

Podstawy
i Metody
Oceny
Środowiska
Pracy

Nr 1(127) 2026

Rok XLII

CIOP  PIB

Podstawy
i Metody
Oceny
Środowiska
Pracy

Nr 1(127) 2026

Rok XLII

CIOP  PIB

REDAKTOR NACZELNA / EDITOR-IN-CHIEF

Małgorzata Pośniak
Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy, Polska

REDAKTORZY / CO-EDITORS

Joanna Jurewicz
Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera, Polska
Stanisław Wincenciak
Politechnika Warszawska, Polska
Lidia Zapór
Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy, Polska

REDAKTORZY DZIAŁOWI / ASSOCIATE EDITORS

Joanna Bugajska, Jolanta Karpowicz, Katarzyna Miranowicz-Dzierżawska, Jan Radosz, Agnieszka Wolska
Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy, Polska

REDAKTORZY STATYSTYCZNI / STATISTICS EDITORS

Sylwia Bedyńska
Uniwersytet SWPS, Polska
Wojciech Sobala
Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera, Polska

RADA NAUKOWA / EDITORIAL BOARD

Christian Giguère University of Ottawa, Kanada	Marta Mendel Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego, Polska
Rafał L. Górny Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy, Polska	Tadeusz Pałko Politechnika Warszawska, Polska
Wojciech Karlik Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego, Polska	Małgorzata Pawlaczyk-Łuszczynska Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera, Polska
Anna Kilanowicz-Sapota Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska	Dariusz Pleban Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy, Polska
Christoph Kling Physikalisch-Technische Bundesanstalt, Niemcy	Diana I. Popescu Technical University of Cluj-Napoca, Rumunia
Janusz Kowal Akademia Górniczo-Hutnicza, Polska	Tiina Santonen Finnish Institute of Occupational Health, Finlandia
Małgorzata Kupczewska-Dobeka Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera, Polska	Nobuyuki Shibata National Institute of Occupational Safety and Health, Japonia
Paolo Lauriola University of Modena and Reggio Emilia, Włochy	Paweł Struciński Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy, Polska
Len Levy Workplace Health Expert Committee, Health and Safety Executive, Wielka Brytania	

Redaktorzy językowi / Language Editors

Izabela Izdebska, Krystyna Lewandowska

Projekt okładki / Cover Design

Anna Antoniszewska

Skład / Typesetting

Dorota Marzec

Adres Redakcji / Editor's Office Address

Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy
Redakcja kwartalnika „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy”
ul. Czerniakowska 16, 00-701 Warszawa
Telefon: (+48 22) 623 36 82, e-mail: pimosp@ciop.pl

© Copyright by Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy
Warszawa 2026
Wersja elektroniczna publikowana na licencji Open Access CC BY-ND

TREŚĆ

Substancje reprotoksyne w środowisku pracy. Nowe przepisy, większe bezpieczeństwo pracowników <i>Magdalena Ponicka, Katarzyna Konieczko, Małgorzata Kupczewska-Dobecka, Joanna Jurewicz</i>	5
Benzydyna i jej sole – frakcja wdychalna. Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego <i>Stella Bujak-Pietrek, Aneta Rogalska</i>	17
Zakres badań wstępnych i okresowych, narządy (układy) krytyczne, przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia w narażeniu na ołów i jego związki nieorganiczne – frakcja wdychalna <i>Marcin Rybacki</i>	63
Metylohydrazyna. Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego <i>Michał Klimczak, Anna Kilanowicz</i>	65
Autonomiczne pomiary pola elektromagnetycznego w ocenie zagrożeń elektromagnetycznych w środowisku pracy. Metoda oceny narażenia na pole elektromagnetyczne na podstawie pomiarów autonomicznych <i>Krzysztof Gryz, Jolanta Karpowicz, Patryk Zradziński</i>	87
Metoda oznaczania formamidu w powietrzu na stanowiskach pracy z zastosowaniem chromatografii gazowej <i>Agata Ciemcioch, Aleksandra Antosik, Sławomir Brzeźnicki</i>	117
Działalność Międzyresortowej Komisji ds. Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy w 2025 r.	135

ABSTRACTS

Reprototoxic substances in the workplace. New regulations enhancing occupational safety <i>Magdalena Ponicka, Katarzyna Konieczko, Małgorzata Kupczewska-Dobecka, Joanna Jurewicz</i>	6
Benzidine and its salts – inhalable fraction Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs) <i>Stella Bujak-Pietrek, Aneta Rogalska</i>	18
Methylhydrazine. Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs) <i>Michał Klimczak, Anna Kilanowicz</i>	66
Autonomous measurements of the electromagnetic field when assessing electromagnetic hazards in the work environment. The method of using autonomous measurements when assessing exposure to the electromagnetic field in the work environment <i>Krzysztof Gryz, Jolanta Karpowicz, Patryk Zradziński</i>	88
Determination of formamide in workplace air with gas chromatography with mass spectrometry <i>Agata Ciemcioch, Aleksandra Antosik, Sławomir Brzeźnicki</i>	118
The activity of the Interdepartmental Commission for Maximum Admissible Concentrations and Intensities for Agents Harmful to Health in the Working Environment in 2025 <i>Luiza Chojnacka-Puchta, Lidia Zapór, Dorota Sawicka, Katarzyna Miranowicz-Dzierżawska</i>	136

Czasopismo naukowe z zakresu nauk o zdrowiu oraz inżynierii środowiska, górnictwa i energetyki, indeksowane w bazach: ARIANTA, BazTech, Chemical Abstracts, Index Copernicus, OSH UPDATE, PBN

Publikacja opracowana na podstawie wyników VII etapu programu wieloletniego pn. „Rządowy Program Poprawy Bezpieczeństwa i Warunków Pracy”, finansowanego w zakresie zadań służb państwowych ze środków Ministerstwa Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej. Zadanie nr 6.AS.02 pt. „Opracowywanie i wydawanie krajowego czasopisma naukowego *Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy*”. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.



Substancje reprotoksyczne w środowisku pracy

Nowe przepisy, większe bezpieczeństwo pracowników¹

Reprotoxic substances in workplace

New regulations enhancing occupational safety

MAGDALENA PONICKA

<https://orcid.org/0009-0006-2651-1986>

e-mail: magdalena.ponicka@imp.lodz.pl

KATARZYNA KONIECZKO

<https://orcid.org/0000-0001-7878-5248>

MAŁGORZATA KUPCZEWSKA-DOBECKA

<https://orcid.org/0000-0001-9633-9428>

JOANNA JUREWICZ

<https://orcid.org/0000-0001-9645-0134>

Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland

Streszczenie

Substancje reprotoksyczne wykazują niekorzystny wpływ na funkcje rozrodcze oraz płodność zarówno u kobiet, jak i mężczyzn, a ponadto mogą negatywnie oddziaływać na rozwój potomstwa. W publikacji przedstawiono klasyfikację substancji reprotoksycznych zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 (CLP) oraz zdefiniowano pojęcie substancji reprotoksycznych w kontekście środowiska pracy. Omówiono obowiązki pracodawców związane z narażeniem zawodowym na te związki chemiczne w świetle obowiązujących przepisów prawa. Ponadto scharakteryzowano wybrane substancje chemiczne o działaniu reprotoksycznym, stosowane w różnych gałęziach przemysłu oraz w medycynie, ze szczególnym uwzględnieniem ich potencjalnego wpływu na zdrowie pracowników.

Słowa kluczowe: substancje reprotoksyczne, substancje CMR, nowe przepisy, bezpieczeństwo pracy, środowisko pracy, rejestr CRCL.

¹ Finansowanie / Funding: badanie realizowane ze środków Narodowego Programu Zdrowia na lata 2021–2025, finansowane przez Ministra Zdrowia (nr umowy 6/16/85195/NPZ/2021/312/1196. Zadanie 4a „Monitorowanie zagrożeń fizycznych, chemicznych i biologicznych w miejscu pracy. Prowadzenie monitoringu oceniającego ekspozycję na związki chemiczne w środowisku pracy i służby żołnierzy zawodowych i funkcjonariuszy oraz zamieszkania”, kierownik badania: prof. dr hab. n. med. Marta Wiszniewska).

Abstract

Reprotoxic substances have an adverse effect on reproductive functions and fertility in both women and men and may also have a negative impact on the development of offspring. This paper presents the classification of reprotoxic substances in accordance with Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP) and defines the concept of reprotoxic substances in the context of workplace environment. The obligations of employers related to occupational exposure to these substances are discussed in the light of applicable legal regulations. In addition, it characterizes selected reprotoxic chemical substances used in various branches of industry and in medical practice, with particular emphasis on their potential risks to workers' health.

Keywords: reprotoxic substances, CMR substances, new regulations, occupational safety, occupational environment, CRCR register.

Adres do korespondencji/Contact details: Magdalena Ponicka, Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera, 91-348 Łódź, ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

WPROWADZENIE

Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2022/431 z dnia 9 marca 2022 r. zmieniająca dyrektywę w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniami związanymi z narażeniem na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów w środowisku pracy (Dz. Urz. UE L 2022, poz. 431) rozszerzyła zakres dyrektywy 2004/37/WE o substancje reprotoksyczne.

Substancja reprotoksyczna, zgodnie z definicją zawartą w powyższej dyrektywie, oznacza substancję chemiczną lub mieszaninę, która spełnia kryteria klasyfikacji jako działająca szkodliwie na rozrodczość w kategorii 1A lub 1B na podstawie kryteriów określonych w załączniku I do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. UE L 353 z 31.12.2008, ze zm.), zwanego dalej rozporządzeniem CLP.

Przepisy dyrektyw europejskich nie obowiązują bezpośrednio w państwach członkowskich, lecz wymagają implementacji do krajowego ustawodawstwa. W Polsce zaktualizowaną wersję dyrektywy 2004/37/WE wdrożono na mocy następujących aktów prawnych:

- rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 26 lipca 2024 r. w sprawie substancji chemicznych, ich mieszanin, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym,

mutagennym lub reprotoksycznym w środowisku pracy (DzU 2024, poz. 1126),

- rozporządzenia Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (DzU 2018, poz. 1286 ze zm.),
- rozporządzenia Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 24 czerwca 2024 r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (DzU 2024, poz. 1017) – kolejna aktualizacja rozporządzenia z dnia 12 czerwca 2018 r.,
- rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 lutego 2011 r. w sprawie badań i pomiarów czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (DzU 2025, poz. 949),
- rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 grudnia 2004 r. w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy związanej z występowaniem w miejscu pracy czynników chemicznych (DzU 2025, poz. 836).

Ponadto w systemie prawa polskiego funkcjonują akty prawne, które nie stanowią bezpośredniej transpozycji dyrektywy 2004/37/WE, lecz realizują istotne cele w zakresie ochrony pracowników w odniesieniu do substancji objętych tą dyrektywą. Do aktów tych należą:

- rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 19 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu prac

wzbronionych młodocianym oraz warunków ich zatrudniania przy niektórych z tych prac (DzU 2023, poz. 1240),

- rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 3 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu pracuciężliwych, niebezpiecznych lub szkodliwych dla zdrowia kobiet w ciąży i kobiet karmiących dziecko piersią (DzU 2017, poz. 796).

Wymienione akty prawne zostały wprowadzone na podstawie ustawy z dnia 26 czerwca 1974 r. – Kodeks pracy (DzU 2025, poz. 277).

SUBSTANCJE I MIESZANINY DZIAŁAJĄCE SZKODLIWIE NA ROZRODCZOŚĆ – KLASYFIKACJA I OZNAKOWANIE ZGODNIE Z ROZPORZĄDZENIEM PARLAMENTU EUROPEJSKIEGO I RADY (WE) NR 1272/2008 (CLP)

Substancje i mieszaniny klasyfikowane jako działające szkodliwie na rozrodczość dzieli się na dwie zasadnicze kategorie zagrożenia.

Kategoria 1 obejmuje substancje działające szkodliwie na rozrodczość u ludzi lub takie, co do których istnieje uzasadnione przypuszczenie, że mogą wywierać takie działanie. Substancje należące do kategorii 1 dzielą się dodatkowo na podkategorie:

- **kategoria 1A** – klasyfikacja opiera się głównie na dowodach pochodzących z badań epidemiologicznych u ludzi. Do substancji reprotoksycznych w tej kategorii zalicza się m.in. tlenek węgla oraz wybrane związki ołowiu,
- **kategoria 1B** – dowody na działanie reprotoksyczne opierają się przede wszystkim na wynikach badań doświadczalnych na zwierzętach. Do tej grupy zalicza się m.in. ftalany, bisfenol A oraz rtęć.

Kategoria 2 obejmuje substancje podejrzewane o działanie szkodliwe na rozrodczość u ludzi. Klasyfikacja w tej kategorii opiera się na ograniczonych lub niejednoznacznych dowodach uzyskanych zarówno w badaniach epidemiologicznych, jak i w badaniach doświadczalnych na zwierzętach. Substancje klasyfikuje się do kategorii 2 w przypadku, gdy dowody są niewystarczająco przekonujące,

aby zaklasyfikować je do kategorii 1. Przykładami substancji należących do tej kategorii są toluen czy chloroform.

W klasyfikacji CLP (rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008) wprowadzono również odrębną kategorię dotyczącą wpływu substancji na laktację lub szkodliwego oddziaływania na dzieci karmione piersią. Przykładem substancji zaklasyfikowanej w tej kategorii są np. chloroalkany C14-17.

W tabeli 1 przedstawiono wybrane elementy oznakowania substancji chemicznej lub mieszaniny działającej szkodliwie na rozrodczość.

Działanie szkodliwe na rozrodczość obejmuje dwa kierunki:

- niekorzystny wpływ na funkcje rozrodcze i płodność,
- niekorzystny wpływ na rozwój potomstwa.

Niekorzystny wpływ substancji reprotoksycznych na funkcje rozrodcze i płodność obejmuje m.in. zmiany w układzie rozrodczym zarówno u osobników płci męskiej, jak i żeńskiej. Mogą one powodować zaburzenia w: rozpoczęciu okresu dojrzewania, produkcji i transporcie gamet, prawidłowości cyklu płciowego, zachowaniach seksualnych, płodności, przebiegu porodu oraz wynikach ciąży. Dodatkowo działanie to może prowadzić do przedwczesnego starzenia się układu płciowego oraz zmian w innych funkcjach zależnych od jego prawidłowego działania.

Niekorzystny wpływ substancji reprotoksycznych na rozwój potomstwa obejmuje każdy efekt zakłócający prawidłowy rozwój płodu przed urodzeniem lub po urodzeniu, wynikający z narażenia jednego z rodziców przed poczęciem lub narażenia rozwijającego się potomka w okresie prenatalnym lub postnatalnym aż do osiągnięcia dojrzałości płciowej. Klasyfikacja w zakresie toksyczności rozwojowej ma na celu przede wszystkim ostrzeżenie o potencjalnym zagrożeniu dla kobiet w ciąży oraz dla kobiet i mężczyzn w wieku rozrodczym. W praktyce toksyczności rozwojowa oznacza niekorzystne skutki dla potomstwa spowodowane ekspozycją jednego lub obu rodziców na czynniki szkodliwe, które mogą ujawniać się na różnych etapach rozwoju organizmu. Konsekwencje toksyczności rozwojowej obejmują m.in. śmierć rozwijającego się organizmu, wady strukturalne, zaburzenia rozwoju fizycznego oraz nieprawidłowości w funkcjonowaniu narządów i układów.

Tabela 1. Elementy oznakowania substancji i mieszanin działających szkodliwie na rozrodczość (Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008)**Table 1.** Labelling elements for substances and mixtures with reproductive toxicity (Regulation of the European Parliament and of the Council No. 1272/2008)

Klasyfikacja	Kategoria 1A, 1B	Kategoria 2	Wpływ na laktację/dzieci karmione piersią
Kod kategorii	Repr. 1A, Repr. 1B	Repr. 2	Lact.
Piktogram GHS			brak piktogramu
Hasło ostrzegawcze	„Niebezpieczeństwo”	„Uwaga”	brak hasła ostrzegawczego
Zwrot określający zagrożenie	H360: Może działać szkodliwie na płodność lub dziecko w łonie matki	H361: Podejrzewa się, że działa szkodliwie na płodność lub dziecko w łonie matki	H362: Może działać szkodliwie na dzieci karmione piersią

Objaśnienia:

Repr. 1A (ang. *Reproductive Toxicity Category 1A*) – substancja działająca szkodliwie na rozrodczość kategorii 1A.

Repr. 1B (ang. *Reproductive Toxicity Category 1B*) – substancja działająca szkodliwie na rozrodczość kategorii 1B.

Repr. 2 (ang. *Reproductive Toxicity Category 2*) – substancja działająca szkodliwie na rozrodczość kategorii 2.

Lact. – dodatkowa kategoria obejmująca wpływ substancji na laktację lub szkodliwe oddziaływanie na dzieci karmione piersią.

W odniesieniu do substancji chemicznych i mieszanin wykazujących szkodliwe działanie na rozrodczość w celu precyzyjnego określenia rodzaju zagrożenia do trzycyfrowych kodów wskazujących rodzaj zagrożenia wprowadzono oznaczenia literowe, np. H360FD, zgodnie z rozporządzeniem CLP (Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008).

Oznaczenie literowe F/f pochodzi od słowa *fertility* (płodność), natomiast D/d jest skrótem od *development* (rozwój, w tym rozwój płodu). Duże litery (F, D) wskazują klasyfikację do kategorii 1A i 1B.

W tabeli 2 przedstawiono wykaz rozszerzonych zwrotów określających rodzaj zagrożenia dla substancji chemicznych i mieszanin wykazujących działanie szkodliwe na rozrodczość w kategoriach 1A, 1B oraz 2.

Zgodnie z rozporządzeniem CLP, mieszanina jest klasyfikowana jako działająca szkodliwie na rozrodczość, jeśli zawiera substancje sklasyfikowane w kategorii 1A lub 1B w stężeniu równym lub większym niż 0,3% – tzw. ogólne stężenie graniczne do klasyfikacji mieszanin w tej klasie i kategorii zagrożenia.

Należy jednak pamiętać, że dla niektórych substancji wchodzących w skład mieszaniny mogą zostać określone specyficzne stężenia graniczne (SCLs – *Specific Concentration Limits*) w danej klasie i kategorii zagrożenia. W takich przypadkach wartości SCLs mają pierwszeństwo przed ogólnymi stężeniami granicznymi. Specyficzne stężenia graniczne

mogą być zarówno niższe, jak i wyższe niż 0,3%. Przykładem substancji o niskich wartościach SCLs są aktywne składniki preparatów biobójczych, takie jak bromadiolon czy flokumafen, a także substancje czynne leków, np. warfaryna, dla których SCLs ustalono na poziomie 0,003%. Oznacza to, że mieszanina zawierająca 0,003% lub więcej takiej substancji jest klasyfikowana jako działająca szkodliwie na rozrodczość w kategorii 1A lub 1B. Z drugiej strony istnieją substancje, dla których ustalone wartości SCLs są znacznie wyższe niż 0,3%. Przykładowo, mieszanina zawierająca 2-(2-metoksyetoksy)etanol jest klasyfikowana jako Repr. 1B, gdy stężenie tej substancji w mieszaninie wynosi $\geq 3\%$.

Informacje dotyczące klasyfikacji i oznakowania zarówno substancji chemicznych, jak i mieszanin znajdują się w sekcji 2 karty charakterystyki, zatytułowanej „Identyfikacja zagrożeń”. Klasyfikacja substancji lub mieszaniny jest zawsze określona w podsekcji 2.1 karty charakterystyki. Karta charakterystyki stanowi zatem podstawowe źródło informacji o zagrożeniach chemicznych, z którego powinien korzystać pracodawca, specjalista ds. bhp lub inny uprawniony pracownik. Dokument ten umożliwia również wypełnianie obowiązków wynikających z przepisów prawa dotyczących ochrony zdrowia i bezpieczeństwa pracowników.

Tabela 2. Wykaz kodów określających rodzaj zagrożenia dla substancji chemicznych i mieszanin o działaniu szkodliwym na rozrodczość (Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008)**Table 2.** List of hazard codes for substances and mixtures with reproductive toxicity (Regulation of the European Parliament and of the Council No. 1272/2008)

Kategoria	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia
1A, 1B	H360FD: Może działać szkodliwie na płodność. Może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki
1A, 1B	H360D: Może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki
1A, 1B	H360F: Może działać szkodliwie na płodność
1A, 1B	H360Df: Może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki. Podejrzewa się, że działa szkodliwie na płodność
1A, 1B	H360Fd: Może działać szkodliwie na płodność. Podejrzewa się, że działa szkodliwie na dziecko w łonie matki
2	H361fd: Podejrzewa się, że działa szkodliwie na płodność. Podejrzewa się, że działa szkodliwie na dziecko w łonie matki
2	H361d: Podejrzewa się, że działa szkodliwie na dziecko w łonie matki
2	H361f: Podejrzewa się, że działa szkodliwie na płodność

OBOWIĄZKI PRACODAWCY

Narażenie na substancje o działaniu szkodliwym na rozrodczość występuje zarówno w środowisku zawodowym, jak i pozazawodowym. W przypadku produktów przeznaczonych dla konsumentów obowiązują ograniczenia dotyczące stosowania substancji sklasyfikowanych jako reprotoksyczne kategorii 1A lub 1B. Ograniczenia te wynikają z załącznika XVII do rozporządzenia (WE) nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 18 grudnia 2006 r. dotyczącego rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń oraz stosowania ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH), a także ustanawiającego Europejską Agencję Chemikaliów. Rozporządzenie to zmienia dyrektywę 1999/45/WE, uchyla rozporządzenie Rady (EWG) nr 793/93 oraz rozporządzenie Komisji (WE) nr 1488/94, a także dyrektywę Rady 76/769/EWG oraz dyrektywę Komisji 91/155/EWG, 93/67/EWG, 93/105/WE i 2000/21/WE (Dz. Urz. UE L 396 z 30.12.2006, s. 1), zwane dalej rozporządzeniem REACH.

Zwiększenie świadomości pracodawców, pracowników oraz ogółu społeczeństwa na temat zagrożeń związanych z substancjami i mieszaninami o działaniu szkodliwym na rozrodczość stanowi istotny element zapewnienia bezpiecznych warunków pracy. Jednocześnie przyczynia się do poprawy jakości życia oraz ochrony zdrowia całego społeczeństwa.

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lipca 2024 r. w sprawie substancji chemicznych,

ich mieszanin, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym, mutagennym lub reprotoksycznym w środowisku pracy (DzU 2024, poz. 1126), zwane dalej rozporządzeniem dotyczącym CMR (ang. *Carcinogenic, Mutagenic, Reprotoxic*), wprowadza szereg nowych obowiązków dla pracodawców zatrudniających pracowników mających kontakt z substancjami reprotoksycznymi. Zgodnie z definicją przyjętą w tym rozporządzeniu, za substancje reprotoksyczne w środowisku pracy uznaje się wyłącznie substancje i mieszaniny sklasyfikowane jako działające szkodliwie na rozrodczość w kategoriach 1A i 1B. Substancje zaliczone do kategorii 2 nie mieszczą się w zakresie tego rozporządzenia.

Do obowiązków pracodawcy należy m.in. prowadzenie rejestru prac, których wykonywanie wymaga kontaktu z substancjami i mieszaninami o działaniu reprotoksycznym, oraz prowadzenie rejestru pracowników zatrudnionych przy tych pracach. Pracodawca jest również zobowiązany do przekazywania odpowiednich informacji do inspekcji sanitarnej oraz inspekcji pracy.

W przypadku mieszanin w rejestrze prac należy podać nazwę i numer identyfikacyjny składnika mieszaniny, który spowodował zaklasyfikowanie całej mieszaniny jako reprotoksycznej, zamiast wskazywania nazwy samej mieszaniny. Taki sposób ewidencji umożliwia jednoznaczne przypisanie ryzyka związanego z konkretnym składnikiem i zapewnia pełną zgodność z obowiązkami wynikającymi z rozporządzenia dotyczącego substancji

rakotwórczych, mutagennych i reprotoksycznych (CMR). Warto zaznaczyć, że wiele substancji może wykazywać jednocześnie działanie rakotwórcze, mutagenne oraz reprotoksyczne i tym samym mogły już wcześniej być ujęte w rejestrach – dotychczas obowiązek prowadzenia rejestrów obejmował czynniki rakotwórcze i mutagenne. Istnieje jednak istotna grupa substancji chemicznych sklasyfikowanych wyłącznie jako reprotoksyczne, które dotychczas nie podlegały obowiązkowi prowadzenia rejestrów w zakładach pracy.

W załączniku nr 2 do wspomnianego rozporządzenia przedstawiono wzór rejestru określający informacje, które powinny zostać w nim ujęte. Wśród wymaganych danych znajduje się m.in. liczba osób zatrudnionych przy pracach z substancjami o działaniu rakotwórczym, mutagennym lub reprotoksycznym. Przy zgłoszeniach pracowników do rejestru należy uwzględnić podział na:

- pracowników wykonujących prace w stężeniach do 0,1 wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS),
- pozostałych pracowników, tj. osoby pracujące w stężeniach powyżej 0,1 wartości NDS, w sytuacjach, gdy pomiary stężeń nie były prowadzone lub gdy substancja nie ma ustalonej wartości NDS.

Pracodawca jest zobowiązany do prowadzenia rejestrów również w odniesieniu do pracowników wykonujących prace naukowe i rozwojowe w rozumieniu rozporządzenia REACH (1907/2006) obejmujące doświadczenia naukowe, analizy lub badania chemiczne z użyciem substancji reprotoksycznych w ilości poniżej 1 tony rocznie. Warto jednak zwrócić uwagę, że zgodnie z § 6 ust. 1 pkt 4 rozporządzenia REACH (1907/2006), nawet w przypadku braku ustalonej wartości NDS pracowników laboratoriów spełniających określone warunki można zakwalifikować jako zatrudnionych w stężeniach do 0,1 NDS.

Rejestr prac z substancjami reprotoksycznymi oraz osób narażonych na te substancje należy przechowywać przez 5 lat po ustaniu narażenia. W przypadku substancji wykazujących jednocześnie działanie rakotwórcze lub mutagenne dokumentacja powinna być przechowywana przez 40 lat. Informacje o substancjach należy przekazywać właściwym inspektorom sanitarnym oraz inspektorom pracy niezwłocznie po rozpoczęciu

działalności, a następnie corocznie – do 15 stycznia za rok poprzedni.

Na podstawie danych przekazanych przez państwowych wojewódzkich inspektorów sanitarnych, Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera prowadzi Centralny Rejestr Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, ich Mieszaniny, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym, Mutagennym lub Reprotoksycznym (CRCR).

Wykaz aktualnie obowiązujących w Polsce wartości normatywów higienicznych znajduje się w rozporządzeniu Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (DzU 2018, poz. 1286 ze zm.; DzU 2024, poz. 1017).

Aktualnie w Polsce 587 substancji chemicznych ma ustaloną wartość NDS, z czego około $\frac{1}{4}$ stanowią substancje reprotoksyczne. Liczba ta zwiększa się każdego roku, co niewątpliwie przyczynia się do podniesienia poziomu bezpieczeństwa oraz ochrony zdrowia pracowników.

Rozporządzenie dotyczące CMR (DzU 2024, poz. 1126) w środowisku pracy wskazuje na konieczność uzasadnienia przez pracodawcę stosowania substancji i mieszanin o działaniu reprotoksycznym. Ponadto pracodawca zobowiązany jest do sporządzenia wykazu i opisu stanowisk, na których występuje kontakt z tymi substancjami lub mieszaninami niezależnie od ich stężenia.

Pracodawca jest również zobowiązany do ograniczania narażenia pracowników na substancje i mieszaniny reprotoksyczne oraz do stosowania szczególnych procedur ochronnych, w tym:

- informowania pracowników o zagrożeniach dla zdrowia wynikających z kontaktu z substancjami i mieszaninami reprotoksycznymi,
- ograniczania ilości stosowanych substancji i mieszanin reprotoksycznych do możliwego minimum oraz stosowania bezpieczniejszych zamienników,
- ograniczania liczby pracowników narażonych na działanie tych substancji,
- stosowania odpowiednich zabezpieczeń i środków zapobiegających uwolnieniu substancji do środowiska pracy, takich jak systemy zamknięte czy wentylacja,
- zapewnienia pracownikom środków ochrony indywidualnej,

- prowadzenia regularnej kontroli stężeń substancji reprotoksycznych w środowisku pracy.

Pomiary stężeń substancji reprotoksycznych należy wykonywać zgodnie z częstotliwością określoną w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 lutego 2011 r. w sprawie badań i pomiarów czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (DzU 2025, poz. 949):

- co najmniej raz na 6 miesięcy, jeżeli podczas ostatniego badania stwierdzono stężenie substancji reprotoksycznej w zakresie $0,1 \div 0,5$ wartości NDS,
- co najmniej raz na 3 miesiące, jeżeli podczas ostatniego badania stwierdzono stężenie substancji reprotoksycznej powyżej 0,5 wartości NDS.

Jeżeli wyniki dwóch ostatnich badań stężeń substancji reprotoksycznych, wykonanych w odstępie co najmniej 6 miesięcy, nie przekroczyły 0,1 wartości NDS, pracodawca może odstąpić od dalszych pomiarów.

Istotnym aspektem związanym z substancjami i mieszaninami o działaniu reprotoksycznym jest zakaz wykonywania prac z tymi czynnikami przez pracowników młodocianych. Przepis ten wynika z rozporządzenia Rady Ministrów z dnia 19 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu prac wzbronionych młodocianym oraz warunków ich zatrudniania przy niektórych z tych prac (DzU 2023, poz. 1240).

Zgodnie z rozporządzeniem Rady Ministrów z dnia 3 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu prac uciążliwych, niebezpiecznych lub szkodliwych dla zdrowia kobiet w ciąży i kobiet karmiących dziecko piersią (DzU 2017, poz. 796), wykonywanie prac z udziałem substancji reprotoksycznych jest bezwzględnie zabronione w przypadku kobiet w ciąży oraz kobiet karmiących dziecko piersią. Należy podkreślić, że powyższy zakaz dotyczy również substancji i mieszanin działających szkodliwie na rozrodczość zaklasyfikowanych w kategorii 2 zgodnie z rozporządzeniem CLP (Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008).

PRZYKŁADY SUBSTANCJI O DZIAŁANIU REPROTOKSYCZNYM

Substancje reprotoksyczne są powszechnie stosowane w różnych gałęziach przemysłu. Ryzyko zawodowego narażenia na substancje i mieszaniny o działaniu reprotoksycznym występuje najczęściej w przemyśle metalurgicznym, chemicznym oraz przy produkcji tworzyw sztucznych. Narażeni na działanie substancji reprotoksycznych mogą być również pracownicy aptek i szpitali, gdyż wiele substancji czynnych popularnych leków, np. z grupy cytostatyków, wykazuje działanie reprotoksyczne. Substancje aktywne zawarte w powszechnie stosowanych pestycydach i biocydach w rolnictwie również mogą wykazywać działanie reprotoksyczne. Przykłady substancji reprotoksycznych zaklasyfikowanych w kategoriach 1A i 1B przedstawiono w tabeli 3.

W przypadku substancji działających szkodliwie na rozrodczość w kategorii 1A, działanie to zostało udokumentowane u ludzi na podstawie dostępnych wyników badań epidemiologicznych. Poniżej przedstawiono trzy przykładowe substancje chemiczne, istotne z punktu widzenia narażenia zawodowego, zaklasyfikowane jako Repr. 1A.

Ołów i jego związki nieorganiczne [7439-92-1]

Ołów wykorzystywany jest głównie w produkcji akumulatorów samochodowych, w których stosuje się prawie czysty stop ołowiu. Substancja ta jest również używana w produkcji amunicji, wyrobów metalowych (np. stopów lutowniczych i rur) oraz urządzeń do ochrony przed promieniowaniem rentgenowskim. Ze względu na negatywny wpływ ołowiu na zdrowie człowieka, w ostatnich latach znacznie ograniczono jego stosowanie w materiałach takich jak farby, produkty ceramiczne, uszczelnienia i luty do rur.

Narażenie zawodowe na ołów występuje przede wszystkim podczas wytopu ołowiu z rud lub złomu, odlewania metali nieżelaznych oraz produkcji akumulatorów. W ostatnich latach zidentyfikowano również nową grupę osób zawodowo narażonych na ołów pochodzący z amunicji, w tym pracowników strzelnic, myśliwych, policjantów oraz żołnierzy (Daragó i in. 2023).

