 1,4-dioksanu zgodnie z ustawą o kontroli substancji toksycznych (TSCA, ang. *Toxic Substances Control Act*) w celu ustalenia, czy substancja ta stanowi nadmierne ryzyko dla zdrowia lub środowiska w warunkach jej stosowania. Po dokonaniu oceny 24 warunków stosowania 1,4-dioksanu US EPA ustaliła, że w 13 z nich nadmierne ryzyko było nieuzasadnione. Obejmuje to nieuzasadnione ryzyko dla pracowników (osób mających bezpośredni kontakt z substancją) i osób niebędących użytkownikami zawodowymi podczas produkcji lub importu substancji chemicznej; przetwarzania substancji chemicznej do różnych zastosowań (w tym stosowania jako chemikalia laboratoryjne, zgodnie z zastosowaniami w UE) oraz podczas stosowania w niektórych gałęziach przemysłu i handlu. US EPA oceniła również osiem warunków stosowania 1,4-dioksanu obecnego jako produkt uboczny w produktach konsumenckich i ustaliła, że zastosowania te nie stanowią nieuzasadnionego ryzyka.

US EPA (2020) oceniła również narażenie populacji generalnej poprzez analizę stężeń 1,4-dioksanu w wodach powierzchniowych i stwierdziła, że tą drogą narażenia nie stanowi on nieuzasadnionego ryzyka dla ludności.

Nie znaleziono podobnych analiz w UE. Sprawozdanie UE w sprawie oceny ryzyka (EU RAR) z 2002 r. (EC 2002) opisuje jedynie główne zastosowania, które nie występują już w UE (zgodnie z danymi rejestracyjnymi), a jeżeli występują, to najprawdopodobniej w warunkach, które nie mają już zastosowania.

Narażenie zawodowe na 1,4-dioksan ma miejsce podczas produkcji, przetwarzania i stosowania tej substancji, poprzez narażenie inhalacyjne lub skórne.

Według ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), (*Wilbur* i in. 2012) 1,4-dioksan może być uwalniany do powietrza, wody i gleby w miejscach, gdzie jest produkowany lub stosowany głównie jako rozpuszczalnik. W wodzie 1,4-dioksan jest stabilny i nie ulega rozkładowi. Substancje znajdujące się w powietrzu mogą szybko degradować 1,4-dioksan do różnych związków. W glebie 1,4-dioksan nie przylega do cząstek gleby, więc może przemieszczać się z gleby do wód gruntowych.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE U LUDZI

Obserwacje kliniczne

W ostrych zatruciach 1,4-dioksanem u ludzi dominują objawy związane z podrażnieniem błon śluzowych oczu, nosa i gardła. Skutki takie

Tabela 3. Zestawienie zbiorcze danych dotyczących narażenia pracowników w Polsce na 1,4-dioksan w latach 2020-2021
Table 3. Summary of data on workers' exposure to 1,4-dioxane in Poland in 2020-2021

Nazwa substancji [numer CAS]	2020 r.			2021 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
1,4-Dioksan [123-91-1]	0	0	0	0	0	0
Ogółem:	0	0	0	0	0	0

obserwowano u osób narażonych na związek o stężeniach 720 mg/m^3 lub 1080 mg/m^3 przez 15 min lub 19 800 mg/m^3 przez 1 min (*Silverman* i in. 1946).

W badaniach na ochotnikach narażonych jednorazowo na pary 1,4-dioksanu o stężeniu 180 mg/m^3 przez 6 h obserwowano łagodne podrażnienie spojówek oczu przy braku zaburzeń elektrokardiograficznych i czynnościowych układu oddechowego, zmian parametrów hematologicznych krwi i składu moczu oraz zmian radiologicznych obszaru klatki piersiowej (*Young* i in. 1977). Stężenie to można uznać za wartość LOAEL.

Narażenie dwunastu zdrowych ochotników na pary 1,4-dioksanu o stężeniach do 73 mg/m^3 przez 2 h nie spowodowało zmian zapalnych mierzonych poziomem białka C-reaktywnego i interleukiny 6 we krwi pobranej przed narażeniem i 3 h po nim. W odniesieniu do skutków neurologicznych subiektywne oceny bólu głowy, zmęczenia, nudności i „uczucia odurzenia" w trakcie narażenia i po narażeniu nie różniły się od tych sprzed narażenia (*Ernstgård* i in. 2006).

W literaturze znajdują się nieliczne opisy zatrucia związkiem prowadzącego do zgonu osoby narażonej. *Barber* (1934) opisał przypadek ostrego zatrucia śmiertelnego 1,4-dioksanem pięciu robotników fabryki sztucznego jedwabiu narażonych na wysokie stężenia tego związku (wartości stężeń nie podano) przez około 2 miesiące. Śmierć nastąpiła w wyniku ciężkiego, krwotocznego zapalenia nerek i martwicy centralnej strefy zrazików wątrobowych bez objawów żółtaczki. Ostra niewydolność nerek wystąpiła po tygodniu od pojawienia się pierwszych objawów. U innych robotników narażonych na 1,4-dioksan o podobnym stężeniu wystąpiły nudności, wymioty oraz podrażnienie oczu i dróg oddechowych (*Barber* 1934). *Johnstone* (1959) opisał pojedynczy przypadek zatrucia prowadzący do zgonu robotnika (nadużywającego alkoholu) stosującego przez tydzień 1,4-dioksan jako rozpuszczalnik do usuwania kleju. Stężenie 1,4-dioksanu w powietrzu wynosiło 761 ÷ 2380 mg/m^3. Robotnik przyjęty do szpitala z silnym bólem w nadbrzuszu po 6 dniach od przyjęcia zmarł. Badanie pośmiertne ujawniło zmiany w wątrobie (martwicze) i nerkach (martwica kory) oraz demielinizację i utratę włókien nerwowych w ośrodkowym układzie nerwowym. Nie oceniano jednoczesnego narażenia na inne substancje chemiczne w miejscu pracy.

Ponadto w literaturze znajduje się opis przypadku 47-letniej kobiety pracującej jako technik laboratoryjny, u której w wyniku wielotygodniowego narażenia na 1,4-dioksan przy jego destylacji (stężeń nie podano) wystąpiły zmiany zapalne skóry o charakterze wypryskowym na twarzy i ramionach (*Sonneck* 1964).

Przedstawione powyżej przypadki, chociaż spowodowane narażeniem powtarzanym i krótkoterminowym, ze względu na swą dynamikę miały charakter ostry. Z przytoczonych danych wynika, że ostre zatrucie 1,4-dioksanem, oprócz spowodowania podrażnienia błon śluzowych oczu, nosa i gardła, prowadzi także do ciężkiego uszkodzenia nerek, wątroby, układu oddechowego i ośrodkowego układu nerwowego.

Działanie podprzewlekłe i przewlekłe

Badanie epidemiologiczne (śmiertelności) wśród 165 pracowników narażonych od 1 miesiąca do ponad 20 lat (średni czas trwania narażenia mniejszy niż 5 lat, 43% pracowników narażonych mniej niż 2 lata) na 1,4-dioksan (zakres stężeń 0,36 ÷ 61 mg/m^3) przeprowadzono w fabryce na terenie Stanów Zjednoczonych (*Buffler* i in. 1978). W badanej kohorcie stwierdzono 12 zgonów, w tym: 6 z przyczyn sercowo-naczyniowych, 3 z powodu nowotworów złośliwych, po 1 przypadku w wyniku nienowotworowego krwotoku żołądkowego, przewlekłego zapalenia i niewydolności wątroby oraz 1 zgon w wyniku wypadku (uraz mechaniczny). Współczynniki umieralności (wszystkie przyczyny skorygowane pod względem wieku, płci i rasy) zarówno w obszarze produkcji (7 obserwowanych wobec 4,9 oczekiwanych), jak i w pozostałych obszarach (5 obserwowanych wobec 4,9 oczekiwanych) nie odbiegały statystycznie od populacji ogólnej ($p < 0{,}05$). Pracownicy byli narażeni na inne substancje chemiczne w miejscu pracy, w tym trichloroetylen i chlorek winylu. Badacze nie dysponowali również pełnymi danymi na temat historii palenia tytoniu u wszystkich uczestników badania. Z ograniczonej liczby dostępnych danych wynika, że czas trwania narażenia nie był istotnie związany ze śmiertelnością. Należy podkreślić, że obserwacje te opierały się na niewielkiej liczbie zgonów pracowników, niskim poziomie narażenia (głównie narażenie przerywane) i stosunkowo krótkim czasie (*Buffler* i in. 1978).

Retrospektywne badanie epidemiologiczne przeprowadzone przez *Kramera* i in. (1978) objęło grupę 151 pracowników fabryki włókienniczej, którzy

przez okres 1 ÷ 6 lat byli narażeni na stężenia do 1350 mg/m^3 1,1,1-trichloroetanu zmieszanego z 4-procentowym roztworem 1,4-dioksanu. Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych różnic w stanie zdrowia, zwłaszcza w zakresie zmian w EKG i uszkodzeń wątroby, w porównaniu z grupą kontrolną (*Kramer* i in. 1978).

W badaniu 74 pracowników w Niemczech (w wieku 32 ÷ 62 lat) narażonych na 1,4-dioksan o stężeniach 0,02 ÷ 48 mg/m^3 przez średni okres 25 lat nie stwierdzono żadnych objawów klinicznych ani przypadków śmierci związanych z narażeniem. Wysokie poziomy transaminaz w surowicy stwierdzono u 16/47 pracowników, ale autorzy zastrzegli, że zmiany te mogły być związane z nałogowym spożywaniem alkoholu. Gdy pracowników porównano z populacją niemiecką, nie stwierdzono statystycznie istotnych skutków w odniesieniu do żadnego z badanych parametrów (tj. stężenia hemoglobiny, liczby erytrocytów i leukocytów) oraz śmiertelności zależnej od wieku i nowotworów (*Thiess* i in. 1976).

Działanie drażniące

Nie stwierdzono żadnych skutków u dwunastu ochotników (sześciu mężczyzn i sześć kobiet) narażonych na 1,4-dioksan o stężeniach do 73 mg/m^3 (do 20 ppm) przez 2 h w spoczynku. Objawy subiektywne oceniano za pomocą kwestionariusza, a czynność układu oddechowego za pomocą spirometrii. Czynność płuc i obrzęk nosa, a także markery zapalne w osoczu (białko C-reaktywne, interleukina 6) mierzono przed narażeniem i 3 h po narażeniu (*Ernstgård* i in. 2006). Żadnych skutków nie odnotowano również u ochotników w badaniu toksykokinetycznym przy narażeniu na 73 mg/m^3 (20 ppm) przez 6 h, zarówno w spoczynku, jak i podczas ćwiczeń fizycznych w okresie 8 h (*Göen* i in. 2016). W badaniu tym nie oceniano jednak w sposób szczególny działania drażniącego.

Lekkie pieczenie oczu z towarzyszącym łzawieniem oraz lekkie podrażnienie nosa i gardła zgłaszano po 10-minutowym narażeniu na 1,4-dioksan o stężeniu 5760 mg/m^3 (1570 ppm), (*Gingell* i in. 1994). Po narażeniu na stężenie 19 800 mg/m^3 (5400 ppm) przez 1 min odnotowano podrażnienie oczu oraz uczucie pieczenia w nosie i gardle. Po 36 000 mg/m^3 (9800 ppm) wystąpiło podrażnienie płuc (ECHA 2021).

W badaniu czterech zdrowych ochotników płci męskiej narażonych przez 6 h na 1,4-dioksan o stężeniu 50 ppm (180 mg/m^3) jedynym odnotowanym skutkiem było podrażnienie oczu (*Young* i in. 1977).

U 47-letniej kobiety (technika laboratoryjnego) po kilku tygodniach narażenia skórnego na 1,4-dioksan wystąpiły zapalne zmiany skórne na kończynach górnych i (w mniejszym stopniu) na twarzy. Badania histologiczne pasmowatych zmian skórnych wykazały objawy wyprysku. Należy zaznaczyć, że uczestnicząca w badaniu kobieta doznała poparzeń, które były czynnikiem mylącym w ocenie zmian skórnych (*Sonneck* 1964).

W badaniu przeprowadzonym przez *Silverman* i in. (1946) dwanaście osób narażano na 1,4-dioksan przez 15 min w celu obserwacji utraty węchu. Stężenie 720 mg/m^3 (197 ppm) było najwyższym, przy którym nie zgłaszano żadnych objawów. Po narażeniu na stężenie 1080 mg/m^3 zgłaszano podrażnienie oczu, nosa i gardła, chociaż zapach nie był rozpoznawalny (*Silverman* i in. 1946).

Ochotnicy narażeni na 1,4-dioksan o stężeniach 1000 ppm lub 2000 ppm (3600 mg/m^3 lub 7200 mg/m^3) odpowiednio przez 5 min lub 3 min zgłaszali jedynie niewielkie przemijające skutki (dyskomfort w nosie, podrażnienie gardła lub lekkie zwiększenie częstości oddechów) oraz nieprzyjemny zapach, który z czasem zanikał (*Fairley* i in. 1934).

Wirth i *Klimmer* (1936) zgłosili brak podrażnienia skóry przez czysty 1,4-dioksan i lekkie uczucie pieczenia na błonach śluzowych jamy ustnej. Brak było szczegółowych danych dotyczących narażenia. Podrażnienie gardła i silne podrażnienie gardła zgłaszano po narażeniu przez kilka minut odpowiednio na 1000 mg/m^3 lub 10 000 mg/m^3 (273 ppm lub 2730 ppm).

W grupie sześciu osób narażonych na pary 1,4-dioksanu o stężeniu 2000 ppm (7320 mg/m^3) przez 3 min w komorze o pojemności 10 m^3 nie było skarg na dyskomfort w nosie, ale jeden z czterech badanych narażonych na 1000 ppm (3660 mg/m^3) przez 5 min skarżył się na podrażnienie gardła (*Fairley* i in. 1934). Stężenia narażenia nie zostały jednak zweryfikowane.

Po 10-minutowym narażeniu na 1,4-dioksan o stężeniu 1600 ppm (5800 mg/m^3) zaobserwowano lekkie podrażnienie nosa i gardła, które utrzymywało się przez cały czas trwania testu w grupie pięciu osób (*Yant* i in. 1930). Narażenie na 1,4-dioksan o stężeniu 5500 ppm (~20 000 mg/m^3) przez 1 min spowodowało uczucie pieczenia nosa i gardła (*Yant* i in. 1930).

Działanie uczulające

Brak dostępnych danych dotyczących działania uczulającego na drogi oddechowe u ludzi i zwierząt.

W dostępnej literaturze znajdują się ograniczone do zaledwie kilku przypadków opisy spowodowanej przez 1,4-dioksan reakcji uczulającej na skórę. Pozytywna reakcja na 1,4-dioksan po wykonaniu testu płatkowego została opisana u pracownika, u którego wystąpiło zapalenie skóry spowodowane prawdopodobnie przez kontakt z 1,4-dioksanem stosowanym jako rozpuszczalnik do odtłuszczania (*Adams* 1983).

Fregert (1974) opisał przypadek 52-letniego mężczyzny, u którego rozwinęło się zapalenie skóry na lewej ręce po codziennym zanurzaniu jej przez 3 lata w rozpuszczalniku zawierającym 1,4-dioksan. Potwierdził to pozytywny wynik w teście płatkowym (0,5% 1,4-dioksanu w wodzie), (*Fregert* 1974).

Kilkutygodniowe narażenie dermalne na 1,4-dioksan spowodowało zapalne zmiany skórne u kobiety-technika laboratoryjnego (*Sonneck* 1964). W badaniu tym odnotowano, że ponowne narażenie, około 4 tygodni później, doprowadziło do nawrotu choroby z klinicznymi objawami wyprysku. Jednakże na podstawie negatywnych wyników u dwóch ochotnikach wywnioskowano, że reakcja ta była idiosynkratyczna i mogła być związana z wcześniejszym oparzeniem chemicznym.

Badania epidemiologiczne

Opublikowane badania epidemiologiczne na wielokrotnie ocenianych kohortach pracowników obejmują wpływ narażenia na 1,4-dioksan na ryzyko zachorowalności na nowotwory (głównie układu oddechowego), co zostało opisane w rozdziale dotyczącym rakotwórczości.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i krótkoterminowa

Wartości median dawek i stężeń śmiertelnych 1,4-dioksanu u różnych gatunków zwierząt po podaniu dożołądkowym przedstawiono w tabeli 4. Najniższe dożołądkowe wartości LD_{50} wynoszą: 1270 mg/kg mc., 2000 mg/kg mc., 4500 mg/kg mc. i 5170 mg/kg mc. odpowiednio dla kawii domowej, królika i kota, myszy oraz szczura (BASF 1973; BUA GDCh 1994; *Clayton, Clayton* 1994; *Laug* i in. 1939; *Mirkova* 1994).

U zwierząt narażonych na 1,4-dioksan podawany dożołądkowo występowały objawy kliniczne związane z depresją ośrodkowego układu nerwowego (OUN), (chwiejny chód, narkoza, paraliż lub śpiączka), podrażnienie błon śluzowych przewodu pokarmowego, zmiany zwyrodnieniowe i martwicze wątroby i nerek (Health Canada 2021; SCOEL 2004; US EPA 2020).

Toksyczność po podaniu 1,4-dioksanu na skórę badano zarówno u szczurów, jak i u królików. Dawka śmiertelna wynosiła odpowiednio powyżej 8000 mg/kg mc. i 7600 mg/kg mc. (*DeRosa* i in. 1996). W badaniach uwzględniających drogę dermalną nie zaobserwowano wpływu na wątrobę szczura (tab. 5).

U szczurów i myszy narażanych drogą dermalną na 80-procentowy 1,4-dioksan w roztworze wodnym stwierdzono działanie drażniące na skórę (*Sekizawa* i in. 1994). Po wprowadzeniu 0,05 ml nierozcieńczonego związku do worka spojówkowego oka królika obserwowano zmętnienie rogówki oraz zaczerwienienie spojówek i obrzęk powieki od łagodnego do silnego. Zmiany te cofały się całkowicie w ciągu 8 dni.

W teście maksymalizacji (wykonanym wg wytycznych OECD – Organizacji Współpracy Gospodarczej i Rozwoju) nie wykazano uczulającego działania 1,4-dioksanu u kawii domowych (*Fregert* 1974).

Badania toksyczności ostrej po narażeniu inhalacyjnym zwierząt (tab. 6) przeprowadzono u kilku gatunków zwierząt przy stosunkowo wysokich stężeniach 1,4-dioksanu. Wartości LC_{50} dla szczurów po 2 h narażenia wyznaczono na poziomie 46 000 mg/m^3 (12 780 ppm), po 4 h – 51 000 mg/m^3 (14 250 ppm) oraz dla myszy na poziomie 65 000 mg/m^3 (18 000 ppm) po 2 h narażenia (ECETOC 1983). Jednakże należy zauważyć, że wartość LC_{50} może być niższa, ponieważ w doświadczeniu z dawką powtarzaną, w którym zwierzęta były narażone na 1,4-dioksan przez 1 tydzień, 5 dni w tygodniu, 3 h dziennie, 1 z 3 myszy padła po 3 h narażenia na 5000 ppm (18 000 mg/m^3), (*Fairley* i in. 1934). Obserwacje u zwierząt wskazują, że związek działa głównie na nerki i wątrobę, a w niektórych przypadkach również płuca.

Przytoczone dane z piśmiennictwa świadczą o bardzo niskiej toksyczności ostrej 1,4-dioksanu u zwierząt laboratoryjnych oraz o jego słabym działaniu drażniącym na skórę i błony śluzowe przy jednoczesnym braku działania uczulającego.

Tabela 4. Wartości median dawek śmiertelnych (LD_{50}) 1,4-dioksanu u zwierząt laboratoryjnych po podaniu dożołądkowym
Table 4. Median lethal dose values (LD_{50}) of 1,4-dioxane in laboratory animals after intragastric administration

Gatunek (szczep) zwierząt	Wartość LD_{50}, mg/kg mc.	Piśmiennictwo
Szczur (-)	5170	*Laug* i in. 1939; SCOEL 2004
Szczur (-)	5346	*Laug* i in. 1939; *Wilbur* i in. 2012
Szczur (Wistar)	6369 (samice)	*Pozzani* i in. 1959; *Wilbur* i in. 2012
Szczur (Wistar)	7120	*Smyth* i in. 1941; *Wilbur* i in. 2012
Szczur (-)	7339	*Nelson* 1951; SCOEL 2004
Mysz (-)	4500	*Clayton, Clayton* 1994; Health Canada 2021
Mysz (-)	5852	*Laug* i in. 1939; *Wilbur* i in. 2012
Królik (-)	2000	BUA GDCh 1994; Health Canada 2021
Kot (-)	2000	Health Canada 2021; *Mirkova* 1994
Kawia domowa (-)	1270	BASF 1973; Health Canada 2021
Kawia domowa (-)	4033	*Laug* i in. 1939; *Wilbur* i in. 2012
Kawia domowa (-)	3150	*Smyth* i in. 1941; *Wilbur* i in. 2012

Objaśnienie: (-) – nie podano szczepu.

Tabela 5. Wartości median dawek śmiertelnych (LD_{50}) 1,4-dioksanu u zwierząt laboratoryjnych po podaniu drogą dermalną
Table 5. Median lethal dose values (LD_{50}) of 1,4-dioxane in laboratory animals after dermal administration

Gatunek (szczep) zwierząt	Wartość LD_{50} (skóra), mg/kg mc.	Piśmiennictwo
Szczur (-)	>8000	*DeRosa* i in. 1996; NICNAS 1998
Królik (-)	7600	*DeRosa* i in. 1996; NICNAS 1998
Królik (-)	7855	SCOEL 2004

Objaśnienie: (-) – nie podano szczepu.

Tabela 6. Wartości median stężeń śmiertelnych (LC_{50}) 1,4-dioksanu u zwierząt laboratoryjnych
Table 6. Median values of lethal concentrations (LC_{50}) of 1,4-dioxane in laboratory animals

Gatunek (szczep) zwierząt	Wartość LC_{50}, ppm [mg/m^3]	Piśmiennictwo
Szczur (-)	12 780 [46 000], 2 h narażenia	ECETOC 1983; NICNAS 1998
Szczur (Wistar)	14 250 [51 000], 4 h narażenia	*Pozzani* i in. 1959; *Wilbur* i in. 2012
Mysz (-)	18 000 [65 000], 2 h narażenia	ECETOC 1983; NICNAS 1998
Kawia domowa (-)	30 000 [108 000] (10 ÷ 540 min; padnięcia większości zwierząt w ciągu 180 min)	*Wilbur* i in. 2012; *Yant* i in. 1930

Objaśnienie: (-) – nie podano szczepu.

Działanie drażniące

W badaniu z 1973 r. opatrunek okluzyjny nasączono nierozcieńczonym 1,4-dioksanem (około 0,5 ml), a następnie nałożono na ogolony grzbiet 1 samca i 1 samicy królika na: 1 min, 5 min, 15 min lub 20 h oraz na ucho (20 h). Aplikacja na skórę przez 1 ÷ 15 min prowadziła do powstania lekkiego rumienia po 24 h i tworzenia się łuski po 8 dniach. Dzień po 20-godzinnym narażeniu stwierdzono lekki rumień i niewielki obrzęk, a po 7 dniach również umiarkowane tworzenie się łusek. Na uchu lekki rumień odnotowano 10 ÷ 14 h po narażeniu i utrzymywał się on do 8 dni (BASF 1973).

Najniższe określone stężenie drażniące 1,4-dioksanu to 80-procentowy roztwór w soli fizjologicznej – związek o tym stężeniu stosowano na skórę 3 szczurów Wistar i 3 myszy ddY każdej płci (*Sekizawa* i in. 1994).

Podrażnienie oczu badano u 2 królików (rasy białej wiedeńskiej), którym podano 0,05 ml nierozcieńczonego 1,4-dioksanu (nie podano czasu narażenia). Dzień po narażeniu u obu królików

zaobserwowano lekkie zmętnienie rogówki, zaczerwienienie spojówek, lekką do ciężkiej chemozę i mazisty osad. Pod koniec badania w 8. dniu lekkie zaczerwienienie spojówek było nadal obecne u jednego zwierzęcia (BASF 1973).

Szczury Sprague-Dawley (po 3 zwierzęta obu płci) były narażone na 1,4-dioksan w powietrzu, na stężenie 155 000 mg/m^3 przez 1 h, 3 h lub 7 h. Padnięcia wystąpiły po 3 h (6 zwierząt) i 7 h (4 zwierzęta). Obserwowano podrażnienie dróg oddechowych i obrzęk płuc (odnotowany w badaniu histopatologicznym), (BASF 1980).