Według danych Europejskiej Agencji Chemicznych, ołów jest zarejestrowany przez 119

Tabela 3. Wybrane grupy substancji reprotoksycznych w środowisku pracy (Wykaz substancji zaklasyfikowanych jako rakotwórcze, mutagenne lub reprotoksyczne w środowisku pracy na podstawie klasyfikacji zharmonizowanej, IMP 2025)**Table 3.** Selected groups of reprototoxic substances in workplace (List of substances classified as carcinogenic, mutagenic or reprototoxic in the workplace based on the harmonized classification, IMP 2025)

Grupa substancji	Przykłady
Metale i ich związki	ołów i jego związki nieorganiczne, kobalt i związki kobaltu, rtęć, dichromiany, związki niklu i kadmu, tellur, ditlenek telluru
Rozpuszczalniki organiczne	etry glikolu etylenowego i ich octany [np. 2-metoksyetanol, 2-etoksyetanol, 1,2-dimetoksyetan (EGDME), 1,2-bis(2-metoksyetoksy)etan (TEGDME)]
Surowce do produkcji tworzyw sztucznych (poliwęglany, żywice epoksydowe)	bisfenol A, bisfenol S, bisfenol AF
Plastyfikatory	ftalan bis(2-etyloheksylu), ftalan benzylu butylu (BBP), ftalan dibutylu (DBP), ftalan diizobutylu
Substancje per- i polifluoroalkilowe (PFAS)	kwask perfluorooktanosulfonowy (PFOS), kwas perfluorooktanowy (PFOA)
Związki boru uwalniające kwas borowy	tetraboran sodu, tetraboran potasu, tritlenek diboru, kwas borowy
Organiczne związki cyny	związki dibutylocyny, tributyllocyny, oktylocyny
Substancje czynne biocydów	brodifakum, bromadiolon, chlorofacynon, kumatetralyl, difenakum, difetialon, flokumafen
Cytostatyki	cyklofosamid, metotreksat, doksorubicyna, etopozyd, paklitaksel, cisplatyna
Inne związki chemiczne	tlenek węgla

aktywnych dostawców (producentów) w Europie, z czego 10 podmiotów zarejestrowano w Polsce, w tym KGHM Polska Miedź SA oraz BATERPOL SA (ECHA 2025).

Według informacji zawartych w preambule do dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2024/869 z dnia 13 marca 2024 r. zmieniającej dyrektywę 2004/37/WE Parlamentu Europejskiego i Rady oraz dyrektywę Rady 98/24/WE w odniesieniu do wartości dopuszczalnych dla ołowiu i jego związków nieorganicznych oraz dla diizocyjanianów (Dz. Urz. UE L 2024/869), badania wskazują, że narażenie na ołów to około połowy całkowitego narażenia zawodowego na działanie substancji reprotoksycznych.

Prowadzone w ostatnich latach badania potwierdzają wpływ ołowiu na parametry nasienia u mężczyzn, w tym produkcję, ruchliwość, żywotność i morfologię plemników, a także na ilość i skład nasienia. Zgodnie z danymi przedstawionymi przez *Skerfvinga* i *Bergdahla* (2007) oraz w raporcie RAC ECHA (Aneks 1, 2020), skutki działania ołowiu na reprodukcję u mężczyzn mogą występować przy stężeniach ołowiu we krwi rzędu 30 ÷ 40 µg/100 ml lub wyższych. W przypadku kobiet zwiększone ryzyko spontanicznych poronień może występować już przy stężeniach ołowiu wynoszących około 10 µg/100 ml krwi (*Ligocka* i in. 2025).

W przypadku ołowiu i jego związków nieorganicznych Parlament Europejski stwierdził, że nie istnieje bezpieczny poziom narażenia pracowników. Substancje te zostały zakwalifikowane jako

nieprogowe substancje reprotoksyczne, którym w dyrektywie przypisano odpowiednią notację „nieprogowa substancja reprotoksyczna” (Dz. Urz. UE L 2024/869).

Obecnie wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) ołowiu w Polsce wynosi 0,05 mg/m³ (DzU 2018, poz. 1286 ze zm.; DzU 2024, poz. 1017).

Ołów jest jedyną substancją, dla której określono prawnie dopuszczalne stężenie w materiale biologicznym (DSB). Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 grudnia 2004 r. w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy związanej z występowaniem w miejscu pracy czynników chemicznych, dopuszczalne stężenie ołowiu we krwi wynosi obecnie 50 µg Pb/100 ml (DzU 2025, poz. 836).

Wartość DSB dla ołowiu będzie w kolejnych latach stopniowo obniżana. Zgodnie z dyrektywą (UE) 2024/869 docelowe DSB dla ołowiu wyniesie 15 µg Pb/100 ml krwi od dnia 1 stycznia 2029 r., przy zachowaniu okresu przejściowego od 9 kwietnia 2026 r. do 31 grudnia 2028 r., w którym dopuszczalna wartość DSB wynosić będzie 30 µg Pb/100 ml krwi (Dz. Urz. UE L 2024.869).

Tlenek węgla [630-08-0]

Tlenek węgla (CO) występuje powszechnie jako produkt spalania związków węgla. W środowisku naturalnym stanowi składnik gazów kopalnianych. Główne źródła tlenu węgla w powietrzu to procesy spalania w silnikach spalinowych, piecach oraz palenie tytoniu.

Tlenek węgla jest również składnikiem gazów przemysłowych, takich jak gaz generatorowy, wodny, świetlny czy wielkopieczowy. Gazy te wykorzystywane są m.in. jako paliwo do kotłów, kuchenek gazowych, silników spalinowych oraz w przemyśle hutniczym. Ponadto tlenek węgla znajduje zastosowanie w syntezach chemicznych, w tym w produkcji metanolu, etanolu, kwasu octowego oraz aldehydów.

Do grup szczególnie narażonych zawodowo na działanie tlenku węgla należą pracownicy stacji obsługi samochodów, policjanci kierujący ruchem drogowym, pracownicy tuneli oraz strażacy (ECHA 2025a; Jakubowski 2006). Według danych Europejskiej Agencji Chemikaliów, w Europie zarejestrowanych jest obecnie 21 aktywnych dostawców (producentów) tlenku węgla (ECHA 2025a).

Kobiety w ciąży, płody i noworodki są szczególnie wrażliwe na działanie tlenku węgla. Mechanizm toksyczności tlenku węgla polega na jego wiązaniu z hemoglobina, prowadząc do powstania karboksyhemoglobiny, która ogranicza zdolność transportu tlenu do tkanek. Tlenek węgla przenika przez łożysko na zasadzie dyfuzji prostej, a stężenie karboksyhemoglobiny we krwi płodu zależy od jej stężenia we krwi matki. Warto podkreślić, że stężenia karboksyhemoglobiny we krwi płodu są zwykle wyższe o około 10 ÷ 15% w porównaniu z krwią matki, co wynika z większego powinowactwa hemoglobiny płodowej do tlenku węgla (Jakubowski 2006; Longo 1977).

W Polsce wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) tlenku węgla wynosi 23 mg/m³ (DzU 2018, poz. 1286 ze zm.; DzU 2024, poz. 1017).

Cyklofosfamid [50-18-0]

Cyklofosfamid jest lekiem o działaniu cytostatycznym i immunosupresyjnym stosowanym w terapii różnych nowotworów, w tym chłoniaków, szpiczaka mnogiego, raka jajnika oraz raka piersi. Ponadto znajduje zastosowanie w leczeniu chorób autoimmunologicznych oraz w procedurach przeszczepowych w celu ograniczenia reakcji odpornościowej organizmu.

Głównym zagrożeniem dla personelu medycznego podczas przygotowywania i podawania cyklofosfamidu jest kontakt ze skórą oraz wdychanie pyłu. Narażenie zawodowe może mieć również miejsce podczas wytwarzania, konfekcjonowania

i pakowania leku (Gromiec 2015). W celu minimalizacji ryzyka związanego z pracą z cyklofosfamidem oraz innymi cytostatykami wprowadzono określone procedury postępowania (Kupczewska-Dobecka i in. 2018). Szczegółowe wytyczne dotyczące pracy z cytostatykami zostały określone w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 19 czerwca 1996 r. w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy przy przygotowywaniu, podawaniu i przechowywaniu leków cytostatycznych w zakładach opieki zdrowotnej (DzU 1996, Nr 80, poz. 376).

Cyklofosfamid nie ma zharmonizowanej klasyfikacji w rozporządzeniach UE. Jednak wg danych Europejskiej Agencji Chemikaliów (ECHA 2025b) większość dostawców klasyfikuje tę substancję jako Repr. 1A, H360: „Może działać szkodliwie na płodność lub na dziecko w łonie matki”.

Podobnie jak inne leki stosowane w chemioterapii, cyklofosfamid może indukować zaburzenia cyklu miesięczkowego u kobiet (Ataya, Moghissi 1989; Gromiec 2015). U mężczyzn natomiast może prowadzić do zmniejszenia liczby plemników (Gromiec 2015; Sieniawski i in. 2008). W niektórych przypadkach obniżenie płodności jest odwracalne, jednak powrót do prawidłowych parametrów nasienia może wymagać dłuższego czasu (Gromiec 2015; Watson i in. 1985).

Cyklofosfamid ma ustaloną wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) wynoszącą 0,01 mg/m³, z oznaczeniem „skóra”, co wskazuje, że wchłanianie przez skórę może być równie istotne jak drogą oddechową (DzU 2018, poz. 1286 ze zm.; DzU 2024, poz. 1017).

PODSUMOWANIE

Substancje reprotoksydyczne stanowią istotne zagrożenie dla zdrowia pracowników oraz dla zdrowia społeczeństwa. Z punktu widzenia ochrony zdrowia publicznego kluczowe jest zapewnienie bezpiecznych warunków pracy oraz ograniczenie narażenia zawodowego na te substancje do możliwie najniższego poziomu.

Wdrożenie do polskiego ustawodawstwa przepisów dyrektywy (UE) 2022/431 spowodowało istotne zmiany zarówno w Kodeksie pracy, jak i w rozporządzeniach wykonawczych. Nowe regulacje wprowadzają zwiększoną kontrolę nad substancjami reprotoksydycznymi – obecnie podlegają

one tym samym przepisom co substancje i mieszaniny o działaniu rakotwórczym lub mutagennym.

Zwiększenie częstotliwości pomiarów stężeń tych substancji na stanowiskach pracy, prowadzenie rejestrów pracowników, obowiązek stosowania technologii ograniczających narażenie oraz organizacja szkoleń z zakresu bezpieczeństwa pracy stanowią jedynie część obowiązków pracodawców wynikających z omówionych zmian prawnych.

Przekazywanie danych dotyczących narażenia na substancje reprotoksyczne do Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, ich Mieszaniny, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym, Mutagennym lub

Reprotoksycznym (CRCR), prowadzonego przez Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera, umożliwi ocenę skali narażenia zawodowego na te substancje i ich mieszaniny w Polsce. Dane gromadzone w rejestrze pozwalają także na podejmowanie skutecznych działań prewencyjnych, ukierunkowanych na ograniczenie ekspozycji pracowników na czynniki reprotoksyczne, a tym samym na zwiększenie poziomu bezpieczeństwa i ochrony zdrowia w środowisku pracy.

PIŚMIENNICTWO

Ataya K., Moghissi K. (1989). Chemotherapy induced premature ovarian failure: mechanisms and prevention. *Steroids* 54, 607–626. DOI: 10.1016/0039-128X(89)90084-6.

CRCR, Centralny Rejestr Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, ich Mieszaniny, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym, Mutagennym lub Reprotoksycznym (2025). Instytut Medycyny Pracy, Łódź.

Daragó A., Klimczak M., Jurewicz J. i in. (2023). Assessment of lead exposure in indoor shooters in central Poland. *Scientific Reports* 13, 1–9. DOI: 10.1038/s41598-023-39847-3.

Dyrektywa 98/24/WE w sprawie ochrony zdrowia i bezpieczeństwa pracowników przed ryzykiem związanym ze środkami chemicznymi w miejscu pracy. *Dz. Urz. UE L* 131 z 5.05.1998 r., s. 11 ze zm.

Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2022/431 z dnia 9 marca 2022 r. zmieniająca dyrektywę 2004/37/WE w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów w środowisku pracy. *Dz. Urz. UE L* 431 z 16.03.2022 r.

Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2024/869 z dnia 13 marca 2024 r. w sprawie zmiany dyrektywy 2004/37/WE Parlamentu Europejskiego i Rady i dyrektywy Rady 98/24/WE w odniesieniu do wartości dopuszczalnych dla ołowiu i jego związków nieorganicznych oraz dla diizocyanianów. *Dz. Urz. UE L* 869 z 19.03.2024 r.

ECHA, Europejska Agencja Chemikaliów (2025a). Carbon monoxide. <https://chem.echa.europa.eu/100.010.118/overview?searchText=630-08-0> [dostęp: 6.02.2026].

ECHA, Europejska Agencja Chemikaliów (2025b). Cyclophosphamid. <https://chem.echa.europa.eu/100.000.015/overview?searchText=cyclophosphamide> [dostęp: 6.02.2026].

ECHA, Europejska Agencja Chemikaliów (2025). Lead. <https://chem.echa.europa.eu/100.028.273/overview?searchText=7439-92-1> [dostęp: 6.02.2026].

Gromiec J.P. (2015). Cyklofosfamid. Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. *Podst. Met. Oceny Środow.* Pr. 1(83), 17–71. DOI: 10.5604/1231868X.1155471.

Jakubowski M. (2006). Tlenek węgla. Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. *Podst. Met. Oceny Środow.* Pr. 4(50), 69–92.

Kupczewska-Dobecka M., Pałaszewska-Tkacz A., Czerczak S. i in. (2018). Aspekty higieniczne i prawne oceny narażenia zawodowego na cytostatyki. *Med. Pr.* 69(1), 77–92.

Ligocka D., Kupczewska-Dobecka M., Jurewicz J. (2025). Ołów i jego związki nieorganiczne. Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. *Podst. Met. Oceny Środow.* Pr. 4(126), 13–114. DOI: 10.54215/PiMOSP/2.126.2025.

Longo L.D. (1977). The biological effects of carbon monoxide on the pregnant woman, fetus, and newborn infant. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 129, 69–103. DOI: 10.1016/0002-9378(77)90824-9.

RAC, Committee for Risk Assessment (2020). RAC Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for lead and its compounds.

Rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. *DzU* 2018, poz. 1286 ze zm.

Rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 24 czerwca 2024 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. *DzU* 2024, poz. 1017.

Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 19 czerwca 1996 r. w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy przy przygotowywaniu, podawaniu i przechowywaniu leków cytostatycznych w zakładach opieki zdrowotnej. DzU 1996, Nr 80, poz. 376.

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 grudnia 2004 r. w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy związanej z występowaniem w miejscu pracy czynników chemicznych. DzU 2025, poz. 836.

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 lutego 2011 r. w sprawie badań i pomiarów czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU 2025, poz. 949.

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lipca 2024 r. w sprawie substancji chemicznych, ich mieszanin, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym, mutagennym lub reprotoksycznym w środowisku pracy. DzU 2024, poz. 1126.

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1907/2006 z dnia 18 grudnia 2006 r. w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH) i utworzenia Europejskiej Agencji Chemikaliów, zmieniające dyrektywę 1999/45/WE oraz uchylające rozporządzenie Rady (EWG) nr 793/93 i rozporządzenie Komisji (WE) nr 1488/94, jak również dyrektywę Rady 76/769/EWG i dyrektywy Komisji 91/155/EWG, 93/67/EWG, 93/105/WE i 000/21/WE. Dz. Urz. UE L 396 z 30.12.2006 r., s. 1.

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006. Dz. Urz. UE L 353 z 31.12.2008 r. ze zm.

Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 3 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu prac uciążliwych, niebezpiecznych lub szkodliwych dla zdrowia kobiet w ciąży i kobiet karmiących dziecko piersią. DzU 2017, poz. 796.

Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 19 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu prac wzbronionych młodocianym i warunków ich zatrudniania przy niektórych z tych prac. DzU 2023, poz. 1240.

Sieniawski M., Reineke T., Nogova L. i in. (2008). Fertility in male patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP: a report of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood* 111(1), 716. DOI: 10.1182/blood-2007-02-073544.

Skerfving S., Berghdal I.A. (2007). Chapter 31: Lead. W: Nordberg G.F., Fowler B.A., Norberg M. i in. (red.). *Handbook on the Toxicology of Metals*. Amsterdam, Academic Press, 3rd Edition, 599–643.

Ustawa z dnia 26 czerwca 1974 r. – Kodeks pracy. DzU 2025, poz. 277.

Watson A.R., Rance C.P., Bain J. (1985). Long term effects of cyclophosphamide on testicular function. *Br. Med. J.* 291, 1457–1460. DOI: 10.1136/bmj.291.6507.1457.

Wykaz substancji zaklasyfikowanych jako substancje o działaniu rakotwórczym, mutagennym lub reprotoksycznym w środowisku pracy na podstawie klasyfikacji zharmonizowanej. IMP 2025. <https://www.imp.lodz.pl/centralny-rejestr-danych-o-narazeniu-na-substancje-chemiczne-ich-mieszaniny-czynniki-lub-procesy-technologiczne-o-dzialaniu-rakotworczym-lub-mutagennym-3075> [dostęp: 28.01.2026 r.].



Benzydyna i jej sole – frakcja wdychalna

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego^{1,2}

Benzidine and its salts – inhalable fraction

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

STELLA BUJAK-PIETREK

<https://orcid.org/0000-0003-3220-4422>

e-mail: Stella.Bujak@imp.lodz.pl

ANETA ROGALSKA

<https://orcid.org/0000-0002-4170-1693>Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera, Łódź [SBP]
Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, PolandInstytut Biofizyki, Uniwersytet Łódzki, Łódź [AR]
Institute of Biophysics, University of Lodz, Łódź, Poland

NDS	0,0001 mg/m ³
NDSch	nie ustalono
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono

Carc. 1A	substancja rakotwórcza kategorii 1A
Skóra	wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 25-27.09.2024 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 20.10.2025 r.

Streszczenie

Benzydyna to organiczny związek chemiczny z grupy diamin aromatycznych. W przeszłości była stosowana do produkcji barwników azowych, a obecnie znajduje zastosowanie w analizie chemicznej. Benzydyna to substancja bardzo toksyczna dla ludzi. Badania epidemiologiczne wykazały, że zawodowe narażenie na benzydynę zwiększa ryzyko wystąpienia raka pęcherza moczowego. Niezależnie od drogi narażenia w badaniach na zwierzętach stwierdzono różne typy nowotworów (głównie wątroby i gruczołu Zymbala u gryzoni, a także gruczołu sutkowego u samic szczurów). Benzydyna została sklasyfikowana w Unii Europejskiej jako substancja rakotwórcza i jej stosowanie jest ściśle regulowane. Agencja IARC (2012) zaliczyła benzydynę oraz barwniki metabolizowane do benzydyny do grupy 1 – substancji rakotwórczych dla ludzi.

¹ Wartość NDS benzydyny i jej soli (octan benzydyny [36341-27-2], siarczan benzydyny [21136-70-9], chlorowodorek benzydyny [14414-68-7], dichlorowodorek benzydyny [531-85-1]) – frakcja wdychalna, została w dniu 20.10.2025 r. przyjęta na posiedzeniu Międzyresortowej Komisji ds. Najwyższych Dopuszczalnych Steżeń i Natężeń Czynnikiów Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i następnie została przedłożona ministrowi właściwemu ds. pracy (wniosek nr 128) w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych steżeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy.

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

W Stanach Zjednoczonych podobną opinię wyraziły: Narodowy Program Toksykologiczny (2021), Agencja Ochrony Środowiska (2016), Administracja ds. Bezpieczeństwa i Higieny Pracy (1974), Narodowy Instytut Bezpieczeństwa i Higieny Pracy (2018). Narażenie na benzydynamę powinno być ograniczone do poziomu możliwie najniższego. W Polsce dotychczas obowiązywały wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń dla benzydiny wynoszące: NDS – 0 mg/m³ oraz NDSC_h – 0 mg/m³ (DzU 2018 poz. 1286 ze zm.). Przy przyjętym poziomie akceptowalnego ryzyka (10⁻³ ÷ 10⁻⁴) proponuje się przyjęcie wartości NDS dla benzydiny na poziomie 0,0001 mg/m³. Brak jest podstaw do ustalenia wartości stężenia chwilowego (NDSC_h) oraz dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB). Substancja powinna zostać opatrzona notacją „skóra” (wchłanianie przez skórę może tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową). Substancja powinna zostać opatrzona notacją „Carc. 1A”, co oznacza substancję rakotwórczą kategorii 1A (substancja o udowodnionym lub potencjalnym działaniu rakotwórczym dla ludzi – na podstawie badań epidemiologicznych).

Słowa kluczowe: benzydyna, barwniki azowe, czynnik rakotwórczy, narażenie zawodowe, najwyższe dopuszczalne stężenie, środowisko pracy.

Abstract

Benzidine is an organic chemical compound belonging to the group of aromatic diamines. Historically, it was widely used in the manufacture of azo dyes; currently, its use is limited primarily to chemical analysis. Benzidine is highly toxic to humans. Epidemiological studies have demonstrated that occupational exposure to benzidine significantly increases the risk of urinary bladder cancer. Animal studies have shown that benzidine induces various types of tumours regardless of the route of exposure. The most frequently observed neoplasms include liver tumours and tumours of the Zymbal's gland in rodents, as well as mammary gland tumours in female rats. Benzidine has been classified in the European Union as a carcinogenic substance, and its use is strictly regulated. The International Agency for Research on Cancer (IARC 2012) classified benzidine and dyes metabolised to benzidine as Group 1 carcinogens. Similar assessments have been reported by the National Toxicology Program (NTP 2021), the United States Environmental Protection Agency (US EPA, 2016), the Occupational Safety and Health Administration (OSHA 1974), and the National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH 2018). Exposure to benzidine should therefore be limited to the lowest reasonably achievable level. In Poland, the occupational exposure limits previously in force for benzidine were 0 mg/m³ for the time-weighted average exposure limit (NDS) and 0 mg/m³ for the short-term exposure limit (NDSC_h) (Journal of Laws 2024, item 1017). Assuming an acceptable risk level of 10⁻³–10⁻⁴, it is proposed to establish an occupational exposure limit (OEL) for benzidine of 0.0001 mg/m³. There is currently no basis for establishing either a short-term exposure limit (STEL) or a biological limit value (BLV). The substance should be assigned the notation “skin”, indicating that dermal absorption may contribute significantly to total exposure, similarly to inhalation exposure. Benzidine should also be classified as “Carc. 1A”, indicating a Category 1A carcinogen, i.e. a substance known or presumed to have carcinogenic potential for humans based on epidemiological evidence.

Keywords: benzidine, azo dyes, carcinogen, occupational exposure, occupational exposure limit, occupational environment.

Adres do korespondencji/Contact details: Stella Bujak-Pietrek, Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera, 91-348 Łódź, ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8, e-mail: Stella.Bujak@imp.lodz.pl

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Benzydyna to organiczny związek chemiczny z grupy diamin aromatycznych. Jest zbudowana z dwóch pierścieni benzenowych związanych ze sobą kowalencyjnie, podstawionych grupami aminowymi w pozycji 4,4' (dwóch reszt aniliny połączonych w pozycji *para*), (ECHA 2024; GESTIS 2024; PubChem 2024).

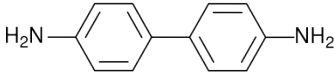
Benzydyna występuje w postaci krystalicznego proszku o kolorze białym, szarozółtym lub bladoczerwonym (lekko beżowym), który pod wpływem

powietrza i światła ciemnieje. W wyniku ogrzewania powyżej temperatury 100°C rozkłada się z wydzieleniem silnie toksycznych par i gazów. Pył zawieszony w powietrzu tworzy mieszaniny wybuchowe (gdy jest bardzo rozdrobniony, gdy występuje w powietrzu w wystarczającej ilości lub gdy jest obecne źródło zapłonu: płomień, iskra, wyładowanie elektrostatyczne), (GESTIS 2024).

Reakcje chemiczne benzydiny są typowe dla aromatycznych amin pierwszorzędowych; z kwasem azotawym daje sól bisdiazoniową, którą można sprzęgać z aromatycznymi związkami aminowymi lub hydroksylowymi w celu wytworzenia barwników azowych.

Działa toksycznie po spożyciu, wdychaniu i wchłanianiu przez skórę.

Ogólna charakterystyka benzydyny (ECHA 2024; PubChem 2024):

- nazwa chemiczna wg CAS benzydyna
 - nazwa chemiczna
wg IUPAC 4-(4-aminofenilo)-
 anilina
 - wzór sumaryczny $H_2N-C_6H_4-C_6H_4-NH_2$
 lub $C_{12}H_{12}N_2$
 - wzór strukturalny
- 
- masa cząsteczkowa 184,24 g/mol
 - numer CAS 92-87-5
 - numer w rejestrze WE 202-199-1
 - numer w rejestrze
RTECS DC 9625000
 - numer indeksowy 612-042-00-2
 - synonimy: 1,1'-bifenylo-
 -4,4'-diamina;
bifenylo-4,4'-
 -diamina;
bifenyl-4,4'-
 -ylenodiamina;
4,4'-bianilina;
4,4'-diaminobifenyl;
4,4'-benzydyna.

Charakterystykę wybranych pochodnych benzydyny przedstawiono w tabeli 1.

Benzydynam oraz sole benzydyny umieszczono w wykazie zharmonizowanej klasyfikacji i oznakowania substancji stwarzających zagrożenie zamieszczonym w tabeli 3 załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/

EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. UE L 353 z 31.12.2008). Klasyfikację i oznakowanie benzydyny przedstawiono w tabeli 2 i na rycinie 1.

Zgodnie ze zharmonizowaną klasyfikacją i oznakowaniem (CLP) zatwierdzonymi przez Unię Europejską benzydyna i jej sole zostały sklasyfikowane:

- jako substancja rakotwórcza kategorii 1A, z przypisanym zwrotem H350: „Może powodować raka”
- do kategorii 4 toksyczności ostrej, z przypisanym zwrotem H302: „Działa szkodliwie po połknięciu”
- do kategorii 1 toksyczności ostrej dla środowiska wodnego, z przypisanym zwrotem H400: „Działa bardzo toksycznie na organizmy wodne”
- do kategorii 1 toksyczności przewlekłej dla środowiska wodnego, z przypisanym zwrotem H410: „Działa bardzo toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki”.

Właściwości fizyczne i chemiczne

Właściwości fizyczne i chemiczne benzydyny (ChemPył 2024; GESTIS 2024; NIOSH 2019; PubChem 2024):

- wygląd krystaliczny proszek,
biały do bladoczerwonego,
ciemniejsze pod wpływem
powietrza i światła
- reaktywność reaguje gwałtownie
z silnymi utleniaczami,
zwłaszcza kwasem
azotowym
- zapach aromatyczny

Tabela 1. Charakterystyka soli benzydyny (ECHA 2024; PubChem 2024)

Table 1. Characterization of benzidine salts (ECHA 2024; PubChem 2024)

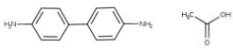
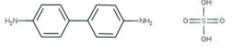


Nazwa chemiczna wg CAS	octan benzydyny	siarczan benzydyny	chlorowodorek benzydyny	dichlorowodorek benzydyny
Wzór sumaryczny	$C_{14}H_{16}N_2O_2$	$C_{12}H_{14}N_2O_4S$	$C_{12}H_{13}ClN_2$	$C_{12}H_{12}N_2 \cdot 2ClH$
Wzór strukturalny				
Masa cząsteczkowa, g/mol	244,29	282,32	220,70	257,16
Numer CAS	36341-27-2	21136-70-9	14414-68-7	531-85-1
Numer indeksowy (sole benzydyny)	612-070-00-5			

Tabela 2. Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie benzydyny i jej soli wg załącznika VI rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008**Table 2.** Harmonized classification and labeling of benzidine and its salts according to Annex VI of Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Klasyfikacja		Oznakowanie
		klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych
612-042-00-2	benzydyna 1,1'-bifenylo-4,4'-diamina 4,4'-diaminobifenyl	Acute Tox. 4 * Carc. 1A Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H302 H350 H400 H410	GHS08 GHS07 GHS09 Dgr

Objaśnienia:

* minimum klasyfikacji.

Acute Tox. 4 – toksyczność ostra, kategoria 4.

Aquatic Acute 1 – stwarzające zagrożenie dla środowiska wodnego – zagrożenie ostre, kategoria 1.

Aquatic Chronic 1 – stwarzające zagrożenie dla środowiska wodnego – zagrożenie przewlekłe, kategoria 1.

Carc. 1A – rakotwórczość, kategoria 1A.

Dgr – hasło ostrzegawcze: „Niebezpieczeństwo”.

GHS07 – działanie drażniące na skórę/oczy.

GHS08 – rakotwórczość.

GHS09 – zagrożenie dla środowiska wodnego.

H302 – działa szkodliwie po połknięciu.

H350 – może powodować raka.

H400 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne.

H410 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.

Oznakowanie



GHS08



GHS07



GHS09

Rycina 1. Piktogramy określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 (czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem): GHS08 – rakotwórczość, GHS07 – działanie drażniące na skórę/oczy, GHS09 – zagrożenie dla środowiska wodnego**Figure 1.** Pictograms specified in EC Regulation No 1272/2008 (black symbol on white background with red border): GHS08 – carcinogenicity, GHS07 – skin/eye irritation, GHS09 – hazard to the aquatic environment

– temperatura topnienia	128°C	– rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach	rozpuszczalna w etanolu, eterze dietylowym, sulfofenku dimetylu (DMSO)
– temperatura wrzenia	401°C	– prężność par	0,067 Pa (w temp. 25°C)
– gęstość	1,251 g/cm ³ (w temp. 20°C)	– gęstość par względem powietrza (powietrze = 1)	6,36
– rozpuszczalność w wodzie (w temp. 25°C)	322 mg/l (dobrze rozpuszczalna w gorącej wodzie, lepszą rozpuszczalność mają sole benzydyny: dichlorowodorek benzydyny 1000 ÷ 5000 mg/l w temp. 23,5°C)	– współczynnik podziału n-oktanol/woda (log P _{ow})	1,34 ÷ 1,81

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie

Otrzymywanie

Benzydyna to syntetyczna substancja chemiczna niewystępująca naturalnie w przyrodzie. W środowisku może występować w postaci zasady organicznej lub soli (dichlorowodoru lub siarczanu benzydyny), (ATSDR 2001).

Benzydyna wytwarzana jest w procesie dwuetapowym: najpierw nitrobenzen przekształca się w 1,2-difenylohydrazynę, przy czym zwykle stosuje się sproszkowane żelazo jako środek redukujący, a następnie hydrazynę traktuje się kwasami mineralnymi w celu wywołania reakcji przegrupowania do 4,4'-benzydyny. Podczas procesu tworzą się również mniejsze ilości innych izomerów (Ansari 2022).

Ponieważ benzydyna jest substancją o potwierdzonym działaniu rakotwórczym, wzbudzającą szczególnie duże obawy, jej produkcja znacznie spadła na całym świecie. Wiele krajów zakazało całkowicie produkcji, inne ściśle uregulowały jej produkcję, sprzedaż i użycie wyłącznie do określonych celów przemysłowych lub badawczych (pod ścisłą kontrolą).

Pierwsze ograniczenie dla benzydyny zostało wprowadzone przez Unię Europejską w 1976 r. na mocy dyrektywy 76/769/EWG (w odniesieniu do ograniczeń stosowania niebezpiecznych substancji chemicznych). Produkcja benzydyny jest w UE ściśle regulowana przepisami wynikającym z załącznika XVII rozporządzenia REACH (WE) nr 1907/2006. Zgodnie z tym rozporządzeniem benzydyna i jej sole nie mogą być wprowadzane do obrotu ani stosowane jako substancje czyste lub w mieszaninach w stężeniach większych niż 0,1% wagowego. Rejestracja benzydyny (i jej pochodnych) podlega rygorystycznym warunkom i kontrolom regulacyjnym i może być związana z ograniczeniem dotyczącym jej stosowania w celu ograniczenia potencjalnego ryzyka dla zdrowia ludzi.

Również polskie prawodawstwo wprowadziło ograniczenia podobne do obowiązujących w UE – zgodnie z rozporządzeniem Ministra Rozwoju, Pracy i Technologii z dnia 22 lipca 2021 r. w sprawie ograniczeń produkcji, obrotu lub stosowania substancji i mieszanin stwarzających zagrożenie oraz wprowadzania do obrotu lub stosowania wyrobów zawierających takie substancje lub mieszaniny (DzU 2021, poz. 1419). W Polsce również obowiązuje zatem zakaz produkcji, obrotu lub stosowania

przy pracy benzydyny i jej soli jako substancji w postaci własnej lub substancji wchodzącej w skład innej substancji lub w mieszaninach, w stężeniu równym lub większym niż 0,1% wagowego. Wyjątkiem jest ich stosowanie do celów badań naukowych i rozwojowych lub przeprowadzania analiz chemicznych, jeżeli przed produkcją, obrotem lub zastosowaniem wymienionych substancji lub mieszanin je zawierających, pracodawca przedstawi właściwemu państwowemu powiatowemu inspektorowi sanitarnemu następujące informacje:

- uzasadnienie produkcji, obrotu lub stosowania,
- ilość substancji lub mieszaniny zużywanej w ciągu roku,
- sposób stosowania,
- liczbę pracowników, którzy mogą być narażeni na działanie substancji lub mieszaniny,
- środki bezpieczeństwa i działania organizacyjne przewidziane dla ochrony zdrowia pracowników.

Zakaz wprowadzono po raz pierwszy na mocy rozporządzenia Ministra Gospodarki i Pracy z dnia 5 lipca 2004 r. (DzU 2004, Nr 168, poz. 1762).

Zastosowanie

Benzydynę (i jej pochodne) stosowano od ponad stulecia jako półprodukt do produkcji barwników azowych, barwników siarkowych, soli szybkoobarwnych, naftoli i innych związków barwiących (IARC 1982). Barwniki azowe stanowią największą i najbardziej rozpowszechnioną klasę barwników, mają pełną paletę barw, choć najczęściej spotykane są kolory jaskrawe i wyraziste, takie jak oranż czy żółcień. Barwniki pochodzące od benzydyny należą w dużej mierze do klasy barwników bezpośrednich i mają tę przewagę nad innymi klasami barwników azowych, że można je nakładać bezpośrednio na tkaniny lub inne podłoża bez obróbki wstępnej lub konieczności późniejszego utrwalania. Ogółem ponad 200 różnych barwników na bazie benzydyny zostało wyprodukowanych i znalazło zastosowanie w przemyśle farbiarsko-włókienniczym oraz w produkcji farb i lakierów. Barwniki azowe uzyskiwane na bazie benzydyny stosowano do barwienia skór, tekstyliów (wełny, bawełny) i wyrobów papierniczych, ale były również wykorzystywane przez przemysł kosmetyczny, rzemieślników i ogół społeczeństwa.

W przeszłości benzydynę stosowano też jako składnik przy produkcji gumy i tworzyw

sztucznych, a także w laboratoriach klinicznych i kryminalistycznych do wykrywania krwi (enzymatyczne utlenianie benzydyny do pochodnej o wyraźnym niebieskim zabarwieniu), do wykrywania nadtlenu wodoru w mleku, do ilościowego oznaczania nikotyny i wykrywania cyjanku. Z większości tych zastosowań wycofano się ze względu na obawy dotyczące rakotwórczości benzydyny. Użycie benzydyny zostało w dużej mierze zastąpione metodami wykorzystującymi fenoloftaleinę/nadtlenek wodoru i luminol. Niektóre barwniki zawierające benzydynam jako zanieczyszczenie nadal są używane jako barwniki w mikroskopii i podobnych zastosowaniach laboratoryjnych (NTP 2021).

Ze względu na charakterystyczne właściwości chemiczne, fizyczne i aktywność biologiczną, barwniki azowe znajdowały szerokie zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym, kosmetycznym, spożywczym oraz w chemii analitycznej. Wykazują one również różnorodne właściwości biologiczne. Medyczne znaczenie tych związków jest powszechnie znane dzięki ich aktywności antybakteryjnej, przeciwwgrzybiczej czy skierowanej przeciw wirusowi HIV (Węglarz-Tomczak, Górecki 2012).

Narażenie zawodowe

Obecnie

Narażenie na benzydynam może mieć miejsce poprzez wdychanie jej aerozoli lub wchłanianie przez skórę lub z przewodu pokarmowego (ICSCs 2024; NIOSH 2019). Parowanie substancji w temperaturze 20°C jest nieznaczne (prężność pary w temp. 20°C wynosi $7,5 \cdot 10^{-9}$ mm Hg), jednak szkodliwe jest narażenie na pyły, np. podczas rozdrabniania substancji lub gdy substancja występuje w postaci rozdrobnionego proszku (ATSDR 2001).

Obecnie narażenie zawodowe na benzydynam jest mocno ograniczone i może dotyczyć przede wszystkim określonych stanowisk pracy w wybranych branżach, gdzie związek ten został dopuszczony do stosowania pod ścisłą kontrolą zarówno regulacyjną, jak i higieniczną. Dziedziny zawodowe i pozazawodowe, w których może wystąpić narażenie na benzydynam, obejmują:

- produkcję barwników i pigmentów – pomimo że sama benzydynam ze względu na jej właściwości rakotwórcze jest już rzadko stosowana w produkcji barwników, to nadal można stosować pewne jej pochodne lub blisko spokrewnione związki,

- produkcję substancji chemicznych stosowanych w przemyśle gumowym (aminy aromatyczne),
- badania chemiczne – w laboratoriach lub podmiotach prowadzących działalność badawczą z wykorzystaniem benzydyny lub jej pochodnych,
- opiekę zdrowotną – ograniczone narażenie może wystąpić w warunkach medycznych lub laboratoryjnych, jeśli benzydynam stosuje się w niektórych testach diagnostycznych lub badaniach naukowych,
- zanieczyszczenie środowiska – na obszarach, gdzie w przeszłości produkowano lub stosowano benzydynam lub jej pochodne zanieczyszczenie środowiska może w dalszym ciągu stwarzać ryzyko narażenia przez glebę, wodę lub powietrze.

Ponadto dwa inne procesy przemysłowe (produkcja auraminy i produkcja fuksyny) stanowią źródło narażenia na działanie amin aromatycznych.

Barwniki pochodne benzydyny mogą być również metabolizowane do benzydyny lub jej odpowiednich pochodnych, co może skutkować dodatkową ekspozycją na ten związek.

Należy podkreślić, że w większości krajów produkcja, sprzedaż i stosowanie benzydyny podlegają ścisłej kontroli ze względu na właściwości rakotwórcze tej substancji. W związku z tym narażenie na benzydynam jest obecnie sporadyczne, a w dodatku znacznie mniejsze w porównaniu z poziomami narażenia w przeszłości i zazwyczaj podejmuje się działania mające na celu zminimalizowanie użytkowania benzydyny i stosowanie substancji alternatywnych. Obecnie narażenie zawodowe na benzydynam może wystąpić głównie podczas laboratoryjnego kontaktu z tą substancją podczas analizy chemicznej.

Na obszarze Unii Europejskiej na mocy rozporządzenia Komisji Europejskiej 1907/2006 (Dz. Urz. UE L 136 z 30.12.2006 r.) zakazano stosowania 22 amin aromatycznych, które uwalniają się do środowiska z barwników często wykorzystywanych w procesie barwienia materiałów włókienniczych i skóry. Pracownicy, którzy byli narażeni na oddziaływanie amin aromatycznych w przeszłości, w dalszym ciągu mogą być narażeni na podwyższone ryzyko zachorowania na raka.

Szacunkowe dane dotyczące liczby pracowników potencjalnie narażonych na działanie benzydyny w Europie zostały opublikowane w bazie danych CAREX (CARcinogen EXposure) dostarczającej wybrane informacje na temat liczby narażonych pracowników wg kraju, czynnika rakotwórczego i branży (Kauppinen i in. 2000). Na podstawie danych zebranych w latach 1990-1993 w ramach bazy CAREX szacuje się, że w UE na działanie benzydyny było narażonych 6900 pracowników. W tabeli 3 przedstawiono informacje o narażeniu na benzydynamę wg zatrudnienia pracowników w różnych gałęziach przemysłu w UE.

Zgodnie z danymi dotyczącymi ekspozycji pracowników na wybrane substancje chemiczne w latach 2022-2023 (udostępnionymi przez

Główny Inspektorat Sanitarny) nie odnotowano w Polsce pracowników zatrudnionych w warunkach narażenia powyżej 0,1 wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS), (ponieważ wartość NDS wynosi 0).

Dane o liczbie narażonych na benzydynamę z Centralnego rejestru danych o narażeniu na substancje chemiczne, ich mieszaniny, czynniki lub procesy technologiczne o działaniu rakotwórczym, mutagennym lub reprotoksycznym (CRCR), (2024), przedstawione w tabeli 4, wskazują, że w Polsce liczba osób narażonych na benzydynamę w latach 2005-2022 utrzymywała się na zbliżonym poziomie i w 2022 r. wyniosła 657.

Z danych Centralnego Rejestru Chorób Zawodowych (2024) wynika, że w 2013 r. było 17

Tabela 3. Szacunkowa liczba pracowników narażonych na benzydynamę w Unii Europejskiej na podstawie danych z bazy CAREX (z lat 1990-1993) wg branży i gałęzi przemysłu

Table 3. Estimated number of workers exposed to benzidine in the European Union based on data from the CAREX database (from 1990-1993) by industry and branch

Branża zawodowa	Liczba narażonych
Przemysł tekstylny	160
Nauka, edukacja	3700
Badania i działalność instytutów naukowych	1900
Usługi medyczne, stomatologiczne, inne usługi zdrowotne i weterynaryjne	1300
Razem	6900

Tabela 4. Liczba osób narażonych na benzydynamę w latach 2005-2022 wg Centralnego rejestru danych o narażeniu na substancje chemiczne, ich mieszaniny, czynniki lub procesy technologiczne o działaniu rakotwórczym, mutagennym lub reprotoksycznym (CRCR 2024), (numer indeksowy: 612-042-00-2)

Table 4. Number of workers exposed to benzidine in 2005-2022 according to the Central register of data on exposure to carcinogenic, mutagenic or reprototoxic chemical substances, their mixtures, agents or technological processes (CRCR 2024) (index number: 612-042-00-2)

Rok	Liczba województw	Liczba zakładów pracy	Liczba narażonych mężczyzn	Liczba narażonych kobiet		Łączna liczba narażonych
				razem	<45 lat	
2005	13	36	221	524	bd.	745
2006	12	44	247	588	bd.	835
2007	12	45	118	459	bd.	577
2008	12	39	188	601	bd.	789
2009	9	35	213	578	bd.	791
2010	11	32	252	609	bd.	861
2011	10	30	104	392	bd.	496
2012	12	31	127	480	228	607
2013	13	33	138	396	219	534
2014	12	28	134	454	264	588
2015	12	26	101	322	188	423
2016	13	30	117	403	255	520
2017	12	27	105	316	200	421
2018	12	30	102	411	255	513
2019	12	28	125	428	246	553
2020	12	29	118	406	240	524
2021	12	27	145	491	307	636
2022	12	27	156	501	313	657

przypadków nowotworu pęcherza moczowego, dla którego jako czynnik wywołujący podano związki chemiczne należące do kategorii I – benzydyna, aminobifenyl, arsen, 2-naftyloamina. W 2014 r. stwierdzono 17 kolejnych przypadków nowotworów pęcherza moczowego, dla których jako czynnik podano barwniki azowe o działaniu rakotwórczym dla człowieka – benzydynę.

Dane historyczne

W moskiewskiej fabryce barwników anilinowych produkowano benzydynę w latach 1930-1988. Po sześcioletniej przerwie (w latach 1941-1947) zakład poddano modernizacji (Bulbulyan i in. 1995). Próbkę powietrza z terenu fabryki pobierano w latach 1930-1971. Stężenia benzydyny w powietrzu dochodziły do 6 mg/m³. Stwierdzono, że poziomy te zmniejszyły się po modernizacji zakładu i w 1971 r. mieściły się poniżej granicy wykrywalności.

W zakładach chemicznych w USA produkcja benzydyny trwała od 1929 r. (Zavon i in. 1973). Po stwierdzeniu krwimoczu u jednego z pracowników w 1958 r. zbadano stężenie benzydyny w powietrzu (w różnych lokalizacjach). Pomiary wykazały, że najwyższe stężenie występowało przy prasie do usuwania węgla aktywnego podczas czyszczenia ręcznego, a także podczas przesypywania suchej benzydyny do beczek (stężenia w powietrzu dochodziły do 17,6 mg/m³).

W innym amerykańskim zakładzie chemicznym w stanie Connecticut benzydynę produkowano od połowy lat 40. XX wieku do połowy 1965 r., a dichlorobenzydynę do 1989 r. (Ouellet-Hellstrom, Rench 1996). Ze względu na ryzyko wystąpienia raka pęcherza moczowego w 1949 r. wprowadzono program stałego monitoringu biologicznego, który trwał do 1965 r. Stężenia w powietrzu zmierzone w latach 1948 i 1949 dochodziły do 0,087 mg/m³ (Meigs i in. 1951; 1954).

W polskim zakładzie produkującym benzydynę porównano narażenie na związek w starych warunkach produkcyjnych oraz po zautomatyzowaniu procesu produkcyjnego. Pomiary wykonywano w dwóch etapach: podczas rozruchu nowego oddziału oraz normalnej pracy w nowym oddziale (Krajewska i in. 1980). W początkowych warunkach stężenia benzydyny utrzymywały się od wartości poniżej oznaczalności metody (wynoszącej 0,0027 mg/m³) do 0,031 mg/m³ (średnia geometryczna stężeń benzydyny wyniosła 0,0085 mg/m³). Na podstawie wyznaczonych graficznie średnich

geometrycznych podano, że wartości stężeń benzydyny w zautomatyzowanym procesie produkcyjnym wynosiły: 0,017 mg/m³ podczas rozruchu i 0,0008 mg/m³ w normalnych warunkach pracy nowego oddziału. Po zautomatyzowaniu procesu produkcyjnego stężenia benzydyny w powietrzu były dziesięciokrotnie niższe (w porównaniu ze starymi warunkami produkcji). Przybliżona dzienna dawka wchłanianej wszystkimi drogami benzydyny, obliczona na podstawie stężeń benzydyny w moczu, wynosiła 0,065 mg i była trzykrotnie niższa od dawki stwierdzanej w warunkach starszej technologii produkcyjnej przez Bolanowską i in. (1972). Wchłanianie benzydyny w układzie oddechowym wynosiło około 10%, pozostała część dawki prawdopodobnie została wchłonięta przez skórę. Potwierdzają to wysokie stężenia benzydyny na skórze (nadbrzusze – do 300 µg/dm², dłonie – do 680 µg/dm²) i przedmiotach (do 400 µg/dm²) w warunkach normalnej produkcji w zautomatyzowanej technologii.

Narażenie populacji ogólnej

Nie ma informacji na temat występowania naturalnego benzydyny i jej pochodnych. Ponieważ benzydyna może być stosowana wyłącznie pod rygorystyczną kontrolą, oczekuje się, że jej bezpośrednie uwalnianie do środowiska będzie niewielkie. Populacja ogólna może być narażona na benzydynę podczas kontaktu z towarami zawierającymi benzydynę lub barwniki na jej bazie, takimi jak np. ubrania czy wyroby skórzane (Ahlström i in. 2005).

Osoby z populacji ogólnej mogą być również narażone na benzydynę, jeżeli mieszkają w pobliżu dawnych zakładów wytwarzających związek lub składowisk, gdzie usuwano zarówno benzydynę, jak i barwniki na jej bazie. Benzydynę i barwniki pochodne benzydyny wykrywano także w ściekach z zakładów produkujących i stosujących barwniki oraz w wodach gruntowych na terenie zakładu i poza terenem zakładu na składowisku odpadów niebezpiecznych, gdzie była dawna siedziba dużego producenta barwników. Mikrobiologiczna degradacja barwników na bazie benzydyny może spowodować uwolnienie wolnej benzydyny do środowiska (ATSDR 2001; IARC 2010).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE U LUDZI

Narażenie jednorazowe i krótkotrwałe

W dostępnej literaturze nie znaleziono informacji na temat skutków zatrucia ostrego (krótkoterminowego) benzydynam u ludzi w wyniku narażenia przez drogi oddechowe. Benzydynam uważa się za substancję bardzo toksyczną dla ludzi po spożyciu. Objawy ostrego zatrucia drogą pokarmową obejmują sinicę, ból głowy, splątanie, nudności i zawroty głowy. Pył wywołuje łzawienie oczu, ból, zaczerwienienie spojówek z ryzykiem uszkodzenia rogówki, kaszel. Po kilkugodzinnym narażeniu na benzydynam w dużych stężeniach prawdopodobnie może wystąpić ból głowy, duszność, sinoniebieskie zabarwienie warg, paznokci, skóry. Skażenie skóry wywołuje jej zaczerwienienie, podrażnienie i wysypkę, a w przypadku dłuższego kontaktu objawy jak w zatruciu inhalacyjnym (m.in. sinoniebieskie zabarwienie), (ATSDR 2001; ChemPył 2024; EPA 2016).

Podrażnienia i uczulenia

Narażenie na benzydynam przez skórę może spowodować alergiczne reakcje skórne, wysypki i podrażnienia.

Uczulenie skórne na benzydynam wykryto u 231 (5%) z 4600 pacjentów badanych w okresie 5 lat – z tej liczby 208 (89%) zostało klinicznie zdiagnozowanych jako cierpiących na zawodowe kontaktowe zapalenie skóry (Grimalt, Romaguera 1981).

Febriana i in. (2012) opisali przypadki wystąpienia uczulenia u dwóch pracownic i jednego pracownika garbarni w Indonezji, narażonych na barwniki na bazie benzydynamy. W przypadku jednej z tych kobiet wystąpiła istotna bieżąca ekspozycja na barwnik. W pozostałych dwóch przypadkach stwierdzono uczulenie na benzydynamę (w testach płatkowych), ale bez bieżącego narażenia na benzydynamę w miejscu pracy. Nie można jednak wykluczyć u tych osób wcześniejszej ekspozycji na barwniki azowe. Chociaż badanie to wskazuje na możliwość wystąpienia reakcji alergicznych na benzydynamę i barwniki pochodne benzydynamy w garbarniach, to jednak powyższe dane nie są wystarczające, aby wyciągnąć wnioski na temat działania uczulającego.

Nienowotworowe skutki narażenia długotrwałego

Dostępnych jest bardzo niewiele informacji na temat nienowotworowych skutków zdrowotnych, jakie może powodować narażenie na benzydynamę. Z wyjątkiem działania rakotwórczego lub genotoksycznego, omówionych w dalszym rozdziale, nie wykazano definitywnie, że benzydynam powoduje poważne niekorzystne skutki działania układowego u ludzi po przewlekłym narażeniu inhalacyjnym lub pokarmowym.

Znaczące narażenie na benzydynamę drogą pokarmową jest mało prawdopodobne. Bardziej prawdopodobnym scenariuszem narażenia zawodowego może być spożycie barwników na bazie benzydynamy. Wykazano, że spożycie barwników na bazie benzydynamy może powodować u zwierząt skutki podobne do tych powodowanych przez spożycie samej benzydynamy – barwniki te mogą być metabolizowane i przekształcane w benzydynamę (Gregory 1984).

Nie znaleziono informacji dotyczących wpływu narażenia na benzydynamę na spadek masy ciała, a także działania na układ odpornościowy i nerwowy oraz rozrodczość u ludzi (ATSDR 2001).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i krótkoterminowa (podostra)

Brakuje danych doświadczalnych dotyczących skórno i wziewnego narażenia zwierząt na benzydynamę. Badania obejmujące ocenę toksyczności ostrej u szczurów i myszy wykazały, że benzydynam ma wysoką toksyczność w przypadku narażenia drogą pokarmową.

W tabeli 5 podano wartości median dawek śmiertelnych (LD_{50}) benzydynamy dla różnych gatunków zwierząt. Wartości LD_{50} dla benzydynamy po podaniu drogą pokarmową gryzoniom wynosiły 309 mg/kg mc. dla szczurów i 214 mg/kg mc. dla myszy. Szczytuje się również, że najniższe dawki śmiertelne (LD_{L0} – lowest lethal dose) podane dożołądkowo królikom i psom są rzędu 200 mg/kg (ATSDR 2001).

Zgodnie z wynikami wcześniejszych badań skutki obserwowane w toksyczności ostrej różniły się w zależności od gatunku zwierzęcia. U psów często występowały opóźnione wymioty, a także objawy zaburzeń nerwowych (nieprawidłowe ruchy, stan

Tabela 5. Dawki śmiertelne i toksyczne benzydyny u zwierząt (PubChem 2024)**Table 5.** Lethal and toxic doses of benzidine in animals (PubChem 2024)

Gatunek zwierząt	Rodzaj testu	Dawka	Droga podania	Piśmiennictwo
Szczur	LD ₅₀	309 mg/kg	pokarmowa	DOT 1972; ATSDR 2001
Mysz	LD ₅₀	214 mg/kg	pokarmowa	DOT 1972
Mysz	LD ₅₀	110 mg/kg	dootrzewnowo	<i>De Serres, Ashby</i> 1981
Pies	LD ₁₀	200 mg/kg	pokarmowa	ATSDR 2001
Królik	LD ₁₀	200 mg/kg	pokarmowa	ATSDR 2001

pobudzenia, skurcze toniczne, późniejsza atonia). Tworzenie się methemoglobiny wykazano tylko w odosobnionym przypadku u psa, a także w eksperymencie *in vitro*. Wnioski dotyczące obrazu zatrucia ostrego są tu trudne do ustalenia. Objawy neurologiczne mogły być skutkiem niedotlenienia spowodowanego tworzeniem się w organizmie methemoglobiny we krwi (GESTIS 2024).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Badania na zwierzętach wykazały wpływ dozoładowego narażenia na benzydynę na krew, wątrobę, nerki i ośrodkowy układ nerwowy.

W badaniu dotyczącym toksyczności przewlekłej, trwającym 33 miesiące, samce i samice myszy dwóch szczepów (monohybrydy i hybrydy F1 od samców Balb/C i samic C57B1/65), 72 ÷ 120/płeć/szczep, były narażone na działanie dichlorowodoru benzydyny w wodzie pitnej o stężeniach: 0 ppm (grupa kontrolna), 20 ppm, 30 ppm, 40 ppm, 60 ppm, 80 ppm i 120 ppm (czyli mg/l wody) dla samic oraz: 0 ppm (kontrola), 30 ppm, 40 ppm, 60 ppm, 80 ppm, 120 ppm i 160 ppm (mg/l wody) dla samców. Odnotowano zależne od dawki zmniejszenie przyrostu masy ciała i przeżywalności przy wszystkich stężeniach; większość zgonów spowodowały guzy. Oprócz raka wątrobowokomórkowego zidentyfikowano kilka innych skutków, które wydawały się związane z podawaniem benzydyny. Do działań niepożądanych związanych z narażeniem na benzydynę należały:

- zwiększona częstość występowania zmian w komórkach wątroby u samic przy dawkach $\geq 3,8$ mg/kg/dzień,
- hiperplazja dróg żółciowych u samic przy dawkach $\geq 8,2$ mg/kg/dzień i u samców przy dawce 30,4 mg/kg/dzień,
- megakariocytoza szpiku kostnego u samic przy dawkach $\geq 11,5$ mg/kg/dzień i u samców przy dawkach $\geq 22,8$ mg/kg/dzień,

- hiperplazja nabłonka pęcherza moczowego u samców przy dawce 30,4 mg/kg/dzień,
- zanik jajników u samic przy dawkach $\geq 15,2$ mg/kg/dzień,
- wakuolizacja mózgu u samic przy dawkach $\geq 3,8$ mg/kg/dzień i u samców przy dawkach $\geq 5,7$ mg/kg/dzień
- hemosyderoza śledziony przy dawce 22,8 mg/kg/dzień.

Uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego prowadzące do wakuolizacji istoty białej obserwowano u myszy po dożywotnym narażeniu na 20 ppm dichlorowodoru benzydyny w wodzie pitnej (Littlefield i in. 1983). Wartość LOAEL z tego badania dla skutków neurologicznych wynosi 2,7 mg/kg mc./dzień (z przeliczenia całozyciowego narażenia na benzydynę podawaną w stężeniu 20 ppm = 20 mg/l wody pitnej). Zastosowano współczynniki przeliczeniowe oszacowane na podstawie danych dotyczących masy ciała i spożycia wody, dostarczonych przez badaczy. Przekształconą dawkę dla zwierząt obliczono, mnożąc dawkę eksperymentalną przez stosunek masy cząsteczkowej wolnej zasady (184,23) do masy dichlorowodoru (257,16), (IRIS 2001).

Zaobserwowano również zależny od dawki wpływ na czas do wystąpienia guza płuc i czas do zgonu z powodu mięsaków siateczkowokomórkowych oraz odnotowano dodatni trend zależności dawka–odpowiedź w odniesieniu do gruczolaka gruczołu Hardera (IRIS 2001; Littlefield i in. 1983).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Działanie mutagenne

Badanie mutagenności benzydyny i jej analogów prowadzono z zastosowaniem testu Ames

z wykorzystaniem szczepów *Salmonella* Typhimurium TA98 i TA100 bez indukcji i z indukcją enzymatyczną (stosując dodatek frakcji S9 wątroby szczura indukowanego Aroclorem 1254). Stwierdzono, że po aktywacji mikrosomalnej benzydyna była mutagenna w stosunku do szczepu TA98. Spośród badanych analogów benzydyny dichlorowodorek 3,3'-dichlorobenzydyny i 4,4'-dinitro-2-bifenyloamina były bezpośrednio mutagenne dla szczepu *Salmonella* Typhimurium TA98, a 4,4'-dinitro-2-bifenyloamina także dla szczepu TA100. Po indukcji metabolicznej (w obecności frakcji S9) 4-aminobifenyl, dichlorowodorek 3,3'-dichlorobenzydyny, 3,3'-dimetoksybenzydyna, 3,3',4,4'-tetraaminobifenyl, *o*-tolidyna, *N,N,N',N'*-tetrametylobenzydyna i 4,4'-dinitro-2-bifenyloamina były mutagenne w badaniach wykonanych na szczepach *Salmonella* Typhimurium TA98. Mutagenami pośrednimi dla szczepu TA100 były 4-aminobifenyl, dichlorowodorek 3,3'-dichlorobenzydyny, 3,3'-dimetoksybenzydyna i 4,4'-dinitro-2-bifenyloamina (Chung i in. 2000).

W przeglądzie (Chung, Cerniglia 1992) podano, że benzydyna odpowiada za działanie mutagenne wielu barwników azowych. W wyniku narażenia drogą pokarmową barwniki azowe są metabolizowane do amin aromatycznych przez mikroflorę jelitową lub azoreduktazy wątrobowe. Aminy aromatyczne są dalej metabolizowane do związków genotoksycznych przez enzymy mikrosomalne ssaków. Wiele spośród tych amin aromatycznych wykazuje działanie mutagenne stwierdzone w teście Ames (na bakteriiach *Salmonella* spp.). Chung i Cerniglia (1992) dokonali przeglądu struktury chemicznej wielu mutagennych barwników azowych i stwierdzili, że barwniki biologicznie aktywne ograniczają się głównie do związków pochodnych *p*-fenylenodiaminy i benzydyny. Stwierdzono, że w przypadku związków podobnych budową do benzydyny metylacja, metoksylicacja, halogenowanie lub podstawienie grupy acetylowej w miejsce wodoru w grupie aminowej nie wpływają na mutagenność, a kompleksowanie jonami miedzi zmniejsza mutagenność. Mutagenność benzydyny lub większości jej pochodnych jest również zmniejszona, gdy związek występuje w postaci chlorowodoru. Według Chung i Cerniglia (1992) mutagenność barwników azowych można zatem przewidzieć na podstawie zależności struktura–aktywność.

Podobne wyniki zaprezentowano w przeglądzie prac dotyczących mutagenności analogów benzydyny (w tym barwników na bazie benzydyny), z uwzględnieniem wyników testów mutagenności wykonanych na bakteriiach *Salmonella* spp. (Chung i in. 2006). Wiele z tych amin wykazało działanie mutagenne dla szczepów *S. Typhimurium* TA98 i TA100, ale do takiego skutku potrzeba aktywacji (dodatek frakcji S9). Kilka amin mających w strukturze grupy halogenowe lub nitrowe to mutageny o działaniu bezpośrednim. Dodanie kwasu sulfonowego (aktywnego siarczanu) do cząsteczki benzydyny zmniejszyło jej mutagenność (podobnie jak kompleksowanie jonem metalu). Na mutagenność wpłynęło także podstawienie grupy alkilowej w pozycji *orto*- obok grupy aminowej. Natomiast addycje grup metoksyowych, chlorowych lub metyloowych nie zmniejszają mutagenności. Najbardziej rakotwórcze analogi benzydyny są mutagenne, a ich metabolizm do związków elektrofilowych (mutagennych), oddziałujących z DNA, odgrywa kluczową rolę w ich kancerogenezie.

W innym badaniu oceniano aktywność mutagenną szeregu związków diazowych pochodnych benzydyny oraz jej analogów: *o*-tolidyny, *o*-dianizydyny i 3,3'-dichlorobenzydyny, a także kilku związków monoazowych. Zastosowano układ będący modyfikacją standardowego testu Ames. W metodzie tej wykorzystano mononukleotyd flawinowy oraz frakcję S9 wątroby zaindukowanego chomika, wraz z etapem wstępnej inkubacji, co ułatwiało redukcję grupy azowej i wykrycie powstających mutagennych amin aromatycznych. Wszystkie badane barwniki benzydynowe i *o*-tolidynowe były wyraźnie mutagenne. Zastosowana zmodyfikowana metoda została uznana za odpowiednią do badania mutagenności barwników azowych i może być również użyteczna do monitorowania obecności mutagennych lub potencjalnie rakotwórczych zanieczyszczeń w barwnikach azowych, które nie byłyby mutagenne w innych testach (Prival i in. 1984).

Benzydyna (stosowana w stężeniu $6 \cdot 10^{-4}$ M przez 30 min) hamowała syntezę DNA w komórkach HeLa w warunkach *in vitro* bez aktywacji (Painter 1978) oraz *in vivo* w komórkach nerek i wątroby po podaniu dootrzewnowym lub dożołądkowym w dawkach $15 \div 30\%$ LD_{50} 14 \div 18-dniowym myszom (Amlacher, Ziebarth 1979).

Wykazano, że benzydyna zwiększa liczbę mikrojader w preparatach szpiku kostnego (test

mikrojądrowy) myszy, 24 h po pojedynczym podaniu dożołądkowym w dawce wynoszącej około 20% wartości LD₅₀ oznaczonej w czterodniowym teście toksyczności ostrej (Mirkova, Ashby 1988).

Stosując znakowanie izotopem [³²P], poszukiwano dowodów na tworzenie się adduktów DNA w sześciu liniach komórkowych ssaków: w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO), ludzkim raku szyjki macicy (HeLa S3), chłoniaku myszy L5178Y tk +/- i L5178Y typu dzikiego, ludzkich limfoblastach TK6 oraz linii fibroblastów płuc V79 chomika chińskiego, po traktowaniu ich benzydynam w obecności aktywacji (dodatek frakcji S9). Tworzenie adduktów badano również w DNA grasicy cielęcej poddanej in vitro reakcji z N-hydroksy-N'-acetylobenzydynam oraz w DNA wątroby myszy, którym podano pojedynczą dootrzewnową iniekcję benzydyny. Addukty z DNA wykryto w próbce z grasicy cielęcej i z wątroby myszy, ale nie wykryto w żadnej z sześciu linii komórkowych (Philips i in. 1990).

Indukcję mutacji zarówno w locus kinazy tymidynowej (tk), jak i locus fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (hpert) badano w ludzkich limfocytach po narażeniu na benzydynam. Doświadczenie prowadzono zarówno w obecności, jak i przy braku indukcji enzymatycznej (frakcji S9). Rezultaty dla benzydyny nie były powtarzalne, jednak stwierdzono, że niektóre pojedyncze punkty mutacji w locus kinazy tymidynowej mogą mieć istotne znaczenie (O'Brien i in. 1990).

Ujemne (negatywne) wyniki badań mutagenności benzydyny uzyskano w teście wykonanym na bakterii *Escherichia coli* (Fluck i in. 1976) i w teście indukcji profagów, zarówno w obecności, jak i przy braku aktywacji metabolicznej (dodatek frakcji S9 wątroby szczura), (Speck i in. 1978).

Chociaż w badaniach Phillipsa i in. (1990) oraz O'Brien i in. (1990) nie wykazano mutagenności benzydyny ani nie stwierdzono jej kowalencyjnego wiązania z DNA w niektórych komórkach ssaków in vitro, to jednak większość dowodów wskazuje, że benzydynam jest mutagenna i genotoksyczna. Na podstawie doniesień (ATSDR 2001; IARC 1982) można wnioskować, że jest ona mutagenna w komórkach prokariotycznych i eukariotycznych. Odnotowano wiele zmian w komórkach gryzoni w testach in vitro, zwiększoną wymianę chromatyd siostrzanych, nieplanową syntezę DNA i aberracje chromosomowe w komórkach eukariotycznych

w testach in vivo i in vitro. Benzydynam powodowała uszkodzenia DNA w komórkach eukariotycznych po narażeniu in vitro lub in vivo, a kowalencyjne wiązanie benzydyny (jej metabolitów) z DNA zaobserwowano po narażeniu zwierząt doświadczalnych na działanie tej substancji in vivo.

Działanie genotoksyczne u ludzi

Cytogenetyczne skutki narażenia zawodowego na benzydynam i barwniki pochodne benzydyny (Direct Black 38 i Direct Blue 6) badano u pracowników zakładu produkcyjnego w Bułgarii, u których stwierdzono wysokie ryzyko wystąpienia nowotworów po narażeniu zawodowym (Mirkova, Lalchev 1990, cyt. za ATSDR 2001). Porównano 23 robotników narażonych średnio przez 15 lat z 30 pracownikami kontrolnymi, którzy nie byli narażeni. U narażonych pracowników w porównaniu z grupą kontrolną zaobserwowano statystycznie istotny, dziesięciokrotny wzrost liczby limfocytów obwodowych wykazujących aberracje chromosomowe. Najwyższa częstość nieprawidłowych limfocytów była związana z najwyższymi stężeniami benzydyny (0,42 ÷ 0,86 mg/m³) lub barwników na bazie benzydyny w powietrzu (7,8 ÷ 32,3 mg/m³) oraz z najwyższym średnim poziomem benzydyny stwierdzanym w moczu (1,8 ÷ 2,3 µg/l). Również częstość występowania limfocytów poliploidalnych była podwyższona u narażonych pracowników w porównaniu z grupą kontrolną. Nie zaobserwowano istotnego związku z paleniem. Dane te dostarczają wyraźnych dowodów na genotoksyczność benzydyny u ludzi w warunkach narażenia zawodowego.

Działanie embriotoksyczne i teratogenne, wpływ na rozrodczość

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji dotyczących wpływu benzydyny na rozrodczość zarówno u ludzi, jak i u zwierząt, oraz dotyczących działania embriotoksycznego i teratogenne. Nie znaleziono badań na temat wpływu na reprodukcję i rozwój u ludzi po doustnym narażeniu na benzydynam. Jedyną informacją dotyczącą wpływu na rozrodczość u zwierząt pochodzi z badania przeprowadzonego na myszach narażonych przez całe życie, które wykazało 31-procentową częstość występowania atrofii jajników u zwierząt, którym podano benzydynam w wodzie do picia

w dawce około 7,2 mg/kg/dzień (w stężeniu 80 ppm, czyli 80 mg/l wody) w porównaniu z 11-procentową częstością u myszy kontrolnych (Littlefield i in. 1983).