Podrażnienie błon śluzowych nosa i oczu zaobserwowano po narażeniu kawii domowych na działanie 1,4-dioksanu o stężeniach: 3600 mg/m^3, 7320 mg/m^3, 10 980 mg/m^3, 36 600 mg/m^3 lub 109 800 mg/m^3 (980 ppm, 2000 ppm, 3000 ppm, 10 000 ppm, 30 000 ppm) przez okres do 8 h (*Yant* i in. 1930). U szczurów, myszy, kawii domowych i królików narażonych przez 8 h na stężenia 4000 ppm (14 640 mg/m^3) lub 11 000 ppm (40 260 mg/m^3) odnotowano wyraźne podrażnienie błon śluzowych (*Gingell* i in. 1994).

Dwa doświadczenia przeprowadzone z wykorzystaniem izolowanej rogówki bydlęcej wykazały podrażnienie ze zmianami prowadzącymi do zmętnienia i zmiany grubości rogówki przy stężeniach roztworów 1,4-dioksanu w zakresie 5 ÷ 100% (*Gautheron* i in. 1992; *Igarashi, Northover* 1987).

Podsumowanie działania drażniącego

W badaniach na ludziach obserwowano podrażnienie oczu, nosa i gardła po narażeniu na 1,4-dioksan o stężeniach na ogół powyżej 1000 mg/m^3. W badaniach obejmujących niewielkie grupy ochotników nie zaobserwowano skutków podrażnienia po 2 h lub 6 h narażenia na związek o stężeniu 20 ppm (73 mg/m^3).

W starych badaniach (niespełniających obowiązujących obecnie norm) obserwowano podrażnienie oczu, dróg oddechowych (błon śluzowych nosa) oraz w ograniczonym zakresie skóry (po wielokrotnym narażeniu). 1,4-Dioksan może powodować wypryski w wyniku usuwania tłuszczowej warstwy ochronnej skóry. Ze względu na dostępność danych z badań przy niskich stężeniach EU RAR (EU risk assessment report) uznaje 1,4-dioksan za substancję drażniącą oczy i drogi oddechowe, a także powodującą uszkodzenia skóry po wielokrotnym narażeniu (EC 2002).

Działanie uczulające na skórę

W teście maksymalizacji wykonanym na kawiach domowych i na samicach królików Pirbright White nie zaobserwowano oznak uczulenia skóry (BASF 1973).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Narażenie inhalacyjne

W dostępnej literaturze znajduje się kilka doniesień dotyczących narażenia inhalacyjnego zwierząt laboratoryjnych na 1,4-dioksan. Narządami/układami docelowymi działania związku są: układ oddechowy, nerki i wątroba.

Po narażeniu na 1,4-dioksan przez 1,5 h/dzień, 5 dni/tydzień przez okres 3 ÷ 12 tygodni u szczurów, myszy, kawii domowych i królików stwierdzono zwyrodnienie hepatocytów i kory nerek, ale nie stwierdzono zmian w płucach (*Fairley* i in. 1934).

Po narażeniu na 1,4-dioksan o stężeniach >3000 ppm (11 000 mg/m^3) przez 4 h/dzień, 5 dni/tydzień przez 2 tygodnie u samic szczurów Wistar zaobserwowano objawy neurologiczne w postaci depresji reakcji unikania (*Goldberg* i in. 1964).

Szczury Wistar (po 288 samic i samców) narażano na pary 1,4-dioksanu o stężeniu 400 mg/m^3, 7 h dziennie, przez 5 dni w tygodniu przez 2 lata. Grupy kontrolne liczyły po 192 samców i 192 samice. Nie zaobserwowano różnic w zachowaniu, dynamice przyrostu masy ciała oraz liczbie padnięć. Również badania hematologiczne krwi obwodowej wykonane w 16. i 23. miesiącu narażenia nie wykazały różnic w porównaniu z grupami kontrolnymi. Wyniki badań biochemicznych surowicy krwi (stężenie mocznika i białka całkowitego, aktywność fosfatazy zasadowej i aminotransferazy alaninowej) wykonane po zakończeniu doświadczenia oraz względne masy wątroby, nerek i śledziony nie odbiegały od tych uzyskanych w grupie kontrolnej. Również w badaniu histopatologicznym w większości narządów wewnętrznych nie wykazano zmian mających związek z narażeniem na 1,4-dioksan (*Torkelson* i in. 1974). Stężenie 1,4-dioksanu w powietrzu wynoszące 400 mg/m^3 można przyjąć za wartość NOAEL.

W badaniu przeprowadzonym przez *Kasaiego* i in. (2008) szczury F344 (po 10 szczurów w grupie każdej płci) narażano na pary 1,4-dioksanu (całe ciało) o stężeniach: 0 ppm (kontrola), 100 ppm,

200 ppm, 400 ppm, 800 ppm, 1600 ppm, 3200 ppm lub 6400 ppm (360 mg/m^3, 720 mg/m^3, 1400 mg/m^3, 2900 mg/m^3, 5800 mg/m^3, 11 500 mg/m^3 lub 23 100 mg/m^3) przez 6 h/dzień, 5 dni/tydzień przez 13 tygodni. Wszystkie zwierzęta narażone na najwyższe stężenie (23 100 mg/m^3) padły w ciągu pierwszego tygodnia z powodu niewydolności nerek (martwica kanalików nerkowych). Autorzy odnotowali zmniejszenie końcowej masy ciała oraz zwiększenie względnej masy wątroby, nerek i płuc. Aktywność aminotransferazy asparaginowej (AST) wzrosła u samic narażonych na stężenia 200 ppm (720 mg/m^3) lub 3200 ppm (11 500 mg/m^3). Zwiększyła się także aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) u samców i samic narażonych na stężenie 3200 ppm (11 500 mg/m^3). Wielokrotne narażenie na 1,4-dioksan miało wpływ na górne i dolne drogi oddechowe oraz wątrobę zarówno u samic, jak i u samców szczurów, a także na nerki u samic. Skutkiem pojawiającym się przy najniższym narażeniu (100 ppm) było powiększenie jąder komórek nabłonka oddechowego nosa występujące u obu płci, a następnie powiększenie jąder komórkowych w nabłonku węchowym, tchawicy i oskrzelach. Częstość występowania i nasilenie powiększonych jąder komórek nabłonka zmniejszało się od górnych do dolnych dróg oddechowych, dlatego autorzy zasugerowali, że powiększenie jąder miało tendencję do zmniejszania się wraz z przypuszczalnym stopniowym zmniejszaniem się ilości 1,4-dioksanu wchłanianego przez organizm w warstwie śluzowej nabłonka kolejnych fragmentów dróg oddechowych (nabłonka węchowego, tchawicy i oskrzeli). 1,4-Dioksan wywoływał zmiany w wątrobie przy stężeniu 3200 ppm. Charakteryzowały się one martwicą pojedynczych komórek i obrzękiem hepatocytów u samców i samic. Ogniskowe zmiany w wątrobie, w których uzyskano pozytywne wyniki testu na obecność *S*-transferazy glutationowej (GST-P), (zmiany przednowotworowe w hepatokarcynogenezie u szczurów), zaobserwowano u samic narażonych na 1600 ppm oraz u samców i samic narażonych na 3200 ppm (11 500 mg/m^3). Stężenie 1,4-dioksanu w osoczu wzrastało liniowo wraz ze wzrostem poziomu narażenia do stężenia 400 ppm (1400 mg/m^3), (było wyższe u samic niż u samców), (*Kasai* i in. 2008).

Narażenie drogą pokarmową

Narażanie zwierząt laboratoryjnych na 1,4-dioksan w wodzie do picia spowodowało zmiany zwyrodnieniowe głównie w wątrobie i nerkach. W kilku badaniach zaobserwowano również wpływ na drogi oddechowe (jama nosowa, tchawica lub płuca), skórę oraz żołądek. W zależności od czasu trwania narażenia obserwowano nowotwory w większości tych narządów.

Po 67-dniowym podawaniu 1,4-dioksanu w wodzie do picia (odpowiednio w dawkach 7230 mg/kg mc./dzień i 9812 mg/kg mc./dzień) odnotowano padnięcia szczurów i myszy. Badanie histologiczne zwierząt, które przeżyły, wykazało zmiany zwyrodnieniowe w wątrobie i nerkach (*Fairley* i in. 1934).

W badaniu przeprowadzonym na samcach szczura Sprague-Dawley narażanych na 1,4-dioksan w wodzie do picia w dawkach: 0 mg/kg mc./dzień (kontrola), 10 mg/kg mc./dzień lub 1000 mg/kg mc./dzień przez 11 tygodni odnotowano zwiększenie względnej masy wątroby. Jedynie w grupie narażonej na wysoką dawkę (1000 mg/kg mc./dzień) autorzy odnotowali minimalne zmiany w wątrobie (*Stott* i in. 1981).

U szczurów Wistar (26 samców) pojonych 1-procentowym wodnym roztworem 1,4-dioksanu przez 63 tygodnie (dawka całkowita 123 g/szczura) stwierdzono zmiany histopatologiczne w narządach wewnętrznych. W części okołowrotnej zrazików wątrobowych obserwowano grupy hepatocytów ze znacznie powiększonymi, hiperchromatycznymi jądrami oraz komórki wykazujące zmniejszoną zasadochłonność cytoplazmy. W nerkach stwierdzono zmiany przypominające zapalenie kłębuszków nerkowych, pogrubienie i niedrożność niektórych kłębuszków oraz obecność ziarnistego strątu w proksymalnych częściach kanalików krętych, pogrubienie ścian i niedrożność wielu tętniczek, a także śródmiąższowe nacieki z komórek jednojądrowych (*Argus* i in. 1965).

W badaniach przeprowadzonych przez *Kocibę* i in. (1974) szczurom Sherman obu płci (po 60 w grupie) podawano w wodzie pitnej 1,4-dioksan o stężeniach: 100 mg/l, 1000 mg/l lub 10000 mg/l (co odpowiadało dawkom dla samic/samców odpowiednio: 9,6/19 mg/kg mc./dzień, 94/148 mg/kg mc./dzień, 1015/1599 mg/kg mc./dzień) przez 2 lata. Po 2 miesiącach od rozpoczęcia narażenia zanotowano padnięcia w grupach otrzymujących najwyższe dawki związku (1015/1599 mg/kg mc./dzień). W grupach tych zaobserwowano również zmniejszenie przyrostu masy ciała i spożycia wody. Wątroba (zwyrodnienie i martwica komórek wątroby) oraz

nerki (zwyrodnienie i martwica nabłonka kanalikowego) były narządami, w których stwierdzono skutki działania 1,4-dioksanu w grupach otrzymujących średnie i wysokie dawki (*Kociba* i in. 1974).

Yamazaki i in. (1994) przeprowadzili doświadczenie, w którym 1,4-dioksan podawano przez 2 lata 50 szczurom F344 w wodzie do picia w dawkach (odpowiednio dla samic/samców): 11/18 mg/kg mc./dzień, 55/83 mg/kg mc./dzień lub 274/429 mg/kg mc./dzień. Wyniki badań nienowotworowych obejmowały niewielki wzrost gąbczastości wątroby (obrzęk międzykomórkowy) u samców przy niskiej dawce oraz hiperplazję i gąbczastość od średniej dawki u obu płci (*Yamazaki* i in. 1994).

Kano i in. (2008) podawali przez 13 tygodni zarówno myszom BDF1, jak i szczurom F344 1,4-dioksan o stężeniach: 0 ppm (kontrola), 640 ppm, 1600 ppm, 4000 ppm, 10 000 ppm i 25 000 ppm (640 ÷ 25 000 mg/l) w wodzie pitnej. U wszystkich gryzoni odnotowano zależne od stężenia zmniejszenie masy ciała spowodowane zmniejszeniem spożycia pokarmu i wody. Podobnie jak w innych badaniach, narządami, w których obserwowano zmiany spowodowane narażeniem, były drogi oddechowe, wątroba i nerki (na podstawie zmiany względnej masy nerki i płuca) u szczurów i myszy oraz wątroba u szczurów (badanie histopatologiczne), (*Kano* i in. 2008).

W doświadczeniu przeprowadzonym przez *Lafranconi* i in. (2021) w celu wyjaśnienia mechanizmu działania 1,4-dioksanu grupie 10 samic myszy B6D2F1 podano w wodzie 1,4-dioksan o stężeniach: 0 ppm (kontrola), 40 ppm, 200 ppm, 600 ppm, 2000 ppm lub 6000 ppm (40 ÷ 6000 mg/l wody) przez 7, 28 lub 90 dni. Po uwzględnieniu masy ciała i spożycia wody odpowiadało to dawkom: 0 mg/kg mc./dzień (kontrola), 7,2 mg/kg mc./dzień, 37,3 mg/kg mc./dzień, 116 mg/kg mc./dzień, 364 mg/kg mc./dzień lub 979 mg/kg mc./dzień. Masa wątroby była zwiększona we wszystkich punktach czasowych w grupie narażonej na najwyższe dawki. Stosunek masy wątroby do masy ciała był zwiększony również po 2000 ppm (364 mg/kg mc./dzień) po 28 i 90 dniach narażenia. W grupie narażonej na najwyższe stężenia 1,4-dioksanu w wodzie do picia (6000 ppm, czyli 979 mg/kg mc./dzień) po 7 dniach obserwowano minimalny do łagodnego przerost centralnej strefy zrazików oraz pojawiającą się z czasem ziarnistość eozynofilową cytoplazmy, której występowanie zwiększało się w czasie. Martwica pojedynczych komórek była obecna po 7 dniach narażenia, z rosnącą intensywnością (do minimalnej lub łagodnej nekrozy pojedynczych komórek) po 90 dniach. 1,4-Dioksan był wykrywany we krwi tylko po najwyższej dawce, co jest oczekiwane po wysyceniu metabolizmu, który szacuje się na poziomie 400 ÷ 1000 mg/kg mc./dzień. Zmiany stężenia kwasu *p*-hydroksyetoksyoctowego były liniowe i proporcjonalne do dawki. Autorzy stwierdzili ponadto korelację pomiędzy zwiększoną odpowiedzią mitogenną w wątrobie a obecnością 1,4-dioksanu, co obserwowano przed wystąpieniem cytotoksyczności w tym narządzie (*Lafranconi* i in. 2021).

Przedstawione dane wskazują, że 1,4-dioksan w warunkach narażenia przewlekłego drogą pokarmową wywołuje wyraźne zmiany patologiczne u zwierząt laboratoryjnych, zwłaszcza w wątrobie i nerkach.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Dane dotyczące badań in vitro

1,4-Dioksan badano m.in. w testach mutacji powrotnych na komórkach bakteryjnych oraz testach mutacji genów, mikrojądrowym i aberracji chromosomowej na komórkach ssaków (tab. 7). Badania te nie wykazały aktywności mutagennej 1,4-dioksanu. Ponadto odnotowano również negatywne wyniki w testach nieplanowanej syntezy DNA i wymiany chromatyd siostrzanych. W teście kometowym i w teście elucji alkalicznej w hepatocytach szczura 1,4-dioksan wywoływał uszkodzenia DNA, ale tylko w stężeniach cytotoksycznych (0,3 mM i wyższych; badano stężenia: 0,03 mM; 0,3 mM; 3 mM; 10 mM i 30 mM).

Dane dotyczące badania mutagenności w warunkach in vitro przedstawiono w tabeli 7. Wskazują one, że 1,4-dioksan nie wykazuje aktywności mutagennej w testach wykonanych na bakteriach lub komórkach ssaków. Negatywne wyniki stwierdzono również w teście nieplanowanej syntezy DNA i wymiany chromatyd siostrzanych.

Badania in vivo

W tabeli 8 przedstawiono wyniki szeregu badań głównie na myszach, dotyczących właściwości

Tabela 7. Badania genotoksyczności in vitro
Table 7. In vitro genotoxicity studies

Metoda badania	Typ badanych komórek	Stężenie w badaniu*	Wyniki: – negatywne + pozytywne	Uwagi	Piśmiennictwo
Eukariota					
Mutacje powrotne	*S.* Typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537; E. coli WP2uvrA. WP2	0 (kontrola), 156, 313, 625, 1250, 2500 i 5000 pg/płytkę, +/– preinkubacja	–		*Morita*, *Hayashi* 1998
	S. Typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	0 (kontrola), 5,17; 15,5; 31, 62 i 103 mg/płytkę	– (najwyższa dawka bakteriostatyczna –S9)		*Stott* i in. 1981
	S. Typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537	0 (kontrola), 100, 133, 1000, 1333 i 10 000 pg/płytkę	–		*Haworth* i in. 1983
	S. Typhimurium TA100, TA1535	0 (kontrola), 10, 31, 103 mg/ płytkę, preinkubacja	–	tylko dwa szczepy; braki metodologiczne	*Nestmann* i in. 1984
	S. Typhimurium TA98, TA100, TA1530, TA1535, TA1537	nie podano poziomów dawek	–	nie podano poziomów dawek	*Khudoleĭ* i in. 1986
	S. Typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	4, 20, 100, 500, 2500 pg/płytkę	–		ECHA 2015
Komórki ssaków					
Mutacje genowe	mysie limfocyty L5178Y	0 (kontrola), 1250, 2500 i 5000 pg/ml; 3 i 24 h narażenia	– (niewielki spadek przeżywalności względnej dla 5000 pg/ml +S9)		*Morita*, *Hayashi* 1998
	mysie limfocyty L5178Y	0 (kontrola), 312,5; 625, 1250, 2500, 5000 pg/ml (–S9); 0 (kontrola); 1000; 3000; 5000 pg/ml (+S9)	–		*McGregor* i in. 1991
	komórki K1 jajnika chomika chińskiego	0,05; 0,1; 0,5; 1; 5, 10 mg/ml	–		ECHA 2015
Mikrojądra	komórki K1 jajnika chomika chińskiego	0 (kontrola), 1250, 2500 i 5000 pg/ml; 5 i 44 h narażenia (+/–S9)	–		*Morita*, *Hayashi* 1998
Aberracje chromosomowe	komórki K1 jajnika chomika chińskiego	0 (kontrola), 1250, 2500 i 5000 pg/ml (+/–S9)	–		*Morita*, *Hayashi* 1998
	komórki jajnika chomika chińskiego	1050, 3500, 10520 pg/ml (+/–S9)	–	brak danych na temat czystości; brak danych na temat kontroli negatywnej i cytotoksyczności	*Galloway* i in. 1987
Inne badania uzupełniające					
Wymiana chromatyd siostrzanych	komórki K1 jajnika chomika chińskiego	0 (kontrola), 1250, 2500 i 5000 pg/ml (+/–S9) 3 i 26 h narażenia	– (obserwowana cytotoksyczność zależna od dawki)		*Morita*, *Hayashi* 1998

cd. tab. 7/ Table 7 cont.

Metoda badania	Typ badanych komórek	Stężenie w badaniu*	Wyniki: – negatywne + pozytywne	Uwagi	Piśmiennictwo
Wymiana chromatyd siostrzanych	komórki jajnika chomika chińskiego	1050, 3500, 10520 pg/ml (+/–S9); obejmowały kontrole pozytywne i negatywne	+ (–S9 po 10 520 pg/ml); – (+S9)	brak danych dotyczących czystości, kontroli negatywnej lub cytotoksyczności	*Galloway* i in. 1987
Naprawa DNA	pierwotne hepatocyty szczura F344	inkubacja w 0 (kontrola); 0,001; 0,01; 0,1 i 1 mM; tylko –S9	– (przy 1 mM oznaki cytotoksyczności)		*Goldsworthy* i in. 1991
	pierwotne hepatocyty szczura	$10^{-8} \div 1$ M	–	braki metodologiczne	*Stott* i in. 1981
Test kometowy; uszkodzenia DNA, przerwanie pojedynczej nici mierzone przez alkaliczną elucję	pierwotne hepatocyty szczura	0,03; 0,3; 3,0; 10; 30 mM; włączone kontrole pozytywne i negatywne; tylko –S9	+ (przy stężeniach cytotoksycznych 0,3 mM i wyższych nieznaczący)	braki metodologiczne	*Sina* i in. 1983
Uszkodzenia DNA (test Mutatox)	*Photobacterium phosphoreum* M169 (szczep wrażliwy na czynniki uszkadzające DNA, czynniki interkalujące DNA, inhibitory syntezy DNA oraz mutageny bezpośrednie)	nie określono; tylko –S9	–	braki metodologiczne	*Wilbur* i in. 2012
Aneuploidia	*S. cerevisiae* D61M	1,48; 1,96; 2,44; 2,91; 3,38; 4,31; 4,75% (powtórzenie posiewu po inkubacji addytywnej przez 5 h przy 3,85 i 4,31%); kontrole pozytywne i negatywne	– (zaobserwowano toksyczność; badano tylko –S9)	brak aktywacji metabolicznej; brak zwalidowanej metody	*Zimmermann* i in. 1985

Objaśnienie:
* +S9 lub –S9, z systemem aktywacji metabolicznej lub bez niego.

mutagennych 1,4-dioksanu. Indukcję mikrojąder badano przede wszystkim w komórkach szpiku kostnego, ale również w komórkach krwi obwodowej oraz w hepatocytach.

1,4-Dioksan nie wywoływał zwiększenia liczby komórek szpiku kostnego z mikrojądrami u zwierząt, którym podawano substancję we wstrzyknięciu dootrzewnowym. W jednym badaniu odnotowano zmniejszony stosunek erytrocytów polichromatycznych do normochromatycznych (PCE/NCE), który jest pośrednią miarą toksyczności szpiku kostnego (*McFee* i in. 1994). Wskazuje to, że 1,4-dioksan przynajmniej dotarł do szpiku kostnego.

W doświadczeniach, w których myszom podawano 1,4-dioksan dożołądkowo, pozytywne wyniki obserwowano powyżej dawki granicznej 2000 mg/kg mc. (do 5000 mg/kg mc.). Jednak w kilku badaniach statystycznie istotne zwiększenie liczby komórek z mikrojądrami rozpoczęło się już po dawkach poniżej dawki granicznej. Na przykład *Mirkova* (1994) opisała statystycznie istotne, związane z dawką zwiększenie liczby komórek szpiku kostnego z mikrojądrami od 900 mg/kg mc./dzień, a *Roy* i in. (2005) – od 1500 mg/kg mc., co było równolegle związane ze zmniejszeniem stosunku PCE/NCE, stanowiącego miarę cytotoksyczności w komórkach szpiku kostnego, a tym samym biodostępności w tych komórkach. Obserwowano również zmniejszenie proliferacji komórek szpiku kostnego. *Roy* i in. (2005) zaobserwowali również, że powstałe mikrojądra pochodzą głównie z pęknięć chromosomalnych.

Tabela 8. Dane dotyczące badania mutagenności in vivo
Table 8. In vivo mutagenicity test data

Metoda badania	Typ badanych komórek	Zakres stosowanych dawek*	Wyniki: – negatywne + pozytywne	Uwagi	Piśmiennictwo
Mutagenność komórek somatycznych					
Test mikrojądrowy	krew obwodowa; samce myszy CD-1, 5/grupę	0 (kontrola), 500, 1000, 2000 i 3200 mg/kg mc. (dwie iniekcje dootrzewnowe, 1/dzień); kontrola pozytywna i negatywna	– (toksyczność po 3200 mg/kg mc., 1/5 zwierząt padło przy tej dawce); nie badano cytotoksyczności		*Morita* 1994
	szpik kostny; samce myszy B6C3F1, 5/grupę	0 (kontrola), 2000, 3000, 4000 mg/kg mc. (podanie dootrzewnowe); 0 (kontrola), 500, 1000, 2000 mg/kg mc. (podanie dootrzewnowe, 3×); dwa badania w dwóch różnych laboratoriach	– (zmniejszony stosunek PCE/NCE) – (500 i 1000 mg/kg mc. były pozytywne tylko w jednym badaniu i jednym laboratorium; brak wzrostu związanego z dawką); zmniejszony stosunek PCE/NCE		*McFee* i in. 1994
	szpik kostny; samce myszy C57BL6, 10/grupę	0 (kontrola), 900, 1800, 3600 mg/kg mc. (*per os*) przez 24 h, w dawce 3600 mg/kg mc. również przez 48 h pobierania próbek	+ (wzrost związany z dawką); brak danych na temat cytotoksyczności		*Mirkova* 1994
	szpik kostny; samce myszy C57BL6, 4/grupę	0 (kontrola), 900, 1800, 3600 mg/kg mc. (dożołądkowo) przez 24 h, w dawce 3600 mg/kg mc. również przez 48 h pobierania próbek	+ (wzrost związany z dawką); brak danych na temat cytotoksyczności		
	szpik kostny; samce myszy C57BL6, 10/grupę	0 (kontrola) i 3600 mg/kg mc. (dożołądkowo) po 24 h	+ (brak danych na temat cytotoksyczności)	braki metodologiczne	
	szpik kostny; samce myszy C57BL6, 5/grupę	0 (kontrola) i 5000 mg/kg mc. (dożołądkowo) czas pobierania próbek 24 i 48 h	+ (brak danych na temat cytotoksyczności)	braki metodologiczne	
	szpik kostny; samce myszy BALB/c, 6/grupę	0 (kontrola) i 5000 mg/kg mc. (dożołądkowo); czas pobierania próbek 24 h	– (1/6 padł po 5000 mg/kg mc. po 24 h; brak danych dotyczących cytotoksyczności)	braki metodologiczne	
Test mikrojądrowy, badanie uzupełniające *Morita* i *Hayashi* 1998	szpik kostny samców myszy CD-1; 5/grupę	1500, 2500 i 3500 mg/kg mc. (podawanie *per os*, 5 dni); 24 h – czas pobierania próbek; barwienie CRESH i FISH stosowane w celu wykazania aneuploidii; wszczepienie pomp osmotycznych uwalniających BrdU stosowane w celu wykazania proliferacji komórek w wątrobie i zwiększenia czułości badania	+ (związane z dawką zwiększenie częstotliwości występowania MN i zmniejszenie stosunku PCE/NCE; >90% mikrojąder spowodowanych pęknięciem chromosomu; indukcja proliferacji komórek)		*Roy* i in. 2005

cd. tab. 8/ Table 8 cont.