Działanie rakotwórcze

Badania epidemiologiczne wykazały, że zawodowe narażenie na benzydynam zwiększa ryzyko wystąpienia raka pęcherza moczowego. Badania na zwierzętach wykazały różne typy nowotworów zlokalizowane w różnych miejscach po narażeniu na benzydynam drogą pokarmową, poprzez wdychanie lub wstrzyknięcie.

Działanie rakotwórcze u ludzi

Liczne badania wskazują, że zawodowe narażenie na benzydynam powoduje występowanie nowotworów, głównie pęcherza moczowego.

Badania przypadków

Pierwsze doniesienia o rakotwórczości benzydynam pochodzą z 1927 r. (Oppenheimer 1927). Opisano wtedy 40 przypadków guzów pęcherza moczowego wśród pracowników niemieckiego przemysłu farbiarskiego. Sześć przypadków wystąpiło u robotników narażonych głównie na benzydynam. Średni czas zatrudnienia przed rozwojem guza dla wszystkich pracowników ze stwierdzonymi guzami wyniósł 17 lat (w zakresie 2 ÷ 41 lat). Średni okres indukcji wyniósł 18,5 roku (Oppenheimer 1927).

Von Müller (1933) opisał 19 przypadków brodawczaka pęcherza moczowego i 36 przypadków raka wśród pracowników szwajcarskiego przemysłu farbiarskiego. Jedenaście z tych nowotworów wystąpiło u pracowników narażonych przede wszystkim na benzydynam (Von Müller 1933).

W 1937 r. przeprowadzono badanie cystoskopowe u 86 pracowników narażonych na benzydynam w dwóch włoskich fabrykach barwników. U 4 pracowników stwierdzono raka pęcherza moczowego, a u kolejnych 7 brodawczaka pęcherza moczowego (DiMaio 1937). W późniejszym czasie Barsotti i Vigliani (1949) dokonali ponownej oceny stanu zdrowia robotników tych zakładów. U pracowników zajmujących się produkcją i stosowaniem benzydynam stwierdzono wówczas 14 raków i 7 brodawczaków pęcherza moczowego. Czas trwania zatrudnienia przed pojawieniem się guzów wyniósł 5 ÷ 26 lat. W kolejnym doniesieniu dotyczącym tego samego zespołu opisano

47 przypadków nowotworu pęcherza moczowego (31 raków, 16 brodawczaków), które wystąpiły w latach 1931-1960 w sześciu włoskich fabrykach barwników wśród pracowników zajmujących się produkcją i wykorzystaniem benzydynam. Ogólnej liczby narażonych pracowników nie podano. Dwadzieścia przypadków z zanotowanych 47 wystąpiło w latach 1931-1948 wśród 83 włoskich pracowników zakładów produkujących barwniki. Stężenia benzydynam w powietrzu zmierzone w jednej z fabryk wahały się 0 ÷ 2,0 µg/m³ (13 próbek, średnia = 0,3 µg/m³), a stężenia w moczu – 6 ÷ 25 µg/l. Nie podano jednak liczby analizowanych próbek (Vigliani, Barsotti 1961).

Częstość występowania nowotworów dróg moczowych badano w dwóch brytyjskich zakładach chemicznych. W latach 1934-1947 wystąpiło 99 nowotworów górnych i dolnych dróg moczowych, z czego 59 zakończyło się zgonem. Sześć przypadków wystąpiło u pracowników narażonych wyłącznie na działanie benzydynam. Porównanie zaobserwowanej liczby zgonów w tym zakładzie z liczbą oczekiwaną dla całej dorosłej populacji mężczyzn w Anglii i Walii wykazało ponaddwudziestokrotny wzrost śmiertelności. Średni wiek w chwili rozpoznania nowotworu wynosił 50,5 roku, średni okres indukcji wynosił 18,9 roku (Goldblatt 1949).

W literaturze światowej opisano także 23 przypadki brodawczaka i raka pęcherza moczowego u pracowników narażonych na benzydynam (8 śmiertelnych) w brytyjskiej fabryce barwników (Scott 1952). Średni czas trwania narażenia wynosił 15,9 lat (w zakresie 8 ÷ 32 lat). W przypadku robotników, którzy rozpoczęli pracę przed ukończeniem 30. roku życia, średni wiek zgonu wynosił 44 lata, w przypadku osób rozpoczynających pracę w wieku 30 ÷ 40 lat średni wiek zgonu wynosił 54 lata, a w przypadku osób podejmujących pracę po ukończeniu 40. roku życia – 66 lat. Potwierdzono też 66 przypadków guzów pęcherza moczowego, których nie zgłoszono wcześniej u pracowników fabryki barwników (58 przypadków w dziale, w którym wytwarzano półprodukty, i 8 w dziale farb, gdzie wykorzystywano półprodukty). Ponadto stwierdzono, że 11 byłych pracowników zmarło z powodu guza pęcherza moczowego. Jednak dla tych przypadków historia nie została w pełni zidentyfikowana. Całkowita liczba osób narażonych w tej fabryce przez 6 miesięcy lub dłużej w okresie 1918-1950 wynosiła 198.

Uebelin i Pletscher (1954) opisali 100 przypadków nowotworów dróg moczowych wśród pracowników szwajcarskiej fabryki barwników. Dwudziestu z tych pracowników było narażonych na samą benzydynę, średnio przez 11,6 roku (zakres 1 ÷ 29 lat); średni okres indukcji nowotworów wynosił 14,8 roku (zakres 5 ÷ 29 lat).

Zavon i in. (1973) przez 13 lat obserwowali grupę 25 mężczyzn narażonych zawodowo na benzydynę podczas jej produkcji w fabryce w Cincinnati (USA). Wszyscy pracownicy byli narażeni na benzydynę, 3 z nich było również narażonych na 2-naftyloaminę (przez około rok), a trzech na α -toluidynę. Stężenia benzydyny w powietrzu w różnych miejscach fabryki wahały się od $<0,005 \text{ mg/m}^3$ do maksymalnie $17,6 \text{ mg/m}^3$ w miejscu, w którym pracownicy łopatom wrzucali benzydynę do beczek. Przybliżone średnie stężenie w moczu osiągnęło $0,04 \text{ mg/l}$ pod koniec zmiany roboczej. U 13 mężczyzn (52%) rozwinął się rak przejściowokomórkowy pęcherza moczowego po średnim narażeniu trwającym 13,6 roku i średnim okresie utajenia (czas od pierwszego narażenia) wynoszącym 16,6 roku. Średni czas narażenia u pracowników, u których nie rozwinęły się nowotwory, wynosił 8,9 roku. U 3 mężczyzn zaobserwowano 4 nowotwory nerek. Grupa robocza opracowania IARC (1982) uznała, że wysoka częstość występowania raka pęcherza moczowego w tej kohorcie była istotnym dowodem na rakotwórcze działanie benzydyny (Zavon i in. 1973).

W Polsce przeprowadzono analizę zapadalności w latach 1971-1994 na nowotwory złośliwe uznane za chorobę zawodową. W badanym okresie rozpoznano 1118 nowotworów zawodowych. Wśród mężczyzn nowotwory pęcherza moczowego występowały w 14,7% przypadków. Benzydyna była przyczyną 9,8% nowotworów złośliwych u mężczyzn (Szeszenia-Dąbrowska i in. 1997). W latach 1995-2003 rak pęcherza moczowego w 25% z 80 przypadków był spowodowany narażeniem na benzydynę (Wilczyńska, Szeszenia-Dąbrowska 2005).

Badania kohortowe

W badaniu przeprowadzonym w 21 fabrykach barwników w Anglii i Walii stwierdzono występowanie raka pęcherza moczowego po około 15 ÷ 20 latach od narażenia na różne aminy aromatyczne, w tym benzydynę (narażenie mieszane). Stwierdzono łącznie 127 zgonów z powodu raka pęcherza moczowego (oczekiwano 4,09). U pracowników

narażonych wyłącznie na benzydynę stwierdzono 10 zgonów na skutek raka pęcherza moczowego (oczekiwano 0,72; standaryzowany współczynnik śmiertelności SMR wynosił 13,9; 95-procentowy przedział ufności, 95% CI: 6,7 ÷ 25,5). Zgłoszono również łącznie 34 przypadki raka pęcherza moczowego u pracowników narażonych wyłącznie na benzydynę (Case i in. 1954), (tab. 6).

W badaniu przeprowadzonym w Ohio (USA) na grupie 639 mężczyzn narażonych zawodowo na benzydynę i/lub 2-naftyloaminę, zgłoszono 14 zgonów z powodu raka pęcherza moczowego i łącznie 18 zgonów z powodu raka układu moczowego. Współczynnik umieralności z powodu raka pęcherza moczowego w kohorcie wynosił 78 na 100 000 w porównaniu z 4,4 na 100 000, jakiego oczekiwano na podstawie wskaźników umieralności mężczyzn w Ohio. Skumulowane ryzyko występowania raka pęcherza moczowego u pracowników narażonych na benzydynę wynosiło 237 na 100 000. Autorzy odnotowali również 6 przypadków raka trzustki ze skumulowanym współczynnikiem umieralności 39 na 100 000 (w porównaniu z oczekiwanym 7,5 na 100 000), (Mancuso, el-Attar 1967), (tab. 6).

W badaniu Morinaga i in. (1982) ustalono częstość występowania drugich nowotworów pierwotnych w grupie 3322 pracowników zatrudnionych w latach 1950-1978 przy produkcji benzydyny i 2-naftyloaminy w Japonii. Spośród 244 pracowników, u których rozwinęły się nowotwory układu moczowo-płciowego, u 11 mężczyzn rozwinęły się następnie histologicznie potwierdzone nowotwory wątroby, pęcherzyka żółciowego, dróg żółciowych, jelita grubego i płuc. Nienarażona grupa 177 pacjentów płci męskiej z rakiem pęcherza moczowego, zebrana w latach 1965-1975, wykazała 8 przypadków drugiego pierwotnego raka, z czego 5 dotyczyło raka żołądka. W badanej kohorcie pracowników nie zaobserwowano raka żołądka. Stwierdzono statystycznie istotnie zwiększone ryzyko występowania raka wątroby, pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych ($p < 0,05$). Liczba zaobserwowanych zgonów z powodu raka układu oddechowego była większa niż oczekiwano, ale nieistotna statystycznie (Morinaga i in. 1982), (tab. 6).

Wyniki retrospektywnego badania kohortowego pracowników zakładów produkujących barwniki w Turynie we Włoszech wykazały wysokie ryzyko powstania raka pęcherza moczowego u pracowników narażonych na benzydynę (zaobserwowano 5 zgonów, SMR = 83,3), (Rubino i in. 1982).

Rozszerzone badanie śmiertelności z powodu raka pęcherza moczowego w kohorcie pracowników fabryki barwników w prowincji Turyn (kohorta śledzona do 1981 r.) wykazało 41 zgonów (SMR = 46,1; 95% CI: 33,9 ÷ 62,6) z powodu raka pęcherza moczowego (Decarli i in. 1985).

W kolejnej analizie dodano 8 kolejnych lat obserwacji kohorty turyńskiej. Zbiór danych obejmował 664 mężczyzn, którzy byli zatrudnieni przez przynajmniej 1 rok w latach 1922-1970. Spośród 906 pracowników spełniających kryteria (historia zawodowa została uzyskana z dokumentacji zakładu i obejmowała kategorie narażenia na wybrane substancje chemiczne, w tym benzydynam) wykluczono 204 osoby, które nie były bezpośrednio narażone na aminy aromatyczne. Całkowite ryzyko śmiertelności z powodu raka pęcherza moczowego było bardzo wysokie (49 zgonów, SMR = 30,4; 95% CI: 23,0 ÷ 40,2). Stwierdzono również, że ryzyko wystąpienia raka pęcherza moczowego zmienia się odwrotnie zarówno w zależności od wieku w momencie pierwszego narażenia, jak i czasu od ostatniego narażenia. Łącznie stwierdzono 271 zgonów wśród 664 narażonych osób (Piolatto i in. 1991), (tab. 6).

W dostępnej literaturze znaleziono także dane dotyczące częstości występowania nowotworów w kohorcie pracowników ($n = 984$) w zakładzie produkującym benzydynam w USA. W porównaniu z wynikami dla populacji Connecticut wystąpił statystycznie istotny nadmiar nowotworów pęcherza moczowego wśród mężczyzn z tej kohorty. Standardyzowany współczynnik zapadalności (SIR) wyniósł 3,4 (95% CI: 1,5 ÷ 6,8; $n = 830$), a w przypadku osób z najwyższym szacowanym poziomem narażenia na benzydynam SIR = 13,0 (95% CI: 4,8 ÷ 28,4; $n = 105$). Nie stwierdzono istotnie podwyższonego ryzyka wystąpienia nowotworów innych narządów u mężczyzn ani w żadnych narządach u kobiet. Nie było również wzrostu ryzyka pojawienia się raka w miejscach innych niż pęcherz moczowy (wraz ze wzrostem narażenia na benzydynam). Ponadto podwyższone ryzyko występowania raka pęcherza moczowego było większe u mężczyzn zatrudnionych po raz pierwszy w początkowych latach istnienia zakładu, tj. w latach 1945-1949 (SIR = 9,8; 95% CI: 2,6 ÷ 25,0) w porównaniu z tymi zatrudnionymi po raz pierwszy w latach 1950-1954 (SIR = 2,1; 95% CI: 0,0 ÷ 11,8) po wyrównaniu czasu trwania obserwacji. Wyniki te sugerują, że środki zapobiegawcze wprowadzone około 1950 r. mogły zmniejszyć

ryzyko występowania raka pęcherza moczowego w tym zakładzie (Meigs i in. 1986), (tab. 6).

Wu (1988) przedstawił wyniki retrospektywnego badania kohortowego 2525 pracowników narażonych na benzydynam przez co najmniej rok w latach 1972-1981. Zaobserwowano 30 przypadków raka pęcherza moczowego i 12 zgonów. Zaobserwowano zwiększoną częstość występowania raka pęcherza moczowego w porównaniu z populacją ogólną Szanghaju (SIR = 26,1; 95% CI: 18,8 ÷ 35,4). W badaniu tym stwierdzono również synergistyczną zależność pomiędzy ekspozycją na benzydynam i paleniem papierosów w rozwoju raka pęcherza moczowego. W odniesieniu do osób, które nie paliły i nie były narażone na benzydynam, ryzyko względne (RR) raka pęcherza moczowego wynosiło (tab. 6):

- 6,2 ($p = 0,05$) dla palaczy, którzy nie byli narażeni na benzydynam,
- 63,4 ($p < 0,05$) dla osób niepalących narażonych na działanie benzydynam,
- 152,3 ($p < 0,01$) dla palaczy narażonych na benzydynam.

Oprócz głównych ustaleń dotyczących raka pęcherza moczowego, odnotowano także niewielkie zwiększenie częstości występowania raka płuca i żołądka u pracowników narażonych na działanie benzydynam, jednak nie podano danych ilościowych (Wu 1988).

W innym badaniu pracowników (wolnych acetylatorów) w chińskich zakładach produkujących i stosujących benzydynam iloraz szans (OR) wystąpienia raka pęcherza moczowego wynosił 1,0; 2,7 (95% CI: 1,1 ÷ 6,3) oraz 4,4 (95% CI: 1,8 ÷ 10,8) odpowiednio dla: niskiego, średniego i wysokiego skumulowanego narażenia na benzydynam (po uwzględnieniu palenia papierosów), (Carreón i in. 2006).

Grupa pracowników zatrudnionych w zakładzie produkującym barwniki i żywice w New Jersey (USA) została zbadana w latach 1952-1985 w ramach większego retrospektywnego badania obejmującego 2642 pracowników (Delzell i in. 1989). Historię zatrudnienia uzyskano z rejestrów zakładu. Dział barwników azowych obejmował narażenie na związki barwnikowe, w tym benzydynam. Osiedziestu pracowników było wcześniej zatrudnionych w Cincinnati Chemical Works (CWW), które produkowały benzydynam i 2-naftyloaminę lub ich używały. U pozostałych 2553 pracowników, którzy nigdy wcześniej nie pracowali w narażeniu na

benzydynam, wystąpiło mniej niż oczekiwano zgonów z wszystkich przyczyn łącznie. U byłych pracowników CWW obserwowano zwiększenie liczby zachorowań na raka i nadmierną śmiertelność z powodu nowotworów pęcherza (SMR = 12; $p = 0,004$), nerek (SMR = 9,5; $p = 0,04$) i ośrodkowego układu nerwowego (SMR = 9,1; $p = 0,04$).

Powyższe obserwacje zostały przedłużone o 10 kolejnych lat (do 1995 r) przy rozszerzonej kohorcie, która obejmowała 3266 pracowników (2859 mężczyzn, 407 kobiet) zatrudnionych ponad 6 miesięcy. Nadmierną śmiertelność z powodu raka pęcherza obserwowaną we wcześniejszym badaniu wśród byłych pracowników CWW stwierdzono również w rozszerzonej kohorcie. Całkowity SMR dla raka pęcherza wśród wszystkich mężczyzn zatrudnionych w obszarze, gdzie benzydyna była stosowana od 1959 do 1970 r., wynosił 5,2 (95% CI: 1,4 ÷ 13,2). Autorzy przypisali wzrost ryzyka zachorowań na raka pęcherza moczowego narażeniu na aminy aromatyczne w CWW, ponieważ pracownicy zakładu, którzy nie pracowali w CWW, mieli w przybliżeniu taką samą liczbę zaobserwowanych i oczekiwanych zgonów z powodu raka pęcherza moczowego (*Sathiakuma, Delzell 2000*), (tab. 6).

W retrospektywnym badaniu kohortowym obejmującym 7 fabryk produkujących barwniki pochodne benzydyny w Szanghaju (Chiny) obserwacji poddano kohortę obejmującą 736 pracowników produkcyjnych (550 mężczyzn, 186 kobiet) zatrudnionych przez okres ponad 6 miesięcy. Historię zawodową uzyskano z rejestrów zakładu i obejmowała ona skumulowany czas pracy przy produkcji benzydyny. Mężczyzn podzielono na dwie grupy na podstawie ich stanowisk: przedsyntezy (przypuszczalnie narażeni na samą benzydynam) i posyntezy (narażeni głównie na gotowe barwniki azowe). Zaobserwowano 5 zgonów i 14 przypadków raka pęcherza moczowego u mężczyzn w grupie przedsyntezy. Zwiększoną śmiertelność i zapadalność zaobserwowano w całej kohorcie i w grupie przedsyntezy, szczególnie wśród pracowników zajmujących się obróbką materiałów (SIR = 75,0; $p < 0,01$) i reakcją syntezy (SIR = 26,9; $p < 0,05$), (*You i in. 1990*), (tab. 6).

W Polsce przebadano kohortę 6978 mężczyzn zatrudnionych przy produkcji wyrobów gumowych, głównie obuwia. Kohorta obejmowała pracowników zatrudnionych przez ponad 3 miesiące w latach 1945-1973. Wywiad zawodowy uzyskano z dokumentacji zakładów. Stwierdzono, że aminy aromatyczne,

w tym benzydyna, były stosowane jako dodatki w fabrykach gumy. Rodzaj i poziom narażenia oszacowano pośrednio. W całej kohorcie zaobserwowano 10 zgonów z powodu raka pęcherza moczowego (oczekiwano 8,4), z czego 6 wśród pracowników zatrudnionych przy produkcji. Wśród podkohorty zatrudnionej w latach 1945-1953 i prawdopodobnie narażonej na aminy aromatyczne, w tym benzydynam, SMR dla raka pęcherza moczowego wynosił 2,8 (95% CI: 1,2 ÷ 6,1). Zaobserwowano 7 zgonów z powodu nowotworów układu limfatycznego wobec oczekiwanych 14,2 (*Szeszenia-Dąbrowska i in. 1991*), (tab. 6).

W kohorcie 874 pracowników 9 zakładów produkujących barwniki w Japonii zaobserwowano, że u 105 robotników wystąpił rak urotelialny, głównie pęcherza moczowego (*Shinka i in. 1991*). W nowszym badaniu (*Shinka i in. 1995*) prowadzono obserwację 363 narażonych pracowników. Wywiad zawodowy uzyskano z dokumentacji zakładu, a pracowników sklasyfikowano do kategorii narażenia w odniesieniu do benzydyny lub 2-naftyloaminy. Pracowników sklasyfikowano również wg wykonywanych przez nich czynności: przy produkcji benzydyny, przy jej stosowaniu lub przy obu procesach. Czynniki ryzyka istotnie związanymi z występowaniem nowotworów były benzydyna jako baza barwników (OR = 8,3; 95% CI: 1,6 ÷ 42,6) i praca podczas produkcji benzydyny (OR = 4,6; 95% CI: 1,9 ÷ 11,0), (tab. 6).

W kohorcie 1972 pracowników narażonych na benzydynam w Chinach w latach 1972-1977 śmiertelność i zapadalność na raka pęcherza moczowego obserwowano do 1981 r. Dostępne były ograniczone dane dotyczące narażenia i czasu pracy. Podano ogólny SMR wynoszący 17,5 (8 zgonów; 95% CI: 7,5 ÷ 34,5) i ogólny SIR wynoszący 25 (30 przypadków; 95% CI: 16,9 ÷ 35,7) przy ryzyku wahającym się od 4,8 (95% CI: 1,0 ÷ 14,1) do 158,4 (95% CI: 67,6 ÷ 309,0) dla od niskiego do wysokiego narażenia. Ponadto występowanie raka pęcherza moczowego było związane z czasem trwania ekspozycji. Pracownicy narażeni na benzydynam, którzy palili papierosy, mieli 31-krotnie większe ryzyko wystąpienia raka pęcherza moczowego w porównaniu z 11-krotnie większym ryzykiem obserwowanym u pracowników niepalących (*Bi i in. 1992*).

Hayes i in. (1993) przeprowadzili zagnieżdżone badanie kontroli przypadku dla 38 przypadków raka pęcherza moczowego i 43 kontroli z powyższej kohorty. Autorzy oszacowali skumulowane narażenie

na benzydynam i podzielili je na niskie, średnie i wysokie. W odniesieniu do niskiego narażenia ryzyko przy średnim i wysokim narażeniu wynosiło odpowiednio $OR = 2,6$ (95% CI: $0,8 \div 8,9$) i $OR = 6,7$ (95% CI: $1,7 \div 33,6$), (Hayes i in. 1993).

W 2006 r. rozszerzono poprzednie badanie, uwzględniając 68 przypadków i 107 kontroli dopasowanych do dziesięcioletnich grup wiekowych. Przy wykorzystaniu tych samych skumulowanych kategorii narażenia na benzydynam ryzyko średniego i wysokiego narażenia w porównaniu z niskim wynosiło $OR = 2,7$ (95% CI: $1,1 \div 6,3$) i $OR = 4,4$ (95% CI: $1,8 \div 10,8$), (Carreón i in. 2006). Ryzyko skorygowano o palenie papierosów (tab. 6).

Zapadalność na nowotwory oraz śmiertelność oceniono także wśród 4581 pracowników produkujących barwniki anilinowe w fabryce w Moskwie. Historyczną kohortę monitorowano od 1 stycznia 1975 r. do 31 grudnia 1989 r. Dane o narażeniu pozyskano z rejestru pracodawców. Dysponowano także ograniczonymi wynikami pomiarów środowiska pracy w odniesieniu do benzydynamy i 2-naftyloaminy. W grupie 514 mężczyzn i 287 kobiet, którzy kiedykolwiek byli narażeni na benzydynam lub 2-naftyloaminę, zaobserwowano 115 przypadków wszystkich nowotworów (w porównaniu z 62,57 przypadków oczekiwanych). Wśród mężczyzn, którzy kiedykolwiek byli narażeni na działanie benzydynamy lub 2-naftyloaminy, zaobserwowano zwiększoną częstość występowania raka przełyku (SIR = 3,5; 95% CI: $1,4 \div 8,4$), płuc (SIR = 2,3; 95% CI: $1,5 \div 3,4$) i pęcherza moczowego (SIR = 10,8; 95% CI: $6,9 \div 17,0$). U kobiet stwierdzono statystycznie istotny nadmiar zachorowań na raka pęcherza moczowego (SIR = 21,0; 95% CI: $8,7 \div 50,4$), (Bulbulyan i in. 1995), (tab. 6).

Retrospektywne badanie kohortowe oceniające śmiertelność przeprowadzono wśród 442 pracowników (437 mężczyzn, 5 kobiet) narażonych na jedną lub więcej substancji (głównie benzydynam, 2-naftyloaminę, 1-naftyloaminę i *orto*-dianizydynam) w zakładzie produkującym benzydynam i barwniki w Japonii. Znacznie zwiększone ryzyko występowania raka pęcherza moczowego stwierdzono wśród pracowników zatrudnionych przy produkcji benzydynam (SMR = 63,6; 95% CI: $30,5 \div 117,0$) i jej stosowaniu (SMR = 27,0; 95% CI: $8,8 \div 63,0$). Zaobserwowano także zwiększone ryzyko śmiertelności z powodu nowotworów innych narządów, ale nie było ono statystycznie istotne. Współczynniki częstości występowania raka urotelialnego wzrastały wraz z czasem

ekspozycji zarówno w przypadku produkcji, jak i stosowania benzydynam (Naito i in. 1995), (tab. 6).

Badanie śmiertelności przeprowadzono również wśród 10 529 pracowników narażonych na benzydynam w zakładzie produkującym barwniki w Polsce. Pracowników podzielono na 4 grupy zgodnie z ich potencjalnym narażeniem na benzydynam. Zaobserwowano statystycznie istotne zwiększenie śmiertelności z powodu raka pęcherza moczowego wśród mężczyzn narażonych wyłącznie na benzydynam (SMR = 14,7; 95% CI: $7,6 \div 28,2$) oraz benzydynam i inne czynniki (SMR = 16,3; 95% CI: $9,9 \div 27,1$). Wśród mężczyzn narażonych na benzydynam i inne czynniki szkodliwe zaobserwowano również zwiększone ryzyko śmiertelności w przypadku raka trzustki (SMR = 3,3; 95% CI: $1,2 \div 8,7$). Nie zaobserwowano zwiększonej śmiertelności z powodu nowotworów układu limfatycznego i krwiotwórczego u mężczyzn narażonych na działanie samej benzydynamy lub w połączeniu z innym zagrożeniem zawodowym (Sitarek i in. 1995; Szymczak i in. 1995), (tab. 6).

W fabryce chemicznej w Michigan (USA) analizie poddano kohortę 488 mężczyzn. Zakład produkował benzydynam (w latach 1960-1972) i 3,3'-dichlorobenzydynam (1961-2001). Analizy przeprowadzono dla całej kohorty i osobno dla osób, które rozpoczęły pracę w 1973 r. lub później, po zaprzestaniu produkcji benzydynamy. W całej kohorcie zaobserwowano podwyższoną śmiertelność z powodu raka pęcherza moczowego (SMR = 8,3; 95% CI: $1,7 \div 24,4$). Wszystkie przypadki wystąpiły u osób, które pracowały 5 lub więcej lat. Odnotowano 6 zgonów z powodu raka układu krwiotwórczego i chłonnego (SMR = 2,8; 95% CI: $1,04 \div 6,2$), w tym 1 z powodu chłoniaka nieziarniczego, 1 z powodu szpiczaka mnogiego, 2 z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej, 1 z powodu ostrej białaczki i 1 z powodu przewlekłej białaczki szpikowej (SMR dla białaczki 5,1; 95% CI: $1,4 \div 12,9$). SIR dla raka pęcherza moczowego wyniósł 6,9 (95% CI: $4,3 \div 10,4$). Wszystkie zgony z powodu raka pęcherza moczowego i 21 z 22 przypadków zachorowania na raka pęcherza moczowego wystąpiły wśród osób zatrudnionych przed 1973 r. Statystycznie istotne zwiększenie śmiertelności z powodu raka limfohematopoetycznego zaobserwowano wśród pracowników, którzy rozpoczęli pracę w 1973 r. lub później (Rosentman, Reilly 2004).

Podsumowanie badań kohortowych pracowników narażonych na benzydynam przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6. Podsumowanie badań kohortowych pracowników narażonych na benzydynę
Table 6. Summary of cohort study of workers exposed to benzidine

Lokalizacja, nazwa badania, opis kohorty	Ocena narażenia	Narząd	Kategorie narażenia	Liczba przypadków/zgonów	Ryzyko [95% CI: zakres]	Uwagi	Piśmiennictwo
Anglia i Walia; kohorta 4622 pracowników fabryki barwników narażonych na działanie BZ i innych amin aromatycznych; obserwacja śmiertelności w latach 1921-1949	badania pracowników z 21 uczestniczących placówek i historia pracy; pracownicy klasyfikowani wg narażenia na różne aminy aromatyczne	pęcherz moczowy	ogółem tylko BZ	127 zgonów 10 zgonów	SMR 31,1 [25,9 ÷ 36,9] 13,9 [6,7 ÷ 25,5]	grupa odniesienia – populacja nienarażona (Anglia i Walia); 34 przypadki odnotowano wśród pracowników narażonych wyłącznie na BZ	Case i in. 1954
Ohio; kohorta 639 mężczyzn narażonych na BZ i/lub BNA zatrudnionych w latach 1938-1939; obserwacje do 1965 r.	na podstawie danych zakładu	pęcherz moczowy, nerki	tylko BZ BZ i BNA	7 zgonów 18 zgonów	skumulowana częstość występowania raka pęcherza moczowego na 100 000 pracowników 237 1590	–	Marcano, el-Altar 1967
Osaka, Japonia; kohorta 3322 mężczyzn zatrudnionych w produkcji BZ i BNA w latach 1950-1978; częstość występowania drugich nowotworów pierwotnych	historia zawodowa z dokumentacji zakładu	jelito grube wątroba, pęcherzyk żółciowy i drogi żółciowe, układ oddechowy	ogółem	jelito grube – 2; wątroba, pęcherzyk żółciowy i drogi żółciowe – 3; układ oddechowy – 4	SMR 6,9 [0,8 ÷ 24,9] 8,6 [1,8 ÷ 25,0] 3,1 [0,9 ÷ 8,1]	grupa odniesienia – populacja nienarażona (Osaka, Japonia); spośród 244 narażonych pracowników, u których wcześniej wystąpił nowotwór układu moczowo-płciowego, u 11 rozwinął się drugi nowotwór pierwotny; przedstawiono SMR dla drugiego nowotworu pierwotnego	Morinaga i in. 1982
Turyń, Włochy; kohorta 664 pracowników płci męskiej zatrudnionych >1 rok w latach 1922-1970 w zakładzie produkującym barwniki i narażonych na aryloaminy; obserwacja śmiertelności w latach 1946-1989	dane z dokumentacji zakładu obejmowały kategorie narażenia na wybrane substancje chemiczne; ogólna klasyfikacja jako narażenie na aminy aromatyczne	pęcherz moczowy	ogółem czas od ostatniego narażenia (lata): podczas narażenia <10 10 ÷ 19 20+	49 zgonów 15 15 12 7	SMR 30,4 [23,0 ÷ 40,2] 100,8 [60,8 ÷ 167,2] 39,8 [24,0 ÷ 66,0] 19,5 [11,1 ÷ 34,3] 14,8 [7,1 ÷ 31,0]	grupa odniesienia – populacja nienarażona kraju (Włochy)	Rubino i in. 1982; Decarlli i in. 1985; Piolatto i in. 1991

cd. tab. 6 / Table 6 cont.

Lokalizacja, nazwa badania, opis kohorty	Ocena narażenia	Narząd	Kategorie narażenia	Liczba przypadków/zgonów	Ryzyko [95% CI: zakres]	Uwagi	Piśmiennictwo
Connecticut, USA; kohorta 984 pracowników (830 mężczyzn, 154 kobiety) zakładu produkcyjnego BZ, zatrudnionych w latach 1945-1965; obserwacja zapadalności na nowotwory w latach 1945-1978	historia zawodowa z akt pracowniczych; ekspercka rekonstrukcja historii zatrudnienia i oszacowanie czasu narażenia na BZ	pęcherz moczowy	ogółem narażenie na BZ u mężczyzn: ≤1 dzień >1 dzień ÷ 6 miesięcy >6 miesięcy ÷ <2 lata ≥2 lata zatrudnienie (lata): <1 1 ÷ 5 5+	8 przypadków 1 0 1 6 0 2 6	SIR 3,4 [1,5 ÷ 6,8] 1,8 [0,1 ÷ 10,1] 0 [0 ÷ 4,7] 1,9 [0,1 ÷ 10,7] 13,0 [4,8 ÷ 28,4] 0 [0 ÷ 3,2] 3,4 [0,4 ÷ 12,4] 10,0 [0,6 ÷ 21,7]	grupa odniesienia – populacja nienarażona stanu (Connecticut); częstość występowania nowotworów spadła po 1950 r., co jest zbieżne z działaniami mającymi na celu zmniejszenie narażenia	Meigs i in. 1986
Szanghaj, Chiny; grupa 2525 pracowników (1860 mężczyzn, 665 kobiet) zakładów produkcyjnych BZ zatrudnionych >1 rok w latach 1972-1981		pęcherz moczowy	ogółem analiza interakcji: BZ -, palenie - BZ -, palenie + BZ +, palenie - BZ +, palenie +	30 przypadków nowotworów	SIR 26,1 [18,8 ÷ 35,4] RR 1,0 6,2 (p = 0,05) 63,4 (p < 0,05) 152,3 (p < 0,01)	grupa odniesienia – populacja nienarażona lokalna (Szanghaj, Chiny)	Wu 1988
New Jersey, USA; kohorta 3266 pracowników zakładu produkującego barwniki i żywicę (2859 mężczyzn, 407 kobiet) zatrudnionych >6 miesięcy w latach 1952-1995; obserwacja śmiertelności w latach 1952-1995	historia zawodowa z rejestrów zakładowych; pracownicy klasyfikowani wg dat zatrudnienia i lat pracy w 8 głównych obszarach pracy; obszar North Dyes stosował BZ w latach 1959-1970	pęcherz moczowy układ limfopoetyczny	ogółem użycie BZ ogółem	8 zgonów 4 12	SMR 1,4 [0,6 ÷ 2,7] 5,2 [1,4 ÷ 13,2] 0,5 [0,2 ÷ 0,8]	grupa odniesienia – populacja nienarażona stanu (New Jersey)	Delzell i in. 1989; Sathiakumar, Delzell 2000

cd. tab. 6 / Table 6 cont.

Lokalizacja, nazwa badania, opis kohorty	Ocena narażenia	Narząd	Kategorie narażenia	Liczba przypadków/zgonów	Ryzyko [95% CI: zakres]	Uwagi	Piśmiennictwo
Szanghaj, Chiny; kohorta 736 pracowników narażonych przy produkcji barwników BZ (550 mężczyzn, 186 kobiet) zatrudnionych >6 miesięcy; obserwacja śmiertelności i zapadalności od pierwszego przyjęcia do 1982 r.; 100% przypadków potwierdzonych histologicznie	historia zawodowa z dokumentacji zakładu; prace klasyfikowane do grup presyntezy (zmiany chemiczne z BZ na barwniki) i postsyntezy (procesy prowadzące do gotowych barwników)	pęcherz moczowy	mężczyźni kobiety <i>praca mężczyźni:</i> przed syntezą obróbka materiału reakcja syntezy konservacja i inne po syntezie	5 zgonów 0	SMR 14,7 ($p < 0,01$) 0 31,3 ($p < 0,01$) 66,7 ($p < 0,01$) 30,0 ($p < 0,01$) 0 0 SIR 19,2 ($p < 0,01$) 50,0 ($p < 0,05$)	grupa odniesienia – populacja nienarażona lokalna (Szanghaj), Chiny	You i in. 1990
Polska; kohorta 6978 pracowników produkcji wyrobów gumowych, pięć męskiej zatrudnionych >3 miesiące w latach 1945-1973; obserwacja śmiertelności w latach 1945-1985	historia zawodowa z dokumentacji zakładu; rodzaj i wielkość narażenia oszacowane pośrednio	pęcherz moczowy rak limfomato-poetyczny	<i>praca mężczyźni:</i> przed syntezą obróbka materiału reakcja syntezy konservacja i inne po syntezie	14 6 7 1 0 14 przypadków 1	35,0 ($p < 0,01$) 75,0 ($p < 0,01$) 26,9 ($p < 0,05$) 20,0 ($p < 0,05$) 0 1,2 [0,6 ÷ 2,2] 2,8 [1,2 ÷ 6,1] 0,5 [0,2 ÷ 1,03]	grupa odniesienia – populacja nienarażona kraju (Polska); wielokrotne narażenia, w tym na BNA	Szeszenia-Dąbrowska i in. 1991
Wakayama, Japonia; kohorta 363 pracowników 9 zakładów produkujących barwniki; obserwacja występowania nowotworów do 1964-1994	historia zawodowa z dokumentacji zakładu; pracownicy klasyfikowani wg potencjalnego narażenia na BZ lub BNA	rak urotelialny	<i>wszystkie fabryki:</i> narażenie na BZ narażenie na BNA łącznie BZ i BNA <i>tylko fabryka A:</i> narażenie na BZ narażenie na BNA łącznie BZ i BNA	49 3 6 4 2 6	OR 8,3 [1,6 ÷ 42,6] 1 4,3 [0,9 ÷ 19,7] 12,7 [2,0 ÷ 81,2] 1 6,2 [1,1 ÷ 35,4]	-	Shinkai i in. 1991; 1995

cd. tab. 6 / Table 6 cont.

Lokalizacja, nazwa badania, opis kohorty	Ocena narażenia	Narząd	Kategorie narażenia	Liczba przypadków/zgonów	Ryzyko [95% CI: zakres]	Uwagi	Piśmiennictwo
Chiny; zagnieżdżone badanie typu przypadek-kontrola w kohorcie 2515 pracowników (1850 mężczyzn, 665 kobiet) zatrudnionych >1 roku w latach 1945-1977 w zakładach produkcji i stosowania BZ; 68 przypadków (zdiagnozowanych w latach 1965-1991), 107 kontroli dopasowanych częstotliwościowo do 10-letnich okresów	na podstawie ograniczonych danych; poziom narażenia na BZ przypisany do każdego zadania i pomnożony przez czas trwania narażenia	pęcherz moczowy	skumulowane narażenie na BZ wyrażone jako poziom narażenia x lata pracy w narażeniu: niskie średnie wysokie	32 przypadki 15 17	OR 1,0 2,7 [1,1 ÷ 6,3] 4,4 [1,8 ÷ 10,8]	czynnik korygujący: palenie papierosów przez całe życie	Bi i in. 1992; Hayes i in. 1993; Carreón i in. 2006
Moskwa, Rosja; kohorta 4581 pracowników fabryki barwników anilinowych (2409 mężczyzn, 2172 kobiety) narażonych >1 miesiąc na BZ lub BNA lub zatrudnionych przez >2 lata; kohorta monitorowana od 1.01.1975 r. do 31.12.1989 r.; 514 mężczyzn, 287 kobiet narażonych na BZ lub BNA; obserwacja śmiertelności i zapadalności na nowotwory w latach 1975-1989; ok. 90% przypadków potwierdzonych histologicznie	ograniczone pomiary środowiska pracy; klasyfikacja do grup na podstawie narażenia na BZ lub BNA	pęcherz moczowy	narażenie kiedykolwiek na BZ lub BNA: mężczyźni kobiety narażenie kiedykolwiek na BZ (lata): <10 10 ÷ 19 20 ÷ 29 30 ÷ 39 >40 p dla trendu	19 przypadków 5 6 7 2 2 1	SIR 10,8 [6,9 ÷ 17,0] 21,0 [8,7 ÷ 50,4] 11,2 [4,1 ÷ 24,3] 17,2 [6,9 ÷ 35,4] 5,7 [0,6 ÷ 20,6] 4,7 [0,1 ÷ 26,1] 13,6 [0,2 ÷ 75,9] 0,22	grupa odniesienia – populacja nielarazona lokalna (Moskwa, Rosja); nie podano SIR dla raka limfomatoepoetycznego dla grupy narażonej na BZ lub BNA	Bulbuljani in. 1995
Polska; kohorta 10 529 pracowników produkcji barwników (8523 mężczyzn, 2006 kobiet) zatrudnionych >3 miesięcy w latach 1945-1974; obserwacją śmiertelności w latach 1945-1991	pracownicy podzieleni na 4 grupy narażenia: I – tylko BZ II – BZ i inne czynniki, III – zaangażowani w produkcję barwników bez narażenia na BZ, IV – niezaangażowani w produkcję barwników	pęcherz moczowy rak limfomatoepoetyczny	mężczyźni narażeni tylko na BZ narażeni na BZ i inne czynniki narażeni tylko na BZ	9 zgonów 15 2	SMR 14,7 [7,6 ÷ 28,2] 16,3 [9,9 ÷ 27,1] 1,7 [0,4 ÷ 6,7]	czynniki korygujące: wiek, płeć, czas kalendarzowy	Szymczak i in. 1995; Sitarek i in. 1995

cd. tab. 6 / Table 6 cont.

Lokalizacja, nazwa badania, opis kohorty	Ocena narażenia	Narząd	Kategorie narażenia	Liczba przypadków/zgonów	Ryzyko [95% CI; zakres]	Uwagi	Piśmiennictwo
Japonia, obszar miejski; kohorta 442 pracowników zakładu produkującego BZ i zakładu produkującego barwniki (437 mężczyzn, 5 kobiet) w latach 1935-1988; obserwacja śmiertelności i zapadalności w latach 1935-1992; stan życiowy 100%	czas zatrudnienia w zakładzie przyjęto za czas trwania narażenia	układ moczowy pęcherz moczowy	produkcja BZ stosowanie BZ produkcja BZ stosowanie BZ	14 zgonów 6 10 5	SMR 45,1 [24,7 ÷ 75,7] 15,8 [5,8 ÷ 34,3] 63,6 [30,5 ÷ 117,0] 27,0 [8,8 ÷ 63,0]	grupa odniesienia – populacja nienarażona kraju (Japonia); wskaźniki zapadalności i zgłaszane wg czasu narażenia; środki ochrony indywidualnej stosowane przez wszystkich pracowników	Naito i in. 1995
Michigan, USA; kohorta 488 mężczyzn zatrudnionych w zakładzie chemicznym w latach 1960-1977; obserwacja śmiertelności w latach 1979-2001; obserwacja zapadalności na nowotwory w latach 1981-2002	czas i długość zatrudnienia szacowane na podstawie danych ubezpieczenia społecznego; pracownicy sklasyfikowani jako narażeni na BZ lub nienarażeni w zależności od tego, czy byli zatrudnieni przed, czy po 1973 r.	pęcherz moczowy rak limfohematoepoetyczny białaczka pęcherz moczowy	ogółem rok rozpoczęcia pracy <1973 ≥1973 ogółem rok rozpoczęcia pracy <1973 ≥1973 ogółem ogółem	3 zgony 3 0 6 3 3 4 22 przypadki	SMR 8,3 [1,7 ÷ 24,4] 9,6 [2,0 ÷ 28,1] 0 2,8 [1,04 ÷ 6,2] 1,8 [0,4 ÷ 5,3] 6,6 [1,4 ÷ 19,4] 5,1 [1,4 ÷ 12,9] SIR 6,9 [4,3 ÷ 10,4]		Rosenman, Reilly 2004

Objaśnienia:

ANA – 1-naftyloamina.

BNA – 2-naftyloamina.

BZ – benzydyna.

OR – iloraz szans.

SIR – standaryzowany współczynnik zapadalności.

SMR – standaryzowany współczynnik śmiertelności.

RR – ryzyko względne.

Badania kliniczno-kontrolne

Opublikowane badania kliniczno-kontrolne dotyczące narażenia na benzydynę i ryzyka wystąpienia raka pęcherza moczowego i innych nowotworów wykazują wysokie prawdopodobieństwo błędnej klasyfikacji narażenia, ponieważ informacje te są gromadzone na podstawie danych z przeszłości, które mogły być niedokładnie rejestrowane lub niedostępne, a informacje uzyskane od uczestników badania mogą być stronnicze. Ponadto poziom narażenia w tych badaniach prawdopodobnie będzie średnio znacznie niższy niż w badaniach kohortowych, które zwykle koncentrują się na pracownikach z najwyższym narażeniem na benzydynę.

W kliniczno-kontrolnym badaniu populacyjnym przeprowadzonym w stanie Utah (USA) zbadano powiązania między rakiem pęcherza moczowego a narażeniem zawodowym, m.in. na benzydynę. W badaniu uwzględniono 417 przypadków raka pęcherza moczowego zdiagnozowanych w latach 1977-1983, zidentyfikowanych na podstawie państwowego rejestru nowotworów. Kontrole populacyjne zostały wybrane losowo i dopasowane pod względem częstości do przypadków wg wieku i płci w stosunku 2: 1. Grupę kontrolną stanowiło 877 osób (685 mężczyzn, 192 kobiety). Wśród badanych przeprowadzono ankiety w celu uzyskania kompletnych historii zawodowych i informacji na temat czynników ryzyka raka pęcherza moczowego. Narażenie określono jako „lekkie”, „umiarkowane”, „ciężkie” i „nieznane”. Osoby z dużym narażeniem zostały sklasyfikowane jako narażone, a pozostałe uznano za nienarażone. Liczba pracowników narażonych na benzydynę i 2-naftyloaminę była identyczna, ponieważ te same czynności zawodowe były powiązane z narażeniem na obie substancje. Wśród mężczyzn narażonych na benzydynę zaobserwowano zwiększone ryzyko występowania raka pęcherza moczowego, chociaż związek ten nie był istotny statystycznie (OR = 1,2; 95% CI: 0,7 ÷ 2,1). Nieistotny statystycznie wzrost ryzyka zaobserwowano u mężczyzn z ponaddziesięcioletnim narażeniem (OR = 1,6; 95% CI: 0,6 ÷ 4,1). Nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka raka pęcherza moczowego u kobiet, które kiedykolwiek były narażone na benzydynę. Palenie nie zaburzyło tych powiązań (Schumacher i in. 1989), (tab. 7).

Zbadano 317 mężczyzn z rakiem pęcherza moczowego z Szanghaju w Chinach, wśród których 41 uznano za narażonych zawodowo na benzydynę,

jeśli okres zatrudnienia (w przemyśle barwników, gumowym, przy produkcji kabli, tuszów, prasowaniu ubrań lub papierosów) wynosił ponad 6 miesięcy. Badaniem objęto także 317 osób w grupie kontrolnej (bez nowotworów, w szpitalach, dopasowanych pod względem szpitala, płci i wieku w ciągu 5 lat). Kontrole pochodziły z tych samych dzielnic przemysłowych i mieszkalnych, co osoby narażone. Narażenie zawodowe na benzydynę było związane z zachorowalnością na raka pęcherza moczowego (OR = 5,7; $p < 0,001$), (You i in. 1990), (tab. 7).

W Kanadzie przeprowadzono szereg badań kliniczno-kontrolnych dla 19 typów nowotworów (20 755 przypadków) z 8 rejestrów nowotworów w różnych prowincjach. Kontrole oparte na populacji wolnej od raka ($n = 5039$) wybrano z losowej próby osób w prowincjach. Kontrole były dopasowane pod względem częstości do wszystkich przypadków nowotworów wg rozkładu wieku i płci. Uczestnikom badania wysłano standaryzowany kwestionariusz obejmujący czynniki ryzyka zawodowego i nowotworowego. Kwestionariusz zawierał również informacje na temat narażenia na 17 różnych substancji chemicznych, w tym benzydynę (przez co najmniej rok) oraz czas trwania tego narażenia. Badania te obejmowały dużą liczbę prób, były oparte na populacji i uwzględniły znane czynniki ryzyka, ale miały ograniczenia badań kliniczno-kontrolnych, w tym niską wiarygodność samodzielnie zgłaszanych ekspozycji i błędną klasyfikację ekspozycji (Hu i in. 2002; Mao i in. 2000).

W najnowszej analizie kanadyjskiej serii przebadano 549 mężczyzn z histologicznie potwierdzonym rakiem pęcherza moczowego i 1099 mężczyzn z grupy kontrolnej. Zaobserwowano zwiększone ryzyko występowania raka pęcherza moczowego u osób, które zgłosiły narażenie na benzydynę (skorygowany OR = 2,2; 95% CI: 1,0 ÷ 4,9). Zależność między narażeniem a reakcją nie była statystycznie istotna (p dla trendu = 0,26), (Ugnat i in. 2004), (tab. 7).

Wcześniej na podstawie tej samej grupy badania poddano 1469 nowo zdiagnozowanych przypadków chłoniaka nieziarniczego (przy $n = 5073$ kontroli populacyjnej). Stwierdzono zwiększone ryzyko chłoniaka nieziarniczego u mężczyzn narażonych na benzydynę (skorygowany OR = 1,9; 95% CI: 1,1 ÷ 3,4). Zaobserwowano zależność między czasem narażenia na benzydynę a reakcją organizmu (p dla trendu = 0,02), (Mao i in. 2000), (tab. 7).

W kolejnym badaniu kanadyjskiej grupy przeanalizowano ryzyko występowania raka nerkowo-komórkowego wśród 1279 przypadków (w porównaniu z populacyjną grupą kontrolną liczącą 5370 osób). Zwiększone ryzyko występowania raka nerkowokomórkowego zaobserwowano u mężczyzn (skorygowany OR = 2,1; 95% CI: 1,3 ÷ 3,6), ale nie zaobserwowano go u kobiet (skorygowany OR = 1,0; 95% CI: 0,3 ÷ 3,1). U mężczyzn zaobserwowano też zwiększone ryzyko związane z czasem narażenia na benzydynę (p dla trendu = 0,004), (Hu i in. 2002), (tab. 7).

Zestawienie badań kliniczno-kontrolnych pracowników narażonych na działanie benzydyny przedstawiono w tabeli 7.

Podsumowując, można stwierdzić, że liczne opublikowane raporty dotyczące przypadków występowania nowotworów oraz badania epidemiologiczne z kilku krajów wskazują na silne i spójne powiązania między narażeniem na benzydynę a zwiększonym ryzykiem powstawania raka pęcherza moczowego u ludzi.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Dane dotyczące działania rakotwórczego benzydyny u zwierząt zebrano i przedstawiono w tabeli 8. Miejsca rozwoju nowotworów u gryzoni wynikające z narażenia na benzydynę niekoniecznie będą wskazywać potencjalne miejsca powstawania nowotworów u ludzi. Benzydyna, która jest znanym czynnikiem powodującym rozwój raka pęcherza moczowego u ludzi, podawana zwierzętom powoduje powstanie guzów wątroby u myszy, szczurów i chomików, a u samic szczurów indukuje również rozwój guzów gruczołu sutkowego.

Podanie drogą pokarmową

Myszy

Czterem grupom po 50 samców myszy B6C3F1 w wieku 6 tygodni podawano 150 ppm (150 mg/kg paszy) dichlorowodoru benzydyny w diecie przez 45 tygodni. Dla oceny występowania nowotworów wątroby grupy po 50 myszy uśmiercono w wieku: 45 tygodni, 60 tygodni, 75 tygodni i 90 tygodni. U 8/50 (16%) myszy w wieku 45 tygodni stwierdzono guzy, z czego 4% stanowiły raki wątrobowo-komórkowe. W wieku 60 tygodni, 75 tygodni i 90 tygodni proporcje myszy z nowotworami wynosiły odpowiednio: 20/50 (40%), 31/50 (62%) i 35/50 (70%). Raki wątrobowokomórkowe obserwowano

Tabela 7. Podsumowanie badań kliniczno-kontrolnych pracowników narażonych na działanie benzydyny
Table 7. Summary of case-control studies of workers exposed to benzidine

Miejsce badania i okres	Narząd/rodzaj nowotworu	Charakterystyka przypadków	Charakterystyka kontroli	Ocena narażenia	Kategorie narażenia	Ryzyko [95% CI: zakres]	Współczynniki korygujące	Piśmiennictwo
Utah, USA	pęcherz moczowy	417 (332 mężczyzn, 85 kobiet) z państwowego rejestru nowotworów, w wieku 21 ÷ 84 lat; wskaźnik odpowiedzi 76%	877 (685 mężczyzn, 192 kobiety); kontrola oparta na populacji nienarażonej, częstość dopasowana pod względem wieku i płci w stosunku 2:1; wskaźnik odpowiedzi 79%	kwestionariusz standaryzowany przeprowadzany przez ankietatorów; identyfikacja pracowników narażonych na BZ	narażenie na BZ: mężczyźni: nigdy kiedykolwiek <10 lat 10+ lat kobiety: nigdy kiedykolwiek	1,0 1,2 [0,7 ÷ 2,1] 1,0 [0,5 ÷ 2,1] 1,6 [0,6 ÷ 4,1]	dostosowane do wieku, palenia, religii, wykształcenia	Schumacher, Slattery 1989
Shanghai, Chiny	pęcherz moczowy	317 mężczyzn z przemysłu szanghajskiego w wieku 23 ÷ 78 lat; 41 z nich miało narażenie zawodowe na BZ; wskaźnik odpowiedzi 100%	317 pacjentów kontrolnych bez nowotworu w szpitalach, dobranych pod względem szpitala, płci, wieku w ciągu 5 lat, z tych samych dzielnic przemysłowych i mieszkających, co przypadki	pracownicy zatrudnieni >6 miesięcy w przemyśle barwników, gumowym, przy produkcji kabli, tuszu, przy prasowaniu ubrań i tytoniu byli uważani za narażonych	narażenie zawodowe na BZ	1,0 1,0 [0,4 ÷ 2,2] 5,7 (p < 0,001)	palenie	You i in. 1990

cd. tab. 7 / Table 7 cont.

Miejsce badania i okres	Narząd/rodzaj nowotworu	Charakterystyka przypadków	Charakterystyka kontroli	Ocena narażenia	Kategorie narażenia	Ryzyko [95% CI: zakres]	Współczynniki korygujące	Piśmiennictwo
Kolumbia Brytyjska, Alberta, Saskatchewan, Manitoba, Kanada, 1994-1997	pęcherz moczowy	549 mężczyzn z rejestrów nowotworów w prowincjach, w wieku 20 ÷ 75 lat; 14 zgłoszono narażenie na BZ; wskaźnik odpowiedzi 60%; 100% przypadków potwierdzono histologicznie	1099 kontroli opartych na populacji kraju (15 zgłoszonych przypadków narażenia na BZ), częstość dopasowana wg płci; wskaźnik odpowiedzi 59%	wysłany pocztą kwestionariusz standaryzowany, wywiad telefoniczny z osobami, które nie odesłały kwestionariusza	kiedykolwiek narażeni na BZ narażenie na BZ (lata): nigdy 1 ÷ 9 10 ÷ 19 20+ p dla trendu	2,2 [1,0 ÷ 4,9] 1,0 2,7 [0,7 ÷ 10,5] 0 2,7 [0,7 ÷ 9,1] 0,2	dostosowane do wieku, prowincji, wykształcenia, palenia, lat narażenia, spożycia kawy i herbaty	Ugnat i in. 2004
Kolumbia Brytyjska, Alberta, Saskatchewan, Manitoba, Ontario, Wyspa Księcia Edwarda, Nowa Szkocja i Nowa Fundlandia, Kanada, 1994-1997	chłoniak niezianiczny	1469 (764 mężczyzn, 705 kobiet) z rejestrów nowotworów w prowincjach, w wieku 20 ÷ 74 lat; 24 osoby (21 mężczyźni, 3 kobiety) zgłosiły narażenie na BZ; wskaźnik odpowiedzi 75%; 100% przypadków potwierdzono histologicznie	5073 kontrole oparte na populacji (55 zgłoszonych przypadków narażenia na BZ) dopasowane częstościowo do 5-letnich grup wiekowych, płci i prowincji; wskaźnik odpowiedzi 67%	wysłany pocztą kwestionariusz standaryzowany, wywiad telefoniczny z osobami, które nie odesłały kwestionariusza	kiedykolwiek narażeni na BZ: mężczyźni kobiety narażeni na BZ mężczyźni (lata): nigdy 1 ÷ 3 ≥4 p dla trendu	1,9 [1,1 ÷ 3,4] 0,6 [0,2 ÷ 2,2] 1,0 1,1 [0,3 ÷ 4,4] 2,2 [1,1 ÷ 4,0] 0,02	skorygowane o wiek, prowincję, BMI, spożycie mleka	Mao i in. 2000
Kolumbia Brytyjska, Alberta, Saskatchewan, Manitoba, Ontario, Wyspa Księcia Edwarda, Nowa Szkocja i Nowa Fundlandia, Kanada, 1994-1997	rak nerkowo-komórkowy	1279 (691 mężczyźni, 588 kobiet) z rejestrów nowotworów w prowincjach, w wieku 20 ÷ ≥70 lat; 32 (28 mężczyzn, 4 kobiety) osoby zgłosiły narażenie na BZ; wskaźnik odpowiedzi 79%; 100% przypadków potwierdzono histologicznie	5370 kontroli opartych na populacji (66 zgłoszonych przypadków narażenia na BZ), częstość dopasowana do 5-letniej grupy wiekowej, płci i prowincji; wskaźnik odpowiedzi 71%	wysłany pocztą kwestionariusz standaryzowany, wywiad telefoniczny z osobami, które nie odesłały kwestionariusza	kiedykolwiek narażeni na BZ: mężczyźni kobiety narażenie na BZ u mężczyzn (lata): nigdy 1 ÷ 10 11+ p dla trendu	2,1 [1,3 ÷ 3,6] 1,0 [0,3 ÷ 3,1] 1,0 1,8 [0,8 ÷ 3,9] 2,5 [1,2 ÷ 5,0] 0,004	dostosowane do wieku, prowincji, wykształcenia, BMI, palenia, picia alkoholu, spożycia mięsa	Hu i in. 2002

Objaśnienia:

BMI – wskaźnik masy ciała (body mass index).

BZ – benzydyna.

odpowiednio u 10%, 28% i 48% zwierząt. W historycznych kontrolach częstość występowania raków wątrobowokomórkowych wynosiła 1/98 (1%). Nie zastosowano analizy statystycznej (*Vesselinovitch* i in. 1975), (tab. 8).

Trzy grupy po 50 samców myszy B6C3F1 w wieku 6 tygodni dostawały z dietą 150 ppm (150 mg/kg paszy) dichlorowodorku benzydyny do 45., 60. lub 90. tygodnia życia. Wszystkie zwierzęta uśmiercono w wieku 90 tygodni. Dokładne dane na temat częstości występowania nowotworów wątroby, głównie raków wątrobowokomórkowych, podano w tabeli 8. Nie stwierdzono zależności między częstością występowania guzów wątroby a czasem trwania narażenia. Nie zastosowano analizy statystycznej (*Vesselinovitch* i in. 1975).

Aby ocenić wpływ sposobu podawania na rakotwórczość wywołaną benzydynam, grupom 50 samców i 50 samic myszy B6C3F1 podawano dawki 50 ppm lub 100 ppm (50 mg/kg paszy lub 100 mg/kg paszy) dichlorowodorku benzydyny w paszy lub dwa razy w tygodniu przez sondę żołądkową w dawce 0,5 mg/podanie lub 1,0 mg/podanie. Nie zaobserwowano wpływu na przeżywalność, a wszystkie zwierzęta zabito w wieku 90 tygodni. Ciągłe podawanie benzydyny w diecie spowodowało wystąpienie raków wątrobowokomórkowych u 3/50 (6%) samców i u 13/50 (26%) samic przy niższej dawce oraz u 11/50 (22%) samców i 32/50 (64%) samic przy wyższej dawce, co wskazuje na większą podatność samic. Jeden przypadek nowotworu wątroby zaobserwowano wśród 98 samców kontrolnych, żadnego wśród 100 samic kontrolnych. Podawanie benzydyny dwa razy w tygodniu przez sondę żołądkową wydawało się mieć słabszy skutek hepatokancerogeny niż ciągłe podawanie w paszy (w porównywalnych ilościach), szczególnie u samic myszy: 4/75 (5%) miało guzy po przerywanym podawaniu sondą w porównaniu z 13/50 (26%) przy ciągłym podawaniu 50 ppm (50 mg/kg paszy), (nie zastosowano analizy statystycznej). Benzydyna powodowała również guzy gruczołów Hardera i gruczolaki płuc w obu sposobach narażenia i miała pewien (marginalny) wpływ na rozwój nowotworów hematologicznych (rozrosty limfocytarne), (*Vesselinovitch* i in. 1975), (tab. 8).

Grupom 43 ÷ 100 samców i samic myszy B6C3F1 (wiek nieokreślony) podawano z dietą 150 ppm (150 mg/g paszy) dichlorowodorku benzydyny w różnych układach badawczych:

- 1) podawanie matkom od 12. dnia ciąży (przed urodzeniem) do porodu,
- 2) matkom z miotami od porodu do odsadzenia,
- 3) potomstwu od odsadzenia do 90. tygodnia życia,
- 4) w okresie prenatalnym i przed odstawieniem od matek,
- 5) prenatalnie, przed odstawieniem od matek i w wieku dorosłym.

Dostępne były również grupy nienarażonych osobników kontrolnych (tab. 8), (*Vesselinovitch* i in. 1979).

Podawanie dichlorowodorku benzydyny przed urodzeniem (grupa 1) lub przed odstawieniem od matek (grupa 2) powodowało wyraźne zwiększenie częstości występowania guzów wątrobowokomórkowych u samców myszy (odpowiednio 31% i 95%), ale nie u samic (odpowiednio 3% i 5%). U myszy narażanych od odstawienia od matek do 90. tygodnia życia (grupa 3) częstość występowania guzów wynosiła blisko 60% u samców i 96% u samic. W grupie narażanej zarówno prenatalnie, jak i przed odstawieniem od matek (grupa 4) częstość występowania nowotworów wynosiła 100% u samców i 25% u samic. Gdy myszy narażano prenatalnie, przed odstawieniem od matek i następnie do 90. tygodnia życia (grupa 5), częstość występowania guzów wątrobowokomórkowych wynosiła 100% u samców i 94% u samic (brak analizy statystycznej). Częstość występowania guzów wątrobowokomórkowych w grupach kontrolnych wynosiła 1% u samców i 0% u samic (*Vesselinovitch* i in. 1979), (tab. 8).

Grupom myszy F1 (samice C57BL/6JfC3Hf/Nctr × samce BALB/cStCrLfC3Hf/Nctr) i myszy monohybrydowych (samice F1 i samce F1) odsadzonych od matek podawano wodę pitną zawierającą 0 ppm (grupa kontrolna), 30 ppm, 60 ppm, 120 ppm, 200 ppm lub 400 ppm (400 mg/kg paszy) chlorowodorku benzydyny. Dawkę 400 ppm (400 mg/kg paszy) wybrano na podstawie wstępnych testów, przy czym najwyższa dawka była prawdopodobnie maksymalną dawką tolerowaną. Grupy myszy uśmiercono po 40, 60 lub 80 tygodniach narażenia. Częstość występowania gruczolaków i raków wątrobowokomórkowych była zwiększona u myszy narażonych (w porównaniu z grupą kontrolną), (*Nelson* i in. 1982), (tab. 8).

W badaniach mających na celu ocenę podatności myszy na nowotwory wątroby na różnych etapach rozwoju grupy myszy B6C3F1 karmiono paszą zawierającą 150 ppm (150 mg/kg paszy) dichlorowodoru benzydyny. Ciężarne samice myszy karmiono od 12. dnia ciąży do porodu (grupa 1), matki z miotami od porodu do odstawienia (grupa 2) i potomstwo od odstawienia od matek do 90. tygodnia (grupa 3). Grupy kontrolne samców i samic myszy uśmiercono w 52., 90. i 142. tygodniu życia. Częstość występowania raków była zwiększona u myszy narażanych przed odstawieniem (grupa 2) i u myszy dorosłych (grupa 3), (Vesselinovitch 1983), (tab. 8).

Grupy 72 ÷ 120 myszy F1 (samce BALB/cStCr1fC3Hf/Nctr × samice C57BL/6JfC3Hf/Nctr) i myszy monohybrydowych (MC), (samce F1 i samice F1) w wieku 4 ÷ 5 tygodni, ważących 8 ÷ 15 g, otrzymywały wodę pitną zawierającą dichlorowodorek benzydyny w dawkach: 0 ppm (grupa kontrolna), 30 ppm, 40 ppm, 60 ppm, 80 ppm, 120 ppm lub 160 ppm (mg/l wody), (dla samców) oraz 0 ppm (kontrola), 20 ppm, 30 ppm, 40 ppm, 60 ppm, 80 ppm lub 120 ppm (mg/l wody), (dla samic). Po 33 miesiącach narażenia myszy uśmiercano. Poziomy dawkę wybrano na podstawie danych z wcześniejszego badania (Frith, Dooley 1976). Zbadano częstość występowania raka wątrobowokomórkowego. Oceniano także dane dotyczące masy ciała, spożycia wody, dawki otrzymanej przez zwierzęta, ogólnej śmiertelności, skorygowanej śmiertelności z powodu guza wątroby i czasu do wystąpienia guza wątroby. U obu szczepów odnotowano wpływ związku na masę ciała i przeżywalność zwierząt. Dla wszystkich czterech kombinacji szczep/płeć obserwowano istotne, zależne od dawki występowanie guzów wątroby (nie podano szczegółów dotyczących statystyki). Przy najniższych dawkach częstość występowania guzów gruczołu Hardera była również zwiększona w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio 4% i 5% u samic i samców F1 oraz 5% i 8% u samców i samic MC) i obserwowano zwiększenie częstości przy zastosowaniu większych dawek (u samców F1 i MC wynosiła ona odpowiednio 25% i 20%, a u samice obu szczepów – 24 ÷ 29% w średnich dawkach i około 11% lub 12% przy wysokiej dawce ($p = 0,002$). Skutek zależny od dawki obserwowano również w przypadku naczyńki macicy ($p = 0,07$). Częstość występowania u zwierząt kontrolnych wynosiła odpowiednio 3% i 2% dla szczepów myszy F1 i MC,

następnie wzrosła wraz z dawką do 14% dla myszy F1 i 7% dla myszy MC (Littlefield i in. 1983; 1984).

Szczury

Dwóm grupom po 10 szczurów rasy Wistar (wiek nieokreślony) podawano pokarm zawierający 0,017% benzydyny z kazeiną lub pokarmem zawierającym benzydynam z hydrolizatem kazeiny i tryptofanem. Wszystkie szczury, którym podawano benzydynam z kazeiną, padły po 224 dniach od rozpoczęcia narażania; 2/10 (20%) miało guzy wątroby (1 wątrobiak zaobserwowany po 125 dniach i 1 rak dróg żółciowych po 178 dniach). Zwierzęta karmione benzydynam z tryptofanem przeżyły dłużej (424 dni): 3/7 (43%) badanych zwierząt miało guzy wątrobowokomórkowe (1 rak po 202 dniach, 1 nowotwór dróg żółciowych – cholangioma po 236 dniach i rak dróg żółciowych po 424 dniach). Żadne ze zwierząt w dwóch grupach eksperymentalnych nie rozwinęło guzów pęcherza moczowego (Boyland i in. 1954). W badaniu wykorzystano niewielką liczbę zwierząt i nie zastosowano kontroli (tab. 8).