Metoda badania	Typ badanych komórek	Zakres stosowanych dawek*	Wyniki: – negatywne + pozytywne	Uwagi	Piśmiennictwo
Test mikrojądrowy, badanie uzupełniające *Morita* i *Hayashi* 1998	hepatocyty samców myszy CD-1; 5/grupę	1500, 2500 i 3500 mg/kg mc. (podawanie dożołądkowe, 5 dni); 24 h – czas pobierania próbek; barwienie CRESH i FISH stosowane w celu wykazania aneuploidii; wszczepienie pomp osmotycznych uwalniających BrdU stosowane w celu wykazania proliferacji komórek w wątrobie i zwiększenia czułości badania	+ (od 2500 mg/kg mc.) związany z dawką wzrost tylko w komórkach proliferujących; spowodowany pęknięciem chromosomu; indukcja proliferacji komórek		
Test mikrojądrowy, badanie uzupełniające *Mirkova* 1994	szpik kostny myszy CBA; 4 samce	1800 mg/kg mc. (dożołądkowo); barwienie metodą Giemzy	– (zmniejszony stosunek PCE/NCE)		*Tinwell*, *Ashby* 1994
	szpik kostny myszy CBA; 4 samce	1800 mg/kg mc. (dożołądkowo przez zgłębnik); barwienie oranżem akredyny		tylko jedna dawka, brak danych o cytotoksyczności, braki metodologiczne	
	szpik kostny myszy C57BL6; 4 samce	3600 mg/kg mc (dożołądkowo przez zgłębnik); barwienie oranżem akrydynowym		maks. poziom dawki; brak danych o cytotoksyczności, braki metodologiczne	
Test mikrojądrowy, badanie uzupełniające *Mirkova* 1994, te samy poziomy dawkowania	krew obwodowa i hepatocyty; myszy CD-1 samce; 5/grupę	1000, 2000 i 3000 mg/kg mc. (*per os*); częściowa hepatektomia po podaniu dawki; krew obwodowa uzyskana z żyły ogonowej 24 h po hepatektomii; analiza hepatocytów 5 dni po hepatektomii	– (we krwi obwodowej) + (w hepatocytach; od 2000 mg/kg mc.; wzrost związany z dawką); różnice wewnątrzgatunkowe po 2000, ale nie po 3000 mg/kg mc.; ważne kontrole pozytywne i negatywne	metoda niezatwierdzona: częściowa hepatektomia w celu stymulowania mitozy	*Morita*, *Hayashi* 1998
Transgeniczna mutacja genowa u gryzoni Analiza ognisk pozytywnych GST-P i indeksu komórek pozytywnych PCNAx	samce szczurów transgenicznych gpt delta; 30 zwierząt podzielonych na cztery grupy (nie podano liczby zwierząt w grupie)	0 (kontrola), 200, 1000 lub 5000 ppm w wodzie pitnej przez okres do 16 tygodni; po zakończeniu narażenia wszystkie zwierzęta zostały zabite, a wątroby wycięte do dalszych analiz	– (do 1000 ppm) + (5000 ppm), dla zwiększonej częstotliwości mutacji transgenów gpt ($p < 0{,}001$), ognisk GST-P-dodatnich ($p < 0{,}001$) oraz indeksu komórek PCNA-dodatnich ($p < 0{,}001$)	tylko streszczenie doniesienia; brak szczegółów dotyczących metod i wyników	*Fukushima* i in. 2009
Działanie mutagenne na komórki rozrodcze					
Mutacje letalne recesywne sprzężone z płcią	*Drosophila melanogaster*	35 000 ppm w paszy przez 7 dni lub 50 000 ppm we wstrzyknięciu; obejmuje kontrole negatywne		klasyfikacja oparta na badaniach na ssakach; brak wytycznych OECD	*Yoon* i in. 1985

cd. tab. 8/ Table 8 cont.

Metoda badania	Typ badanych komórek	Zakres stosowanych dawek*	Wyniki: – negatywne + pozytywne	Uwagi	Piśmiennictwo
Mejotyczne nondysjunkcje	*Drosophila melanogaster*	1; 1,5; 2; 3 i 3,5% (podanie-karmienie); włączono kontrole negatywne; oocyty uzyskano do oceny po 24 i 48 h od kojarzenia	+ (nie zależy od dawki, dawki cytotoksyczne)	mniej odpowiedni system badawczy; nietypowy szczep	*Munoz, Mazar Barnett* 2002
Test dominujących mutacji letalnych	myszy NMRI, samce 20/grupę	2550 mg/kg mc. (pojedyncze podanie dootrzewnowe)		brak kontroli pozytywnej; nie obserwowano toksyczności w przypadku najwyższej dawki; braki metodologiczne	ECHA 2015
Inne badania uzupełniające					
Test nieplanowej syntezy DNA (UDS)	wątroba samca szczura F344 i pierwotne hepatocyty	1% (1500 mg/kg mc./dzień) w wodzie pitnej przez 1 tydzień (szczury poddane wstępnemu narażeniu), a następnie inkubacja hepatocytów z 0 (kontrola), 0,001; 0,01; 0,1 lub 1 mM; tylko –S9	– (przy 1 mM oznaki cytotoksyczności)		*Goldsworthy* i in. 1991
	wątroba samca szczura F344; 3/grupę	1000 mg/kg mc. (dożołądkowo, przez zgłębnik), czas pobrania próbek 2 i 12 h	– (nie zaobserwowano cytotoksyczności)		
	wątroba samca szczura F344; 3/grupę	1% (1500 mg/kg mc./dzień) w wodzie pitnej przez 2 tyg. lub 2% (3000 mg/kg mc./dzień) w wodzie pitnej przez 1 tydzień	– (brak wzrostu NG; nie obserwowano cytotoksyczności) – dwukrotny wzrost, proliferacja hepatocytów obserwowana po 1%		
	komórki nabłonka nosa i hepatocytów; samce szczurów F344; 3/grupę	1% (1500 mg/kg mc./dzień) w wodzie pitnej przez 8 dni (podanie wstępne), a następnie 0 (kontrola), 10, 100 lub 1000 mg/kg mc. (pojedyncza dawka *i.p.*)	– (przy najwyższej dawce obserwowano objawy toksyczności); oceniano tylko komórki morfologicznie		
	wątroba szczura SD; 6/grupę	1000 mg/kg mc. ([^{14}C]; *i.p.*)	–	brak kontroli pozytywnej; braki metodologiczne	*Stott* i in. 1981
	wątroba szczura SD; 6 samców/grupę	0 (kontrola), 10, 1000 mg/kg mc./dzień (woda pitna przez 11 tyg.)	+ (1,5-krotny wzrost po 1000 mg/kg, stężenie cytotoksyczne)	brak kontroli pozytywnej; braki metodologiczne	*Stott* i in. 1981

cd. tab. 8/ Table 8 cont.

Metoda badania	Typ badanych komórek	Zakres stosowanych dawek*	Wyniki: – negatywne + pozytywne	Uwagi	Piśmiennictwo
Test kometowy; uszkodzenia DNA, przerwanie pojedynczej nici mierzone testem elucji alkalicznej	badanie histopatologiczne wątroby; samice szczurów SD, 3 ÷ 5/grupę	0 (kontrola), 168, 840, 2550, 4200 mg/kg mc. (dwukrotne podanie doustne) przez 21 i 4 h przed uśmierceniem	+ (od 2550 mg/kg mc., wzrost związany z dawką; ale nieistotny przy niższych dawkach) histopatologia wątroby: u 3/5 szczurów po dawce 2550 mg/kg mc. łagodne do minimalnych okołowątrobowe zwyrodnienia wakuolarne w próbkach wątroby przy braku martwicy wątroby lub znacznej toksyczności komórkowej; nie stwierdzono zmian histopatologicznych w innych grupach dawek		*Kitchin*, *Brown* 1990
Replikacyjna synteza DNA (marker proliferacji komórek)	hepatocyty izolowane po ekspozycji do badań; samce szczurów F344; 4/grupę	podanie dożylne; 1000, 1500, 2000 i 4000 mg/kg mc.; 24 h i 48 h czas odpowiedzi; inkorporacja tymidyny i BrdU	+ (24 h – czas reakcji: wzrost związany z dawką od 1000 mg/kg mc., ale brak wzrostu przy 4000 mg/kg mc.; zależność miała kształt dzwonu; brak hepatotoksyczności na jakimkolwiek poziomie dawki), (48 h – czas reakcji)		*Miyagawa* i in. 1999
Test replikacyjnej syntezy DNA	hepatocyty szczura	0 (kontrola), 1000, 2000 mg/kg mc., dożołądkowo przez zgłębnik; włączono kontrole pozytywne i negatywne	+ po 2000 mg/kg mc. (oznaki cytotoksyczności po 1000 i 2000 mg/kg mc.)	brak walidowanej metody badania	*Uno* i in. 1994
Alkilacja DNA	wątroba szczura SD; 4 ÷ 6 samców/grupę	1000 mg/kg mc. [^{14}C] (przez zgłębnik); izolacja DNA z hepatocytów i analiza HPLC		brak kontroli pozytywnej; braki metodologiczne, ograniczone badanie	*Stott* i in. 1981
Synteza RNA; hamowanie RNA polimerazy A i B	samice szczura SD; liczby nie podano	wstrzyknięcie dożylne; aktywność mierzona w izolowanych hepatocytach; 10 i 100 mg/szczura (2 i 20 mg/kg mc.)	+	brak kontroli pozytywnej; brak walidacji metody	*Kurl* i in. 1981

Objaśnienia:
BrdU – 5-bromo-2'-deoksyurydyna.
MN – komórki z mikrojądrami.
NG – całkowita liczba ziaren jądrowych.
PCE/NCE – stosunek liczby polichromatycznych erytrocytów do liczby normochromatycznych erytrocytów.
i.p. – podanie dootrzewnowe.
per os – podanie doustne.

W innych doświadczeniach nie zaobserwowano indukcji komórek z mikrojądrami wywołanych przez 1,4-dioksan poniżej dawki granicznej 2000 mg/kg mc., chociaż w jednym badaniu odnotowano zmniejszony stosunek PCE/NCE (*Tinwell, Ashby* 1994).

Większość eksperymentów na zwierzętach nie zawiera danych dotyczących cytotoksyczności, co utrudnia właściwą interpretację wyników. Jednakże w większości badań zastosowano poziomy dawek przekraczające dawkę graniczną, co czyni je mniej istotnymi. Ponadto różnice w wynikach między badaniami można również częściowo wyjaśnić wykorzystaniem małej liczby zwierząt, różnych schematów dawkowania i metod badawczych. Niemniej jednak zaobserwowano statystycznie istotne, związane z dawką pozytywne wyniki w zakresie powstawania mikrojąder w szpiku kostnym przy dawkach poniżej dawki granicznej wynoszącej 2000 mg/kg mc. (*Mirkova* 1994; *Roy* i in. 2005), co wskazuje, że 1,4-dioksan może mieć potencjał genotoksyczny.

Kitchin i *Brown* (1990) stwierdzili zależne od dawki zwiększenie liczby pęknięć pojedynczej nici DNA w wątrobie szczurów po dawkach 2500 mg i 5000 mg 1,4-dioksanu/kg mc. (podanie dożołądkowe przez zgłębnik). Po tych stosunkowo wysokich poziomach dawek nie obserwowano znaczącej cytotoksyczności. W innym badaniu 1,4-dioksan nie wywoływał alkilacji DNA w hepatocytach szczurów, którym substancję podano przez zgłębnik w dawce 1000 mg/kg mc. (*Stott* i in. 1981).

Dane z doświadczeń wykonanych in vivo, dotyczących nieplanowanej syntezy DNA, wykazały negatywne wyniki. *Miyagawa* i in. (1999) stwierdzili, że proliferacja komórek (mierzona jako replikacyjna synteza DNA) może wystąpić bez oznak hepatotoksyczności. W badaniu tym szczury były narażone na działanie 1,4-dioksanu w dawkach do 4000 mg/kg mc. (pojedyncze podanie przez zgłębnik). Testy na proliferację komórek przeprowadzono 24 h lub 48 h po podaniu. Po 24 h stwierdzono wyraźną zależność przy najwyższym badanym stężeniu (bez znaczącego wzrostu proliferacji). Jednakże dane uzyskane po 48 h nie wykazały oznak proliferacji komórek na żadnym poziomie dawkowania.

Większość tych badań potwierdza, że 1,4-dioksan może mieć potencjał genotoksyczny.

Od 2018 r. opublikowano cztery dodatkowe badania (opisane poniżej), w których stwierdzono, że 1,4-dioksan może być genotoksyczny.

W doświadczeniu przeprowadzonym przez *Gi* i in. (2018) zbadano potencjał mutagenny dla fosforybozylotransferazy guaninowej (gpt) w wątrobie szczurów F344 delta transgenicznych i szczurów F344 typu dzikiego (*Gi* i in. 2018). Szczury F344 gpt delta transgeniczne otrzymywały przez 16 tygodni 1,4-dioksan o stężeniach: 0 ppm (kontrola), 200 ppm, 1000 ppm lub 5000 ppm (730 mg/l, 3660 mg/l lub 18300 mg/l) w wodzie pitnej. Częstość mutacji transgenu gpt była zwiększona w grupie otrzymującej 5000 ppm (statystycznie różna od kontroli $p < 0{,}05$) i 1000 ppm. W szczególności w grupie wysokiej dawki istotnie zwiększona była częstotliwość transwersji A:T do G:C oraz A:T do T:A, ta ostatnia była istotnie zwiększona również w grupie średniej dawki. Liczba ognisk GST-P-pozytywnych była zwiększona w grupie średniej i wysokiej dawki, osiągając statystycznie istotny wzrost tylko w przypadku wysokiej dawki ($p < 0{,}001$). Ponadto względna ekspresja mRNA genów zaangażowanych w proliferację komórek (PCNA, *proliferating cell nuclear antigen*), enzymu naprawczego DNA (*O*-6-metyloguanina-metylotransferaza DNA – MGMT) były statystycznie indukowane w grupie otrzymującej 5000 ppm (odpowiednio $p < 0{,}05$ i $p < 0{,}01$), podczas gdy inne geny naprawy uszkodzeń DNA były indukowane. Liczba ognisk GST-P-pozytywnych była statystycznie istotnie zwiększona przy dawkach 2000 ppm i 5000 ppm ($p < 0{,}001$). Autorzy doszli do wniosku, że dawka 5000 ppm przekroczyła zdolność naprawczą z konsekwencją tworzenia się zmian przednowotworowych (ognisk GST-P). Zwiększoną ilość transwersji A:T do T:A obserwowaną przy 1000 ppm przypisano tworzeniu adduktów adenozyny i uznano za pierwszą konsekwencję nadmiernej ekspozycji. Zaobserwowano je bowiem również przy 5000 ppm; wtedy także były zwiększone transwersje A:T do G:C oraz ekspresja MGMT (*Gi* i in. 2018).

Furihata i in. (2018) wykorzystali sekwencjonowanie RNA na 11 genach markerowych, aby porównać wpływ 1,4-dioksanu na komórki wątroby z profilem znanych genotoksycznych i niegenotoksycznych substancji hepatokarcynogennych. Szczury F344 otrzymywały 0,5% 1,4-dioksanu w wodzie lub odpowiednie dawki innej substancji zaklasyfikowanej przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (IARC) do grupy 2A, 2B lub 3. Ekspresja genów dwóch substancji genotoksycznych (grupy 2A i 2B) była podobna i różna od ekspresji genów substancji niegenotoksycznej (grupa 3), natomiast ekspresja genów 1,4-dioksanu częściowo różniła się od ekspresji genów dwóch związków

genotoksycznych i znacznie różniła się od ekspresji genów substancji niegenotoksycznej. Dlatego autorzy stwierdzili, że 1,4-dioksan ma pośredni profil ekspresji genów między substancją genotoksyczną a niegenotoksyczną (*Furihata* i in. 2018).

Itoh i *Hattori* (2019) przeprowadzili test mikrojądrowy z wykorzystaniem wątroby, szpiku kostnego oraz test mutacji genu Pig-a (gen kodujący białko niezbędne do wytwarzania glikofosfatydyloinozytolu) we krwi obwodowej samców szczurów F344. Test mikrojądrowy w komórkach wątroby przeprowadzono trzema metodami: jedną z młodymi osobnikami i dwoma z częściową hepatektomią (CH), podając 1,4-dioksan przed hepatektomią i po niej. Grup po cztery zwierzęta używano do testów mikrojądrowych, po pięć do testów w szpiku kostnym lub testu Pig-a. Zwierzęta otrzymały dwie dawki *per os* w okresie młodocianym (dzień 1. i 2.), izolacja hepatocytów nastąpiła w 6. dniu. Pozostałym zwierzętom podano tylko jedną dawkę. Wątrobę usuwano 4 dni po częściowym usunięciu, czyli 6 lub 4 dni po podaniu 1,4-dioksanu odpowiednio dla schematu przed hepatektomią i po hepatektomii.

1,4-Dioksan podawano w dawkach 1000 mg/kg mc., 2000 mg/kg mc. lub 3000 mg/kg mc. (stosowano także kontrole pozytywne). W teście mikrojądrowym wątroby u młodego szczura obserwowano zależne od dawki, statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania mikrojąder w hepatocytach. Podawanie 1,4-dioksanu wywoływało również zależne od dawki, statystycznie istotne zwiększenie liczby mikrojąder (niezależnie od CH wykonywanej przed podaniem lub po podaniu związku). Zwiększona była także częstość występowania binukleowanych hepatocytów w grupie otrzymującej związek w dawce 3000 mg/kg mc. przed CH. W doświadczeniu ze szpikiem kostnym po dawce 2000 mg/kg mc. odnotowano statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania mikrojądrowych niedojrzałych erytrocytów (MNE) w 1. dniu po podaniu, ale autorzy uznali, że nie ma to znaczenia toksykologicznego. Po 2 dniach eksperymentu stwierdzono statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania niedojrzałych erytrocytów (NE) w grupie otrzymującej 1,4-dioksan w dawce 3000 mg/kg mc. W teście Pig-a nie zaobserwowano zwiększonej częstości występowania jego mutacji. Autorzy podejrzewali, że 1,4-dioksan wytworzył mikrojądra w komórkach hepatocytów z powodu licznych pęknięć chromosomów. Negatywne wyniki badań szpiku kostnego uznano za niepodważające teorii powstawania podczas metabolizmu 1,4-dioksanu krótkotrwałych metabolitów lub reaktywnych form tlenu odpowiedzialnych za mutagenność tego związku. Ponadto wzrost NE sugeruje, że 1,4-dioksan (lub jego metabolity) dociera do szpiku kostnego, ale prawdopodobnie nie w stężeniu wystarczającym do wywołania skutków toksycznych. Podsumowując, autorzy stwierdzają, że 1,4-dioksan jest klastogenny w wątrobie, ale nie jest genotoksyczny w szpiku kostnym szczurów (*Itoh, Hattori* 2019).

W eksperymencie będącym kontynuacją badania z 2018 r. (*Gi* i in. 2018) *Totsuka* i in. (2020) przeanalizowali z zamrożonych próbek wątroby addukty DNA powstałe u szczurów F344 gpt delta transgenicznych ze swojego badania z 2018 r. Autorzy wyraźnie odnoszą się do zwierząt narażanych w badaniu z 2018 r., jednak dawki się nie zgadzają: w badaniu z 2020 r. wynoszą one: 0 ppm (kontrola), 20 ppm, 200 ppm lub 5000 ppm (0 mg/m^3, 73 mg/m^3, 730 mg/m^3, 18 300 mg/m^3), podczas gdy w badaniu z 2018 r. wynosiły: 0 ppm (kontrola), 200 ppm, 1000 ppm i 5000 ppm. Niewielką liczbę adduktów DNA wykryto w grupie kontrolnej i w grupie niskich dawek, natomiast większą w grupie średnich i wysokich dawek. Dodatkowo w tych dwóch dawkach zidentyfikowano i przeanalizowano klastry. Najczęstsze addukty obejmowały cząsteczkę tyminy, dlatego autorzy spekulowali, że ten addukt może być zaangażowany w mutacje A:T do G:C i A:T do T:A. W drugim addukcie DNA zaangażowana była albo cytydyna, albo uracyl, a trzeci zidentyfikowany addukt zawierał 8-oxo-dG, który powstaje przy udziale reaktywnych form tlenu, a więc jest związany ze stresem oksydacyjnym. Na podstawie wyników autorzy stwierdzili, że obserwowane mutacje mogą nie pochodzić z bezpośredniego wiązania z DNA, jednak nie mogli potwierdzić, czy 1,4-dioksan wiąże się bezpośrednio z DNA, tworząc addukty, czy nie (*Totsuka* i in. 2020).

Komórki rozrodcze

W dostępnym piśmiennictwie brakuje wyników doświadczeń wykonanych na zwierzętach, dotyczących mutagenności 1,4-dioksanu w komórkach zarodkowych. Wynik badania mutacji letalnych sprzężonych z płcią przy użyciu *Drosophila melanogaster* były negatywne (*Yoon* i in. 1985).

Dane dotyczące ludzi

Aberracje chromosomowe oceniano w limfocytach obwodowych u sześciu niemieckich pracowników narażonych na nieokreślone poziomy 1,4-dioksanu przez okres 6 ÷ 15 lat. Nie odnotowano zwiększenia częstości aberracji chromosomowych u pracowników w porównaniu z grupą kontrolną (*Thiess* i in. 1976).

W kolejnym badaniu stwierdzono znaczne zwiększenie występowania częstości aberracji chromosomowych limfocytów u 11 pracowników narażonych ponad 20 lat na tlenki alkenu (w tym 1,4-dioksan). Potencjalne narażenie na znane mutageny, takie jak tlenek etylenu i tlenek propylenu, nie pozwala na stwierdzenie związku przyczynowego (*Thiess* i in. 1981).

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze u ludzi

W dostępnym piśmiennictwie znajduje się tylko kilka badań epidemiologicznych dotyczących działania rakotwórczego 1,4-dioksanu u ludzi.

Retrospektywne badanie z Anglii obejmujące 80 pracowników fabryki potencjalnie narażonych przez kilka lat na 1,4-dioksan o stężeniach 0,18 ÷ 184 mg/m^3 (0,05 ÷ 50 ppm) nie wykazało żadnych skutków zdrowotnych związanych z narażeniem (*Barber* 1934).

W retrospektywnym badaniu wśród 165 pracowników narażonych na 1,4-dioksan podczas produkcji i konfekcjonowania zaobserwowano trzy zgony z powodu nowotworów (rak żołądka, rak płuca i guz śródpiersia). Zaobserwowane liczby nie różniły się znacząco od oczekiwanej liczby zgonów z powodu nowotworów w tej grupie (1,7). Okresy narażenia wynosiły 1 ÷ 4 lat, a pracownicy byli narażani na 1,4-dioksan o stężeniach niższych niż 92 mg/m^3 (25 ppm). Zgłoszono również jeden zgon z powodu przewlekłego zapalenia/marskości wątroby. Według autorów przedstawione wyniki badania są niejednoznaczne z powodu małej liczebności kohorty i stosunkowo krótkiego czasu narażenia (*Buffler* i in. 1978).

W badaniu przeprowadzonym w Niemczech, obejmującym 74 pracowników w wieku 32 ÷ 62 lat, narażonych przy produkcji 1,4-dioksanu przez okres 5 ÷ 41 lat, nie zaobserwowano zwiększonej częstości występowania nowotworów. Średni czas pracy w warunkach narażenia wynosił 25 lat przy szacowanej ekspozycji 0,02 ÷ 48 mg/m^3 (0,005 ÷ 13 ppm). U dwóch emerytowanych pracowników zdiagnozowano nowotwór (rak płaskonabłonkowy i białaczkę szpikową) będący przyczyną ich śmierci. Ponadto autorzy zaobserwowali również podwyższony poziom transaminaz w surowicy krwi u 6 z 24 aktualnie narażonych pracowników, jednakże (jak sami podkreślili) skutek ten mógł być związany ze spożywaniem alkoholu (*Thiess* i in. 1976).

W dwóch innych badaniach przeprowadzonych z udziałem pracowników zakładów produkujących 1,4-dioksan lub zakładów, w których 1,1,1-trichloroetan był mieszany z 1,4-dioksanem jako stabilizatorem, nie wykryto nowotworów złośliwych związanych z narażeniem na 1,4-dioksan (*Dernhal* 1976; *Kramer* i in. 1978).

Na podstawie przedstawionych wyników badań wykazano, że nie ma związku przyczynowo-skutkowego między narażeniem na 1,4-dioksan a częstością występowania nowotworów złośliwych u ludzi.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Rakotwórcze działanie 1,4-dioksanu wykazano w wielu doświadczeniach przeprowadzonych na myszach i szczurach, zarówno po narażeniu inhalacyjnym, jak i drogą pokarmową.

W badaniu przeprowadzonym przez *Kasaiego* i in. (2009) grupa 50 samców szczurów (F344) była narażona drogą inhalacyjną (przez 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 2 lata) na 1,4-dioksan o stężeniach: 0 ppm (kontrola), 50 ppm, 250 ppm lub 1250 ppm (180 mg/m^3, 900 mg/m^3 lub 4580 mg/m^3). Od 91. tygodnia eksperymentu autorzy odnotowali zwiększenie liczby padnięć zwierząt po wysokim stężeniu, co przypisali zwiększonej liczbie nowotworów w tej grupie. 1,4-Dioksan indukował statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania gruczolaków wątrobowokomórkowych i raka płaskonabłonkowego nosa (wysokie stężenie) oraz międzybłoniaka otrzewnej (średnie i wysokie stężenie). Ponadto odnotowano zmiany przednowotworowe, w tym: metaplazję komórek nabłonkowych (średnie i wysokie stężenie), zwiększoną częstość występowania powiększonych jąder w nabłonku oddechowym i węchowym, atrofię i metaplazję w nabłonku węchowym w jamie nosowej samców szczurów (wszystkie stężenia), (*Kasai* i in. 2009). Częstość występowania nowotworów przedstawiono w tabeli 9.

W starszym badaniu, w którym szczury Wistar narażano inhalacyjnie na 1,4-dioksan o stężeniu 400 mg/m^3 (110 ppm) przez 7 h dziennie, 5 dni na tydzień przez 2 lata, nie obserwowano zmian nowotworowych (badanie nie obejmowało zmian w jamie nosowej), (*Torkelson* i in. 1974).

W kilku badaniach kancerogenności, w których gryzonie (szczury i myszy) narażano na 1,4-dioksan w wodzie do picia (*Kano* i in. 2009; *Kociba* i in. 1974; NCI 1978), stwierdzono nowotwory w jamie nosowej i wątrobie zarówno u szczurów, jak i u myszy. We wszystkich doświadczeniach zmiany nienowotworowe prowadziły do gruczolaka i raka wątrobowokomórkowego u szczurów i myszy oraz do raka płaskonabłonkowego nosa u szczurów. Guzy w jamie nosowej wykrywano przy większych dawkach i z mniejszą częstością występowania w odniesieniu do guzów wątroby zarówno u szczurów, jak i u myszy. W późniejszych analizach przypisano nowotwory w jamie nosowej narażeniu podczas picia (*Sweeney* i in. 2008). Ponadto u narażonych zwierząt obserwowano międzybłoniaki otrzewnej (*Kano* i in. 2009; *Kociba* i in. 1974). Częstość występowania zmian nowotworowych obserwowanych w przedstawionych badaniach podsumowano w tabelach 10 ÷14.

Tabela 9. Częstość występowania zmian nowotworowych u szczurów F344 narażanych na 1,4-dioksan drogą inhalacyjną przez 2 lata (*Kasai* i in. 2009)
Table 9. Incidence of neoplastic changes in F344 rats exposed to 1,4-dioxane by inhalation for 2 years (*Kasai* et al. 2009)

Skutki narażenia	Stężenie, mg/m^3 (ppm)			
	0 mg/m^3	180 mg/m^3 (50 ppm)	900 mg/m^3 (250 ppm)	4580 mg/m^3 (1250 ppm)
Jama nosowa: rak płaskonabłonkowy	0	0	1	6*
Wątroba: gruczolak wątrobowokomórkowy	1	2	3	21**
Wątroba: rak wątrobowokomórkowy	0	0	1	2
Nerka: rak nerkowokomórkowy	0	0	0	4
Otrzewna: międzybłoniak	2	4	14**	41**
Gruczoł sutkowy: włókniak	1	2	3	5
Gruczoł sutkowy: gruczolak	0	0	0	1
Gruczoł Zymbala: gruczolak	0	0	0	4
Podbrzusze: włókniak	1	4	9**	5

Objaśnienia:
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Tabela 10. Częstość występowania nowotworów u szczurów F344 w badaniach dwuletnich (narażenie w wodzie do picia), (*Kano* i in. 2009)
Table 10. Incidence of tumors in F344 rats in a two-year study (drinking water exposure) (*Kano* et al. 2009)

Skutki narażenia	Dawka, mg/kg mc./dzień							
	samce				samice			
	0	11	55	274	0	18	83	429
Jama nosowa: rak płaskonabłonkowy	0	0	0	3	0	0	0	7**
Jama nosowa: nabłoniak esthesinowy (*esthesioneuroepithelioma*)	0	0	0	1	0	0	0	1
Jama nosowa: mięsak prążkowanokomórkowy (*rhabdomyosarcoma*)	0	0	0	1	0	0	0	0
Jama nosowa: mięsak (nieokreślony inaczej)	0	0	0	2	0	0	0	0
Wątroba: gruczolak wątrobowokomórkowy	3	4	7	32**	3	1	6	48**
Wątroba: rak wątrobowokomórkowy	0	0	0	14**	0	0	0	10**
Otrzewna: międzybłoniak	2	2	5	6	1	0	0	8*
Gruczoł piersiowy: włókniak lub gruczolak	1	2	2	6	8	8	11	18*
Tkanka podskórna: włókniak	5	3	5	12	0	2	1	0

Objaśnienia:
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Tabela 11. Częstość występowania nowotworów u myszy BDF1 w badaniach dwuletnich (narażenie w wodzie do picia), (*Kano* i in. 2009)
Table 11. Incidence of tumors in BDF1 mice in a two-year study (drinking water exposure) (*Kano* et al. 2009)

Skutki narażenia	Dawka, mg/kg mc./dzień							
	samce				samice			
	0	49	191	677	0	66	278	964
Jama nosowa: gruczolakorak	0	0	0	0	0	0	0	1
Jama nosowa: nabłoniak esthesinowy (*esthesioneuroepithelioma*)	0	0	0	1	–	–	–	–
Wątroba: gruczolak wątrobowokomórkowy	9	17	23**	11	5	31**	20**	3
Wątroba: rak wątrobowokomórkowy	15	20	23	36**	0	6*	30**	45**

Objaśnienia:
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Tabela 12. Częstotliwość występowania nowotworów u szczurów Osborne-Mendel po 110 tygodniach narażenia w wodzie do picia (NCI 1978)
Table 12. Incidence of tumors in Osborne-Mendel rats after 110 weeks of exposure in drinking water (NCI 1978)

Skutki narażenia	Dawka, mg/kg mc./dzień					
	samce			samice		
	0	240	530	0	350	640
Jama nosowa: gruczolakorak	0	1	3	0	0	1
Jama nosowa: rak płaskonabłonkowy	0	12	16**	0	10*	8**
Jama nosowa: mięsak prążkowanokomórkowy (*rhabdomyosarcoma*)	0	1	0	–	–	–
Wątroba: gruczolak wątrobowokomórkowy	2	2	1	0	10	11*
Wątroba: rak wątrobowokomórkowy	0	1	0	–	–	–
Jądro/najądrze: międzybłoniak	2	4	5	–	–	–

Objaśnienia:
* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$.

Tabela 13. Częstotliwość występowania nowotworów u myszy B6C3F1 po 90 tygodniach narażenia w wodzie do picia (NCI 1978)
Table 13. Incidence of tumors in B6C3F1 mice after 90 weeks of exposure in drinking water (NCI 1978)

Skutki narażenia	Dawka, mg/kg mc./dzień					
	samce			samice		
	0	720	830	0	380	860
Jama nosowa: gruczolakorak	0	0	1	0	1	0
Wątroba: rak wątrobowokomórkowy	2	18*	24*	0	12*	29*
Wątroba: gruczolak lub rak wątrobowokomórkowy	8	19*	28*	0	21*	35*

Objaśnienie: * $p < 0,001$.

Tabela 14. Częstość występowania nowotworów u szczurów Shermana w badaniach dwuletnich (narażenie w wodzie do picia), (*Kociba* i in. 1974)
Table 14. Incidence of tumors in Sherman rats in a two-year study (exposure in drinking water) (*Kociba* et al. 1974)

Skutki narażenia	Dawka, mg/kg mc./dzień (samce/samice)			
	0	10/19	94/148	1015/1599
Jama nosowa: rak płaskonabłonkowy	0	0	0	3***
Wątroba: rak wątrobowokomórkowy	1	0	1	10**
Wątroba: nowotwory wątroby, wszystkie typy	2	0	1	12*

Objaśnienia:
* $p = 0,00022$; ** $p = 0,00033$; *** $p = 0,05491$.

Podsumowanie

W literaturze jest dostępnych kilka doniesień na temat badań epidemiologicznych dotyczących rakotwórczych właściwości 1,4-dioksanu u ludzi. Związek nie wykazał w nich oznak rakotwórczości. Jakość tych badań jest ograniczona z powodu niewielu informacji na temat potencjalnych czynników zakłócających oraz braku ilościowych informacji na temat poziomów narażenia, co utrudnia wyciągnięcie wniosków na temat potencjału rakotwórczego 1,4-dioksanu u ludzi.

W badaniach na gryzoniach obserwowano zmiany nowotworowe w wątrobie i w jamie nosowej zarówno po narażeniu drogą wziewną, jak i po podaniu 1,4-dioksanu z wodą do picia. Ponadto w niektórych badaniach obserwowano inne rodzaje nowotworów, np. międzybłoniaka otrzewnej oraz nowotwory w nerkach lub gruczołach sutkowych. Zmiany przednowotworowe w tych samych narządach obserwowano również w badaniach z zastosowaniem wielokrotnych dawek. Można jednak stwierdzić, że 1,4-dioksan jest uważany za związek rakotwórczy dla gryzoni.

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) uznała 1,4-dioksan za przypuszczalny kancerogen u ludzi (grupa 2B), zaś Amerykańska Konferencja Rządowych Higienistów Przemysłowych (ACGIH) za potwierdzony kancerogen zwierzęcy (A3), (ACGIH 2001; IARC 1987). W Niemczech zakwalifikowano 1,4-dioksan do kategorii 4 kancerogenów, tj. do substancji niegenotoksycznych, które nie przyczyniają się do ryzyka nowotworowego u ludzi (*Neumann* i in. 1998), gdy są stosowane w stężeniach poniżej wartości MAK (DFG 2003). W UE 1,4-dioksan zakwalifikowano do kategorii 1B (ACSH 2023).

Działanie embriotoksyczne i teratogenne, wpływ na rozrodczość

Działanie embriotoksyczne i teratogenne, wpływ na rozrodczość u ludzi

W rosyjskim badaniu obejmującym 314 ciężarnych kobiet pracujących w przemyśle elektronicznym i narażonych na działanie kilku substancji chemicznych (w tym 1,4-dioksanu) odnotowano zwiększoną częstość występowania poronień, przedwczesnych porodów, toksyczności matczynej, skostnień płodu i zmniejszonej masy urodzeniowej (*Aĭlamazian* 1990). Skutki gonadotoksyczne związane z narażeniem na 1,4-dioksan, również w przemyśle elektronicznym, zostały opisane przez *Mikheeva* i *Minkina* (1979). Jednak ograniczone dane dostępne w tych dwóch badaniach, w tym brak poziomów narażenia, nie pozwalają na wyciągnięcie jakichkolwiek wniosków dotyczących związków przyczynowych w odniesieniu do narażenia na 1,4-dioksan i obserwowanych potencjalnych skutków toksycznych.

Działanie embriotoksyczne i teratogenne, wpływ na rozrodczość u zwierząt

U zwierząt nie przeprowadzono badań wielopokoleniowych po narażeniu na 1,4-dioksan.

W doświadczeniu oceniającym rakotwórczość odnotowano (niezależną od dawki) zwiększoną mineralizację w jądrach u samców myszy BDF1 po narażeniu na 1,4-dioksan w dawkach powyżej 191 mg/kg mc./dzień (w wodzie do picia). Skutków takich nie stwierdzono u samców szczurów F344 nawet po najwyższej dawce (1025 mg/kg mc./dzień), (*Yamazaki* i in. 1994).

Nie zaobserwowano żadnych oznak szkodliwego wpływu 1,4-dioksanu na narządy rozrodcze w 90-dniowych i dwuletnich badaniach na szczurach F344 i myszach BDF1 narażanych na związek w wodzie pitnej (*Kano* i in. 2008; 2009). Również w badaniach 90-dniowych i dwuletnich przeprowadzonych na szczurach F344 narażanych drogą inhalacyjną nie stwierdzono żadnego wpływu 1,4-dioksanu na rozrodczość we wszystkich stosowanych zakresach narażenia (*Kasai* i in. 2008; 2009).

W badaniu toksyczności rozwojowej w okresie prenatalnym samicom szczura Sprague-Dawley (18 ÷ 20 zwierząt w grupie) podawano 1,4-dioksan (czystość 99%) w wodzie dożołądkowo (przez zgłębnik) w dawkach: 0 mg/kg mc./dzień (kontrola), 257,5 mg/kg mc./dzień, 515 mg/kg mc./dzień lub 1030 mg/kg mc./dzień, od 6. do 15. dnia ciąży. Skutkiem narażenia było zmniejszenie przyrostu masy ciała matek po najwyższej dawce. Masy ciała płodów w dniu 0. i kostnienie mostka płodów (*sternebrae*) były znacząco zmniejszone po najwyższej dawce. Nie zaobserwowano innych skutków teratogennych (*Giavini* i in. 1985).

1,4-Dioksan stosowano jako stabilizator dla 1,1,1-trichloroetanu w serii badań reprodukcyjnych przeprowadzonych w latach 1975-1989. W badaniu dwupokoleniowym na myszach ICR Swiss nie stwierdzono toksycznego wpływu na reprodukcję do najwyższej badanej

dawki 1,4-dioksanu wynoszącej 30 mg/kg mc./dzień (*Hartwig* 2020b; *Lane* i in. 1982).

W dwóch badaniach toksyczności rozwojowej nie zaobserwowano żadnych skutków po narażeniu szczurów Sprague-Dawley i myszy Swiss Webster drogą inhalacyjną do najwyższego badanego stężenia 1,4-dioksanu wynoszącego 117 mg/m^3 (32 ppm). Narażenie trwało 7 h dziennie między 6. a 15. dniem ciąży (*Schwetz* i in. 1975).

Nie zaobserwowano toksyczności rozwojowej ani wpływu na płodność u szczurów Sprague-Dawley, którym 3-procentowy roztwór 1,4-dioksanu podawano w wodzie pitnej od 14. dnia przed kojarzeniem do 13. dnia po kojarzeniu, a w przypadku samic do 21. dnia ciąży. Wysoka dawka odpowiadała 3,5 mg 1,1,1-trichloroetanu/kg mc./dzień i 0,1 mg 1,4-dioksanu/kg mc./dzień (*George* i in. 1989).

U szczurów i myszy po podaniu 1,4-dioksanu nie zaobserwowano żadnych skutków toksyczności reprodukcyjnej. Jednakże 1,4-dioksan był badany w badaniach wielopokoleniowych tylko jako stabilizator dla 1,1,1-trichloroetanu.

Wyniki badań z udziałem ludzi nie pozwalają wnioskować o potencjalnym wpływie na toksyczność reprodukcyjną 1,4-dioksanu.

TOKSYKOKINETYKA

Kinetyka 1,4-dioksanu została obszernie opisana po narażeniu szczurów drogą dożołądkową, inhalacyjną i dożylną. Związek po podaniu zwierzętom laboratoryjnym jest szybko wchłaniany, metabolizowany i wydalany, głównie z moczem, jako kwas *p*-hydroksyetoksyoctowy (HEAA), niezależnie od drogi podania. U szczurów przy zastosowaniu innej metody izolacji jako główny metabolit oznaczono dioksan-2-on, przy czym związek ten występuje w równowadze z HEAA zależnej od pH (*Young* i in. 1978b). 1,4-Dioksan wykazuje nieliniową toksykokinetykę. Wysycenie metabolizmu zaobserwowano u szczurów i myszy (*Sweeney* i in. 2008; *Young* i in. 1978a; 1978b). Badania na ludziach wykazały, że wydalanie HEAA z moczem zmniejsza się wraz ze wzrostem dawki przy narażeniu inhalacyjnym (*Göen* i in. 2016; *Young* i in. 1976; 1977), co może sugerować, że wysycenie metabolizmu może być również prawdopodobne w przypadku ludzi.

Wchłanianie

Pary 1,4-dioksanu są szybko wchłaniane z płuc zarówno u ludzi (około 80%), jak i u zwierząt laboratoryjnych (około 100%), (NICNAS 1998).

Wchłanianie 1,4-dioksanu u ludzi opisano wyłącznie w badaniach inhalacyjnych (*Göen* i in. 2016; *Young* i in. 1976; 1977). W pierwszym badaniu pięciu pracowników było narażonych na stężenie 1,6 ppm (średnie stężenie indywidualne: 1,1 ÷ 2,0 ppm; 4,0 ÷ 7,3 mg/m^3) przez 8 h. Na podstawie absorpcji płucnej równej 100% obliczono, że wchłonięta dawka wynosiła 0,37 mg/kg dla osoby o masie ciała 70 kg (*Young* i in. 1976). W drugim badaniu określono kinetykę i metabolizm 1,4-dioksanu u czterech zdrowych ochotników płci męskiej narażonych na związek o stężeniu 50 ppm (180 mg/m^3) przez 6 h w komorze inhalacyjnej w warunkach dynamicznego przepływu powietrza. Próbki krwi pobierano w regularnych odstępach czasu do 12 h od rozpoczęcia eksperymentu. Mocz był zbierany podczas narażenia i po nim przez łącznie 48 h. Stężenia w osoczu szybko wzrastały w ciągu pierwszych 2 h ekspozycji, co wskazuje na początkowe szybkie wchłanianie. Następnie nastąpiło stopniowe zmniejszenie tempa wchłaniania, aż do osiągnięcia *plateau* między 3. a 6. h, co wskazuje na osiągnięcie stanu równowagi. Stężenie HEAA w osoczu osiągnęło szczyt w 1. h po narażeniu i powróciło do niewykrywalnego poziomu w 4. h po zakończeniu narażenia. Na podstawie pomiarów stężenia 1,4-dioksanu i HEAA w moczu autorzy oszacowali, że średnia wchłonięta dawka wynosiła 5,4 mg/kg mc. przy średniej szybkości wchłaniania wynoszącej 76,1 mg/h (*Young* i in. 1977).

W najnowszym badaniu z udziałem 18 zdrowych ochotników (ośmiu mężczyzn i dziesięciu kobiet) narażenie na 20 ppm (73 mg/m^3) 1,4-dioksanu trwało przez 8 h w spoczynku lub w warunkach aktywności fizycznej (10 min aktywności fizycznej o różnej intensywności co 1 h). Próbki krwi pobierano po 4 h i 8 h, a mocz po 24 h w celu określenia stężenia 1,4-dioksanu i jego głównego metabolitu HEAA. Odstępy między punktami pomiarowymi nie były wystarczające dla określenia jakiegokolwiek trendu we wchłanianiu 1,4-dioksanu. Retencję płucną oceniono na około 60,5% na podstawie empirycznie uzyskanej zależności pomiędzy absorpcją płucną a współczynnikiem podziału krew/powietrze dla 1,4-dioksanu. Autorzy nie oszacowali dawek wchłoniętych, stwierdzili jednak dodatnią korelację

pomiędzy wchłanianiem 1,4-dioksanu a wykonywanym wysiłkiem fizycznym (*Göen* i in. 2016).

U zwierząt laboratoryjnych wchłanianie 1,4-dioksanu badano również po podaniu dożołądkowym. Szczurom Sprague-Dawley podawano 1,4-dioksan przez zgłębnik w dawkach: 10 mg/kg mc., 100 mg/kg mc. lub 1000 mg/kg mc. (związek znakowany [^{14}C]) w dawkach pojedynczych lub przez okres 17 dni. W przypadku wszystkich trzech dawek w kale w ciągu pierwszych 24 h (dawka 10 mg/kg mc.) lub 72 h (dawki 100 lub 1000 mg/kg mc.) stwierdzono poniżej 2% podanej aktywności znacznika izotopowego, co wskazuje na szybkie i prawie całkowite wchłanianie związku z przewodu pokarmowego (*Young* i in. 1978a; 1978b). Analogiczne wyniki zaobserwowano po 17 dniach narażenia, kiedy to mniej niż 2% całkowitej aktywności znacznika izotopowego zostało odzyskane w kale do 20 dni po narażeniu, co wskazuje, że nastąpiła co najmniej 98-procentowa absorpcja związku (*Young* i in. 1978a; 1978b).

W tych samych doświadczeniach cztery samce szczurów Sprague-Dawley narażano na działanie par 1,4-dioksanu o stężeniu 50 ppm (183 mg/m^3) przez 6 h (tylko głowa). Stężenie 1,4-dioksanu w osoczu osiągnęło maksimum po 6 h od rozpoczęcia narażenia, a następnie zmniejszało się, aż przestało być wykrywalne po 5 h od zakończenia narażenia. Pod koniec okresu narażenia stężenie 1,4-dioksanu w osoczu wynosiło 7,3 µg/ml. Na podstawie zmierzonych stężeń 1,4-dioksanu i HEAA w moczu (odpowiednio 7 µg/l i 21 mg/l) średnia wchłonięta dawka została oszacowana na 71,9 mg/kg mc. (*Young* i in. 1978a; 1978b).

W innym badaniu samce szczurów F344/SPF narażano na pary 1,4-dioksanu o stężeniu 250 ppm (915 mg/m^3) w komorach (narażenie całego ciała) przez 6 h. Stężenie 1,4-dioksanu we krwi wzrastało przez pierwsze 3 h i pozostawało stałe do końca narażenia, a wartość szczytowa wynosiła 22 µg/ml. Następnie stężenie we krwi zmniejszało się aż do momentu, gdy 1,4-dioksan nie był już wykrywany w 13. h po rozpoczęciu doświadczenia. Autorzy nie wyznaczyli dawki wchłoniętej (*Take* i in. 2012).

Brak jest danych pozwalających na oszacowanie absorpcji skórnej 1,4-dioksanu u ludzi. W dostępnym piśmiennictwie jest jedynie pojedyncza publikacja kazuistyczna opisująca śmiertelny przypadek zatrucia, w którym pracownik miał rozległy kontakt z substancją drogą dermalną i doustną (*Johnstone* 1959).

W eksperymencie przy nieokluzyjnej aplikacji 1,4-dioksanu w dawce 100 µl/cm^2 na 0,64 cm^2 ludzkiej skóry przez 1 h odnotowano skumulowaną ilość 309 µg w płynie receptorowym oraz 6 µg w naskórku i skórze właściwej (~2% wchłoniętej) po 8 h. Absorpcja była prawie całkowita po 8 h. Łączny odzysk był niski – 63%, co przypisano odparowaniu substancji. Autor oszacował, że po narażeniu 2000 cm^2 powierzchni skóry przez 1 h na 1,4-dioksan wchłonięte zostałoby około 984 mg związku (*Dennerlein* i in. 2015).