Cztery grupy po 10 ÷ 20 samic szczurów Sprague-Dawley w wieku 40 dni otrzymywały benzydynam w dawkach 12 mg/szczura, 25 mg/szczura, 35 mg/szczura lub 50 mg/szczura w oleju sezamowym przez sondę dożołądkową przez 30 dni. Grupie kontrolnej podawano nośnik w postaci oleju sezamowego. Pod koniec 9-miesięcznego okresu obserwacji, gdy zakończono eksperyment, przeżyło 10/10 (100%), 8/10 (80%), 0/20 i 4/20 (20%) zwierząt w czterech grupach narażanych (odpowiednio 12, 25, 35 lub 50 mg/szczura). W grupie kontrolnej 127/140 (91%) zwierząt nadal żyło po 9 miesiącach. Wysoką śmiertelność obserwowano u zwierząt karmionych dwiema najwyższymi dawkami benzydyny, a tylko 5 szczurów (przy najwyższej dawce) zostało poddanych sekcji zwłok. U 4 z nich wykazano liczne nowotwory gruczołu sutkowego. W grupach otrzymujących 12 mg i 25 mg benzydyny/szczura u 5/10 (50%) i 7/9 (78%) zwierząt poddanych sekcji zwłok wykazano również liczne nowotwory gruczołu sutkowego (1 szczur w grupie karmionej dawką 12 mg miał włókniakogruczolakę). Pięć z 132 badanych osobników kontrolnych miało guzy gruczołu sutkowego. W grupach narażanych na benzydynam pierwsze wyczuwalne palpacyjnie zmiany gruczołu sutkowego pojawiły się około 60 dni po pierwszym podaniu. Średnia wartość masy gruczołu sutkowego na szczura

wskazywać mogła na zależność dawka–odpowiedź (nie zastosowano analizy statystycznej). Nie odnotowano żadnego skutku w innych narządach niż gruczoł sutkowy (Griswold i in. 1968), (tab. 8).

Chomiki

Grupy po 30 samców i 30 samic syryjskich chomików złotych (w wieku 9 tygodni) karmiono paszą zawierającą 0,1% (w/w, czyli 1000 mg/kg paszy) benzydyny lub dichlorowodorku benzydyny (certyfikowanej jakości) przez całe życie. Badano również grupę kontrolną tej samej wielkości. Nie zaobserwowano patologii pęcherza moczowego ani w grupie narażanej, ani w grupie kontrolnej. W grupie narażanej na benzydynę zaobserwowano zwiększoną częstość występowania guzów wątroby: u 19/22 (86%) samców i 6/26 (23%) samic rozwinęły się liczne guzy dróg żółciowych, z których większość miała charakter złośliwy; u 12 samców i 3 samic rozwinęły się również łagodne i złośliwe guzy wątrobowokomórkowe. W grupie karmionej dichlorowodorkiem benzydyny wątroba była również jedynym narządem docelowym: u 10/20 (50%) samców i 12/27 (44%) samic chomików rozwinęły się nowotwory dróg żółciowych, głównie łagodne; u 7 samców i 4 samic rozwinęły się również wątrobiaki. Nie zaobserwowano żadnych guzów wątroby u samic ani samców z grupy kontrolnej (Saffiotti i in. 1967), (tab. 8).

Inne gatunki zwierząt

Siedmiu psom mieszańcom (1 samiec i 6 samic, w pełni wyrosnięte; o masie ciała około 11,3 kg) podano drogą pokarmową łącznie przez 5 lat dawkę 325 g benzydyny w postaci kapsułek (200 mg dziennie przez 15 miesięcy, a następnie 300 mg dziennie przez 45 miesięcy, 6 dni w tygodniu). U jednej z samic rozwinął się rak pęcherza moczowego (Spitz i in. 1950), (tab. 8).

Podanie podskórne i/lub domięśniowe

Myszy

Trzy grupy po 12 ÷ 24 samców białych myszy Delph w wieku 10 tygodni otrzymywały trzy razy w tygodniu przez 45 tygodni podskórne zastrzyki 300 mg benzydyny w oliwie z oliwek lub samą oliwą z oliwek. Grupie kontrolnej nic nie podawano. Wskaźniki przeżywalności były dobre we wszystkich grupach do 45. tygodnia, kiedy eksperyment został zakończony. Nie zaobserwowano żadnych zmian w pęcherzu u zwierząt narażanych na benzydynę.

U 2/19 (10%) myszy kontrolnych otrzymujących samą oliwę z oliwek zaobserwowano hiperplazję pęcherza. U 5 z 9 (55%) myszy, którym podano benzydynę, wystąpiły wątrobiaki w porównaniu z 3/19 (16%) w grupie, której podawano oliwę z oliwek, a w grupie kontrolnej wysoki odsetek – 5/17 (29%), (Baker 1950). Eksperyment miał krótki czas trwania (tab. 9).

Grupie 54 samców i 13 samic myszy C3HA, ważących 18 ÷ 20 g, wstrzykiwano podskórnie 6 mg/mysz benzydyny rozpuszczonej w 0,2 ml oleju słonecznikowego, raz w tygodniu przez 8 miesięcy (całkowita dawka 210 mg/mysz). W momencie pojawienia się pierwszego guza (16 miesięcy) 46 myszy (płeć nieokreślona) nadal żyło. Guzy wątroby (rak wątrobowokomórkowy, gruczolaki i nowotwór dróg żółciowych) rozwinęły się u 13 myszy, a gruczolakoraki płuc stwierdzono u 2 myszy. Kolejna grupa 114 samców była narażona w tym samym schemacie przez 13 miesięcy (całkowita dawka 336 mg/mysz). W wieku 16 miesięcy nadal żyły 24 myszy, a u 18 rozwinęły się guzy wątroby. U 1% historycznych grup kontrolnych rozwinęły się wątrobiaki (Prokof'eva 1971). W badaniu można stwierdzić niskie wskaźniki przeżywalności (tab. 9).

Szczury

Grupom szczurów rasy Sherman w wieku 2 miesięcy, o średniej wadze 150 g, podawano 15 mg benzydyny (klasy technicznej i oczyszczonej) lub siarczanu benzydyny (klasy technicznej) w postaci zastrzyku podskórnego, raz w tygodniu przez całe życie. Grupie kontrolnej podawano nośnik w postaci oliwy z oliwek. Projekt eksperymentu oraz dane dotyczące przeżycia i częstości występowania nowotworów przewodu słuchowego podsumowano w tabeli 9 (Spitz i in. 1950). W badaniu wystąpiła słaba przeżywalność zarówno w grupie narażonej, jak i kontrolnej.

Grupie 25 samców i 25 samic szczurów, ważących 100 ÷ 120 g, wstrzykiwano podskórnie dawkę początkową 15 mg benzydyny w 0,5 ml oleju słonecznikowego, raz w tygodniu przez 14 tygodni. Ze względu na silną toksyczność związku przez kolejne 6 tygodni każdemu szczurowi podawano mniejszą dawkę 10 mg na tydzień, a na koniec w odstępach raz na 15 dni przez 6 tygodni. Po 6 miesiącach narażania każde zwierzę otrzymało całkowitą dawkę 300 mg benzydyny. Inna grupa 50 szczurów służyła jako grupa kontrolna: 25 otrzymywało podskórne iniekcje z nośnikiem przez 6 miesięcy, pozostałym

25 szczurom nic nie podawano. Spośród 15 narażanych samców, które przeżyły, u 12 rozwinęły się guzy: 2 wątrobiaki, 4 złośliwe guzy gruczołu Zymbala, 6 mięsaków w miejscu wstrzyknięcia i 2 inne mięsaki; u 2 z 5 narażanych samic, które przeżyły, rozwinęły się: 1 złośliwy guz gruczołu Zymbala i 1 białaczka szpikowa. U żadnego z 25 osobników kontrolnych, którym wstrzyknięto nośnik, nie rozwinęły się nowotwory (Pliss 1964), (tab. 9).

Grupie 28 szczurów w wieku 6 ÷ 8 tygodni podawano benzydynam w postaci cotygodniowych zastrzyków podskórnych w dawce 5 mg/szczura przez 32 ÷ 60 tygodni (całkowita dawka 170 mg/szczura). Kiedy po 210 dniach pojawił się pierwszy guz, żyło jeszcze 28 szczurów. Guzy jelit rozwinęły się u 4 szczurów między 252. a 318. dniem (Pliss i in. 1973). W badaniu nie zastosowano kontroli i nieznane są szczegóły eksperymentu (tab. 9).

Grupom 16 samic i 14 samców białych szczurów wstrzykiwano podskórnie benzydynam w dawce 5 mg/szczura rozpuszczoną w 0,5 ml oleju słonecznikowego co tydzień przez około 52 tygodnie (całkowita dawka 160 ÷ 260 mg/szczura). W 219. dniu, kiedy wykryto pierwszy guz (nabłoniak skóry), żyły 24 szczury. Wszystkie zwierzęta zabito w 357. dniu. Guzy wykryto u 23 szczurów (95,8%), ze średnim okresem utajenia 275 dni. Dziewięć z 24 szczurów (39,1%) miało wiele guzów pierwotnych. Guzy gruczołu Zymbala rozwinęły się u 18 szczurów (78,3%); 5 miało miejscowe włóknakiomięsaki, a 1 – miejscowego mięśniakiomięsaka prążkowanokomórkowego (Pliss, Iogannsen 1974). W badaniu nie zastosowano kontroli (tab. 9).

Grupom 18 samców i 16 samic białych szczurów o wadze 120 ÷ 140 g wstrzykiwano podskórnie raz w tygodniu przez około 33 tygodnie benzydynam w dawce 5 mg/szczura, zawieszoną w 0,5 ml oleju, aby uzyskać całkowitą dawkę 170 mg/szczura. W 210. dniu, kiedy pojawił się pierwszy guz, żyło jeszcze 16 samców i 12 samic. Łącznie u 14 samców rozwinęło się 26 guzów: 6 miejscowych mięsaków, 9 guzów gruczołu Zymbala, 9 guzów wątroby (w tym rak wątrobowokomórkowy) oraz 2 guzy jelit (polipowatość i gruczolakorak). Łącznie u 11 samic rozwinęło się 20 nowotworów: 5 miejscowych mięsaków, 6 guzów gruczołu Zymbala, 4 gruczolakoraki sutka, 1 gruczolak sutka, 2 guzy wątroby oraz 2 guzy jelit (Pliss, Vol'fson 1974). Nie zastosowano kontroli (tab. 9).

Podanie dootrzewnowe

Trzem grupom 30 samic szczurów w wieku 30 dni podawano dootrzewnowo dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie: 0 $\mu\text{mol/kg mc.}$ (grupa kontrolna), 10 $\mu\text{mol/kg mc.}$ lub 30 $\mu\text{mol/kg mc.}$ (1,84 mg/kg mc. lub 5,53 mg/kg mc.) benzydyny w postaci zawiesiny w trioktanoinie (gliceryd trikaprylowy). Szczury kontrolne otrzymywały wyłącznie trioktanoinę. Wszystkie osobniki, które przeżyły, zostały zabite 46 tygodni po pierwszym podaniu. Nie zaobserwowano żadnych guzów w nerkach ani pęcherzu w grupach narażanych i kontrolnych. W grupach narażanych na benzydynam odnotowano zależne od dawki zwiększenie częstości występowania guzów piersi, łagodnych i złośliwych: 3/30 (10%) w grupie kontrolnej, 7/30 (23%) w grupie niskiej dawki i 12/29 (41%), ($p < 0,01$; test χ^2) w grupie wysokiej dawki. Guzy gruczołu Zymbala (gruczolaki lub raki) obserwowano u 1/30 (3%) zwierząt kontrolnych, 1/30 (3%) zwierząt otrzymujących niskie dawki i 7/29 (24%), ($p < 0,05$) zwierząt otrzymujących wysokie dawki. Nie stwierdzono guzów wątroby, jednak zmienione ogniska komórkowe w wątrobie obserwowano u 9/30 (19%) zwierząt kontrolnych, 14/30 (46%) zwierząt otrzymujących niskie dawki i 20/29 (76%), ($p < 0,01$) szczurów otrzymujących wysokie dawki (Morton i in. 1981), (tab. 9).

Narażenie inhalacyjne

Grupę 48 białych szczurów obu płci, ważących 100 ÷ 120 g, wystawiono w komorach inhalacyjnych na działanie aerozolu zawierającego 10 ÷ 20 mg/m^3 (czyli 1,3 ÷ 2,7 ppm) benzydyny, przez 4 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 20 miesięcy (całkowita dawka 27 mg/szczura). Szczury kontrolne (liczba nieokreślona) przetrzymywano w komorach inhalacyjnych i przez ten sam okres wystawiono na działanie powietrza. Zwierzęta przetrzymywano do momentu padnięcia. Pierwszą białaczkę szpikową stwierdzono u narażonego szczura 13 miesięcy po rozpoczęciu eksperymentu (w tym czasie żyło jeszcze 28 szczurów). Pod koniec badania (28 miesięcy) wśród 8 zwierząt stwierdzono 5 białaczek szpikowych, 2 włóknakogruczolaków piersi, 1 płaskonabłonkowego raka gruczołu Zymbala, 1 wątrobiaka i 1 gruczolakoraka piersi. U 2 z 21 szczurów kontrolnych stwierdzono gruczolaki piersi (Zabezhinskiĭ 1970). W badaniu nie podano informacji na temat wielkości cząstek aerozolu i przeżywalności grup kontrolnych (tab. 9).

Inne układy eksperymentalne

W celu zwiększenia czułości modelu na rozwój nowotworów pęcherza moczowego samicom myszy (szczerp 150 ICR) w wieku 5 tygodni chirurgicznie wszczepiono do pęcherza 45-miligramową szklaną kulkę stanowiącą źródło przewlekłego drażnienia mechanicznego. Następnie zwierzęta podzielono na trzy grupy. Grupa kontrolna ($n = 30$) otrzymywała komercyjną paszę bazową; druga grupa ($n = 60$) była karmiona paszą zawierającą 0,2% (2000 mg/kg paszy) benzydyny; trzecia grupa ($n = 60$) otrzymywała paszę zawierającą mieszaninę 0,2% benzydyny i 2% DL-tryptofanu. Grupy eksperymentalne otrzymywały przypisane im pożywienie od 6. tygodnia życia przez 20 tygodni, a następnie były karmione paszą kontrolną przez 40 ÷ 43 tygodnie. Eksperyment zakończono 63 tygodnie po rozpoczęciu badania. Z grupy, która otrzymywała samą benzydynam, pod koniec eksperymentu żyło tylko 19% zwierząt, podczas gdy w tym samym czasie przeżyło 65,5% zwierząt w grupie kontrolnej i 49,2% w grupie karmionej benzydynam i tryptofanem. U 34 z 41 (82,9%) myszy poddanych działaniu benzydyny oraz u 24 z 51 (47,1%) myszy karmionych mieszanką benzydyny i tryptofanu zaobserwowano wątrobiaki, co wskazuje na hamujący wpływ tryptofanu na rozwój nowotworów po narażeniu na benzydynam (w grupie kontrolnej nie zaobserwowano wątrobiaków). U zwierząt nie stwierdzono występowania nowotworów pęcherza moczowego, zgłoszono jednak hiperplazję we wszystkich badanych pęcherzach (Miyakawa, Yoshida 1980), (tab. 8).

Pięć grup po 30 ÷ 40 samców szczurów Fischer (ważących około 200 g) zostało poddanych implantacji heterotopowego pęcherza, do którego następnie wstrzykiwano raz w tygodniu przez 20 tygodni 0,5 ml buforowanego fosforanem roztworu soli fizjologicznej z dimetylosulfotlenkiem (PBS/DMSO, 4: 1) lub roztworu PBS/DMSO zawierającego 1 μ mol benzydyny lub jej pochodnych: *N'*-hydroksy-*N*-acetylobenzydyny, *N'*glukuronidu *N'*-hydroksy-*N*-acetylobenzydyny lub *N'*glukuronidu *N*-hydroksy-2-aminofluorenu (substancje zostały zsyntetyzowane i przeanalizowane przez autorów). Następnie do tych pęcherzy wstrzykiwano raz w tygodniu przez kolejne 30 tygodni PBS bez DMSO. Eksperyment zakończono po upływie 50 tygodni. Raka przejściowokomórkowego (urotelialnego) zaobserwowano u 1 z 39 szczurów z grupy kontrolnej,

u 1 z 29 w grupie narażonej na benzydynam, u 18 z 30 (60%) w grupie eksponowanej na *N'*-hydroksy-*N*-acetylobenzydynam, u 28 z 28 (100%) w grupie otrzymującej *N'*-hydroksy-*N*-acetylobenzydynam-*N'*-glukuronid oraz u 24 z 29 (83%) szczurów z grupy *N*-hydroksy-2-aminofluoreno-*N'*-glukuronidu (Wang i in. 1990). Wyniki te wskazują, że rakotwórczość benzydyny w pęcherzu moczowym jest związana z działaniem jej aktywnych metabolicznie pochodnych.

Benzydynam podawano w paszy grupie 100 ryb (gupików) obu płci (w wieku 10 ÷ 12 miesięcy), w dawce 300 mg/kg suchej karmy przez 56 tygodni, po czym eksperyment zakończono. Sześć ryb, które przeżyły okres badania, nie miało wykrywalnych guzów; jednak zaobserwowano oznaki hepatotoksyczności (martwica ogniskowa, dystrofia tłuszczowa i rozlana hiperplazja hepatocytów). U żadnej ze 120 ryb kontrolnych karmionych standardową paszą nie rozwinęły się guzy ani zmiana przednowotworowa (Pliss, Khudoley 1975). W badaniu wystąpiła wysoka śmiertelność w grupie narażonej.

Ocena działania rakotwórczego

Unia Europejska w ramach regulacji REACH sklasyfikowała benzydynam jako substancję rakotwórczą, a jej stosowanie jest surowo regulowane.

IARC sklasyfikowała benzydynam i jej sole oraz barwniki metabolizowane do benzydyny w grupie 1 jako substancję „rakotwórczą dla ludzi”, co oznacza, że istnieją wystarczające dowody na jej rakotwórczość u ludzi (dowody na zwierzętach doświadczalnych: wystarczające). Badania wykazały, że benzydynam zwiększa ryzyko występowania nowotworów, zwłaszcza raka pęcherza moczowego (IARC 1982; 2010; 2012).

Narodowy Program Toksykologiczny (NTP) w USA w raporcie na temat rakotwórczości uznał benzydynam za substancję rakotwórczą dla człowieka (NTP 2021).

Agencja Ochrony Środowiska Stanów Zjednoczonych (US EPA), Administracja ds. Bezpieczeństwa i Higieny Pracy (OSHA), Narodowy Instytut Bezpieczeństwa i Higieny Pracy (NIOSH) oraz inne organizacje zajmujące się zdrowiem pracowników zaklasyfikowały benzydynam jako rakotwórczą dla człowieka.

Tabela 8. Podsumowanie badań rakotwórczości benzydyny u zwierząt laboratoryjnych – podanie drogą pokarmową
Table 8. Summary of benzidine carcinogenicity studies in laboratory animals – when administered orally

Gatunek, szczepek i pieczęć zwierząt, czas trwania badania	Droga podania i schemat dawkowania, liczba zwierząt na początku badania	Występowanie nowotworów	istotność statystyczna	Uwagi	Piśmiennictwo
Mysz B6C3F1 (♂), 90 tyg.	pokarmowa, pasza; 4 grupom po 50 myszy (♂) podawano 150 ppm (150 mg/kg paszy) benzydyny w postaci dichlorowodoru (certyfikowanej) w paszy przez 45 tyg.; grupy 50 myszy były uśmiercane w wieku 45, 60, 75 i 90 tyg.; grupa 100 myszy (♂), uśmierconych w wieku 90 tyg., służyła jako kontrola	analizy wykonano po: 45, 60, 75 i 90 tyg. rak wątrobowokomórkowy: 2/50, 5/50**, 14/50*, 24/50* gruczolaki wątrobowokomórkowe: 6/50**, 15/50**, 17/50*, 11/50* kontrola: 1/98 (rak wątrobowokomórkowy)	* ($p < 0,0001$) ** ($p < 0,05$)	-	Vesselinovich i in. 1975
Mysz B6C3F1 (♂), 90 tyg.	pokarmowa, pasza; 3 grupy myszy po 50 ♂ w wieku 6 tyg. dostawały 150 ppm (150 mg/kg paszy) benzydyny w postaci dichlorowodoru (certyfikowanej) w paszy przez 39, 54 lub 84 tyg. (do 45, 60 i 90 tyg. życia); wszystkie zwierzęta uśmiercono w wieku 90 tyg.; grupa 100 myszy uśmierconych w wieku 90 tyg. służyła jako kontrola	guzy wątrobowokomórkowe (łagodne i złośliwe): 35/50*, 25/50*, 44/50* (45, 60 i 90 tyg.) kontrola: 1/98 brak zależności między czasem narażenia a liczbą nowotworów związanych z toksycznością	* ($p < 0,0001$)	-	Vesselinovich i in. 1975
Mysz B6C3F1 (♂, ♀)	grupom po 50 ♂ i ♀ myszy podawano dawki 50 lub 100 ppm (100 mg/kg paszy) dichlorowodoru benzydyny w paszy lub 2 razy w tygodniu przez sondę dożołądkową dawkę 0,5 lub 1,0 mg/podanie; nie zaobserwowano wpływu na przeżywalność, wszystkie zwierzęta uśmiercono w wieku 90 tyg.	podawanie benzydyny w diecie: guzy wątrobowokomórkowe 50 ppm: ♂ 3/50 (6%), ♀ 13/50 (26%) 100 ppm: ♂ 11/50 (22%), ♀ 32/50 (64%) kontrola: ♂ 1/98 i ♀ 0/100 podawanie benzydyny przez sondę 0,5 mg/dawkę: ♀ 4/75 (5%)	brak analizy statystycznej	-	Vesselinovich i in. 1975
Mysz B6C3F1 (♂, ♀), 90 tyg.	pokarmowa, pasza; grupy 43 ÷ 100 myszy (♂ i ♀) były karmione lub narażane poprzez dietę zawierającą 150 ppm (150 mg/kg paszy) benzydyny w postaci dichlorowodoru w układowych: (1) karmienie matek od 12. dnia ciąży (prenatalnie) do porodu; (2) karmienie matek z miotami od porodu do odstawienia; (3) potomstwo od odstawienia do 90. tyg. życia; (4) w okresie prenatalnym i przed odstawieniem; (5) prenatalnie, przed odstawieniem i w wieku dorosłym; grupy 98 myszy ♂ i 100 ♀ służyły jako kontrola	guzy wątrobowokomórkowe (łagodne i złośliwe): grupa 1 – 17/55* (♂), 2/62 (♀) grupa 2 – 62/65* (♂), 2/43 (♀) grupa 3 – 25/44* (♂), 48/50* (♀) grupa 4 – 49/49* (♂), 12/48* (♀) grupa 5 – 50/50* (♂), 47/50* (♀) kontrola – 1/98 (♂), 0/100 (♀)	* ($p < 0,0001$)	wiek NP czystość związku NP	Vesselinovich i in. 1979

cd. tab. 8 / Table 8 cont.

Gatunek, szczepek i płeć zwierząt; czas trwania badania	Droga podania i schemat dawkowania, liczba zwierząt na początku badania	Występowanie nowotworów	Istotność statystyczna	Uwagi	Piśmiennictwo
Mysz B6C3F1 (♂, ♀), 90 tyg.	<p>pokarmowa, pasza;</p> <p>grupy ciężarnych ♀ myszy lub odstawionych od matek ♂ i ♀ myszy B6C3F1 karmiono paszą zawierającą 150 ppm (150 mg/kg paszy) benzydyny w postaci dichlorowodoru w grupach:</p> <p>1 – narażenie prenatalne (12. dzień ciąży do porodu)</p> <p>2 – narażenie przed odstawieniem (od porodu do odstawienia od matek)</p> <p>3 – od odstawienia do 90 tyg.</p> <p>98 ♂ i 96 ♀ myszy z grupy kontrolnej uśmiercono w 90 tyg.</p>	<p>gruczolaki i raki wątrobowokomórkowe (razem):</p> <p>grupa 1: 8/36* (♂), 2/56 (♀)</p> <p>grupa 2: 35/52** (♂), 9/43** (♀)</p> <p>grupa 3: 22/26** (♂), 16/25** (♀)</p> <p>kontrolne: 1/98 (♂), 0/96 (♀)</p> <p>w tym rak wątrobowokomórkowy:</p> <p>grupa 1: 3/36* (♂), 1/56 (♀)</p> <p>grupa 2: 26/52** (♂), 5/43* (♀)</p> <p>grupa 3: 17/26** (♂), 16/25** (♀)</p> <p>kontrolne: 0/98 (♂), 0/96 (♀)</p>	<p>* ($p < 0,05$), ** ($p < 0,0001$)</p>	wątroba była jedyną badaną tkanką, czystość związku NP	Vesselinovich 1983
Mysz F1 (C57BL/6JfC3Hf/Nctr ♀ × BALB/cStCrLFC3Hf/Nctr ♂) i monohybrydowa (F1 ♀ i F1 ♂), do 80 tyg.	<p>pokarmowa, woda pitna;</p> <p>grupom myszy ♂ i ♀ (F1) i myszy MC podawano wodę pitną zawierającą 0 (kontrola), 30, 60, 120, 200 lub 400 ppm (400 mg/l wody) benzydyny w postaci dichlorowodoru; myszy uśmiercano po 40, 60 lub 80 tyg. narażania</p> <p>MC ♂, 40 tydz.: 0/50, 1/101, 0/71, 1/48, 0/52, 1/27</p> <p>MC ♀, 40 tydz.: 0/48, 0/97, 0/72, 3/51, 6/50, 10/26</p> <p>MC ♂, 60 tydz.: 0/48, 3/69, 3/46, 8/50, 8/43, 7/26</p> <p>MC ♀, 60 tydz.: 1/48, 7/72, 12/54, 26/56, 47/60, 33/38</p> <p>MC ♂, 80 tydz.: 2/45, 2/41, 7/43, 14/44, 7/19, 11/17</p> <p>MC ♀, 80 tydz.: 0/48, 12/43, 20/42, 31/32, 7/8, 5/6</p>	<p>gruczolaki i raki wątrobowokomórkowe:</p> <p>F1 ♂, 40 tydz.: 0/49, 0/98, 0/72, 0/51, 3/50, 1/28</p> <p>F1 ♀, 40 tydz.: 0/48, 2/98, 1/72, 0/49, 5/50, 13/29</p> <p>F1 ♂, 60 tydz.: 1/48, 0/73, 4/49, 9/48, 9/47, 12/23</p> <p>F1 ♀, 60 tydz.: 1/48, 3/74, 4/52, 24/58, 54/61, 41/41</p> <p>F1 ♂, 80 tydz.: 0/46, 5/44, 6/47, 13/45, 8/21, 16/20</p> <p>F1 ♀, 80 tydz.: 0/47, 9/43, 23/43, 34/37, 9/9, 0/1</p> <p>MC ♂, 40 tydz.: 0/50, 1/101, 0/71, 1/48, 0/52, 1/27</p> <p>MC ♀, 40 tydz.: 0/48, 0/97, 0/72, 3/51, 6/50, 10/26</p> <p>MC ♂, 60 tydz.: 0/48, 3/69, 3/46, 8/50, 8/43, 7/26</p> <p>MC ♀, 60 tydz.: 1/48, 7/72, 12/54, 26/56, 47/60, 33/38</p> <p>MC ♂, 80 tydz.: 2/45, 2/41, 7/43, 14/44, 7/19, 11/17</p> <p>MC ♀, 80 tydz.: 0/48, 12/43, 20/42, 31/32, 7/8, 5/6</p>	brak statystyk (możliwe istotności dla wielu grup)	wiek NP czystość związku NP; początkowa liczba zwierząt nieznana	Nelson i in. 1982
Mysz F1 (C57BL/6JfC3Hf/Nctr ♀ × BALB/cStCrLFC3Hf/Nctr ♂) i monohybrydowa (F1 ♀ i F1 ♂), 33 mies. (całocyciowo)	<p>pokarmowa, woda pitna;</p> <p>grupom 72 ± 120 myszy ♂ i ♀ (F1) i myszy MC podawano wodę pitną zawierającą 0 (kontrola), 30, 40, 60, 80, 120 lub 160 ppm (mg/l wody) (♂) oraz 0 (kontrola), 20, 30, 40, 60, 80 lub 120 ppm (mg/l wody) (♀) benzydyny w postaci dichlorowodoru; zwierzęta uśmiercano po 33 mies. narażenia</p>	<p>rak wątrobowokomórkowy:</p> <p>F1 ♂: 14/125, 24/119, 30/96, 23/71, 35/71, 51/71, 49/71</p> <p>F1 ♀: 3/124, 51/120, 52/95, 45/72, 55/71, 60/69, 64/72</p> <p>MC ♂: 17/123, 20/118, 20/95, 23/72, 24/71, 37/71, 32/71</p> <p>MC ♀: 10/125, 54/119, 43/95, 31/71, 37/72, 51/69, 56/72</p> <p>zaobserwowano zależność częstości występowania nowotworów od poziomu narażenia: dla gruczolaków gruczolu Hardera: ♂ ($p = 0,02$), ♀ ($p = 0,02$) u F1 i MC oraz naczynek macicy: ♀ ($p = 0,07$) u F1 i MC</p>	dla wszystkich kombinacji szczepek/płeć występował istotny trend; zależna od dawki śmiertelność spowodowana guzami wątroby, przypadkowymi guzami wątroby i guzami obu rodzajów (przy użyciu testu Peto); jednak nie podano szczegółowych statystyk	czystość związku NP	Littlefield i in. 1983; 1984
Mysz B6C3F1 (♂, ♀), 90 tyg.	<p>pokarmowa, zglębnik;</p> <p>grupom myszy po 75 ♂ i ♀ podawano: 0 (kontrola), 0,5 lub 1,0 mg benzydyny w postaci soli dichlorowodorowej 2 razy w tygodniu; wszystkie zwierzęta uśmiercano w 90 tyg.; grupy myszy po 100 ♂ i ♀ służyły jako kontrolne, uśmiercano w 90 tyg.</p>	<p>guzy wątrobowokomórkowe (łagodnie i złośliwie):</p> <p>♂: 1/98, 3/75, 12/75*</p> <p>♀: 0/100, 4/75**, 17/75*</p>	<p>* ($p < 0,0005$) ** ($p < 0,05$)</p>	czystość związku NP	Vesselinovich i in. 1975

cd. tab. 8 / Table 8 cont.

Gatunek, szczepek i pielęgnacja zwierząt, czas trwania badania	Droga podania i schemat dawkowania, liczba zwierząt na początku badania	Występowanie nowotworów	Istotność statystyczna	Uwagi	Piśmiennictwo
Mysz ICR (♀), 63 tyg.	pokarmowa, pasza; myszom ♀ w wieku 5 tyg. wszczepiono do pęcherza moczowego 45-miligramową szklaną kulkę; myszy podzielono na 3 grupy: 30 karmiono paszą podstawową (grupa kontrolna), 60 paszą zawierającą 0,2% (2000 mg/kg paszy) benzodiny, a 60 paszą zawierającą mieszaną 0,2% benzodiny i 2% DL-tryptofanu; grupy były narazane od 6. tyg. życia przez 20 tyg., a następnie karmiono je paszą podstawową przez 40 ± 43 tyg.	wątrobiaki (gruczolaki): 0/30, 34/41*, 24/51 u żadnej myszy nie stwierdzono guzów pęcherza moczowego	* ($p < 0,01$) w porównaniu z grupami kontrolnymi i grupami, którym podawano tryptofan	czystość związku NP	Miyakawa, Yoshida 1980
Szczur Wistar (♀)	pokarmowa, pasza; 2 grupom po 10 ♀ szczurów podawano pokarm zawierający 0,017% (170 mg/kg paszy) benzodiny z kazeiną lub benzodiny z hydrolizatem kazeiny i tryptofanem; w badaniu wykorzystano niewielką liczbę zwierząt i nie zastosowano kontroli	benzydyna z kazeiną guzy wątroby: 2/10 (20%), (1 wątrobiak po 125 dniach i 1 rak dróg żółciowych po 178 dniach). benzydyna z tryptofanem guzy wątrobowokomórkowe: 3/7 (43%), (1 rak, 1 gruczolak dróg żółciowych i rak dróg żółciowych) żadne ze zwierząt nie rozwinęło guzów pęcherza moczowego	–	wszystkie szczury, którym podawano benzydynę z kazeiną, były martwe po 224 dniach od rozpoczęcia narażenia; zwierzęta karmione benzydyną z tryptofanem padły po 424 dniach	Boylan i in. 1954
Syngijskie chomiki złote (♂, ♀), catozyciowo	pokarmowa, pasza; grupy po 30 ♂ i 30 ♀ chomików w wieku 9 tyg. karmiono paszą zawierającą 0,1% (w/w, czyli 1000 mg/kg paszy) benzodiny lub dichlorowodorku benzodiny (certyfikowanej jakości) przez całe życie; badano również grupę kontrolną tej samej wielkości	nie zaobserwowano patologii pęcherza narażenie na benzydynę guzy dróg żółciowych: 19/22 (86%) ♂ i 16/26 (23%) ♀ łagodnie i złośliwie guzy wątrobowokomórkowe: 12 ♂ i 3 ♀ narażenie na dichlorowodorek benzodiny nowotwory dróg żółciowych: 10/20 (50%) ♂ i 12/27 (44%) ♀ wątrobiaki: 7 ♂ i 4 ♀	–	–	Saffitt i in. 1967
Szczur Sprague-Dawley (♀), 9 mies.	pokarmowa, zglębnik; 4 grupom 10 ± 20 szczurów (♀) podawano benzydynę w dawkach: 12, 25, 35 lub 50 mg/szczura w oleju sezamowym przez sonde do żołądka, codziennie przez 30 dni, a następnie uśmiercano po 9-miesięcznym okresie obserwacji; grupa 140 szczurów (♀) służyła jako kontrola nośnikowa	rak piersi: 3/132, 5/10*, 7/9*, –, 4/5*	* ($p < 0,0001$)	mała liczba zwierząt w grupie, wysoka śmiertelność w 2 grupach najwyższych dawek; czystość związku NP	Griswold i in. 1968
Pies mieszańiec, 1 ♂, 6 ♀	pokarmowa; 7 psom (-11,3 kg) podano łącznie dawkę 325 g benzodiny w postaci kapsulek przez 5 lat (200 mg dziennie przez 15 mies., a następnie 300 mg dziennie przez 45 mies., 6 dni w tyg.)	u jednej z samic rozwinął się rak pęcherza moczowego	–	–	Spitz i in. 1950

Objaśnienia:

♀ – samicą; ♂ – samiec; mc. – masa ciała; MC – krzyżówka monohybrydowa; mies. – miesiąc lub miesiące; NP – nie podano; p – poziom istotności; tydz./tyg. – tydzień/tygodnie.