Szybką penetrację w ludzkiej skórze wykazano w badaniach in vitro zarówno w warunkach okluzyjnych, jak i nieokluzyjnych (*Bronaugh* 1982; *Dennerlein* i in. 2013; 2015). *Bronaugh* (1982) oszacował, że 0,3 ÷ 3,2% zastosowanej dawki może zostać wchłonięte w zależności od poziomu okluzji. Autor zauważył, że procent wchłaniania jest niski ze względu na szybkie odparowanie 1,4-dioksanu. W okluzjonowanym układzie badawczym obliczono stałą przepuszczalności wynoszącą 2,7 × 10^{-4} cm^2/h. W tym samym badaniu oszacowano, że około 90% zaaplikowanej dawki 1,4-dioksanu w lotionie odparowuje w ciągu 15 min od aplikacji, a odparowanie jest całkowite w ciągu 24 h, gdy używany jest nieabsorbujący materiał testowy (*Bronaugh* 1982). Na podstawie rozpuszczalności 1,4-dioksanu można by oczekiwać znacznego wchłaniania przez skórę, które byłoby ograniczone przez parowanie (NICNAS 1998). Jednakże *Dennerlein* i in. (2013) opisali wydajny strumień transdermalny wynoszący około 1,4 mg/cm^2/h po zastosowaniu 200 µl/cm^2 (okluzyjnie) na świeżo wyciętą ludzką skórę w aparacie Franza (*Dennerlein* i in. 2013).

W przypadku zwierząt laboratoryjnych wchłanianie przez skórę było przedmiotem badań tylko u małp. Znakowany izotopowo [^{14}C]-1,4-dioksan rozpuszczony w metanolu lub soli fizjologicznej był nakładany na odsłonięte przedramię małp rezus (4 µg/cm^2 na 3 ÷ 15 cm^2) przez 24 h. Po przyjęciu masy ciała dorosłej małpy rezus wynoszącej około 10 kg zastosowana dawka 1,4-dioksanu wynosiła 1,2 ÷ 4,8 mg/kg. Adsorpcja 1,4-dioksanu przez skórę wynosiła we wszystkich przypadkach poniżej 4%, co wynikało z odzysku znacznika izotopowego w moczu do 5 dni po narażeniu. Ponieważ jednak skóra była nieosłonięta, parowanie było prawdopodobnie wysokie i w ten sposób wpływało na wyniki eksperymentu. Potwierdza to fakt, że 30 ÷ 50%

zaabsorbowanej dawki zostało wchłonięte w ciągu pierwszych 4 h (*Marzulli* i in. 1981).

Dystrybucja

Nie ma dostępnych informacji na temat dystrybucji 1,4-dioksanu w tkankach ludzkich.

Na podstawie danych literaturowych pochodzących z badań na zwierzętach oczekuje się, że 1,4-dioksan będzie równomiernie rozprowadzany do głównych narządów i tkanek organizmu.

Take i in. (2012) zaobserwowali dystrybucję do wielu tkanek ogólnoustrojowych (płuc, wątroby, mózgu, nerek i tłuszczu brzusznego) u samców szczurów F344/SPF po podaniu drogą inhalacyjną, pokarmową lub połączonego narażenia inhalacyjnego i *per os*. Po pojedynczym narażeniu przez podanie dożołądkowe znacznik izotopowy był wykrywany we wszystkich badanych tkankach (płucach, wątrobie, mózgu, nerkach i tłuszczu z otrzewnej), osiągał maksymalne stężenie po 60 min, by w ciągu 12 h jego stężenie zmniejszyło się do niewykrywalnych poziomów we wszystkich tkankach oprócz krwi (we krwi stężenie było niewykrywalne po 7 h). Stężenia maksymalne [^{14}C]-1,4-dioksanu w płucach, wątrobie, nerkach, mózgu i tłuszczu z otrzewnej wynosiły odpowiednio około: 215 µg/g tkanki, 185 µg/g tkanki, 180 µg/g tkanki, 175 µg/g tkanki i 85 µg/g tkanki. Autorzy przypisali niższe stężenie 1,4-dioksanu w tłuszczu niż w innych tkankach niższym współczynnikom podziału krew/tłuszcz. Po narażeniu inhalacyjnym na poziomie 250 ppm (915 mg/m^3) 1,4-dioksan osiągał stężenie w stanie równowagi w badanych tkankach po 3 h. Jego stężenie pozostawało wykrywalne 120 min po zakończeniu narażenia, ale było niewykrywalne po 360 min.

Po jednorazowym dożołądkowym podaniu przez zgłębnik 65 mg/kg mc. deuterowanego 1,4-dioksanu, a następnie natychmiastowym narażeniu całego ciała na pary związku o stężeniu 250 ppm (915 mg/m^3) przez 360 min 1,4-dioksan osiągnął maksymalne stężenie we wszystkich tych tkankach po 60 min od rozpoczęcia narażenia i nie był już wykrywalny w tkankach po 720 min od zakończenia narażenia (*Take* i in. 2012).

Mikheev i in. (1990) badali dystrybucję [^{14}C]-1,4-dioksanu w kilku narządach i tkankach szczurów (krew, wątroba, nerki, mózg, jądra) przez okres do 6 h po dootrzewnowym (*i.p.*) wstrzyknięciu około 1/10 dawki śmiertelnej. Jednak autorzy nie podali rzeczywistej dawki. Nie podali również rzeczywistych stężeń w tkankach, ale wskazali stosunek analizowanej tkanki do krwi w sześciu punktach czasowych (od 5 min do 6 h). Maksymalne stężenia znacznika izotopowego stwierdzono najpierw w wątrobie i nerce, a następnie we krwi lub innych tkankach, dlatego autorzy stwierdzili, że może to świadczyć o obecności selektywnego transportu błonowego. Wszystkie stosunki tkanka:krew były poniżej jednego we wszystkich punktach czasowych, z wyjątkiem jąder, które miały stosunek powyżej jednego w ostatnim punkcie czasowym (6 h). Znaczenie tych danych jest niejasne, ponieważ udział pozostałości krwi w tkankach był nieznany (chociaż perfuzja solą fizjologiczną może służyć do oczyszczenia tkanek z wysoce rozpuszczalnego w wodzie 1,4-dioksanu). Na podstawie tych badań można stwierdzić, że 1,4-dioksan równomiernie rozprowadza się w badanych tkankach i narządach. Nie występuje akumulacja związku (*Mikheev* i in. 1990).

Rozmieszczenie 1,4-dioksanu znakowanego trytem oceniano u samców szczurów Sprague-Dawley po jednorazowym dootrzewnowym podaniu związku w dawce 6,97 mg/kg. Po 1 h i 16 h od podania stężenia wynosiły odpowiednio: we krwi – 93,4 nmol/ml i 41,4 nmol/ml, w wątrobie – 59,1 nmol/g i 24,2 nmol/g, w nerkach – 116,1 nmol/g i 31,9 nmol/g, w śledzionie – 49,6 nmol/g i 30 nmol/g, w płucach – 52,2 nmol/g i 23,2 nmol/g, w okrężnicy – 56,1 nmol/g i 27,7 nmol/g oraz w mięśniach szkieletowych – 45,3 nmol/g i 28,1 nmol/g. W tym samym czasie obserwowano wiązanie znacznika z makrocząsteczkami. Ilość znacznika izotopowego związanego w wątrobie, śledzionie i okrężnicy była znamiennie wyższa niż w innych tkankach. W pierwszych 6 h ilość znacznika związanego w tkankach zwiększała się, a następnie zmniejszała. Na podstawie wyników badania nad subkomórkowym wiązaniem znacznika w wątrobie wykazano, że był on związany niekowalencyjnie w cytozolu oraz kowalencyjnie we frakcji jądrowej, mitochondrialnej i mikrosomalnej. Wiązanie to miało charakter niespecyficzny i nie obejmowało DNA (*Woo* i in. 1977c).

Metabolizm

Young i in. (1976) oznaczyli 1,4-dioksan i jego metabolit kwas 2-hydroksyetoksyoctowy (HEAA) w moczu pracowników narażonych na średnie

stężenie 1,6 ppm (9 mg/m^3) przez 7,5 h. Średnie wykryte stężenia wynosiły w moczu 3,5 µmol/l i 414 µmol/l odpowiednio dla 1,4-dioksanu i HEAA. W konsekwencji autorzy doszli do wniosku, że człowiek metabolizuje 1,4-dioksan do tego samego metabolitu HEAA, co szczury, a proces ten jest szybki przy niskich stężeniach. Ponadto stwierdzili, że niskie stężenie 1,4-dioksanu stanowi nieistotne zagrożenie, ponieważ z poprzednich badań na szczurach wynika, że toksyczność 1,4-dioksanu obserwowano dopiero po wysyceniu metabolizmu do HEAA (*Young* i in. 1976).

W badaniu na ochotnikach przeprowadzonym przez *Younga* i in. (1977) cztery osoby, które były narażone na 1,4-dioksan o stężeniu 50 ppm (183 mg/m^3) przez 6 h, wydaliły z moczem łączną ilość 118 mg HEAA w ciągu pierwszych 2 h po zakończeniu narażenia. Nie wymieniono innych metabolitów (*Young* i in. 1977).

W badaniu przeprowadzonym przez *Göena* i in. (2016) zmierzono stężenie 1,4-dioksanu we krwi w trzech grupach ochotników o zerowej lub wzrastającej aktywności fizycznej. Po 4 h średnie poziomy wynosiły 0,98±0,10 mg/l; 1,07±0,15 mg/l i 1,48±0,31 mg/l dla grup w spoczynku i wykonujących ćwiczenia o wzrastającej intensywności. Po 8 h, czyli na koniec okresu narażenia, poziomy były porównywalne lub nieco wyższe: 1,10±0,19 mg/l; 1,24±0,59 mg/l i 1,47± 0,29 mg/l dla trzech grup. W związku z tym autorzy stwierdzili, że stan wysycenia został osiągnięty już po 4 h (*Göen* i in. 2016).

Young i in. (1978a; 1978b) przeprowadzili serię badań toksykokinetycznych w celu określenia losów 1,4-dioksanu u szczurów, stosując narażenie drogą pokarmową, inhalacyjną i dootrzewnową. Losy 1,4-dioksanu u szczurów Sprague-Dawley są wyraźnie zależne od dawki. Ma to związek z ich ograniczoną zdolnością metabolizowania związku do HEAA. Dane toksykokinetyczne obejmowały krzywe zależności stężenia związku w osoczu od czasu dla 1,4-dioksanu podawanego szczurom dożylnie przy poziomach dawek 3 ÷ 1000 mg/kg mc. oraz wyniki uzyskane z narażenia na pary drogą inhalacyjną przy stężeniu 50 ppm (183 mg/m^3) przez 6 h. Zmiany przy niskich poziomach narażenia, niezależnie od jego drogi, były liniowe, z wartościami biologicznego okresu półtrwania ($t_{1/2}$) wynoszącymi około 1 h dla narażenia w zakresie dawek 3 ÷ 10 mg/kg mc. W miarę zwiększania dawki (powyżej 10 mg/kg mc.) zmniejszała się szybkość klirensu osoczowego i frakcja dawki wydalanej w postaci HEAA, a zwiększała frakcja dawki wydalanej w postaci 1,4-dioksanu w moczu i wydalanego z powietrzem wydychanym. Biologiczny okres półtrwania w przypadku najwyższej dawki (1000 mg/kg mc.) obliczono na 14 h. Przy wysyceniu maksymalna szybkość metabolizmu 1,4-dioksanu do HEAA wynosiła około 18 mg/kg mc./h. Wielokrotne dobowe dawki dożołądkowe 1000 mg/kg mc./dzień były wydalane szybciej niż równoważne dawki pojedyncze. Skutku takiego nie zaobserwowano dla dawki 10 mg/kg mc., co wskazuje, że przy dużych dawkach dobowych 1,4-dioksan indukował swój własny metabolizm. Na podstawie tych wyników autorzy stwierdzili, że istnieje pozorny próg dla toksycznego działania 1,4-dioksanu, który zbiega się z wysyceniem szlaku metabolicznego jego detoksykacji (*Young* i in. 1978a; 1978b).

Sweeney i in. (2008) podali 27 myszom B6C3F1 pojedynczą dożołądkową dawkę 1,4-dioksanu: 20 mg/kg mc., 200 mg/kg mc. lub 2000 mg/kg mc. Próbki krwi pobierano i analizowano po 0 min i 30 min oraz po 1 h, 2 h, 3 h, 6 h, 9 h, 12 h i 24 h. Stężenia we krwi były bliskie granicom wykrywalności we wszystkich punktach czasowych po podaniu małej dawki. Natomiast w przypadku średnich i dużych dawek maksimum (C_{max}) obserwowano po 1 h. We wszystkich grupach maksymalne stężenie HEAA stwierdzano między 30 min a 2 h, a największe tempo przemiany metabolitów obserwowano w przypadku małej dawki. HEAA był nadal wykrywany po 12 h i 24 h tylko w grupie dużych dawek. Autorzy zaproponowali, że metabolizm HEAA jest nieliniowy na podstawie porównania AUC (pola powierzchni pod krzywą zmian stężenia w czasie). Wyniki te wskazują na wysycenie metaboliczne przy wysokich dawkach (>200 mg/kg mc.) skorelowane z bardzo szybkim metabolizmem po przyjęciu niskiej dawki (*Sweeney* i in. 2008).

W metabolizmie 1,4-dioksanu wykryto trzy ścieżki przemian prowadzących do jego głównego metabolitu – kwasu 2-hydroksyetoksyoctowego (HEAA), (ryc. 2), (*von Helden* 2013; *Woo* i in. 1977a). Są to:

a) utlenianie przez cytochromy P-450 (CYP), a następnie hydroksylacja w celu utworzenia HEAA z cyklicznego ketonu, dioksan-2-onu. Dioksan-2-on jest w równowadze zależnej od pH z HEAA i został wykryty we wczesnych badaniach w niskich stężeniach (około 50 ml/m^3), gdy zastosowano izolację z kwaśnego środowiska;

b) utlenianie przez CYP, otwarcie pierścienia w celu utworzenia glikolu dietylenowego,

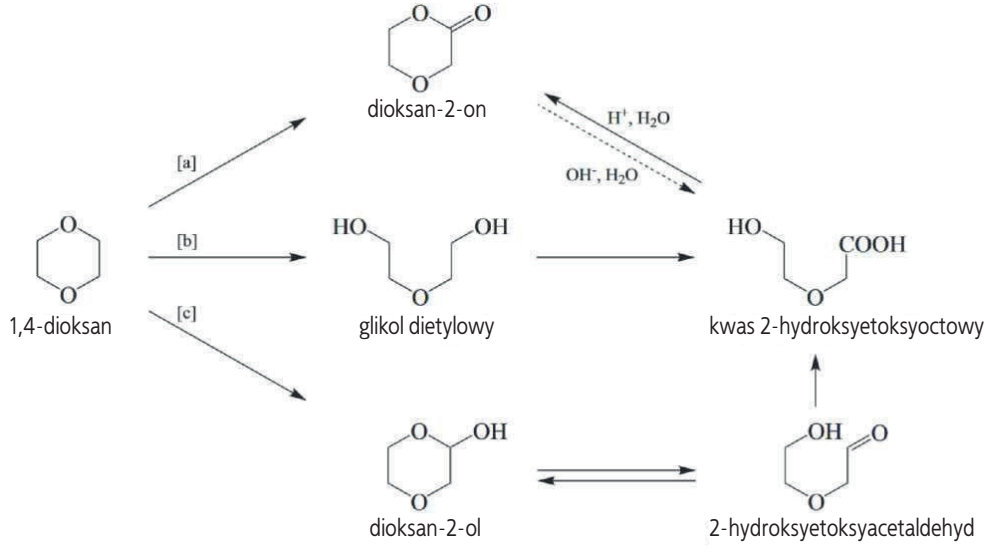
a następnie utlenianie do HEAA. Metabolizm glikolu dietylenowego do HEAA był obserwowany wcześniej, jednak nie w kontekście metabolizmu 1,4-dioksanu;

c) hipotetyczny metabolizm, gdy ścieżka a) jest wysycona: α-hydroksylacja w celu utworzenia dioksan-2-olu, otwarcie pierścienia w celu uzyskania 2-hydroksyetoksyacetaldehydu, a następnie utlenienie do HEAA (pośredni aldehyd nie został doświadczalnie zaobserwowany). Dioksan-2-ol jest w równowadze z aldehydem (*von Helden* 2013).

Wydalanie

We wszystkich badaniach u ludzi zmierzono stężenie 1,4-dioksanu i jego metabolitu HEAA w moczu, a w niektórych przypadkach w powietrzu wydychanym, jednak brak jest informacji na temat ich stężenia w kale (*Göen* i in. 2016; *Young* i in. 1976; 1977). 1,4-Dioksan został stwierdzony, ale nie określony ilościowo w kale mężczyzny z byłego Związku Radzieckiego. Brak jest innych informacji, więc nie jest możliwe oszacowanie drogi narażenia (*Dmitriev* i in. 1985).

Göen i in. (2016) przebadali trzy grupy ochotników narażonych na 20 ppm (73 mg/m^3) 1,4-dioksanu przez 8 h w spoczynku lub w warunkach wzrastającej aktywności fizycznej. Odsetek 1,4-dioksanu wydalanego w postaci niezmienionej z moczem był bardzo niski, w granicach 0,2 ÷ 0,3%. Maksymalna ilość HEAA w moczu została osiągnięta po 9,8±1,9 h od rozpoczęcia narażenia. W zależności od obciążenia pracą maksymalna szybkość eliminacji zwiększyła się istotnie z 23,2±7,7 mg/h w grupie „spoczynkowej" do 30,4±7,2 mg/h i 41,8±23,8 mg/h odpowiednio w dwóch grupach ćwiczących, co odzwierciedla zwiększoną szybkość inhalacji podczas aktywności fizycznej. Analogicznie, skumulowane wydalanie HEAA w moczu było zwiększone przez ćwiczenia, średni maksymalny poziom HEAA wynosił 378 ÷ 451 mg/g kreatyniny i wzrastał wraz z obciążeniem pracą. Obliczony biologiczny okres półtrwania ($t_{1/2}$) HEAA wynosił 3,4±0,5 h i był niezależny od poziomu ćwiczeń fizycznych. Ponieważ niskie stężenia HEAA wykryto po 16 h od rozpoczęcia narażenia we wszystkich trzech grupach, autorzy oszacowali, że około 53% teoretycznie wdychanego 1,4-dioksanu zostało wyeliminowane w postaci HEAA w ciągu 24 h i założyli jedynie niewielką kumulację w ciągu tygodnia pracy. Wyniki badań ujawniły rosnący wpływ zastosowanego stresu fizycznego na



Rycina 2. Proponowane szlaki metaboliczne 1,4-dioksanu do jego głównego metabolitu – kwasu 2-hydroksyetoksyoctowego (HEAA), (ECHA 2021; *von Helden* 2013; *Woo* i in. 1977a)

Figure 2. Proposed metabolic pathways of 1,4-dioxane to its major metabolite 2-hydroxyethoxyacetic acid (HEAA) (ECHA 2021; *von Helden* 2013; *Woo* et al. 1977a)

całkowite eliminowane ilości HEAA, jak również na maksymalne poziomy HEAA pod koniec narażenia (*Göen* i in. 2016).

Podawanie dożołądkowe [^{14}C]-1,4-dioksanu badano na szczurach Sprague-Dawley, które otrzymywały przez zgłębnik dawki: 10 mg/kg mc., 100 mg/kg mc. lub 1000 mg/kg mc. jednorazowo lub przez 17 dni. Po podaniu pojedynczej dawki pomiary poziomów znacznika izotopowego wykonano w moczu (99%, 86%, 76%) oraz w wydychanym powietrzu (<1%, 4,7%, 25%) odpowiednio dla niskiej, średniej i wysokiej dawki. Procent dawki wydalanej z kałem lub jako CO_2 w wydychanym powietrzu pozostawał niski i wynosił odpowiednio 1% i 3% (*Young* i in. 1978a; 1978b).

W tych samych badaniach szczury narażano również dożylnie na 1,4-dioksan w dawkach 3 ÷ 1000 mg/kg mc. W wydychanym powietrzu stwierdzono obecność znacznika izotopowego w postaci niezmienionego [^{14}C]-1,4-dioksanu (1,3%; 8,9%) oraz w postaci CO_2 (4,1%; 7%) u zwierząt otrzymujących odpowiednio 10 mg/kg mc./dzień i 1000 mg/kg mc./dzień. Równolegle do zwiększenia eliminacji poprzez wydychane powietrze stężenie HEAA w moczu zmniejszyło się z 92% do 60% zaadsorbowanej dawki (*Young* i in. 1978a; 1978b).

Eliminacja 1,4-dioksanu zarówno w powietrzu wydychanym, jak i w moczu wydaje się procesem kinetycznym pierwszego rzędu (*Young* i in. 1978a; 1978b).

Podsumowanie

1,4-Dioksan jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany po narażeniu inhalacyjnym lub dożołądkowym. Adsorpcja skórna nie jest w pełni opisana; obserwowana niska adsorpcja może być częściowo spowodowana parowaniem związku z aplikacji nieokluzyjnych. W badaniach z użyciem izotopów promieniotwórczych stwierdzono, że związek jest szeroko dystrybuowany w organizmie i ma tendencję do osiągnięcia wyższego stężenia w wątrobie i nerkach, co jest zgodne z zakładanym metabolizowaniem w wątrobie do HEAA i późniejszą eliminacją w moczu. Powstawanie głównego metabolitu (HEAA) jest szybkie i liniowe do momentu wystąpienia wysycenia szlaku metabolicznego. Po narażeniu na [^{14}C]-1,4-dioksan znacznik izotopowy był również wykrywany w wydychanym powietrzu, ale w znacznie mniejszym stopniu niż w moczu.

Dla 1,4-dioksanu opracowano kilka modeli PKPB (fizjologiczne modele farmakokinetyczne), niestety wszystkie mają wyraźne ograniczenia w walidacji lub nie przewidują prawidłowo dostępnych danych. Dlatego ich zastosowanie jest ograniczone.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

1,4-Dioksan jest substancją rakotwórczą (sklasyfikowaną jako Carc. 1B), która powoduje u zwierząt testowych nowotwory nosa w wyniku bezpośredniego kontaktu miejscowego, jak również narażenia ogólnoustrojowego. Ponadto odnotowano występowanie nowotworów wątroby, nerek i otrzewnej (ECHA 2021).

Na podstawie wyników licznych badań 1,4-dioksan uznano za związek niegenotoksyczny. Mimo że ostatnie badania dostarczają pewnych danych na temat potencjału genotoksycznego (*Gi* i in. 2018; *Itoh, Hattori* 2019; *Totsuka* i in. 2020), to mechanizm działania 1,4-dioksanu nie jest w pełni zgodny z mechanizmem działania dla uznanej modelowej substancji genotoksycznej (*Furihata* i in. 2018), a zatem obecne dane nie są wystarczające, aby uznać 1,4-dioksan za genotoksyczny. W związku z tym niegenotoksyczny mechanizm działania, model hiperplazji regeneracyjnej, jest uważany za bardziej wiarygodny (ECHA 2021).

Dourson i in. (2014; 2017) zakładają cztery etapy związane z działaniem ogólnoustrojowym (nowotwory wątroby), które przedstawiono poniżej.

1. Wysycenie metaboliczne i w konsekwencji akumulacja 1,4-dioksanu

Pierwszym procesem w niegenotoksycznym mechanizmie działania jest wysycenie metabolizmu 1,4-dioksanu do HEAA obserwowane po dawkach 30 ÷ 100 mg/kg mc./dzień u szczurów i po 200 mg/kg mc./dzień u myszy (*Sweeney* i in. 2008; *Young* i in. 1978a; 1978b). Poziom wysycenia po pojedynczym narażeniu może być niższy, ponieważ wykazano, że 1,4-dioksan indukuje swój własny metabolizm po wielokrotnym narażeniu (*Dietz* i in. 1982). Badania na zwierzętach wykazały, że hepatotoksyczność jest widoczna powyżej poziomu wysycenia metabolicznego, i dlatego przypisuje się ją bezpośrednio 1,4-dioksanowi, a nie jego metabolitowi.

2. Przerost wątroby

Obrzęk komórek, przerost i zwiększenie masy wątroby obserwowano po dawkach 42 ÷ 55 mg/kg mc./dzień.

3. Cytotoksyczność wątrobowokomórkowa

Martwica i/lub zapalenie przy dawkach 94 ÷ 219 mg/kg mc./dzień.

4. Regeneracyjna proliferacja komórek prowadząca do powstania nowotworów wątroby

Hiperplazja i rozwój ich ognisk po narażeniu na dawki 55 ÷ 389 mg/kg mc./dobę, a następnie gruczolaki i raki przy dawkach 274 ÷ 1015 mg/kg mc./dzień.

Lafranconi i in. (2021) oraz *Chappell* i in. (2021) badali mechanizm działania 1,4-dioksanu u myszy. Pierwszy badacz opisuje 90-dniowy eksperyment na myszach (podczas narażenia w wodzie do picia), a drugi przedstawia analizy transkryptomiczne na wątrobach narażonych myszy. Wynik tych dwóch badań potwierdzają regeneracyjny model hiperplazji jako główny mechanizm działania 1,4-dioksanu (*Dourson* i in. 2014; 2017).