Tabela 9. Podsumowanie badań rakotwórczości benzydyny u zwierząt laboratoryjnych przy drogach podania innych niż pokarmowa
Table 9. Summary of carcinogenicity studies of benzydine in laboratory animals by routes of administration other than oral

Gatunek, szczerp i płeć zwierząt, czas trwania badania	Droga podania i schemat dawkowania, liczba zwierząt na początku badania	Występowanie nowotworów	Uwagi	Piśmiennictwo
Mysz szczerp NR (♂, ♀), całościowo	wstrzyknięcie podskórne; grupy myszy 30 ♂ i 30 ♀ otrzymywały 0,1 ml świeżo przygotowanego 3-proc. roztworu benzydyny w oleju arachidowym poprzez wstrzyknięcie podskórne 2 razy w tygodniu przez 50 tyg., a następnie obserwowano je przez całe życie; grupy myszy 30 ♂ i 30 ♀ służyły jako kontrole nośnikowe	wątrobiaki ♂ 0/30, 4/30; ♀ 0/30, 3/30	czystość związku NP; wiek NP	Bonser i in. 1956
Mysz Delph (♂)	podanie podskórne; 3 grupy po 12 ÷ 24 ♂ myszy w wieku 10 tyg. otrzymywały 3 razy w tygodniu przez 45 tyg.: 1) podskórnie zastrzyki 300 mg benzydyny w oliwie z oliwek 2) samą oliwę z oliwek lub 3) nic nie podawano (grupa kontrolna)	nie zaobserwowano zmian w pęcherzu u zwierząt narażonych na benzydynę; stwierdzono wątrobiaki w poszczególnych grupach: 1) 5/9 (55%) 2) 3/19 (16%) 3) 5/17 (29%) u 2/19 (10%) myszy kontrolnych z gr. 2 obserwowano hiperplazję pęcherza	krótki czas trwania eksperymentu	Baker 1950
Mysz C3HA (♂, ♀)	podanie podskórne; 1) grupie 54 ♂ i 13 ♀ myszy C3HA, wazących 18 ÷ 20 g, wstrzykiwano podskórnie 6 mg/mysz benzydyny w 0,2 ml oleju słonecznikowego, raz w tygodniu przez 8 mies. (całkowita dawka 210 mg/mysz) 2) grupę 114 ♂ narażano w tym samym schemacie przez 13 mies. (całkowita dawka 336 mg/mysz)	1) guzy wątroby (rak wątrobowokomórkowy, gruczolaki i cholangioma – nowotwór dróg żółciowych) – 13/46 gruczolakoraki płuc – 2/46 2) guzy wątroby – 18/24 u 1% historycznych grup kontrolnych rozwinęły się wątrobiaki	1) w momencie pojawienia się pierwszego guza (16 mies.) 46 myszy (płeć nieokreślona) nadal żyło 2) w wieku 16 mies. nadal żyły 24 myszy	Prakofewa 1971
Szczur Sherman (♂, ♀), całościowo	wstrzyknięcie podskórne; grupom 45 ÷ 155 szczurów (♂, ♀) wstrzykiwano 15 mg/szczura technicznej benzydyny, czystej benzydyny lub siarczana benzydyny, rozpuszczonych w 1 ml oliwy z oliwek, raz na tydzień przez całe życie; grupa 50 szczurów służyła jako kontrola nośnikowa	nowotwory wątroby (wątrobiaki): techniczna benzydyna: 8/78 (♂), 0/155 (♀) czysta benzydyna: 5/45 (♂), 1/107 (♀) siarczan benzydyny: nie testowany (♂), 1/153 (♀) rak zewnętrznego przewodu słuchowego (♂+♀): techniczna benzydyna: 54/233 czysta benzydyna: 32/152 siarczan benzydyny: 16/153 żadnego z powyższych guzów nie zgłoszono u 50 zwierząt kontrolnych	przeżywalność po 300 dniach wynosiła 56% dla grup kontrolnych i od 15% do 3% dla narażonych; niska przeżywalność mogła wynikać z ciepła (brak klimatyzacji w pomieszczeniach dla zwierząt); płeć zwierząt kontrolnych NP	Spitz i in. 1950

cd. tab. 9 / Table 9 cont.

Gatunek, szczerp i płeć zwierząt, czas trwania badania	Droga podania i schemat dawkowania, liczba zwierząt na początku badania	Występowanie nowotworów	Uwagi	Piśmiennictwo
Szczur (♂, ♀)	wstrzyknięcie podskórne; grupie 25 ♂ i 25 ♀ szczurów (waga 100 ÷ 120 g) wstrzykiwano benzydynę w 0,5 ml oleju słonecznikowego; przez 14 tyg. raz w tyg. – 15 mg, przez kolejne 6 tyg. – 10 mg, przez kolejne 6 tyg. – 10 mg w odstępach co 15 dni; całkowita dawka po 6 mies. – 300 mg benzydyny; grupa kontrolna: 50 szczurów (25 kontrola nośnikowa, 25 kontrola nietraktowana związkiem)	guzy: ♂ 12/15 (2 wątrobiaki, 4 złośliwe guzy gruczolu Zymbala, 6 mięsaków w miejscu wstrzyknięcia i 2 inne mięsaki), ♀ 2/5 (1 złośliwy guz gruczolu Zymbala, 1 białaczka szpikowa) kontrola z nośnikiem: 0/25	–	Pliss 1964
Szczur	wstrzyknięcie podskórne; grupie 28 szczurów w wieku 6 ÷ 8 tyg. podawano benzydynę w postaci cotygodniowych zastrzyków podskórnych w dawce 5 mg/szczura przez 32 ÷ 60 tyg. (całkowita dawka 170 mg/szczura)	guzy jelit 4/28	28 zwierząt żyło po 210 dniach, gdy pojawił się pierwszy guz; nie zastosowano kontroli	Pliss i in. 1973
Szczur (♂, ♀)	wstrzyknięcie podskórne; grupom 16 ♀ i 14 ♂ szczurów wstrzykiwano podskórnie benzydynę w dawce 5 mg/szczura w 0,5 ml oleju słonecznikowego, co tydzień przez około 52 tyg. (całkowita dawka 160 ÷ 260 mg/szczura); zwierzęta zabito w 357 dniu	guzy ogółem: 23/24 (95,8%) kilka guzów pierwotnych: 9/24 (39,1%) gruczolów Zymbala: 18/24 (78,3%) miejscowe włókniakomięsaki: 5/24 miejscowy mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy: 1/24 u 14 ♂ łącznie 26 guzów:	w 219. dniu, kiedy wykryto pierwszy guz, żyły 24 szczury; nie zastosowano kontroli	Pliss, Loganssen 1974
Szczur (♂, ♀)	wstrzyknięcie podskórne; grupom 18 ♂ i 16 ♀ szczurów o wadze 120 ÷ 140 g wstrzykiwano podskórnie raz w tygodniu przez około 33 tyg. benzydynę w dawce 5 mg/szczura w 0,5 ml oleju, całkowita dawka 170 mg/szczura	6 miejscowych mięsaków, 9 guzów gruczolu Zymbala, 9 guzów wątroby (w tym rak wątrobowokomórkowy), 2 guzy jelit (polipowatość i gruczolakorak); u 11 ♀ łącznie 20 guzów: 5 miejscowych mięsaków, 6 guzów gruczolu Zymbala, 4 gruczolakoraki sutka, 1 gruczolak sutka, 2 guzy wątroby oraz 2 guzy jelit	w 210. dniu, kiedy pojawił się pierwszy guz, żyło 16 samców i 12 samic; nie zastosowano kontroli	Pliss, Vol'fson 1974
Szczur CD (♀), 46 tyg.	wstrzyknięcie dootrzewnowe; 3 grupom po 30 szczurów ♀ podawano 0 (kontrola), 10 lub 30 µmol/kg mc. (1,84 lub 5,53 mg/kg mc.) benzydyny w zawieszinie trioktanoiny 2 razy w tygodniu przez 4 tyg.	guzy gruczolu piersiowego (wszystkie): 3/30, 7/30, 12/29* gruczolakoraki gruczolu piersiowego: 1/30, 2/30, 7/29** guzy gruczolu Zymbala (łagodne i złośliwe): 1/30, 1/30, 7/29** nie stwierdzono guzów wątroby	–	Morton i in. 1981
Szczur (♂, ♀)	inhalacyjna; grupę 48 szczurów ♂, ♀, waga 100 ÷ 120 g, wystawiono w komorach inhalacyjnych na działanie aerozolu zawierającego 10 ÷ 20 mg/m ³ (1,3 ÷ 2,7 ppm) benzydyny przez 4 h/dzień, 5 dni w tyg. przez 20 mies. (całkowita dawka 27 mg/szczura); szczury kontrolne przetrzymywano w komorach inhalacyjnych i wystawiano na działanie powietrza przez ten sam okres; zwierzęta przetrzymywano do momentu padnięcia	po 28 mies. obserwowano: białaczki szpikowe 5/8 włókniakogruczolak piersi 2/8 rak gruczolu Zymbala 1/8 wątrobiak 1/8 gruczolakorak piersi 1/8 kontrola: gruczolak piersi 2/21	pierwsza białaczka szpikowa w 13. mies. (w tym czasie żyło 28 szczurów); wielkość cząstek aerozolu NP	Zabezhinski 1970

Objaśnienia:

♀ – samica; ♂ – samiec; mc. – masa ciała; MC – krzyżówka monohybrydowa; mies. – miesiąc lub miesiące; NP – nie podano; tydz./tyg. – tydzień/tygodnie; * ($p < 0,01$) ** ($p < 0,05$).

TOKSYKOKINETYKA

Benzydyna i jej pochodne mogą być wchłaniane przez organizm drogą oddechową, skórą lub pokarmową. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat dystrybucji benzydyny u ludzi.

Po zastosowaniu 1 mg/kg mc. znakowanej izotopowo benzydyny (i jej pochodnych) przez 1 h, 8 h i 24 h na ogoloną skórę szczurów F344, w dobrze kontrolowanym badaniu, w którym zwierzętom uniemożliwiono czyszczenie się i lizanie w miejscu zastosowania benzydyny, zaobserwowano jej obecność w tkankach, moczu i kale. Około 25% początkowej dawki benzydyny i pochodnych benzydyny przeniknęło do skóry szczura w ciągu 8 h. Po 24 h od podania około połowy zastosowanej dawki benzydyny zostało wchłonięte w wyniku penetracji do skóry. Stwierdzono, że niemal cała substancja z miejsca aplikacji była obecna w tkankach oraz w wydalinach, co wskazało, że skóra może stanowić istotną drogę wnikania do organizmu (Shah, Guthrie 1983).

Metabolizm benzydyny w organizmie obejmuje procesy biochemiczne, które prowadzą do jej aktywacji i przekształcenia w związki mogące powodować uszkodzenie DNA i rozwój nowotworów. Z danych pochodzących z badań na zwierzętach wynika, że benzydyna może być metabolizowana wieloma szlakami metabolicznymi (Hein 1988; Weber, Hein 1985). Jeden ze szlaków metabolicznych obejmuje *N*-acetylację benzydyny przez cytozolowe (zależne od acetylokoenzymu A) enzymy – *N*-acetylotransferazy (NAT), kodowane przez geny NAT1 i NAT2. Proces ten prowadzi do powstania monoacetylobenzydyny i diacetylobenzydyny, które są bardziej rozpuszczalne w wodzie i łatwiej wydalane z organizmu, ale metabolity te mogą być również dalej aktywowane i wykazywać działanie rakotwórcze.

Aktywność *N*-acetylotransferaz (NAT) może różnić się u poszczególnych osób, które klasyfikuje się jako „szybkich” lub „wolnych” acetylatorów (w zależności od stopnia, w jakim mogą acetylować różne substancje chemiczne). Na podstawie wyników badań u osób z guzami pęcherza moczowego i bez guzów zasugerowano, że ten „polimorfizm acetylacji” może być powiązany z rozwojem raka pęcherza moczowego u osób narażonych na działanie amin aromatycznych – osoby z „fenotypem

wolnego acetylatora” mogą być bardziej predysponowane do zachorowania na indukowanego przez benzydynam raka pęcherza moczowego niż osoby z „fenotypem szybkiego acetylatora” (Hein 1988; Weber, Hein 1985; Peters i in. 1990).

Wydalanie benzydyny, jej metabolitów i ich koniugatów wydaje się w przybliżeniu równo podzielone pomiędzy wydalanie z moczem i żółcią/kąłem (Lakshmi i in. 1990; Shah, Guthrie 1983).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Wiele badań poświęcono wyjaśnieniu mechanizmu i etiologii nowotworów pęcherza moczowego i innych nowotworów wywoływanych przez benzydynam u zwierząt. Zarówno toksyczność benzydyny, jak i eliminacja benzydyny z organizmu zależą zasadniczo od przemian metabolicznych. Podczas gdy niektóre metabolity są produktami detoksykacji, inne są prekursorami bezpośrednich i ostatecznych czynników rakotwórczych.

Benzydyna jest metabolizowana przez system monoooksygenaz związanych z cytochromem P450 (poprzez *N*-oksydację) i tworzy związki takie jak nitrozoaminy czy aryloaminy, które mogą się kowalencyjnie wiązać z DNA. Metabolity te przez tworzenie adduktów z DNA uszkadzają materiał genetyczny w komórkach. To właśnie tworzenie adduktów z DNA jest kluczowym mechanizmem odpowiedzialnym za rakotwórczość benzydyny, inicjującym karcynogenezę, głównie w tkankach takich jak pęcherz moczowy. Różnice w narządach docelowych u zwierząt i ludzi są związane z różnicami gatunkowymi w ich szlakach metabolicznych i aktywności enzymatycznej (Babu i in. 1993; Lakshmi i in. 1990; 1995).

Indukcja raka pęcherza moczowego przez benzydynam jest złożona i obejmuje udział wielu narządów, m.in.: wątroby, nerek i pęcherza moczowego, a także szeregu procesów biotransformacji, takich jak *N*-acetylacja, *N*-glukuronidacja, *N*-oksydacja przez cytochrom P450. W pierwszym etapie benzydyna ulega *N*-acetylacji katalizowanej przez NAT1. Acetylacja drugiej grupy aminowej benzydyny prowadzi do detoksykacji. W tym czasie może jednak wystąpić *N*-oksydacja przy udziale cytochromu P450. Powstająca na skutek tego procesu *N'*-hydroksy-*N*-acetylobenzydyna może być również substratem dla NAT (OAT – *O*-acetylotransferaza) wykazującej zdolność katalizowania *O*-acetylacji.

Powstająca N'' -acetoksy- N -acetylobenzydyna ulega przekształceniu do kationu nitroeniowego, który wiąże się kowalencyjnie z DNA błony śluzowej pęcherza moczowego i inicjuje proces nowotworowy (Jurowski, Piekoszewski 2020).

Wykazano, że w wątrobie ludzkiej powstawało 21 razy więcej N -acetylobenzydyny niż N,N' -diacetylobenzydyny. Osoby z fenotypem „szybkiego acetylatora” wytwarzały tylko 1,4 razy więcej N -acetylobenzydyny niż osoby wolno acetylujące (wzrost nieistotny statystycznie). Wskazuje to, że u człowieka to nie NAT, ale aktywność deacetylazy ma decydujące znaczenie dla metabolizmu benzydyny w wątrobie i jej działania rakotwórczego (Jurowski, Piekoszewski 2020).

Barwniki z grupy pochodnych benzydyny mogą być metabolizowane do benzydyny, dlatego narażenie ludzi na barwniki tego typu jest powiązane z wystąpieniem raka pęcherza moczowego. Barwniki azowe mogą być metabolizowane do benzydyny przez mikroflorę przewodu pokarmowego (ATSDR 2001; CEPA 1993; Gregory 1984; Martin, Kennelly 1985).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie istnieją ograniczone dane o działaniu łącznym po narażeniu na benzydynam i inne związki. Można jednak założyć, że łączny wpływ narażenia na aminy aromatyczne na procesy rakotwórcze może być skutkiem ich działania addytywnego. Opiswane w literaturze badania epidemiologiczne wykazały, że benzydyna działa łącznie z innymi aminami aromatycznymi, przez co zwiększa ryzyko nowotworów układu moczowego, głównie nowotworów pęcherza moczowego u pracowników narażonych zawodowo na barwniki azowe. Wynika to z łącznego narażenia na benzydynam oraz inne związki zawarte w barwnikach, m.in.: β -naftyloaminę, dichlorobenzydynam, 3,3'-dimetylobenzydynam, 3,3'-dimetoksybenzydynam (ATSDR 2001; Bulbulyan i in. 1995; Goldwater i in. 1965; Gregory 1984; Martin, Kennelly 1985, Rosenman, Reilly 2004). Stwierdzono, że u 21% pracowników narażonych na benzydynam w latach 1912-1962 rozwinął się rak pęcherza moczowego, podczas gdy u osób narażonych zarówno na benzydynam, jak i na β -naftyloaminę wskaźnik ten wyniósł 46% (Goldwater i in. 1965). Działanie łączne benzydyny i innych amin aromatycznych wynika z ich wspólnych szlaków metabolicznych w wątrobie i sumarycznego działania ich reaktywnych metabolitów.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Dane wskazujące na zależność skutku toksycznego benzydyny od wielkości narażenia (zależność dawka–odpowiedź) pochodzą głównie z badań epidemiologicznych u pracowników przemysłu barwników azowych, ale również z badań na zwierzętach. Liczne badania kohortowe i kliniczno-kontrolne konsekwentnie potwierdzają związek między narażeniem na benzydynam w miejscu pracy a rozwojem nowotworów dróg moczowych, zwłaszcza raka pęcherza moczowego. W badaniach epidemiologicznych pracowników narażonych zawodowo na benzydynam i jej pochodne wykazano, że częstość przypadków raka zwiększała się wraz z czasem i poziomem narażenia na benzydynam, co sugeruje zależność dawka–odpowiedź. W badaniach, w których stwierdzono, że ryzyko raka pęcherza moczowego wzrasta z czasem narażenia, czas zatrudnienia przed wystąpieniem nowotworu wynosił $\sim 8 \div 20$ lat. Czas między narażeniem na benzydynam a rozwojem nowotworu był zróżnicowany i wynosił $5 \div 29$ lat. W badaniu kohortowym (Rosenman, Reilly 2004) pracowników przemysłu barwników odnotowano znacznie zwiększone wskaźniki zachorowalności na raka pęcherza ($SIR \approx 6,85$) oraz umieralności ($SMR \approx 8,34$) wśród osób narażonych na benzydynam. W badaniu tym stwierdzono, że ryzyko raka pęcherza wzrastało w zależności od czasu trwania narażenia. W innym badaniu przeprowadzonym wśród pracowników chińskich zakładów produkcji benzydyny przy niskim, średnim i wysokim skumulowanym narażeniu na benzydynam iloraz szans (OR) wystąpienia raka pęcherza moczowego wynosił odpowiednio 1,0; 2,7 (95% CI: 1,1 \div 6,3) oraz 4,4 (95% CI: 1,8 \div 10,8) (Carreón i in. 2006). Hayes i in. przeprowadzili zagnieżdżone badanie kontrolne dla 38 przypadków raka pęcherza moczowego i 43 kontroli. Oszacowane skumulowane narażenie na benzydynam podzielono na kategorie: niskie, średnie i wysokie. W odniesieniu do niskiego narażenia ryzyko przy średnim i wysokim narażeniu odpowiednio $OR = 2,6$ (95% CI: 0,8 \div 8,9) i $OR = 6,7$ (95% CI: 1,7 \div 33,6), (Hayes i in. 1993).

W badaniu toksyczności przewlekłej, w którym samce i samice myszy narażono na działanie dichlorowodoru benzydyny w wodzie pitnej (dawki 0 \div 27,2 mg/kg/dzień). Odnotowano zależne od dawki zmniejszenie przyrostu masy ciała i przeżywalności przy wszystkich stężeniach – większość zgonów

spowodowały guzy. Zaobserwowano również zależny od dawki wpływ na czas do wystąpienia guza płuc i czas do zgonu z powodu mięsaków siateczkowokomórkowych oraz odnotowano dodatni trend zależności dawka–odpowiedź w odniesieniu do gruczolaka gruczołu Hardera (IRIS 2001; Littlefield i in. 1983).

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

Istniejące wartości NDS

W Polsce obowiązywały dotychczas wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń dla benzydyny wynoszące: NDS – 0 mg/m³ oraz NDSch – 0 mg/m³

(DzU 2018 poz. 1286). Dopuszczalne poziomy narażenia zawodowego oraz inne przepisy lub wytyczne obowiązujące na świecie podsumowano w tabeli 10.

Niemcy

Benzydyna i jej sole zostały sklasyfikowane jako substancje rakotwórcze kategorii 1 przez Komisję MAK. Oznakowano je także jako substancje, których wchłanianie przez skórę może znacząco przyczynić się do narażenia ogólnoustrojowego. Dla tych substancji nie ustalono żadnych wartości MAK (MAK 2023).

Japonia

Japońskie Towarzystwo Zdrowia Pracy (Japan Society for Occupational Health, JSOH), (2014) klasyfikuje benzydynę i jej sole zgodnie z wytycznymi IARC:
– benzydyna – grupa 1,

Tabela 10. Istniejące wartości dopuszczalne stężeń benzydyny i jej pochodnych w powietrzu środowiska pracy (GESTIS International limit value 2024; Rozporządzenie MPRPS 2018)

Table 10. Existing limit values for benzidine and its derivatives concentrations in workplace air (GESTIS International limit value 2024; MPRPS Regulation 2018)

Państwo	Wartość dopuszczalna 8-godzinna		Wartość dopuszczalna – krótkoterminowa	
	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³
Benzydyna				
Francja	0,001	0,008		
Polska		0		0
Węgry		0,008		
Włochy			0,001	
3,3'-Dimetylobenzydyna				
Austria	0,003 ¹	0,03 ¹	0,012 ^{1,2}	0,12 ^{1,2}
Polska		0,03 ^{1,3}		
USA-NIOSH				0,02 ^{1,4}
3,3'-Dichlorobenzydyna				
Austria	0,003 ¹	0,03 ¹	0,012 ^{1,2}	0,12 ^{1,2}
Szwajcaria	0,003	0,03		
Węgry		0,03		
3,3'-Dimetoksybenzydyna				
Austria	0,003 ¹	0,03 ¹	0,012 ^{1,2}	0,12 ^{1,2}
Polska		0,2		
Szwajcaria	0,003	0,03		

Objaśnienia:

Austria – wartość TRK (na podstawie wykonalności technicznej – TRK, *technical guiding concentration*).

¹ skóra.

² wartość średnia 15-minutowa.

³ frakcja wdychalna.

⁴ stężenie pułapowe 60-minutowe.

- 3,3'-dimetylobenzydyna, 3,3'-dichlorobenzydyna, 3,3'-dimetoksybenzydyna, barwniki pochodne benzydyny: C.I. Acid Red 114 i C.I. Direct Blue 15 – grupa 2B,
- barwniki pochodne benzydyny: C.I. Direct Black 38, C.I. Direct Blue 6 i C.I. Direct Brown 95 – grupa 2A.

USA

Amerykańska Konferencja Państwowych Higienistów Przemysłowych (ACGIH) przypisała benzydynie oznaczenie A1 – potwierdzony czynnik rakotwórczy dla ludzi. Nie podano żadnej wartości liczbowej TLV (lub wartości progowej) dla narażenia zawodowego na czynniki z oznaczeniem A1. Zaleca się stosować przypis „skóra”, ponieważ skóra jest istotną drogą wnikania benzydyny do organizmu, prowadzącą do toksyczności ogólnoustrojowej. Podobnie jak w przypadku każdej substancji, dla której nie ma zalecanego TLV i którą oznakowano jako rakotwórczą A1, narażenie pracowników powinno być starannie kontrolowane w możliwie najszerszym zakresie (ACGIH 2001).

Narodowy Instytut Bezpieczeństwa i Higieny Pracy (NIOSH) wymienia benzydynam wśród 13 substancji rakotwórczych podlegających regulacjom OSHA (NIOSH 2018). Narażenie pracowników na te substancje chemiczne powinno być kontrolowane poprzez stosowanie odpowiednich rozwiązań technicznych, organizacji pracy i środków ochrony osobistej. Według OSHA i NIOSH benzydyna i barwniki pochodne benzydyny są potencjalnymi substancjami rakotwórczymi po narażeniu w miejscu pracy, dlatego zalecono, aby narażenie pracowników ograniczyć do najniższego możliwego poziomu.

Benzydyna i barwniki, które są metabolizowane do benzydyny, zostały wymienione w raporcie Narodowego Programu Toksykologicznego (NTP) dotyczącym substancji rakotwórczych (NTP 2021) jako uznane substancje rakotwórcze dla ludzi.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Agencja Ochrony Środowiska w USA (IRIS 2001) obliczyła przewleklą doustną dawkę referencyjną (RfD) benzydyny dla człowieka wynoszącą $3 \cdot 10^{-3}$ mg/kg/dzień na podstawie wartości LOAEL wynoszącej 2,7 mg/kg/dzień dla wakuolizacji komórek mózgowych i zmian w komórkach wątroby obserwowanych u samic myszy narażonych przez

całe życie na 20 ppm (20 mg/l wody) dichlorowodoru benzydyny w wodzie pitnej (na podstawie badania *Littlefielda* i in. 1983). Wartości RfD odnoszą się wyłącznie do skutków nienowotworowych. Wartość NOAEL nie została ustalona w tym badaniu.

W celu wyznaczenia dożołądkowej dawki referencyjnej wartość LOAEL wynoszącą 2,7 mg/kg/dzień benzydyny (u zwierząt) podzielono przez następujące współczynniki niepewności:

- 10 dla ekstrapolacji ze zwierząt na ludzi,
- 10 dla zmienności wrażliwości człowieka,
- 10 dla niepewności w szacowaniu NOAEL na podstawie LOAEL.

US EPA (IRIS 2001) wyprowadziła współczynnik SF (*slope factor* – współczynnik kierunkowy prostej dawka–odpowiedź; tangens kąta nachylenia krzywej dawka–odpowiedź) wynoszący 230 (mg/kg/dzień)⁻¹ na podstawie częstości występowania raka pęcherza moczowego u pracowników narażonych na benzydynam inhalacyjnie, zgodnie z raportem *Zavona* i in. (1973).

Wartość NDS została wyznaczona na podstawie oceny ryzyka nowotworowego, z wykorzystaniem wartości SF wyprowadzonej przez US EPA.

Obliczono wchłoniętą dawkę benzydyny przy założonym poziomie ryzyka $1 \cdot 10^{-3}$ na podstawie równania:

$$R = SF \cdot D$$

$$D = \frac{R}{SF} = 4,35 \cdot 10^{-7} \text{ mg/kg mc./dzień}$$

gdzie:

- R – ryzyko ($1 \cdot 10^{-3}$),
- D – dawka średnia całodzienna, mg/kg mc./dzień,
- SF – współczynnik nachylenia (*slope factor*).

Po zastosowaniu odpowiednich współczynników przeliczeniowych, podanych poniżej, otrzymano wartość NDS:

$$NDS = D \cdot \frac{24}{8} \cdot \frac{365}{240} \cdot \frac{70}{40} \cdot \frac{1}{20} \cdot 70$$

$$NDS = 0,435 \cdot 10^{-6} \cdot 27,93 = 0,00012 \text{ mg/m}^3$$

gdzie:

- D – dawka średnia całodzienna – $0,435 \cdot 10^{-6}$ mg/kg mc./dzień

- 24 – liczba godzin/dobę
- 8 – liczba godzin pracy/dobę
- 365 – liczba dni w roku
- 240 – liczba dni pracy w roku
- 70 – wiek (lata)
- 40 – staż pracy (lata)
- 20 – wentylacja płuc człowieka (m^3)
- 70 – masa ciała człowieka (kg).

EPA oszacowała także ryzyko wystąpienia raka w wyniku narażenia całościowego na benzydynę przy wykorzystaniu inhalacyjnego *slope factor* (IRIS 2001).

Liczne badania epidemiologiczne wykazały, że zawodowe narażenie na benzydynę skutkuje zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka pęcherza moczowego.

EPA, wykorzystując modele matematyczne i opierając się na wynikach badań na zwierzętach, oszacowała prawdopodobieństwo zachorowania na raka osoby narażonej inhalacyjnie na określone stężenia benzydyny. EPA obliczyła szacunkową jednostkę ryzyka inhalacyjnego (SF_{inhl.}) na poziomie $6,7 \cdot 10^{-2} (\mu g/m^3)^{-1}$.

Oszacowano, że gdyby dana osoba przez całe swoje życie stale wdychała powietrze zawierające benzydynę o średnim stężeniu $0,00002 \mu g/m^3$ ($2 \cdot 10^{-8} mg/m^3$), teoretycznie miałyby nie więcej niż jedną na milion zwiększonych szans na rozwój raka w wyniku bezpośredniego wdychania powietrza zawierającego tę substancję.

Wdychanie powietrza zawierającego $0,0002 \mu g/m^3$ ($2 \cdot 10^{-7} mg/m^3$) skutkowałoby nie większym niż jeden na sto tysięcy zwiększonym ryzykiem rozwoju raka, a wdychanie powietrza zawierającego $0,002 \mu g/m^3$ ($2 \cdot 10^{-6} mg/m^3$) skutkowałoby nie

większym niż jeden na dziesięć tysięcy zwiększonym ryzykiem rozwoju raka (tab. 11).

Po zastosowaniu odpowiednich współczynników przeliczeniowych otrzymano wartość NDS dla ryzyka $1 \cdot 10^{-3}$:

$$NDS = C \cdot \frac{24}{8} \cdot \frac{365}{240} \cdot \frac{70}{40} = 0,00002 \cdot 7,98 =$$

$$= 0,00016 mg/m^3$$

$$NDS = 0,00016 mg/m^3$$

gdzie:

- C – stężenie średnie całościowe – $2 \cdot 10^{-5} mg/m^3$
- 24 – liczba godzin/dobę
- 8 – liczba godzin pracy/dobę
- 365 – liczba dni w roku
- 240 – liczba dni pracy w roku
- 70 – wiek (lata)
- 40 – staż pracy (lata).

Na podstawie obu powyższych wyliczeń przy przyjętym poziomie akceptowalnego ryzyka $1 \cdot 10^{-3}$ proponuje się przyjęcie wartości NDS dla benzydyny na poziomie $0,0001 mg/m^3$.

Brak jest podstaw do ustalenia wartości stężenia chwilowego (NDS_{Ch}) oraz dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB).

Substancja powinna zostać opatrzona notacją „skóra”, ponieważ wchłanianie przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową.

Substancja powinna zostać opatrzona notacją „Carc. 1A”, co oznacza substancję rakotwórczą kategorii 1A (substancja o udowodnionym lub potencjalnym działaniu rakotwórczym dla ludzi – dane epidemiologiczne).