W literaturze dostępna jest też ocena mechanizmu działania 1,4-dioksanu wykonana przez Health Canada (2021). W dokumentacji rozważano zarówno genotoksyczne, jak i niegenotoksyczne ścieżki indukcji. W analizie genotoksycznego mechanizmu działania 1,4-dioksanu brak jest zgodności pomiędzy dawkami powodującymi nowotwory lub zmiany w wątrobie a tymi powodującymi tworzenie mikrojąder. Ponadto brak jest danych pozwalających na ustalenie zgodności czasowej. 1,4-Dioksan wykazuje swoje działanie genotoksyczne po wysokich dawkach, mimo że w dwóch przypadkach uzyskano pozytywne wyniki po niższych dawkach (*Mirkova* 1994; *Suzuki* i in. 1995), przy których nie mierzono cytotoksyczności. Nawet jeśli ten skutek genotoksyczny nie był spowodowany cytotoksycznością, nie mógłby on wyjaśnić powstawania nowotworów po niższych dawkach. Z obliczeniowej analizy *in silico* wynika, że 1,4-dioksan mógł oddziaływać z DNA lub białkiem, wiążąc się niekowalencyjnie. Health Canada zwraca uwagę, że ostatnio japońskie grupy badawcze (*Gi* i in. 2018; *Itoh, Hattori* 2019; *Totsuka* i in. 2020) oceniające genotoksyczne właściwości 1,4-dioksanu stwierdziły, że może istnieć genotoksyczny mechanizm działania 1,4-dioksanu, który może odgrywać rolę po wysyceniu systemów naprawy DNA. Health Canada uznała, że nie można całkowicie wykluczyć udziału genotoksycznego mechanizmu działania 1,4-dioksanu w powstawaniu nowotworów, ale jednak nie wydaje się, aby był to pierwszy mechanizm przyczyniający się do powstawania nowotworów (Health Canada 2021).

W dokumentacjach do zaleceń OEL (*Hartwig* 2020a) i DECOS (Dutch Expert Committee on Occupational Safety), (2011) stwierdzono, że nowotwory nosa obserwowane po narażeniu na 1,4-dioksan są prawdopodobnie związane z niegenotoksycznymi mechanizmami działania, obejmującymi podrażnienie nabłonka nosa, skutkujące cytotoksycznością, zapaleniem, regeneracyjną proliferacją komórek i hiperplazją. Uznano, że toksyczność ogólnoustrojowa (np. martwica wątroby, a następnie tworzenie się nowotworów) występuje dopiero po wysyceniu metabolizmu. Również SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limit Values), (2004) uznał, że mechanizm wydaje się niegenotoksyczny, obejmujący nasycenie głównego szlaku metabolicznego.

Biorąc pod uwagę dostępne dane, mimo że istnieje pewna niejasność co do sposobu działania 1,4-dioksanu, oczekuje się, że rakotwórczość związku jest związana z mechanizmami niegenotoksycznymi obejmującymi wysycenie zdolności metabolicznych przy wysokich poziomach narażenia.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat łącznego działania 1,4-dioksanu z innymi ksenobiotykami.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

U szczurów Wistar (288 samców i 288 samic) narażonych przez 2 lata na pary 1,4-dioksanu o stężeniu 400 mg/m^3 przez 7 h/dzień, 5 dni/tydzień nie obserwowano zmian patologicznych w porównaniu ze zwierzętami z grup kontrolnych (192 samce i 192 samice). Zakres badań obejmował: zachowanie się zwierząt, przyrost masy ciała, padnięcia zwierząt, hematologię krwi obwodowej, biochemię surowicy krwi (mocznik, białko całkowite, aktywność fosfatazy zasadowej i aminotransferazy alaninowej), względną masę wątroby, nerek i śledziony oraz histopatologię większości narządów wewnętrznych (*Torkelson* i in. 1974). Stężenie 1,4-dioksanu w tym doświadczeniu, wynoszące 400 mg/m^3, można przyjąć za wartość NOAEL.

W innym doświadczeniu, w którym szczury (60 samców i 60 samic) pojono przez 2 lata wodnymi roztworami 1,4-dioksanu o stężeniach: 0%

(kontrola); 0,01%; 0,1% lub 1,0%, zmian patologicznych nie obserwowano tylko w grupie otrzymującej 0,01-procentowy roztwór związku (wartość NOAEL), co odpowiadało dawkom 9,6 mg/kg mc./dzień i 19 mg/kg mc./dzień odpowiednio dla samców i samic. Po narażeniu na związek o stężeniu 0,1% (dawki 94 mg/kg mc./dzień i 148 mg/kg mc./dzień odpowiednio u samców i samic) stwierdzono martwicę komórek nabłonka kanalików nerkowych i zwyrodnienie hepatocytów (wartość LOAEL), (*Kociba* i in. 1974). Ponadto u samców szczurów Wistar pojonych przez 63 tygodnie 1-procentowym wodnym roztworem 1,4-dioksanu (dawka całkowita 123 g/szczura) występowały zmiany histopatologiczne w wątrobie i nerkach. W hepatocytach części okołowrotnej zrazików wątrobowych obserwowano powiększone, hiperchromatyczne jądra, natomiast w nerkach – zmiany zapalne kłębuszków (*Argus* i in. 1965).

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

Istniejące wartości NDS i DSB

Wartości NDS i NDSCh 1,4-dioksanu w różnych państwach podano w tabeli 15. Wartość NDS obowiązująca w Polsce (50 mg/m^3) nie odbiega wyraźnie od wartości zalecanych w innych krajach.

Tabela 15. Wartości dopuszczalnych stężeń ustalone dla 1,4-dioksanu w różnych państwach (ECHA 2022; Dyrektywa 2009/161/EU; GESTIS Database 2025; *Hartwig* 2020a; List of MAK and Bat Values 2023)
Table 15. Limit concentration values established for 1,4-dioxane in different countries (ECHA 2022; Directive 2009/161/EU; GESTIS Database 2025; *Hartwig* 2020a; List of MAK and Bat Values 2023)

Państwo	Wartość TWA		Wartość STEL	
	mg/m^3	ppm	mg/m^3	ppm
Australia	10	36	–	–
Austria	20	73	40	146
Belgia	20 [(a)]	73 [(a)]	–	–
Chiny	–	70	–	–
Dania	10 [(a)]	36 [(a)]	20 [(a)(b)]	72 [(a)(b)]
Finlandia	10	36	40 [(a)]	150 [(a)]
Francja	20	73	–	–
Hiszpania	20 [(a)]	73 [(a)]	–	–
Holandia	–	20	–	–
Irlandia	20	73	–	–
Japonia (MHLW)	10	–	–	–
Japonia (JSOH)	1 [(a)]	3,6 [(a)]	–	–
Kanada – Ontario	20	–		–
Kanada – Québec	20 [(a)]	72 [(a)]	–	–
Korea Południowa	20	72	–	–
Łotwa	5,5	20	–	–
Niemcy (AGS)	20 [(a)]	73 [(a)]	40 [(a)(b)]	146 [(a)(b)]
Niemcy (DFG)	10 [(a)]	37 [(a)]	20 [(a)(b)]	73 [(a)(b)] Pregnancy group C skóra
Norwegia	5 [(a)]	18 [(a)]	10 [(a)(b)]	36 [(a)(b)]
Nowa Zelandia	5	18	–	–
Polska	–	50	–	–
Rumunia	20	73	–	–
Singapur	25	90	–	–
Szwajcaria	20	72	40	144
Szwecja	10	35	25 [(a)]	90 [(a)]

cd. tab. 15 / Table 15 cont.

Państwo	Wartość TWA		Wartość STEL	
	mg/m³	ppm	mg/m³	ppm
Turcja	20	73	–	–
Węgry	–	10	–	–
Wielka Brytania	20	73	–	–
Włochy	20 [(a)]	73 [(a)]	–	–
Unia Europejska:				
SCOEL (2004)	20	73	–	–
Dyrektywa CAD 2009/161/EU (trzecia lista)	20	73	–	–
ECHA (2021) Scientific report for evaluation of limit values for 1,4-dioxane at the workplace, 27.09.2021	20	73	–	–
RAC (Committee for Risk Assessment), 18.03.2022	2 [(a)]	7,3 [(a)]	20	73
ACSH	2 [(a)]	7,3 [(a)]	20	73
USA:				
NIOSH	–	–	1 [(a)]	3,6 [(a)]
OSHA	100	360	–	–
ACGIH	20	72	–	–

Objaśnienia:
TWA – stężenie średnie ważone czasem dla zmiany roboczej 8 h (odpowiednik NDS).
STEL – stężenie krótkoterminowe (odpowiednik NDSCh).
Skóra – substancja może wchłaniać się przez skórę.

Belgia	[(a)] Dodatkowe oznaczenie „D" oznacza, że wchłanianie substancji przez skórę, błony śluzowe lub oczy jest ważną częścią całkowitego narażenia. Może być wynikiem zarówno bezpośredniego kontaktu, jak i obecności substancji w powietrzu.
Kanada – Québec	[(a)] Skóra.
Dania	[(a)] Skóra; [(b)] 15-min. wartość średnia.
Unia Europejska IOELV	[(a)] Skóra.
Finlandia	[(a)] 15-min. wartość średnia.
Francja	Restrykcyjne ustawowe wartości graniczne.
Niemcy (AGS)	[(a)] Skóra; [(b)] 15-min. wartość średnia.
Niemcy (DFG)	[(a)] Skóra [(b)] 15-min. wartość średnia ważona.
Włochy	[(a)] Skóra.
Japonia (JSOH)	[(a)] Skóra.
Norwegia	[(a)] Skóra; [(b)] 15-min. wartość średnia ważona.
Hiszpania	[(a)] Skóra.
Szwecja	[a)] 15-min. wartość średnia ważona.
USA – NIOSH	[a)] Wartość pułapowa, *ceiling limit value*.
Pregnancy group C	Uszkodzenie zarodka lub płodu jest mało prawdopodobne, jeśli przestrzegane są wartości MAK lub BAT.

Podstawą normatywu amerykańskiego było hepatotoksyczne i nefrotoksyczne działanie 1,4-dioksanu zarówno u ludzi, jak i u zwierząt laboratoryjnych (ACGIH 2001).

Podstawy istniejących normatywów higienicznych

SCOEL

W zaleceniu SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limit Values), (2004) zaproponowano 8-godzinne TWA na poziomie 20 ppm (73 mg/m³). Nie zaproponowano wartości chwilowej STEL ani żadnych dodatkowych oznakowań. SCOEL (2004) uzasadnił wartość TWA wynikami badania *Torkelsona* i in. (1974) opisującego brak skutków u szczurów przy całożyciowym narażeniu na 1,4-dioksan o stężeniu 400 mg/m³ (111 ppm) oraz koniecznością uniknięcia podrażnienia oczu (obserwowanego u ochotników przy stężeniu 50 ppm – 180 mg/m³).

Raport DFG

Raport DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft), (*Hartwig* 2020a) podaje wartość MAK (8h TWA) w wysokości 10 ppm (37 mg/m³). *Hartwig* (2020a)

zauważa, że 1,4-dioksan indukował pęknięcia nici DNA i mikrojądra in vivo jedynie przy cytotoksycznych dawkach, zazwyczaj powyżej 2000 mg/kg mc./dzień. Za skutki krytyczne przyjęto toksyczność w obrębie jamy nosowej (podrażnienie nosa) i skutki rakotwórcze w obrębie jamy nosowej, wątrobie i nerkach szczurów. Podstawowy mechanizm działania rakotwórczego uznano za niezwiązany z genotoksycznością. Przyjęto, że skutki genotoksyczne odgrywają podrzędną rolę w rakotwórczości i mogą występować jedynie przy cytotoksycznych dawkach, jeśli w ogóle wystąpią. Nieliniowa toksykokinetyka i kumulacja substancji po wysokich dawkach zostały wyjaśnione nasyceniem metabolizmu – toksyczność prowadząca do rakotwórczych skutków w wątrobie i nerkach jest przypuszczalnie wynikiem nasycenia metabolizmu 1,4-dioksanu. Mechanizmy związane z rozwojem nowotworów w nosie obejmują miejscowe podrażnienie nabłonka nosa, a następnie cytotoksyczność, stan zapalny, regeneracyjną proliferację komórek i hiperplazję. Warto zauważyć, że miejscowe podrażnienie jest obserwowane poniżej poziomu nasycenia metabolicznego. Potencjalne mechanizmy rakotwórcze w innych narządach obejmują bezpośrednią toksyczność 1,4-dioksanu wobec wątroby powyżej poziomu nasycenia, prowadzącą do powiększenia hepatocytów, przerostu i martwicy wątroby, a także stresu oksydacyjnego w nerkach i wątrobie wynikającego z indukcji cytochromu P-450.

W przewlekłym badaniu inhalacyjnym na szczurach największą wrażliwość na działanie układowe stwierdzono w przypadku działania na nerki po stężeniu 250 ppm (915 mg/m^3). Wartość MAK została wyprowadzona na podstawie LOAEC wynoszącego 50 ppm (180 mg/m^3). Zastosowano współczynnik 3 w celu przekształcenia wartości LOAEC na NOAEC i uzyskano wartość równą 16,67 ppm. Ostatecznie, w celu zapewnienia dodatkowej ochrony przed indukcją nowotworów w jamie nosowej, zalecono wartość MAK wynoszącą 10 ppm. Odnotowano również, że badania z udziałem ochotników narażanych drogą inhalacyjną pozwoliły na wyznaczenie stężenia NOAEC w wysokości 20 ppm (74 mg/m^3) dla skutku drażniącego i ta wartość została zalecona jako wartość STEL (15 min). Ponadto DFG uznała, że „oczekuje się, że kontakt ze skórą przyczyni się znacząco do toksyczności ogólnoustrojowej", dlatego zastosowano notację „skóra". Niemcy proponują także wartość BAT (*Biologischer Arbeitsstoff-Toleranz-Wert,* biologiczna wartość tolerancji substancji w miejscu pracy) na poziomie 45 mg kwasu 2-hydroksyetoksyoctowego/g kreatyniny w moczu pobranym pod koniec zmiany roboczej lub pod koniec narażenia. Wartość BAT jest to największe dopuszczalne stężenie związku lub metabolitu w materiale biologicznym lub wynikające z tego dopuszczalne odchylenie wskaźnika biologicznego od normy. Wartość BAT opisuje stężenie substancji roboczej, jej metabolitów, adduktów lub wskaźnika narażenia w odpowiednim materiale biologicznym określonym przez służby medycyny pracy i toksykologów, przy którym zdrowie pracownika na ogół nie ulega pogorszeniu nawet po wielokrotnym i długotrwałym narażeniu.

Notacje dotyczące wchłaniania przez skórę

Informacje na temat wchłaniania dermalnego 1,4-dioksanu są ograniczone ze względu na szybkie parowanie substancji. Wcześniejsze przeglądy (ATSDR 2012; DECOS 2011; SCCS 2015) opierały się na badaniach *Bronaugha* (1982) i *Marzulli* (1981) i wskazywały na ograniczone wchłanianie przez skórę oraz brak istotnego wpływu tej drogi narażenia na całkowitą dawkę.

Nowsze badania in vitro na ludzkiej skórze przeprowadzone przez *Dennerleina* i in. (2015) wykazały około 1000-krotnie wyższe tempo penetracji dermalnej w porównaniu z badaniem *Bronaugha* (1982). Pomimo to różnice między badaniami mogą wynikać z braków w opisie *Bronaugha* (1982). Ponadto badania in vivo *Marzulli* i in. (1981) wskazywały na niskie procentowe wchłanianie związku.

DECOS

DECOS (Dutch Expert Committee on Occupational Safety), (2011) zalecił TWA/OEL dla 8-godzinnego dnia pracy dla 1,4-dioksanu na poziomie 6 ppm (20 mg/m^3). Podobnie jak w zaleceniu DFG, za punkt wyjścia uznano zmiany w jamie nosowej obserwowane u szczurów po narażeniu przez całe życie na 1,4-dioksan o stężeniu 50 ppm (180 mg/m^3), (*Kasai* i in. 2009). Poziom narażenia wynoszący 50 ppm został przyjęty za wartość LOAEL. Uznano, że rakotwórczość 1,4-dioksanu opiera się na niegenotoksycznym mechanizmie działania. Zalecaną wartość OEL uzyskano poprzez zastosowanie współczynnika ekstrapolacji 3 do przeliczenia z LOAEL na NOAEL oraz współczynnika 3 dla różnic międzyosobniczych. Ponieważ skutek krytyczny nie jest skutkiem ogólnoustrojowym, lecz obserwowanym lokalnie, nie było

potrzeby zastosowania współczynnika uwzględniającego różnice międzygatunkowe. Ponadto DECOS nie dodał żadnego współczynnika odnośnie do różnic w czasie trwania narażenia [6 h/dzień w eksperymencie *Kasaiego* i in. (2009) i 8 h/dzień w przypadku narażenia zawodowego], ponieważ szczur został uznany za gatunek bardziej wrażliwy na zmiany w jamie nosowej niż człowiek. DECOS nie zaproponował oznakowania „skóra" i nie zidentyfikował żadnych grup dodatkowego ryzyka.

ECHA

Komisja Europejska zleciła Europejskiej Agencji ds. Chemikaliów (ECHA) ocenę narażenia na 1,4-dioksan w celu oceny możliwości wyznaczenia dopuszczalnej wartości narażenia zawodowego w powietrzu (OEL), innych wartości dopuszczalnych [dopuszczalna wartość biologiczna (BLV)/wskaźnikowa wartość biologiczna (BGV)] oraz notacji. 1,4-Dioksan klasyfikowano wcześniej jako czynnik rakotwórczy kategorii 2, ale w 2022 r. został sklasyfikowany jako czynnik rakotwórczy kategorii 1B (substancja, która ma potencjalne działanie rakotwórcze dla ludzi, przy czym klasyfikacja opiera się na badaniach przeprowadzonych na zwierzętach), w związku z czym został objęty zakresem dyrektywy CMD (dyrektywa 2004/37). 1,4-Dioksan ma już wartość IOELV w ramach dyrektywy CAD (dyrektywa 2009/161/EU, trzecia lista), a w wyniku jego przeklasyfikowania konieczne jest dokonanie przeglądu obecnego IOELV i zastąpienie go wartością wiążącą BOELV w ramach CMD. Wartość IOELV wynosi 73 mg/m^3 (20 ppm).

Opracowano raporty opierajace się na międzynarodowych ocenach, takich jak ww. DFG (*Hartwig* 2020a), DECOS (2011), ale też ATSDR (*Wilbur* i in. 2012) oraz UE (BASF 1980). Ponadto uzyskano informacje z dokumentacji rejestracyjnej oraz raportu CLH (zharmonizowana klasyfikacja i oznakowanie) dotyczącego 1,4-dioksanu. Zostało to uzupełnione przeszukaniem literatury (lipiec 2021 r.) i opublikowanych artykułów z ostatnich 10 lat.

W „ECHA Scientific report for evaluation of limit values for 1,4-dioxane at the workplace" z 2021 r. zalecono zastosowanie 8-godzinnej wartość OEL w celu ochrony pracowników przed miejscowym i ogólnoustrojowym działaniem 1,4-dioksanu, chociaż istnieje niepewność co do mechanizmu jego działania (ECHA 2021). Uważa się, że rakotwórczość 1,4-dioksanu jest związana z mechanizmami niegenotoksycznymi, a przy wysokich poziomach narażenia wykazuje on działanie drażniące. Badanie toksyczności przewlekłej przeprowadzone przez *Kasaiego* i in. (2009), w którym szczury przez 2 lata (5 dni/tydzień, 6 h/dzień) narażano drogą inhalacyjną na 1,4-dioksan o stężeniach 50 ÷ 1250 ppm (183 ÷ 4575 mg/m^3), uznano za kluczowe i stwierdzono, że należy je wykorzystać jako punkt wyjścia do wyprowadzenia wartości OEL. Skutki toksycznego działania 1,4-dioksanu obejmowały zwiększoną częstość występowania powiększonych jąder nabłonka oddechowego, atrofię i metaplazję nabłonka węchowego. Skutki te obserwowano przy wszystkich poziomach narażenia. Dlatego też najniższe stężenie, tj. 180 mg/m^3 (50 ppm), uznano za wartośc LOAEC. W celu uzyskania 8h TWA na podstawie wyników tego badania zastosowano współczynnik 3 (przejście z LOAEC na NOAEC), co daje wartość 60 mg/m^3 (16,67 ppm). Ponieważ obserwowane skutki przy najniższym stężeniu były skutkami miejscowymi, a czas trwania narażenia był bardzo długi, nie stwierdzono potrzeby stosowania współczynnika dla różnic międzygatunkowych. Zastosowano również współczynnik 3 (wrażliwość osobnicza), powołując się na badanie z udziałem ochotników, u których nie wykazano podrażnienia przy narażeniu na 20 ppm 1,4-dioksanu przez 2 h (*Ernstgård* i in. 2006). W wyniku tego uzyskano wartość 8h TWA wynoszącą 6 ppm.

RAC

W 2022 r. Komitet do spraw oceny ryzyka (RAC) UE ponownie wydał opinię pt. „Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for 1,4-dioxane" (RAC 2022). W opinii tej zaproponowano następujące wartości normatywne dla 1,4-dioksanu: na podstawie działania ogólnoustrojowego na nerki wartość OEL (8h TWA) na poziomie 7,3 mg/m^3 (2 ppm), która chroni również przed podrażnieniami nosa prowadzącymi do rakotwórczości i skutkami stwierdzonymi w wątrobie. Wartość STEL ustalono na poziomie 73 mg/m^3 (20 ppm), a BLV (*biological limit value*) na poziomie 45 mg kwasu 2-hydroksyetoksyoctowego/g kreatyniny. BLV określa stężenie biomarkera, który może być bezpośrednio powiązany ze skutkiem biologicznym lub stanem patologicznym i jest to wartość odniesienia dla oceny potencjalnego

ryzyka zdrowotnego w praktyce medycyny pracy w UE. Może być oparta na kryteriach zdrowotnych lub wyznaczona na podstawie analiz zależności stężeń biomarkera narażenia od dopuszczalnych stężeń w środowisku pracy. Wartość OEL wyliczono na podstawie zarówno miejscowych, jak i ogólnoustrojowych skutków toksycznych. W przypadku skutków miejscowych wykorzystano wartość LOAEC wynoszącą 180 mg/m^3 (50 ppm) dla uszkodzenia nabłonka węchowego i oddechowego obserwowanego w badaniu *Kasaiego* i in. (2009). Zastosowany całkowity współczynnik niepewności wynosił 22,5 (ekstrapolacja z LOAEC na NOAEC – 3; różnice międzygatunkowe – 1, skutki działania uznano za lokalne; wrażliwość osobnicza – 3; domyślny współczynnik oceny dla pozostałych niepewności w odniesieniu do różnic dynamicznych – 2,5). Po zastosowaniu współczynnika 22,5 uzyskano wartość OEL (8h TWA) wynoszącą 7,92 mg/m^3 (2,2 ppm). W przypadku skutków ogólnoustrojowych, obserwowanych w tym samym badaniu, stężenie 180 mg/m^3 (50 ppm) uznano za wartość NOAEC (powiększenie jądra kanalika proksymalnego w nerkach u 20 z 50 zwierząt). Przy wyliczeniu wartości OEL wzięto też pod uwagę różnice w objętości oddechowej u szczurów i ludzi (6,7 m^3 i 10 m^3) oraz różnicę w narażeniu (6 h/dzień i 8 h/dzień) i uzyskano wartość wynoszącą 25,1 ppm (92 mg/m^3). Po zastosowaniu współczynnika niepewności wynoszącego 12,5 (2,5 dla różnic międzygatunkowych, 5 dla wrażliwości międzyosobniczej) otrzymano wartość OEL wynoszącą 7,3 mg/m^3 (2 ppm). Zaproponowana wartość powinna chronić również przed skutkami podrażnienia błony śluzowej nosa prowadzącymi do zmian kancerogennych oraz hepatotoksycznością 1,4-dioksanu.

Proponuje się OEL na poziomie 7,3 mg/m^3 (2 ppm) na podstawie ogólnoustrojowych skutków w nerkach, co jednocześnie chroni przed podrażnieniem nosa prowadzącym do kancerogenezy oraz przed skutkami obserwowanymi w wątrobie. Chociaż proponowana wartość graniczna zakłada próg działania oparty na mechanizmie dla skutków rakotwórczych 1,4-dioksanu, nadal istnieją pewne niepewności co do ryzyka resztkowego raka. Jednakże przy założeniu przestrzegania proponowanej OEL poziom niepewności uznaje się za niski, biorąc pod uwagę dowody wskazujące, że nowotwory powstają jedynie przy stężeniach przekraczających poziom nasycenia metabolizmu (co u ludzi wynosi powyżej 180 mg/m^3), (EC 2002). W związku z tym nie przeprowadzono oceny ryzyka nowotworowego.

1,4-Dioksan może być wchłaniany przez skórę w znacznych ilościach i dlatego RAC zaleca notację „skóra". Badania nad wchłanianiem dermalnym mogą być utrudnione przez szybkie parowanie 1,4-dioksanu, jednak dostępne są dane w tym zakresie. Opierając się na nowszych badaniach, obliczono wskaźnik przenikania na poziomie 984 mg/2000 cm^2/h. Szacuje się, że podczas 8-godzinnego narażenia przez skórę może zostać wchłonięte około 7800 mg 1,4-dioksanu (przy założeniu powierzchni obu dłoni wynoszącej 2000 cm^2 i wskaźnika przenikania 984 mg/h) w porównaniu z około 73 mg wchłoniętymi drogą inhalacyjną (OEL wynoszące 7,3 mg/m^3, objętość oddechowa 10 m^3 w ciągu 8 h i 100% wchłaniania). W związku z tym narażenie dermalne uznaje się za istotne i proponuje się nadanie oznaczenia „skóra".

Jako uzasadnienie wyprowadzenia wartości OEL dla 1,4-dioksanu RAC (2022) podał miejscowe skutki działania oraz skutki układowe.

Miejscowe skutki działania

Kluczowym doświadczeniem jest badanie rakotwórczości na szczurach przez 2 lata (5 dni w tygodniu, 6 h dziennie) narażonych na działanie 1,4-dioksanu o stężeniach: 0 mg/m^3 (kontrola), 180 mg/m^3, 900 mg/m^3 i 4500 mg/m^3 (0 ppm, 50 ppm, 250 ppm, 1250 ppm), przeprowadzone przez *Kasaiego* i in. (2009). Wczesne zmiany w błonie śluzowej nosa zaobserwowano na wszystkich poziomach narażenia, co skutkuje wyznaczeniem LOAEC o wartości 180 mg/m^3 (50 ppm). Międzybłoniaka otrzewnej odnotowano przy stężeniach 900 mg/m^3 (250 ppm) i wyższych. Guzy wątroby oraz zmiany przednowotworowe w wątrobie zaobserwowano przy stężeniu 4500 mg/m^3 (1250 ppm). W nerkach stwierdzono powiększenie jąder komórkowych przy stężeniu 900 mg/m^3 (250 ppm), a raka nerek obserwowano w grupie narażonej na najwyższe stężenie (4500 mg/m^3).

Korekta LOAEC dla skutków w nosie ze względu na różnice w warunkach narażenia ludzi i zwierząt nie jest uznawana za konieczną, ponieważ skutki toksyczne, takie jak miejscowe podrażnienie, są zależne od stężenia. Do ekstrapolacji z LOAEC na NOAEC zastosowano domyślny współczynnik oceny wynoszący 3. Chociaż niemal wszystkie zwierzęta wykazywały podrażnienie nosa przy stężeniu 183 mg/m^3 (50 ppm), w badaniach z udziałem

ludzi nie odnotowano podrażnienia przy stężeniu 73 mg/m³ (20 ppm), choć w innym badaniu podrażnienie wystąpiło po 183 mg/m³ (50 ppm). Biorąc pod uwagę dane odnoszące się zarówno do zwierząt, jak i ludzi, RAC uznał współczynnik 3 za wystarczający. Nie zastosowano skalowania allometrycznego, ponieważ skutki są miejscowe. Domyślny współczynnik oceny dla pozostałych niepewności dotyczących różnic dynamicznych wynosi 2,5.

Współczynnik ekstrapolacji ze zwierząt na ludzi w przypadku miejscowych skutków podrażnienia przyjęto na poziomie 2,5. Wyniki krótkoterminowych badań z udziałem ludzi wykazały brak skutków podrażnienia przy narażeniu na 1,4-dioksan o stężeniu 20 ppm przez 6 h (*Ernstgård* i in. 2006) oraz jedynie podrażnienie oczu przy stężeniu 50 ppm przez 6 h (*Young* i in. 1977). Ponieważ badania z udziałem ludzi były krótkoterminowe, a miejscowe skutki podrażnienia nosa odnotowano w badaniu dwuletnim, RAC uznał współczynnik 2,5 za konieczny.

Zastosowano współczynnik wewnątrzgatunkowej oceny równy 3. Łączny współczynnik oceny wynosi zatem 22,5 (3 × 1× 3 × 2,5). Daje to wartość OEL (średnia ważona dla 8 h) na poziomie 8,1 mg/m³ (2,2 ppm).

Skutki układowe

W badaniach toksyczności wielokrotnej dawki 1,4-dioksanu po inhalacji narządami docelowymi były: wątroba, nerki i nos. W przypadku skutków ogólnoustrojowych za NOAEC przyjęto wartość wynoszącą 180 mg/m³ (50 ppm) z badania rakotwórczości inhalacyjnej na szczurach (*Kasai* i in. 2009). Za skutek krytyczny przyjęto działanie toksyczne na nerki (powiększenie jąder komórkowych w kanalikach nerkowych u 40% zwierząt). Skutki związane z wątrobą (martwica okołozrazikowa) pojawiały się już przy najniższym stężeniu, ale były statystycznie istotne dopiero w grupie narażonej na najwyższe stężenie 1,4-dioksanu. Ostatecznie wartość 50 ppm została uznana za NOAEC dla wszystkich punktów końcowych dotyczących skutków ogólnoustrojowych.

Z danych dotyczących ludzi dostępne są jedynie doniesienia z dawnych badań przypadków zakończonych śmiercią (*Barber* 1934; *Johnstone* 1959), dotyczące krótkoterminowego narażenia na wysokie stężenia 1,4-dioksanu w powietrzu (przez 1 ÷ 2 tygodnie). Wyniki badań pośmiertnych wykazały rozległe zmiany w nerkach (krwotoczna martwica kory nerkowej), martwicę wątroby oraz rozszerzenie przestrzeni okołonaczyniowych w mózgu. Brak jest danych dotyczących przewlekłego narażenia u ludzi.

Wartości NOAEC uzyskane z badania na szczurach przeliczono z uwzględnieniem warunków narażenia. NOAEC na poziomie 50 ppm przeliczono dla ludzi, uwzględniając różnice w objętości oddechowej (6,7 m³/10 m³), co daje wartość 33,5 ppm. Po dostosowaniu do narażenia przez 8 h dziennie (przy założeniu 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez 2 lata) otrzymano przeliczoną wartość NOAEC na poziomie 25,1 ppm (92 mg/m³). Zastosowano domyślne współczynniki oceny: 2,5 dla różnic międzygatunkowych, 5 dla różnic wewnątrzgatunkowych, brak dla czasu narażenia. Łączny współczynnik oceny wynosi 12,5, co daje wartość OEL wynoszącą 7,3 mg/m³ (2 ppm).

RAC (2022) proponuje wartość OEL wynoszącą 7,3 mg/m³ (2 ppm) na podstawie skutków ogólnoustrojowych w nerkach, co jednocześnie chroni przed podrażnieniem nosa prowadzącym do rakotwórczości oraz skutkami obserwowanymi w wątrobie. Chociaż zaproponowana wartość zakłada próg działania oparty na mechanizmie dla rakotwórczych skutków 1,4-dioksanu, pozostają jednak niepewności dotyczące ryzyka resztkowego raka. Niemniej jednak przy przestrzeganiu zaproponowanej OEL poziom niepewności jest uznawany za niski, biorąc pod uwagę dowody, że nowotwory powstają jedynie powyżej poziomu nasycenia metabolizmu (u ludzi wynoszącego co najmniej powyżej 180 mg/m³), (EC 2002). Dlatego w tym przypadku nie przedstawiono dodatkowej analizy zależności dawka–odpowiedź dla rakotwórczości.

Nie przewiduje się trudności analitycznych, ponieważ 1,4-dioksan można mierzyć w powietrzu przy niskich stężeniach (LOQ 0,047 mg/m³).

W kilku badaniach narażenia ludzi na różne, ale wysokie stężenia 1,4-dioksanu przez krótkie okresy zgłaszano podrażnienia nosa, gardła i oczu. W badaniu z udziałem ochotników (*Ernstgård* i in. 2006) narażenie na 73 mg/m³ (20 ppm) przez 2 h nie wywołało skutków. W kolejnym badaniu z udziałem czterech mężczyzn, którzy byli narażeni na 180 mg/m³ (50 ppm) przez 6 h, zgłoszono jedynie podrażnienie oczu (*Young* i in. 1977). RAC (2022) zaleca STEL (15 min) na poziomie 73 mg/m³ (20 ppm).

Komisja Europejska – opinia ACSH

W 2023 r. ACSH (Advisory Committee on Safety and Health at Work) przyjął "Opinion on an EU

Binding Occupational Exposure Limit Value (BOEL), Short Term Exposure Limit (STEL), Biological Limit Value (BLV) and skin notation for 1,4-dioxane under the Directive on the protection of workers from the risks related to exposure to carcinogens, mutagens or reprotoxic substances at work (2004/37/EC)". Opinia powstała jako uzasadnienie propozycji Komisji Europejskiej, dotyczącej zmiany dyrektywy w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniami związanymi z narażeniem na czynniki rakotwórcze, mutagenne lub reprotoksyczne w miejscu pracy (dyrektywa 2004/37/WE, CMRD od 9 marca 2022 r.). Ze względu na klasyfikację 1,4-dioksanu jako substancji rakotwórczej kategorii 1B (rozporządzenie delegowane Komisji (UE) 2021/849 z dnia 11 marca 2021 r.) konieczne było przeprowadzenie oceny związku w ramach dyrektywy CMRD. Trzy grupy interesariuszy zgodziły się, że wprowadzenie wiążącej wartości granicznej dla 1,4-dioksanu na poziomie UE przyniesie korzyści pracownikom, i uzgodniły następujące kwestie dotyczące wartości granicznych oraz oznaczeń.

1,4-Dioksan jest uznawany za substancję rakotwórczą z progiem działania. ACSH (2023) wspiera proponowane przez RAC (2022) wartości OEL wynoszącą 7,3 mg/m^3 i STEL na poziomie 73 mg/m^3 oraz BLV na poziomie 45 mg HEAA w mocz/g kreatyniny (na koniec narażenia lub zmiany). Bardzo istotne jest również oznaczenie dotyczące wchłaniania przez skórę.

Biorąc pod uwagę, że powstawanie nowotworów w wyniku narażenia na 1,4-dioksan obserwuje się wyłącznie powyżej poziomów nasycenia metabolizmu (u ludzi 180 mg/m^3), 1,4-dioksan można uznać za progową substancję rakotwórczą.

Obecne (szacowane) poziomy narażenia we wszystkich sektorach zastosowania są znacznie poniżej poziomu 180 mg/m^3. Nie można wyciągnąć wniosków dotyczących występowania nowotworów u ludzi pomimo klasyfikacji 1,4-dioksanu jako substancji rakotwórczej. Zmniejszenie wartości dopuszczalnej zapobiegnie niepożądanym skutkom zdrowotnym (głównie miejscowemu podrażnieniu jamy nosowej, a także wpływowi na wątrobę i nerki).

Biorąc pod uwagę bardzo prawdopodobny wkład narażenia skórnego w całkowitą absorpcję 1,4-dioksanu, korzystne będzie oznaczenie dotyczące skóry. Zarówno narażenie skórne, jak i narażenie inhalacyjne są istotnymi drogami wchłaniania 1,4-dioksanu przez organizm człowieka. BLV i OEL wzajemnie się uzupełniają i muszą być przestrzegane równocześnie.

Health Canada

Health Canada (2021) uznało, że mechanizm działania 1,4-dioksanu (MoA, *Mode of Action*) nie jest zgodny z mechanizmem, w którym genotoksyczność stanowi wczesne, bezpośrednie i wpływowe zdarzenie kluczowe w mechanizmie działania rakotwórczego. Health Canada przeanalizowało zarówno genotoksyczne, jak i niegenotoksyczne szlaki działania 1,4-dioksanu. W ocenie MoA dotyczącej genotoksyczności zaobserwowano brak zgodności dawek powodujących nowotwory lub zmiany wątrobowe z dawkami powodującymi powstawanie mikrojąder. Nie były również dostępne dane umożliwiające ocenę czasowej zgodności tych skutków. 1,4-Dioksan wykazuje swoje genotoksyczne właściwości głównie po wysokich dawkach, choć w dwóch przypadkach (*Mirkova* 1994; *Suzuki* i in. 1995) uzyskano pozytywne wyniki po niższych dawkach, przy których nie mierzono cytotoksyczności. Nawet jeśli skutek genotoksyczny nie wynikał z cytotoksyczności, nie mógłby on wyjaśnić powstawania nowotworów po niższych dawkach. Analizy strukturalne wskazują, że 1,4-dioksan mógłby oddziaływać z DNA lub białkami w sposób niekowalentny. Wyniki badań japońskich grup naukowych (*Gi* i in. 2018; *Itoh, Hattori* 2019; *Totsuka* i in. 2020) sugerują, że genotoksyczne właściwości 1,4-dioksanu mogą ujawniać się po wysyceniu systemów naprawy DNA. Mimo to Health Canada uznało, że nie można całkowicie wykluczyć wkładu genotoksycznego mechanizmu działania w proces nowotworzenia.

Szereg badań wspiera jednak hipotezę o niegenotoksycznym MoA obejmującym cytotoksyczność (stres oksydacyjny), po której następuje regeneracyjna hiperplazja i stymulacja endogennie powstających mutacji.

Podstawy proponowanych wartości NDS, NDSCh i DSB

1,4-Dioksan wykazuje działanie rakotwórcze na wątrobę, nerki i nos. Dostępne badania epidemiologiczne dotyczące ludzi to głównie opisowe badania zawodowe, głównie z lat 70. XX wieku, które nie dostarczają oszacowań ryzyka nowotworu w zależności od dawki (stężenia) 1,4-dioksanu. Chociaż pewne niepewności dotyczące mechanizmu działania nadal istnieją, uznaje się, że kancerogenność 1,4-dioksanu jest związana z mechanizmem niegenotoksycznym, obejmującym podrażnienie przy

wysokich poziomach narażenia oraz powstawanie nowotworów na skutek proliferacji regeneracyjnej. RAC (2022) przyjmuje, że skutki kancerogenne 1,4-dioksanu mają próg działania oparty na mechanizmie działania, u ludzi wynoszący 180 mg/m³.

Poza działaniem rakotwórczym 1,4-dioksanu, do krytycznych skutków odnotowanych w badaniach in vivo należy zaliczyć także wpływ na nerki, wątrobę i miejscowe podrażnienie nosa. Za podstawę do zaproponowania wartości NDS dla 1,4-dioksanu przyjęto badanie toksyczności przewlekłej przeprowadzone przez *Kasaiego* i in. (2009), w którym 50 samców szczura F344 narażano na 1,4-dioksan drogą inhalacyjną przez 2 lata (5 dni w tygodniu, 6 h/dzień). Badanymi stężeniami były: 0 mg/m³ (kontrola), 180 mg/m³, 900 mg/m³ i 4500 mg/m³ (0 ppm, 50 ppm, 250 ppm, 1250 ppm). Za skutek krytyczny przyjęto działanie toksyczne na nerki (u 40% zwierząt powiększenie jąder komórkowych w kanalikach nerkowych). Skutki związane z wątrobą (martwica okołozrazikowa) pojawiały się już przy najniższym stężeniu, ale były statystycznie istotne dopiero w grupie narażonej na najwyższe stężenie 1,4-dioksanu. Ostatecznie wartość 180 mg/m³ (50 ppm) uznano za LOAEC dla wszystkich punktów końcowych dotyczących skutków układowych.

Wartość NDS wyliczono wg wzoru:

$$\mathrm{NDS} = \frac{\mathrm{LOAEC}}{\mathrm{UF}} = \frac{\mathrm{LOAEC}}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{183\ \mathrm{mg/m^3}}{2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 3 \cdot 2} = \frac{183\ \mathrm{mg/m^3}}{24} \approx 7{,}6\ \mathrm{mg/m^3}$$

w którym:

UF – współczynnik niepewności równy iloczynowi następujących współczynników:

$A = 2$, związany z wrażliwością osobniczą człowieka (z danych dotyczących ludzi dostępne są jedynie doniesienia z badań dawnych przypadków, dotyczące krótkoterminowego narażenia na wysokie stężenia 1,4-dioksanu w powietrzu),

$B = 2$, związany z różnicami międzygatunkowymi (wpływ na wątrobę, nerki),

$C = 1$, przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych,

$D = 3$, zastosowanie LOAEC zamiast NOAEC,

$E = 2$, współczynnik modyfikacyjny (obserwowane u zwierząt nowotwory obserwowano po bardzo wysokich poziomach narażenia).

Biorąc pod uwagę propozycję Komisji Europejskiej (ACSH 2023), proponuje się przyjąć stężenie 7,3 mg/m³ (2 ppm) za wartość NDS dla 1,4-dioksanu oraz oznakowanie symbolem „Carc. 1B" ze względu na potencjalne działanie rakotwórcze dla człowieka. Wartość ta będzie chroniła pracowników przed drażniącym działaniem związku oraz wystąpieniem zmian układowych, a także przed działaniem rakotwórczym. Proponuje się wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) na poziomie 22 mg/m³ (3 × NDS) ze względu na słabe działanie drażniące. Ze względu na prawdopodobny wkład narażenia skórnego w całkowitą absorpcję 1,4-dioksanu proponuje się notację „skóra".

W 2024 r. w ramach VI etapu programu wieloletniego pn. „Rządowy Program Poprawy Bezpieczeństwa i Warunków Pracy" oszacowano ryzyko gruczolaka i raka wątrobowokomórkowego za pomocą oprogramowania statystycznego do analizy danych, pozwalającego na dopasowanie metodą największej wiarygodności modelu matematycznego do danych empirycznych (wyniki badania *Kasaiego* i in. 2009). Ryzyko wystąpienia gruczolaka lub raka wątrobowokomórkowego przy 40-letnim zawodowym narażeniu pracownika na 1,4-dioksan o stężeniu 22 mg/m³ wynosi $3{,}7 \times 10^{-3}$, natomiast przy stężeniu 7,3 mg/m³ wynosi $1{,}2 \times 10^{-3}$, co w terminach populacyjnych oznacza odpowiednio 4 dodatkowe przypadki nowotworu na 1000 pracujących oraz 1 przypadek na 1000 pracujących.

Dopuszczalne stężenie w materiale biologicznym (DSB)

W metabolizmie 1,4-dioksanu wyróżnia się trzy hipotetyczne ścieżki metaboliczne prowadzące do głównego metabolitu: kwasu 2-hydroksyetoksyoctowego (HEAA). Podstawową drogą metabolizmu 1,4-dioksanu przy stosunkowo niskich dawkach jest katalizowana przez cytochrom P-450 hydroliza, a następnie utlenianie do kwasu 2-hydroksyetoksyoctowego (HEAA). Może również nastąpić utlenienie pierścienia prowadzące do powstania 1,4-dioksan-2-onu (SCOEL 2004; *Woo* i in. 1977a; 1977b). Dostępne są dane monitorujące z trzech badań z udziałem ochotników poddanych narażeniu inhalacyjnemu na 6 mg/m³ (1,6 ppm), 183 mg/m³ (50 ppm) oraz 73 mg/m³ (20 ppm), (*Göen* i in. 2016; *Young* i in. 1976). 1,4-Dioksan i jego metabolit HEAA zostały oznaczone w moczu pracowników

Tabela 16. Wyniki badań z udziałem ludzi – podstawa wyznaczenia wartości DSB (1,4-dioksan/HEAA), (ECHA 2021; *Eckert* i in. 2020)
Table 16. Test results of human studies with external and internal exposure – basis for determining the DSB value (1,4-dioxane/HEAA) (ECHA 2021; *Eckert* et al. 2020)

Opublikowane badanie	*Young* i in. 1976	*Young* i in. 1977	*Göen* i in. 2016
Liczba osób objętych badaniem	5 pracowników (mężczyźni)	4 ochotników (mężczyźni)	18 ochotników (10 mężczyzn i 8 kobiet)
Stężenie 1,4-dioksanu w powietrzu	5,76 mg/m³ (1,6 ppm) 3,6 ÷ 7,2 mg/m³ (1,0 ÷ 2,0 ppm)	180 mg/m³ (50 ppm)	72 mg/m³ (20 ppm)
Czas narażenia, h	7,5	6	8
Poziom HEAA na koniec narażenia (wartość średnia ± odchylenie standardowe)			
Dane oryginalne z publikacji	414±216 pmol	118±8,3 mg (po zakończeniu narażenia, 6 ÷ 8 h od początku narażenia)	378±115 mg/g kreatyniny (6 ochotników, narażenie w spoczynku)
Przeliczenie na mg/g kreatyniny	35,5±18,5	674±47,4	378±115
Ekstrapolacja do 8-godzinnego narażenia	37,9±19,7 mg/g kreatyniny	899±63,2 mg/g kreatyniny	378±15 mg/g kreatyniny

narażonych na średnie (ważone czasem) stężenie tego związku w powietrzu wynoszące 1,6 ppm (5,9 mg/m³) przez okres 7,5 h (*Young* i in. 1976). Stężenie HEAA wynosiło 414 µmol/l, a stężenie niezmienionego 1,4-dioksanu tylko 3,5 µmol/l, co sugeruje szybki metabolizm związku. Krótki biologiczny okres półtrwania 1,4-dioksanu zarówno we krwi, jak i w moczu sprawia, że parametr ten nie nadaje się do ustalenia wartości DSB (*Hartwig* 2020a). Okres półtrwania HEAA jest o około 3,4±0,5 h dłuższy niż okres półtrwania 1,4-dioksanu. Oznaczenie stężenia HEAA w moczu w przeliczeniu na kreatyninę bardzo dobrze odzwierciedla narażenie na 1,4-dioksan (*Hartwig* 2020a).

Nie stwierdzono korelacji pomiędzy stężeniami 1,4-dioksanu lub jego metabolitów we krwi lub moczu a skutkami zdrowotnymi. Dostępne są dane dotyczące korelacji pomiędzy narażeniem ludzi na 1,4-dioksan a stężeniem HEAA w moczu (tab. 16).

Na podstawie wyników tych badań DFG (*Eckert* i in. 2020) ustaliła następującą zależność między średnim poziomem HEAA w moczu po zakończeniu (ekstrapolowanym do 8 h) a stężeniem 1,4-dioksanu w powietrzu:

$$\text{poziom HEAA w moczu (mg/g kreatyniny)} = 17{,}82 \times (\text{stężenie 1,4-dioksanu w ppm}) + 9{,}58$$

$$R = 0{,}99994$$

Jeżeli OEL dla 1,4-dioksanu wynosiłby 2 ppm, obliczenie z wykorzystaniem korelacji pokazuje, że odpowiednia dopuszczalna wartość w moczu wynosiłaby:

$$\text{DSB} = 17{,}82 \times 2\ \text{ppm} + 9{,}58 \approx 45\ \text{mg HEEA/g kreatyniny}$$

Pobieranie próbek powinno odbywać się pod koniec okresu narażenia lub zmiany roboczej.

Na 1,4-dioksan narażona jest także populacja generalna poprzez zanieczyszczone 1,4-dioksanem powietrze, żywność i wodę pitną, jak i przez skórę (kontakt z produktami konsumenckimi), (*Wilbur* i in. 2012). W dostępnej literaturze brak jest jednak danych dotyczących poziomów 1,4-dioksanu lub jego metabolitów u osób z populacji ogólnej.

Podsumowując, zalecane DSB dla OEL wynoszącego 7,3 mg/m³ (2 ppm) to 45 mg HEAA w moczu/g kreatyniny, a próbki należy pobierać pod koniec lub po zakończeniu zmiany roboczej.

PIŚMIENNICTWO

Adams R.M. (1983). Solvents and plasticizers. In: Occupational skin disease. New York: Grune & Stratton, 279–297.

Aĭlamazian E.K. (1990). [Effect of ecological factors on the course of pregnancy]. Vestn. Akad. Med. Nauk SSSR 7, 23–25.

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2012). Toxicological profile for 1,4 dioxane [ATSDR Tox Profile]. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=955&tid=199 [dostęp: 23.04.2023].

Barber H. (1934). Haemorrhagic nephritis and necrosis of the liver from dioxan poisoning. Guy. Hosp. Rep. 84, 267–280.

BASF (1973). Unpublished report. Reviewed in EU RAR 2002.

BASF (1980). Unpublished report. Reviewed in EU RAR 2002.

Bronaugh R. (1982). Percutaneous absorption of cosmetic ingredients. University of Minnesota: Minneapolis. MN: University of Minnesota Press, 277–284.

BUA GDCh (1994). Advisory committee on existing chemicals of environmental relevance (BUA). 1,4-Dioxane. In: edited by Beratergremium fur Umweltrelevante Altsoffe S. Hirzel-Wissenchaftliche Verlagsgesellschaft. Stuttgart.

Buffler P.A., Wood S.M., Suarez L. i in. (1978). Mortality follow-up of workers exposed to 1,4-dioxane. J. Occup. Med. 20, 255–259.

Chappell G.A., Heintz M.M., Haws L.C. (2021). Transcriptomic analyses of livers from mice exposed to 1,4-dioxane for up to 90 days to assess potential mode(s) of action underlying liver tumor development. Curr. Res. Toxicol. 2, 30–41. DOI: 10.1016/j.crtox.2021.01.003.

Clayton G.D., Clayton F.E. (eds.) (1994). Patty's industrial hygiene and toxicology. New York: Wiley.

DECOS, Dutch Expert Committee on Occupational Safety (2011). 1,4-Dioxane. Health-based recommended occupational exposure limit. Health Council of the Netherlands.

Dennerlein K., Schneider D., Göen T. i in. (2013). Studies on percutaneous penetration of chemicals - impact of storage conditions for excised human skin. Toxicol. In Vitro 27, 708–713. DOI: 10.1016/j.tiv.2012.11.016.

Dennerlein K., Jäger T., Göen T. i in. (2015). Evaluation of the effect of skin cleaning procedures on the dermal absorption of chemicals. Toxicol. In Vitro 29, 828–833. DOI: 10.1016/j.tiv.2015.03.001.

Dernhal G.W. (1976). Written communication, quoted in 1,4-dioxane. NIOSH Criteria Document, DHeWPublication, 77, 1.

DeRosa C.T., Wilbur S., Holler J. i in. (1996). Health evaluation of 1,4-dioxane. Toxicol. Ind. Health 12, 1–43. DOI: 10.1177/074823379601200101

Dietz F.K., Stott W.T., Ramsey J.C. (1982). Nonlinear pharmacokinetics and their impact on toxicology: illustrated with dioxane. Drug Metab. Rev. 13, 963–981. DOI: 10.3109/03602538208991372.

Dmitriev M.T., Rastiannikov E.G., Mal'ysheva A.G. (1985). [Identification of specific micro-components of human feces]. Lab. Delo 10, 608–614.

Dourson M., Reichard J., Nance P. i in. (2014). Mode of action analysis for liver tumors from oral 1,4-dioxane exposures and evidence-based dose response assessment. Regul. Toxicol. Pharmacol. 68, 87–401. DOI: 10.1016/j.yrtph.2014.01.011.

Dourson M.L., Higginbotham J., Crum J. i in. (2017). Update: mode of action (MoA) for liver tumors induced by oral exposure to 1,4-dioxane. Regul. Toxicol. Pharmacol. 88, 45–55. DOI: 10.1016/j.yrtph.2017.02.025.

Dyrektywa 2004/37/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 29 kwietnia 2004 r. w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów podczas pracy.

Dyrektywa 2009/161/UE ustanawiająca trzeci wykaz wskaźnikowych wartości narażenia zawodowego w celu wykonania dyrektywy Rady 98/24/WE oraz zmieniająca dyrektywę Komisji 2000/39/WE. Dz. Urz. UE L 338 z 19.12.2009.

ECETOC, European Chemical Industry Ecology and Toxicology Centre (1983). 1,4-Dioxane. In Joint Assessment of Commodity Chemicals.

ECHA (2015). 1,4-Dioxane. ECHA data base.

ECHA (2021). Scientific report for evaluation of limit values for 1,4-dioxane at the workplace. Prepared by the European Chemicals Agency, 27/09/2021, Helsinki, Finland. https://echa.europa.eu/documents/10162/ffebd37d-e38c-0b15-7376-229481dd9619 [dostęp: 23.04.2023].

EC, European Commission (2002). Joint Research Centre. European Union risk assessment report: 1,4-dioxane – CAS No. 123-91-1. EINECS No: 204-661-8 (EUR 19833 EN). Volume 21. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities. https://echa.europa.eu/documents/10162/a4e83a6a-c421-4243-a8df-3e84893082aa [dostęp: 23.04.2023].

Eckert E., Drexler H., Hartwig A. i in. (2020). 1,4-Dioxane – Addendum for re-evaluation of the BAT value. Assessment Values in Biological Material – Translation of the German version from 2020. MAK Collect. Occup. Health Saf. 5(2), Doc041. DOI: 10.34865/bb12391e5_2ad.

Ernstgård L., Iregren A., Sjögren B. i in. (2006). Acute effects of exposure to vapours of dioxane in humans. Hum. Exp. Toxicol. 25, 723–729. DOI: 10.1177/0960327106073805.

Fairley A., Linton E.C., Ford-Moore A.H. (1934). The toxicity to animals of 1:4 dioxan. J. Hyg. (Lond.) 34, 486–501. DOI: 10.1017/s0022172400043266.

Fregert S. (1974). Allergic contact dermatitis from dioxane in a solvent for cleaning metal parts. Contact Dermatitis Newslet. 15, 1.

Fukushima S., Wei M., Omori M. i in. (2009). Carcinogenicity and in vivo mutagenicity of 1,4-dioxane in gpt delta rats. Exp. Toxicol. Pathol. 61, 282. DOI: 10.1016/j.etp.2009.02.039.

Furihata C., Toyoda T., Ogawa K., Suzuki T. (2018). Using RNA-Seq with 11 marker genes to evaluate 1,4dioxane compared with typical genotoxic and non-genotoxic rat hepatocarcinogens. Mutat. Res. Gen. Toxicol. Environ. Mutagen. 834, 51–55. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2018.07.002.

Galloway S.M., Armstrong M.J., Reuben C. i in. (1987). Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. Environ. Mol. Mutagen. 10(Suppl. 10), 1–175. DOI: 10.1002/em.2850100502.

Gautheron P., Dukic M., Alix D. i in. (1992). Bovine corneal opacity and permeability test: an in vitro assay of ocular irritancy. Fundam. Appl. Toxicol. 18, 442–449. DOI: 10.1016/0272-0590(92)90142-5.

George J.D., Price C.J., Marr M.C. i in. (1989). Developmental toxicity of 1,1,1-trichloroethane in CD rats. Fundam. Appl. Toxicol. 13, 641–651. DOI: 10.1016/0272-0590(89)90322-9.

Gi M., Fujioka M., Kakehashi A. i in. (2018). In vivo positive mutagenicity of 1,4-dioxane and quantitative analysis of its mutagenicity and carcinogenicity in rats. Arch. Toxicol. 92, 3207–3221. DOI: 10.1007/s00204-018-2282-0.

Giavini E., Vismara C., Broccia M.L. (1985). Teratogenesis study of dioxane in rats. Toxicol. Lett. 26, 85–88. DOI: 10.1016/0378-4274(85)90189-4.

Gingell R., Boatman R.J., Bus J.S. i in. (1994). Glycol ethers and other selected glycol derivatives. In: Clayton G.D., Clayton F.E. (eds.). Patty's industrial hygiene and toxicology. New York: Wiley. 3817–385.

GIS, Główny Inspektorat Sanitarny (2023). Dane Głównego Inspektoratu Sanitarnego dla Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN [materiały niepublikowane].

Göen T., von Helden F., Eckert E. i in. (2016). Metabolism and toxicokinetics of 1,4-dioxane in humans after inhalational exposure at rest and under physical stress. Arch. Toxicol. 90, 1315–1324. DOI: 10.1007/s00204-015-1567-9.

Goldberg M.E., Johnson H.E., Pozzani U.C. i in. (1964). Effect of repeated inhalation of vapors of industrial solvents on animal behavior: I. Evaluation of nine solvent vapors on pole-climb performance in rats. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 25, 369–375. DOI: 10.1080/00028896409342606.

Goldsworthy T.L., Monticello T.M., Morgan K.T. i in. (1991). Examination of potential mechanisms of carcinogenicity of 1,4-dioxane in rat nasal epithelial cells and hepatocytes. Arch. Toxicol. 65, 1–9. DOI: 10.1007/BF01973495.

Hartwig A. (2020a). 1,4-Dioxane - addendum for re-evaluation of the BAT value. Assessment Values in Biological Material. Translation of the German version from 2020. In: The MAK Collection for Occupational Health and Safety, vol. 5.

Hartwig A., MAK Commission (2020b). 1,4-Dioxane. MAK Value Documentation, supplement – Translation of the German version from 2019 – Erratum. MAK Collect Occupational Health Safety. MAK Collect. Occup. Health Saf. 5(1), Doc023. DOI: 10.34865/mb12391e5_1err1.

Haworth S., Lawlor T., Mortelmans K. i in. (1983). Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. Environ. Mutagen. 5, 1–142.

Health Canada (2021). Guidelines for Canadian drinking water quality. Guideline technical document. 1,4-dioxane. Ottawa, ON.

IARC, International Agency for Research on Cancer (1978). Monographs, Suppl. 6, 272–274.

Igarashi H., Northover A.M. (1987). Increases in opacity and thickness induced by surfactants and other chemicals in the bovine isolated cornea. Toxicol. Lett. 39, 249–254. DOI: 10.1016/0378-4274(87)90240-2.

Itoh S., Hattori C. (2019). In vivo genotoxicity of 1,4-dioxane evaluated by liver and bone marrow micronucleus tests and Pig-a assay in rats. Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen. 837, 8–14. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2018.09.004.

Johnstone R.T. (1959). Death due to dioxane? AMA Arch. Ind. Health 20, 445–447.

Kano H., Umeda Y., Saito M. i in. (2008). Thirteen-week oral toxicity of 1,4-dioxane in rats and mice. J. Toxicol. Sci. 33, 141–153. DOI: 10.2131/jts.33.141.

Kano H., Umeda Y., Kasai T. i in. (2009). Carcinogenicity studies of 1,4-dioxane administered in drinking-water to rats and mice for 2 years. Food Chem. Toxicol. 47, 2776–2784. DOI: 10.1016/j.fct.2009.08.012.

Kasai T., Saito M., Senoh H. i in. (2008). Thirteen-week inhalation toxicity of 1,4-dioxane in rats. Inhal. Toxicol. 20, 961–971. DOI: 10.1080/08958370802105397.

Kasai T., Kano H., Umeda Y. i in. (2009). Two-year inhalation study of carcinogenicity and chronic toxicity of 1,4-dioxane in male rats. Inhal. Toxicol. 21, 889–897. DOI: 10.1080/08958370802629610.

Khudoleĭ V.V., Mizgirev I.V., Pliss G.B. (1986). [Mutagenic activity of carcinogens and other chemical agents in Salmonella typhimurium tests]. Vopr. Onkol. 32, 73–80.

Kitchin K.T., Brown J.L. (1990). Is 1,4-dioxane a genotoxic carcinogen? Cancer Lett. 53, 67–71. DOI: 10.1016/0304-3835(90)90012-m.

Kociba R.J., McCollister S.B., Park C. i in. (1974). 1,4-Dioxane: I. Results of a 2-year ingestion study in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 30, 275–286. DOI: 10.1016/0041-008X(74)90099-4.

Kramer C.G., Imbus H.R., Ott M.G. i in. (1978). Health of workers exposed to 1,1,1,-trichloroethane: a matched-pair study. Arch. Environ. Health 33, 331–342. DOI: 10.1080/00039896.1978.10667357.

Kurl R.N., Poellinger L., Lund J. i in. (1981). Effects of dioxane on RNA synthesis in the rat liver. Arch. Toxicol. 49, 29–33. DOI: 10.1007/BF00352068.

Lafranconi M., Budinsky R., Corey L. i in. (2021). A 90-day drinking water study in mice to characterize early events in the cancer mode of action of 1,4-dioxane. Regul. Toxicol. Pharmacol. 119, 104819. DOI: 10.1016/j.yrtph.2020.104819.

Lane R.W., Riddle B.L., Borzelleca J.F. (1982). Effects of 1,2-dichloroethane and 1,1,1-trichloroethane in drinking water on reproduction and development in mice. Toxicol. Appl. Pharmacol. 63, 409–421. DOI: 10.1016/0041-008x(82)90270-8.

Laug E.P., Calvery H.O., Morris H.J. i in. (1939). The toxicology of some glycols and derivatives. J. Ind. Hyg. Toxicol. 21, 173–201.

Marzulli F.N., Anjo D.M., Maibach H.I. (1981). In vivo skin penetration studies of 2,4-toluenediamine, 2,4-diaminoanisole, 2-nitro-p-phenylenediamine, p-dioxane and N-nitrosodiethanolamine in cosmetics. Food Cosmet. Toxicol. 19, 743–747. DOI: 10.1016/0015-6264(81)90530-7.

McFee A.F., Abbott M.G., Gulati D.K. i in. (1994). Results of mouse bone marrow micronucleus studies on 1,4-dioxane. Mutat. Res. 322, 145–148. DOI: 10.1016/0165-1218(94)90096-5.

McGregor D.B., Brown A.G., Howgate S. i in. (1991). Responses of the L5178Y mouse Lymphoma cell forward mutation assay: V. 27 coded chemicals. Environ. Mol. Mutagen. 17, 196–219. DOI: 10.1002/em.2850170309.

Mikheev M.I., Minkina N.A. (1979). Occupational health questions in the electronics industry. Proceedings from the Erisman Institute of Hygiene, 33–38.

Mikheev M.I., Gorlinskaya Y.P., Solovyova T.V. (1990). The body distribution and biological action of xenobiotics. J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol. 34, 329–336.

Mirkova E.T. (1994). Activity of the rodent carcinogen 1,4-dioxane in the mouse bone marrow micronucleus assay. Mutat. Res. 322, 142–144. DOI: 10.1016/0165-1218(94)90095-7.

Miyagawa M., Shirotori T., Tsuchitani M. i in. (1999). Repeat-assessment of 1,4-dioxane in a rat-hepatocyte replicative DNA synthesis (RDS) test: evidence for stimulus of hepatocyte proliferation. Exp. Toxicol. Pathol. 51, 555–558. DOI: 10.1016/S0940-2993(99)80142-0.

Morita T. (1994). No clastogenicity of 1,4 dioxane as examined in the mouse peripheral blood micronucleus test. MMS Comm. 2, 7–8.

Morita T., Hayashi M. (1998). 1,4-Dioxane is not mutagenic in five in vitro assays and mouse peripheral blood micronucleus assay, but is in mouse liver micronucleus assay. Environ. Mol. Mutagen. 32, 269–280. DOI: 10.1002/(sici)1098-2280(1998)32:3<269::aid-em10>3.0.co;2-8.

Munoz E.R., Mazar Barnett B. (2002). The rodent carcinogens 1,4-dioxane and thiourea induce meiotic non-disjunction in Drosophila melanogaster females. Mutat. Res. 517, 231–238. DOI: 10.1016/s1383-5718(02)00083-9.

Nelson N. (1951). Solvent toxicity with particular reference to certain octyl alcohols and dioxanes. Med. Bull. 11, 226–238.

Nestmann E.R., Otson R., Kowbel D.J. i in. (1984). Mutagenicity in a modified Salmonella assay of fabric-protecting products containing 1,1,1-trichloroethane. Environ. Mutagen. 6, 71–80. DOI: 10.1002/em.2860060109.

NICNAS, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (1998). 1,4-Dioxane. Camperdown, Australia.

NTP, National Toxicology Program (1978). Bioassay of 1,4-dioxane for possible carcinogenicity. Natl. Cancer Inst. Carcinog. Tech. Rep. Ser. 80, 1–123.

O'Neil M.J. (2001). The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 13th ed., Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., 581.

Pozzani U.C., Weil C.S., Carpenter C.P. (1959). The toxicological basis of threshold limit values: 5. The experimental inhalation of vapor mixtures by rats, with notes upon the relationship between single dose inhalation and single dose oral data. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 20, 364–369. DOI: 10.1080/00028895909343733.

RAC, Committee for Risk Assessment (2022). Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for 1,4-dioxane. ECHA/RAC/OEL-O-0000007101-89-01/F. 18/03/2022, European Chemicals Agency Helsinki, Finland. https://echa.europa.eu/documents/10162/7937606/1_final_opinion_oel_1_4_dioxane_en.pdf/686365df-9485-c2ac-b342-289ec306d188?t=1656313877233 [dostęp: 23.04.2023].

Roy S.K., Thilagar A.K., Eastmond D.A. (2005). Chromosome breakage is primarily responsible for the micronuclei induced by 1,4-dioxane in the bone marrow and liver of young CD-1 mice. Mutat. Res. 586, 28–37. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2005.05.007.

SCCS, Scientific Committee on Consumer Safety (2015). Scientific opinion on the Report of the ICCR Working Group: considerations on acceptable trace level of 1,4-dioxane in cosmetic products. Adopted on 15 December 2015. https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_194.pdf [dostęp: 23.04.2023].

Schwetz B.A., Leong K.J., Gehring P.J. (1975). The effect of maternally inhaled trichloroethylene, perchloroethylene, methyl chloroform, and methylene chloride on embryonal and fetal development in mice and rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 32, 84–96. DOI: 10.1016/0041-008x(75)90197-0.

SCOEL, Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (2004). Recommendation from Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 1,4-dioxane. European Commission.

Sekizawa J., Yasuhara K., Suyama Y. i in. (1994). A simple method for screening assessment of skin and eye irritation. J. Toxicol. Sci. 19, 25–35. DOI: 10.2131/jts.19.25.

Silverman L., Schulte H.F., First M. (1946). Further studies on sensory response to certain industrial solvent vapors. J. Ind. Hyg. Toxicol. 28(6), 262–266.

Sina J.F., Bean C.L., Dysart G.R. i in. (1983). Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. Mutat. Res. 113, 357–391. DOI: 10.1016/0165-1161(83)90228-5.

Smyth H.F., Seaton J., Fischer L. (1941). The single dose toxicity of some glycols and derivatives. J. Ind. Hyg. Toxicol. 23, 259–268.

Sonneck H.J. (1964). Kontaktekzem durch Dioxan in uberwiegender linearer Anordnung. Dermatol. Wschr. 24–27.

Stott W.T., Quast J.F., Watanabe P.G. (1981). Differentiation of the mechanisms of oncogenicity of 1,4-dioxane and 1,3-hexachlorobutadiene in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol. 60, 287–300. DOI: 10.1016/0041-008x(91)90232-4.

Suzuki M., Noguchi T., Noda K. i in. (1995). [Rat liver micronucleus test with organic solvents]. In: 151. 24th JEMS, Osaka, Japan (Abstract).

Sweeney L.M., Thrall K.D., Poet T.S. i in. (2008). Physiologically based pharmacokinetic modeling of 1,4-dioxane in rats, mice, and humans. Toxicol. Sci. 101, 32–50. DOI: 10.1093/toxsci/kfm251.

Take M., Ohnishi M., Yamamoto S. i in. (2012). Distribution of 1,4-dioxane by combined inhalation plus oral exposure routes in rats. Int. J. Environ. Anal. Chem. 92, 1715–1728. DOI: 10.1080/03067319.2011.581370.

Thiess A.M., Tress E., Fleig E. (1976). Examination results of persons exposed to dioxan [Arbeitsmedizinische Untersuchungsergebnisse Von Dioxan Exponier Ten Mitarbeitern]. In: edited by Sozialmedizin Arbeitsmedizin, Praventivmedizin, 36–46.

Thiess A.M., Schwegler H., Fleig I. i in. (1981). Mutagenicity study of workers exposed to alkylene oxides (ethylene oxide/propylene oxide) and derivatives. J. Occup. Med. 23, 343–347.

Tinwell H., Ashby J. (1994). Activity of 1,4-dioxane in mouse bone marrow micronucleus assays. Mutat. Res. 322, 148–150. DOI: 10.1016/0165-1218(94)90097-3.

Torkelson T.R., Leong B.K.J., Kociba R J. i in. (1974). 1,4-Dioxane: II. Results of a 2-year inhalation study in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 30, 287–298. DOI: 10.1016/0041-008X(74)90100-8.

Totsuka Y., Maesako Y., Ono H. i in. (2020). Comprehensive analysis of DNA adducts (DNA adductome analysis) in the liver of rats treated with 1,4-dioxane. Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci. 96, 180–187. DOI: 10.2183/pjab.96.015.

Uno Y., Takasawa H., Miyagawa M. i in. (1994). An in vivo-in vitro replicative DNA synthesis (RDS) test using rat hepatocytes as an early prediction assay for nongenotoxic hepatocarcinogens screening of 22 known positives and 25 noncarcinogens. Mutat. Res. 320, 189–205. DOI: 10.1016/0165-1218(94)90046-9.

US EPA, United States Environmental Protection Agency (2020). Final 1,4-dioxane risk evaluation. EPA Document# EPA-740-R1-8007. https://www.epa.gov/sites/default/files/2020-12/documents/1._risk_evaluation_for_14-dioxane_casrn_123-91-1.pdf [dostęp: 23.04.2023].

von Helden F. (2013). Standardisierte Expositionen gegenuber 1,4-Dioxan zur Etablierung eines Biomonitorings. Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität, Gießen.

Wilbur S., Jones D., Risher J.F. i in. (2012). Toxicological profile for 1,4-dioxane. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Division Toxicology and Environmental Medicine, Atlanta, GA.

Wirth W., Klimmer O. (1936). [On the toxicology of organic solvents. 1,4-dioxane (diethylene dioxide)]. Archiv. Gewerbepathol. Gewerbehyg. 17, 192–206.

Woo Y.T., Argus M.F., Arcos J.C. (1977a). Metabolism in vivo of dioxane: effect of inducers and inhibitors of hepatic mixed-function oxidases. Biochem. Pharmacol. 26, 1539–1542. DOI: 10.1016/0006-2952(77)90431-2.

Woo Y.T., Arcos J.C., Argus M.F. i in. (1977b). Structural identification of p-dioxane-2-one as the major urinary metabolite of p-dioxane. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 299, 283–287. DOI: 10.1007/BF00500322.

Woo Y.T., Argus M.F., Arcos J.C. (1977c). Tissue and subcellular distribution of 3H-dioxane in the rat and apparent lack of microsome-catalyzed covalent binding in the target tissue. Life Sci. 21, 1447–1456. DOI: 10.1016/0024-3205(77)90199-0.

Yamazaki K., Ohno H., Asakura M. i in. (1994). Two-year toxicological and carcinogenesis studies of 1,4-dioxane in F344 rats and BDF1 mice (drinking studies). In: Proceedings of the Second Asia-Pacific Symposium on Environmental and Occupational Health. Kobe, Japan: International Center for Medical Research, Kobe University School of Medicine. 193–198.

Yant W.P., Schrenk H.H., Waite C.P. i in. (1930). Acute response of guinea pigs to vapors of some new commercial organic compounds: VI. Dioxan. Public Health Reports 45, 2023–2032. DOI: 10.2307/4579768.

Yoon J.S., Mason J.M., Valencia R. i in. (1985). Chemical mutagenesis testing in Drosophila: IV. Results of 45 coded compounds tested for the National Toxicology Program. Environ. Mutagen. 7, 349–367. DOI: 10.1002/em.2860070310.

Young J.D., Braun W.H., Gehring P.J. i in. (1976). 1,4-Dioxane and betahydroxyethoxyacetic acid excretion in urine of humans exposed to dioxane vapors. Toxicol. Appl. Pharmacol. 38, 643–646. DOI: 10.1016/0041-008x(76)90195-2.

Young J.D., Braun W.H., Rampy L.W. i in. (1977). Pharmacokinetics of 1,4-dioxane in humans. J. Toxicol. Environ. Health 3, 507–520. DOI: 10.1080/15287397709529583.

Young J.D., Braun W.H., Gehring P.J. (1978a). The dose-depend ent fate of 1,4-dioxane in rats. J. Environ. Pathol. Toxicol. 2, 263–282.

Young J.D., Braun W.H., Gehring P.J. (1978b). Dose-dependent fate of 1,4-dioxane in rats. J. Toxicol. Environ. Health 4, 709–726. DOI: 10.1080/15287397809529693.

Zimmermann F.K., Mayer V.W., Scheel I. i in. (1985). Acetone, methyl ethyl ketone, ethyl acetate, acetonitrile and other polar aprotic solvents are strong inducers of aneuploidy in Saccharomyces cerevisiae. Mutat. Res. 149, 339–351. DOI: 10.1016/0027-5107(85)90150-2

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA 1,4-DIOKSAN

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.
Badania pomocnicze: AST, ALT, GGTP, kreatynina.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na skórę.
Badania pomocnicze: AST, ALT, GGTP, kreatynina.
Częstotliwość badań okresowych: co 2–4 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 1,4-dioksan są:
- wątroba
- nerki.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na 1,4-dioksan są choroby przebiegające ze znacznym upośledzeniem funkcji wątroby lub nerek.

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.