Tabela 11. Szacowanie ryzyka wystąpienia raka u ludzi w wyniku narażenia inhalacyjnego na benzydynę

Table 11. Estimation of human cancer risk from inhalation exposure to benzidine

Stężenie benzydyny	Oszacowany poziom ryzyka
$0,00002 \mu g/m^3$ ($2 \cdot 10^{-8} mg/m^3$)	0,000001
$0,0002 \mu g/m^3$ ($2 \cdot 10^{-7} mg/m^3$)	0,00001
$0,002 \mu g/m^3$ ($2 \cdot 10^{-6} mg/m^3$)	0,0001

Wykaz skrótów stosowanych w dokumentacji wraz z objaśnieniami

♀	samica	NTP	narodowy (amerykański) program toksykologiczny (ang. National Toxicology Program)
♂	samiec	OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ACGIH	Amerykańska Konferencja Państwowych Higienistów Przemysłowych (ang. American Conference of Governmental Industrial Hygienists)	OSHA	Administracja Bezpieczeństwa i Higieny Pracy (ang. Occupational Safety and Health Administration)
ANA	1-naftyloamina (α -naftyloamina)	<i>p</i>	istotność statystyczna/prawdopodobieństwo
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)	PBS	bufor PBS; sól fizjologiczna z buforem fosforanowym (ang. <i>phosphate buffered saline</i>)
BNA	2-naftyloamina (β -naftyloamina)	ppm	części na milion (ang. <i>part per milion</i>), co odpowiada m.in. mg/kg lub mg/l
BZ	benzydyna	REACH	rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1907/2006 regulujące kwestie stosowania chemikaliów poprzez ich rejestrację i ocenę oraz udzielanie zezwoleń i wprowadzanie do obrotu, zmienione przez rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) 1272/2008 (CLP), (ang. <i>Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence intervals</i>)	RfD	dawka referencyjna
DMSO	dimetylosulfotlenek	RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
DNA	kwas dezoksyrybonukleinowy	RTECS	rejestr toksycznych skutków substancji chemicznych (ang. <i>Registry of Toxic Effects of Chemical Substances</i>) – baza danych substancji toksycznych
DSB	dopuszczalne stężenie biologiczne	SF	współczynnik nachylenia (współczynnik kierunkowy prostej dawka–odpowiedź), (ang. <i>slope factor</i>)
ECHA	Europejska Agencja ds. Substancji Chemicznych (ang. European Chemicals Agency)	SIR	standaryzowany wskaźnik zapadalności (ang. <i>standardised incidence ratio</i>)
EPA	Agencja Ochrony Środowiska (ang. Environmental Protection Agency)	SMR	standaryzowany wskaźnik umieralności (ang. <i>standardised mortality ratio</i>)
F1	pokolenie F1 (pierwsze pokolenie potomne)	TLV/	
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)	TLV-TWA	najwyższe dopuszczalne stężenie ważone czasem (ang. <i>threshold limit value – time-weighted average</i>)
JSOH	Japońskie Towarzystwo Zdrowia Pracy (ang. Japan Society for Occupational Health)	tydz./tyg.	tydzień/tygodnie
LD ₅₀	mediana dawki śmiertelnej (letalnej)	UE	Unia Europejska
LD ₁₀	najniższa dawka śmiertelna (ang. <i>lowest lethal dose</i>)	WE	Wspólnota Europejska
LOAEL	najniższy poziom, przy którym obserwuje się skutki szkodliwe (ang. <i>lowest observed adverse effect level</i>)		
MC	krzyżówka monoklonalna		
mc.	masa ciała		
mies.	miesiąc/miesiące		
MPRPS	Minister Pracy, Rodziny i Polityki Społecznej		
<i>n</i>	liczebność grupy		
NAT	<i>N</i> -acetylotransferaza		
NDS	najwyższe dopuszczalne stężenie		
NDSCh	najwyższe dopuszczalne stężenie chwilowe		
NIOSH	Narodowy Instytut Bezpieczeństwa Zawodowego i Zdrowia w Stanach Zjednoczonych (ang. National Institute for Occupational Safety and Health)		
NOAEL	najwyższy poziom, przy którym nie obserwuje się skutków szkodliwych (ang. <i>no observed adverse effect level</i>)		
NP	nie podano		

PIŚMIENICTWO

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001). Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 7th Ed. Cincinnati.

Ahlström L.H., Sparr Eskilsson C., Björklund E. (2005). Determination of banned azo dyes in consumer goods. Trends Analyt. Chem. 24, 49–56. DOI: 10.1016/j.trac.2004.09.004.

Amlacher E, Ziebarth D. (1979). Effectiveness in the carcinogenicity prescreening. A partial comparison of the bacterial mutagenicity test (Ames), the thymidine incorporation inhibiting screening system (Amlacher) and the promoting activity test (Danz). Arch. Geschwulstforsch. 49, 490–494.

Ansari A. (2022). A review paper on benzidine. Int. J. Adv. Res. Sci. Commun. Technol. 2(2), 177–181. DOI: 10.48175/IJARST-2836.

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2001). Toxicological profile for benzidine. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service.

Babu S.R., Lakshmi V.M., Hsu F.F. i in. (1993). N-acetylbenzidine-N'-glucuronidation by human, dog and rat liver. Carcinogenesis 14, 2605–2611. DOI: 10.1093/carcin/14.12.2605.

Baker K. (1950). The carcinogenic activity of dihydroxy benzidine (3:3' dihydroxy 4:4' diaminodiphenyl). Acta Unio. Int. Contra Cancrum 7, 46–51.

Barsotti M., Vigliani E.G. (1949). Bladder lesions due to aromatic amines. Statistical and preventive considerations. Med. Lav. 40, 129–138.

Bi W., Hayes R.B., Feng P. i in. (1992). Mortality and incidence of bladder cancer in benzidine-exposed workers in China. Am. J. Ind. Med. 21, 481–489. DOI: 10.1002/ajim.4700210404.

Bolanowska W., Sapota A., Mogilnicka E. (1972). Ocena narażenia na benzydynę. Med. Pr. 23, 129–138.

Boyland E., Harris J., Horning E.S. (1954). The induction of carcinoma of the bladder in rats with acetamidofluorene. Br. J. Cancer 8, 647–654. DOI: 10.1038/bjc.1954.70.

Bulbulyan M.A., Figgs L.W., Zahm S.H. i in. (1995). Cancer incidence and mortality among beta-naphthylamine and benzidine dye workers in Moscow. Int. J. Epidemiol. 24, 266–275. DOI: 10.1093/ije/24.2.266.

Carreón T., Ruder A.M., Schulte P.A. i in. (2006). NAT2 slow acetylation and bladder cancer in workers exposed to benzidine. Int. J. Cancer. 118, 161–168. DOI: 10.1002/ijc.21308.

Case R.A., Hosker M.E., McDonald D.B. i in. (1954). Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry: I. The role of aniline, benzidine, alpha-naphthylamine, and beta-naphthylamine. Br. J. Ind. Med. 11, 75–104. DOI: 10.1136/oem.11.2.75.

Centralny Rejestr Chorób Zawodowych (2024). Instytut Medycyny Pracy, Łódź.

CEPA, Canadian Environmental Protection Act (1993). Benzidine Priority Substances List Assessment Report. Government of Canada, Minister of Supply and Services, Canada.

ChemPył (2024). Benzydyna. <http://app.ciop.pl/28502.html?id=146> [dostęp: lipiec 2024].

Chung K.T., Cerniglia C.E. (1992). Mutagenicity of azo dyes: structure-activity relationships. Mutat. Res. 277, 201–220. DOI: 10.1016/0165-1110(92)90044-a.

Chung K.T., Chen S.C., Wong T.Y. i in. (2000). Mutagenicity studies of benzidine and its analogs: structure-activity relationships. Toxicol. Sci. 56(2), 351–356. DOI: 10.1093/toxsci/56.2.351.

Chung K.T., Chen S.C., Claxton L.D. (2006). Review of the Salmonella typhimurium mutagenicity of benzidine, benzidine analogues, and benzidine-based dyes. Mutat. Res. 612, 58–76. DOI: 10.1016/j.mrrev.2005.08.001.

CRCR, Centralny rejestr danych o narażeniu na substancje chemiczne, ich mieszaniny, czynniki lub procesy technologiczne o działaniu rakotwórczym, mutagennym lub reprotoksycznym (2024). Instytut Medycyny Pracy, Łódź.

Decarli A., Peto J., Piolatto G. i in. (1985). Bladder cancer mortality of workers exposed to aromatic amines: analysis of models of carcinogenesis. Br. J. Cancer. 51, 707–712. DOI: 10.1038/bjc.1985.106.

Delzell E., Macaluso M., Cole P. (1989). A follow-up study of workers at a dye and resin manufacturing plant. J. Occup. Med. 31, 273–278. DOI: 10.1097/00043764-198903000-00016.

De Serres F.J., Ashby J. (red.) (1981). Progress in mutation research, vol. 1. Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the International Collaborative Program.

- DiMaio G.* (1937). Tumours and precancerous lesions of the bladder from aniline or nitroderivatives (said to be from aniline): first Italian clinical contribution. *Arch. Ital. Urol.* 14, 283–385.
- DOT, Department of Transportation (1972). Reclassification of materials listed as transportation health hazards: Final Report. Washington, DC, Report no. TSA-20-72-3.
- ECHA, European Chemicals Agency (2024). <https://echa.europa.eu/pl/information-on-chemicals> [dostęp: lipiec 2024].
- EPA, United States Environmental Protection Agency (2016). National Service Center for Environmental Publications (NSCEP), Benzidine 92-87-5.
- Febriana S.A., Jungbauer F., Soebono H.* i in. (2012). Occupational contact allergy caused by benzidine in three tannery workers. *Contact Dermatitis* 66(6), 345–346. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2012.02015.x.
- Fluck E.R., Poirier L.A., Ruelius H.W.* (1976). Evaluation of a DNA polymerase-deficient mutant of *E. coli* for the rapid detection of carcinogens. *Chem. Biol. Interact.* 15, 219–231. DOI: 10.1016/0009-2797(76)90148-4.
- Frith C.H., Dooley K.* (1976). Hepatic cytologic and neoplastic changes in mice given benzidine dihydrochloride. *J. Natl. Cancer. Inst.* 56, 679–682. DOI: 10.1093/jnci/56.3.679.
- GESTIS (2024). Substance Database. Benzidine. <https://gestis-database.dguv.de/data?name=015310> [dostęp: lipiec 2024].
- GESTIS International limit value (2024). <https://limitvalue.ifa.dguv.de/limitvalues/4656> [dostęp: lipiec 2024].
- Goldblatt M.W.* (1949). Vesical tumours induced by chemical compounds. *Br. J. Ind. Med.* 6, 65–81. DOI: 10.1136/oem.6.2.65.
- Goldwater L.J., Rosso A.J., Kleinfeld M.* (1965). Bladder tumors in a coal tar dye plant. *Arch. Environ. Health* 11, 814–817. DOI: 10.1080/00039896.1965.10664306.
- Gregory A.R.* (1984). The carcinogenic potential of benzidine-based dyes. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 5, 243–259.
- Grimalt F., Romaguera C.* (1981). Cutaneous sensitivity to benzidine. *Derm. Beruf. Umwelt.* 29(4), 95–97.
- Griswold D.P. Jr, Casey A.E., Weisburger E.K.* i in. (1968). The carcinogenicity of multiple intragastric doses of aromatic and heterocyclic nitro or amino derivatives in young female Sprague-Dawley rats. *Cancer Res.* 28, 924–933.
- Hayes R.B., Bi W., Rothman N.* i in. (1993). N-acetylation phenotype and genotype and risk of bladder cancer in benzidine-exposed workers. *Carcinogenesis* 14, 675–678. DOI: 10.1093/carcin/14.4.675.
- Hein D.W.* (1988). Acetylator genotype and arylamine-induced carcinogenesis. *Biochim. Biophys. Acta* 948, 37–66. DOI: 10.1016/0304-419x(88)90004-2.
- Hu J., Mao Y., White K.* (2002). Renal cell carcinoma and occupational exposure to chemicals in Canada. *Occup. Med. (Lond.)* 52, 157–164. DOI: 10.1093/occmed/52.3.157.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1982). Some industrial chemicals and dyestuffs. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Chem. Hum. 29, 149–183. Lyon, France: World Health Organization.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2010). Some aromatic amines, organic dyes, and related exposures. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. 99, 1–678. Lyon, France: World Health Organization.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2012). Chemical agents and related occupations. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Chem. Hum. Vol. 100 F: A review of human carcinogens. Benzidine, 53–63. Lyon, France: World Health Organization.
- ICSCs, International Chemical Safety Cards (2024). International Labour Organisation, https://chemicalsafety.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=en&p_card_id=0224&p_version=2 [dostęp: 10.04.2024].
- IRIS, Integrated Risk Information System (2001). National Center for Environmental Assessment. U.S. Environmental Protection Agency (US EPA). Chemical Assessment Summary. Benzidine.
- JSOH, Japan Society for Occupational Health (2014). Recommendation of Occupational Exposure Limits. *J. Occup. Health* 56, 401–420.
- Jurowski K., Piekoszewski W.* (red.) (2020). Toksykologia I. Podstawy toksykologii ogólnej i toksykologia narządowa. Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie.
- Kauppinen T., Toikkanen J., Pedersen D.* i in. (2000). Occupational exposure to carcinogens in the European Union. *Occup. Environ. Med.* 57, 10–18. DOI: 10.1136/oem.57.1.10.

- Krajewska D., Adamiak-Ziemba J., Suwalska D. i in. (1980). Ocena ekspozycji zawodowej na benzydynamę pracowników obsługujących zautomatyzowaną produkcję benzydiny. *Med. Pr.* 31, 403–410.
- Lakshmi V.M., Mattammal M.B., Spry L.A. i in. (1990). Metabolism and disposition of benzidine in the dog. *Carcinogenesis* 11, 139–144. DOI: 10.1093/carcin/11.1.139.
- Lakshmi V.M., Zenser T.V., Goldman H.D. i in. (1995). The role of acetylation in benzidine metabolism and DNA adduct formation in dog and rat liver. *Chem. Res. Toxicol.* 8, 711–720. DOI: 10.1021/tx00047a011.
- Littlefield N.A., Nelson C.J., Frith C.H. (1983). Benzidine dihydrochloride: toxicological assessment in mice during chronic exposure. *J. Toxicol. Environ. Health* 12, 671–685. DOI: 10.1080/15287398309530459.
- Littlefield N.A., Nelson C.J., Gaylor D.W. (1984). Benzidine dihydrochloride: risk assessment. *Fundam. Appl. Toxicol.* 4, 69–80.
- Mancuso T.F., el-Attar A.A. (1967). Cohort study of workers exposed to betanaphthylamine and benzidine. *J. Occup. Med.* 9, 277–285.
- Mao Y., Hu J, Ugnat A.M. i in. (2000). Non-Hodgkin's lymphoma and occupational exposure to chemicals in Canada. *Ann. Oncol.* 11, Suppl 1, 69–73.
- Martin C.N., Kennelly J.C. (1985). Metabolism, mutagenicity, and DNA binding of biphenyl-based azodyes. *Drug Metab. Rev.* 16, 89–117. DOI: 10.3109/03602538508991431.
- Meigs J.W., Brown R.M., Sciarini L.J. (1951). A study of exposure to benzidine and substituted benzidines in a chemical plant; a preliminary report. *AMA Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 4, 533–540.
- Meigs J.W., Sciarini L.J., Van Sandt W.A. (1954). Skin penetration by diamines of the benzidine group. *AMA Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 9, 122–132.
- Meigs J.W., Marrett L.D., Ulrich F.U. i in. (1986). Bladder tumor incidence among workers exposed to benzidine: a thirty-year follow-up. *J. Natl. Cancer Inst.* 76, 1–8
- Mirkova E., Ashby J. (1988). Activity of the human carcinogens benzidine and 2-naphthylamine in male mouse bone marrow micronucleus assays. *Mutagenesis* 3(5), 437–439. DOI: 10.1093/mutage/3.5.437.
- Mirkova E.T., Lalchev S.G. (1990). The genetic toxicity of the human carcinogens benzidine and benzidine-based dyes: chromosomal analysis in exposed workers. *Prog. Clin. Biol. Res.* 340C, 397–405.
- Miyakawa M., Yoshida O. (1980). Protective effects of DL-tryptophan on benzidine-induced hepatic tumor in mice. *Gan* 71, 265–268.
- Morinaga K., Oshima A., Hara I. (1982). Multiple primary cancers following exposure to benzidine and beta-naphthylamine. *Am. J. Ind. Med.* 3, 243–246. DOI: 10.1002/ajim.4700030303.
- Morton K.C., Wang C.Y., Garner C.D. i in. (1981). Carcinogenicity of benzidine, N,N'-diacetylbenzidine, and N-hydroxy-N,N'-diacetylbenzidine for female CD rats. *Carcinogenesis* 2, 747–752. DOI: 10.1093/carcin/2.8.747.
- Naito S., Tanaka K., Koga H. i in. (1995). Cancer occurrence among dyestuff workers exposed to aromatic amines: a long term follow-up study. *Cancer* 76, 1445–1452. DOI: 10.1002/1097-0142(19951015)76:8<1445::aid-cncr2820760823>3.0.co;2-r.
- Nelson C.J., Baetcke K.P., Frith C.H. i in. (1982). The influence of sex, dose, time, and cross on neoplasia in mice given benzidine dihydrochloride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 64, 171–186. DOI: 10.1016/0041-008x(82)90214-9.
- NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (2018). Appendix B – Thirteen OSHA-Regulated Carcinogens. <https://www.cdc.gov/niosh/npg/nengapdx.html> [dostęp: 10.04.2024].
- NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (2019). Benzidine. www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0051.html [dostęp: 10.04.2024].
- NTP, National Toxicology Program (2021). Benzidine and dyes metabolized to benzidine. Report on Carcinogens. 15th Ed. Triangle Park, NC: National Institute of Environmental Health and Safety.
- O'Brien K.A., Gatehouse D.G., Tiley M. (1990). Induction of mutations in TK6 human lymphoblastoid cells by ethyl methanesulphonate, benzo[a]pyrene and benzidine. *Mutagenesis* 5 Suppl., 55–60. PMID: 2184322.
- Oppenheimer R. (1927). [On diseases of the urinary tract seen in workers of the chemical industry]. *Z. Urol. Chir. (Gynaekol.)* 21, 336–370.
- Osanai H. (1976). [An experimental study on hepatoma caused by aromatic amines]. *J. Sci. Labour.* 52, 179–201.
- OSHA, Occupational Safety and Health Administration (1974). Part 1910. Occupational safety and health standards. Toxic and hazardous substances. Carcinogens. 1910.1010. Benzidine. Federal Register vol. 39 no 20 January 29.
- Ouellet-Hellstrom R., Rench J.D. (1996). Bladder cancer incidence in arylamine workers. *J. Occup. Environ. Med.*

- 38, 1239–1247. DOI: 10.1097/00043764-199612000-00009.
- Painter R.B.* (1978). DNA synthesis inhibition in HeLa cells as a simple test for agents that damage human DNA. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 2, 65–78. PMID: 722225.
- Peters J.H., Gordon G.H., Lin E.* i in. (1990). Polymorphic N-acetylation of sulfamethazine and benzidine by human liver: implications for cancer risk? *Anticancer Res.* 10, 225–259.
- Phillips D.H., Cross M.F., Kennelly J.C.* i in. (1990). Determination of benzidine--DNA adduct formation in CHO, HeLa, L5178Y, TK6 and V79 cells. *Mutagenesis* 5 Suppl, 67–69.
- Piolatto G., Negri E., La Vecchia C.* i in. (1991). Bladder cancer mortality of workers exposed to aromatic amines: an updated analysis. *Br. J. Cancer* 63, 457–459. DOI: 10.1038/bjc.1991.106.
- Pliss G.B.* (1958). Experimental tumors induced in rats by dichlorobenzidine. *Bull. Exp. Biol. Med.* 10, 1238–1240. DOI: 10.1007/BF00788073.
- Pliss G.B.* (1959). The blastomogenic action of dichlorobenzidine. *Vopr. Onkol.* 5, 524–533.
- Pliss G.B.* (1964). [Apropos of the carcinogenic properties of benzidine]. *Vopr. Onkol.* 10, 50–55
- Pliss G.B., Vol'fson N.I., Iogannsen M.G.* (1973). [Intestinal neoplasms induced by benzidine in rats]. *Vopr. Onkol.* 19, 75–79.
- Pliss G.B., Iogannsen M.G.* (1974). [On the combined action of benzidine and 2-naphthylamine]. *Vopr. Onkol.* 20, 69–71.
- Pliss G.B., Vol'fson N.I.* (1974). [Effect of ortho-tolidine on benzidine induction of tumors in rats]. *Vopr. Onkol.* 20, 53–57.
- Pliss G.B., Khudoley V.V.* (1975). Tumor induction by carcinogenic agents in aquarium fish. *J. Natl. Cancer Inst.* 55, 129–136. DOI: 10.1093/jnci/55.1.129.
- Prival M.J., Bell S.J., Mitchell V.D.* i in. (1984). Mutagenicity of benzidine and benzidine-congener dyes and selected monoazo dyes in a modified Salmonella assay. *Mutat. Res.* 136, 33–47. DOI: 10.1016/0165-1218(84)90132-0.
- Prokof'eva O.G.* (1971). [Liver tumor induction by benzidine in mice]. *Vopr. Onkol.* 17, 61–64.
- PubChem (2024). Benzidine. Hazardous Substances Data Bank [dostęp: 27.03.2024].
- Rosenman K.D., Reilly M.J.* (2004). Cancer mortality and incidence among a cohort of benzidine and dichlorobenzidine dye manufacturing workers. *Am. J. Ind. Med.* 46, 505–512. DOI: 10.1002/ajim.20093.
- Rozporządzenie Ministra Gospodarki i Pracy z dnia 5 lipca 2004 r. w sprawie ograniczeń, zakazów lub warunków produkcji, obrotu lub stosowania substancji niebezpiecznych i preparatów niebezpiecznych oraz zawierających je produktów. *DzU* 2004, Nr 168, poz. 1762 – uchylony.
- Rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. *DzU* 2018 poz. 1286 ze zm.
- Rozporządzenie Ministra Rozwoju, Pracy i Technologii z dnia 22 lipca 2021 r. w sprawie ograniczeń produkcji, obrotu lub stosowania substancji i mieszanin stwarzających zagrożenie oraz wprowadzania do obrotu lub stosowania wyrobów zawierających takie substancje lub mieszaniny. *DzU* 2021 poz. 1419.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1907/2006 z dnia 18 grudnia 2006 r. w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH) i utworzenia Europejskiej Agencji Chemikaliów, zmieniające dyrektywę 1999/45/WE oraz uchylające rozporządzenie Rady (EWG) nr 793/93 i rozporządzenie Komisji (WE) nr 1488/94, jak również dyrektywę Rady 76/769/EWG i dyrektywy Komisji 91/155/EWG, 93/67/EWG, 93/105/WE i 2000/21/WE. *Dz. Urz. UE L* 396 z 30.12.2006 r.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006. *Dz. Urz. UE L* 353 z 31.12.2008 r.
- Rubino G.F., Scansetti G., Piolatto G.* i in. (1982). The carcinogenic effect of aromatic amines: an epidemiological study on the role of o-toluidine and 4,4'-methylene bis (2-methylaniline) in inducing bladder cancer in man. *Environ. Res.* 27, 241–254. DOI: 10.1016/0013-9351(82)90079-2.
- Saffiotti U., Cefis F., Montesano R.* i in. (1967). Induction of bladder cancer in hamsters fed aromatic amines. W: Deichmann W., Lampe K.F. (red.). *Bladder cancer: a symposium.* 129–135.
- Sathiakumar N., Delzell E.* (2000). An updated mortality study of workers at a dye and resin manufacturing plant. *J. Occup. Environ. Med.* 42, 762–771. DOI: 10.1097/00043764-200007000-00012.

- Schumacher M.C., Slattery M.L., West D.W. (1989). Occupation and bladder cancer in Utah. *Am. J. Ind. Med.* 16, 89–102. DOI: 10.1002/ajim.4700160110.
- Scott T.S. (1952). The incidence of bladder tumours in a dyestuffs factory. *Br. J. Ind. Med.* 9, 127–132. DOI: 10.1136/oem.9.2.127.
- Shah P.V., Guthrie F.E. (1983). Dermal absorption of benzidine derivatives in rats. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 31, 73–78. DOI: 10.1007/BF01608769.
- Shinka T., Sawada Y., Morimoto S. i in. (1991). Clinical study on urothelial tumors of dye workers in Wakayama City. *J. Urol.* 146, 1504–1507. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)38151-x.
- Shinka T., Miyai M., Sawada Y. i in. (1995). Factors affecting the occurrence of urothelial tumors in dye workers exposed to aromatic amines. *Int. J. Urol.* 2, 243–248. DOI: 10.1111/j.1442-2042.1995.tb00465.x
- Sitarek K., Szymczak W., Barański B. (1995). Umieralność pracowników przemysłu barwnikarskiego: II. Analiza umieralności z powodu nowotworów złośliwych. *Med. Pr.* 46, 469–477.
- Speck W.T., Santella R.M., Rosenkranz H.S. (1978). An evaluation of the prophage lambda induction (inductest) for the detection of potential carcinogens. *Mutat. Res.* 54, 101–104. DOI: 10.1016/0165-1161(78)90140-1.
- Spitz S., Maguigan W.H., Dobriner K. (1950). The carcinogenic action of benzidine. *Cancer* 3, 789–804. DOI: 10.1002/1097-0142(1950)3:5<789::aid-cn-cr2820030505>3.0.co;2-u.
- Szeszenia-Dąbrowska N., Wilczyńska U., Kaczmarek T. i in. (1991). Cancer mortality among male workers in the Polish rubber industry. *Pol. J. Occup. Med. Environ. Health* 4, 149–157.
- Szeszenia-Dąbrowska N., Strzelecka A., Wilczyńska U. i in. (1997). Nowotwory pochodzenia zawodowego w Polsce w latach 1971-1994. *Med. Pr.* 1, 1–13.
- Szymczak W., Sitarek K., Barański B. (1995). Umieralność pracowników przemysłu barwnikarskiego: I. Analiza umieralności ogólnej. *Med. Pr.* 46, 459–467.
- Uebelin F., Pletscher A. (1954). [Etiology and prophylaxis of occupational tumours in the dyestuffs industry]. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 84, 917–920 [cyt. za: IARC 1982].
- Ugnat A.M., Luo W., Semenciw R. i in. (2004). Occupational exposure to chemical and petrochemical industries and bladder cancer risk in four western Canadian provinces. *Chronic. Dis. Can.* 25, 7–15.
- Vesselinovitch S.D. (1983). Perinatal hepatocarcinogenesis. *Biol. Res. Pregnancy Perinatol.* 4, 22–25.
- Vesselinovitch S.D., Rao K.V.N., Mihailovich N. (1975). Factors modulating benzidine carcinogenicity bioassay. *Cancer Res.* 35, 2814–2819.
- Vesselinovitch S.D., Rao K.V., Mihailovich N. (1979). Neoplastic response of mouse tissues during perinatal age periods and its significance in chemical carcinogenesis. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 51, 239–250.
- Vigliani E.C., Barsotti M. (1961). Environmental tumors of the bladder in some Italian dye-stuff factories. *Med. Lav.* 52, 241–250.
- Von Müller A. (1933). [Bladder alterations due to amines. Experiences from the industrial district of Basel]. *Z. Urol. Chir. (Gynaekol.)* 36, 202–219.
- Wang C.Y., Zukowski K., Yamada H. i in. (1990). Production of urothelial tumors in the heterotopic bladder of rat by benzidine derivatives. *Cancer Res.* 50, 2868–2871.
- Weber W.W., Hein D.W. (1985). N-acetylation pharmacogenetics. *Pharmacol. Rev.* 37, 25–79.
- Węglarz-Tomczak E., Górecki Ł. (2012). Barwniki azowe – aktywność biologiczna i strategie syntezy. *Chemik* 66, 12, 1298–1307.
- Wilczyńska U., Szeszenia-Dąbrowska N. (2005). Nowotwory pochodzenia zawodowego w Polsce w latach 1995–2003. *Med. Pr.* 56(2), 113–120.
- Wu W. (1988). Occupational cancer epidemiology in the People's Republic of China. *J. Occup. Med.* 30, 968–974. DOI: 10.1097/00043764-198812000-00017.
- You X.Y., Chen J.G., Hu Y.N. (1990). Studies on the relation between bladder cancer and benzidine or its derived dyes in Shanghai. *Br. J. Ind. Med.* 47, 544–552. DOI: 10.1136/oem.47.8.544.
- Zabehinskii M.A. (1970). [The effect of the inhalation method of administering various atomized carcinogenic substances]. *Biull. Eksp. Biol. Med.* 69, 72–74.
- Zavon M.R., Hoegg U., Bingham E. (1973). Benzidine exposure as a cause of bladder tumors. *Arch. Environ. Health* 27, 1–7. DOI: 10.1080/00039896.1973.10666297.

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

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.
Badania pomocnicze: morfologia krwi, badanie ogólne moczu, AST, ALT, GGTP.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie.
Badania pomocnicze: morfologia krwi, badanie ogólne moczu, AST, ALT, GGTP.
Częstotliwość badań okresowych: pierwsze badanie po 3–6 miesiącach narażenia, następne co 6–12 miesięcy.

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

Narządem krytycznym podczas w pracy w narażeniu na benzydynę i jej sole jest pęcherz moczowy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniem lekarskim do zatrudnienia w narażeniu na benzydynę i jej sole jest rak pęcherza moczowego w wywiadzie.

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.

W narażeniu na benzydynę i jej sole nie wolno zatrudniać pracowników młodocianych oraz kobiet w ciąży i karmiących piersią, ponieważ są to czynniki rakotwórcze (Carc. 1A).



Metylohydrazyna

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego^{1,2}

Methylhydrazine

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

MICHAŁ KLIMCZAK

<https://orcid.org/0000-0003-4779-9019>

e-mail: michal.klimczak@umed.lodz.pl

ANNA KILANOWICZ

<https://orcid.org/0000-0001-6261-0769>

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Medical University of Lodz, Łódź, Poland

NDS	0,02 mg/m ³ (0,01 ppm)
NDSch	nie ustalono
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono

Carc. 1B substancja rakotwórcza kategorii 1B

Skóra wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 25-27.09.2024 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 20.10.2025 r.

Streszczenie

Metylohydrazyna jest związkiem chemicznym wykorzystywanym głównie jako paliwo raketowe, rozpuszczalnik oraz jako produkt pośredni w syntezie leków i chemikaliów rolniczych. Mediany stężeń śmiertelnych LC₅₀ (1 h) mieszczą się w zakresie 150 ÷ 470 mg/m³. Ostre narażenie na metylohydrazynę może prowadzić do podrażnienia skóry i błon śluzowych, wymiotów, biegunki oraz objawów neurotoksycznych, takich jak drżenia i drgawki. U zwierząt poddanych długotrwałemu narażeniu obserwowano rozwój anemii hemolitycznej i powstawanie methemoglobinemii, ze szczególnie wyraźnym nasileniem u psów i małp. Badania in vitro i in vivo wykazały, że metylohydrazyna ma potencjalne działanie mutagenne i genotoksyczne. W testach bakteryjnych odnotowano indukcję mutacji, pęknięcia pojedynczej nici DNA oraz metylację

¹ Wartość NDS metylohydrazyny została w dniu 20.10.2025 r. przyjęta na 112. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i następnie została przedłożona ministrowi właściwemu ds. pracy (wniosek nr 128) w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy.

² Zrealizowano na podstawie wyników VI etapu programu wieloletniego pn. „Rządowy Program Poprawy Bezpieczeństwa i Warunków Pracy”, finansowanego w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Projekt nr II.PB.03 pt. „Opracowanie dokumentacji dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego dla 30 czynników chemicznych szkodliwych dla zdrowia, w tym rakotwórczych”. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

guaniny w strukturze DNA. Rakotwórcze działanie metylohydrazyny zostało potwierdzone zarówno po narażeniu inhalacyjnym (u myszy, szczurów, chomików), jak i po podaniu drogą pokarmową (u myszy i chomików). Ekspozycja prowadziła do rozwoju nowotworów w różnych narządach, w tym przysadki, wątroby, nadnerczy i płuc. Metylohydrazyna może być wchłaniana do organizmu drogą inhalacyjną, przez skórę oraz drogą pokarmową. Substancja ulega metabolizmowi z udziałem enzymów cytochromu P450, a jej metabolity są wydalane zarówno z powietrzem wydychanym, jak i z moczem. Wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) metylohydrazyny została określona na podstawie jej działania indukującego anemię hemolityczną, obserwowanego u szczurów, psów i małp poddanych ekspozycji inhalacyjnej. Najniższe stężenie powodujące obserwowalny efekt toksyczny (LOAEC) wyniosło 0,384 mg/m³. W związku z tym rekomenduje się utrzymanie obowiązującej wartości NDS na poziomie 0,02 mg/m³ (0,01 ppm) oraz oznakowanie substancji symbolami „Skóra” i „Carc. 1B”. Nie ma podstaw do określenia wartości chwilowej (NDSCh) ani dopuszczalnej wartości w materiale biologicznym (DSB). Niniejszy artykuł obejmuje zagadnienia związane ze zdrowiem, bezpieczeństwem i higieną pracy, będące przedmiotem badań w dziedzinach nauk o zdrowiu oraz inżynierii środowiska.

Słowa kluczowe: metylohydrazyna, toksyczność, rakotwórczość, narażenie zawodowe, NDS.

Abstract

Methylhydrazine is mainly used as a rocket propellant, a solvent, and an intermediate product in the synthesis of pharmaceuticals and agricultural chemicals. The median lethal concentrations (LC50) for methylhydrazine ranged from 150 to 470 mg/m³. The effects of acute exposure to this substance included irritation of the skin and mucous membranes, vomiting, diarrhea, and neurotoxic effects (tremors and convulsions). Repeated toxic effects of long-term exposure in various animal species included hemolytic anemia and methemoglobinemia (especially in dogs and monkeys). The results of in vitro and in vivo studies on methylhydrazine indicate the potential mutagenic (induction of mutations in bacterial tests) and genotoxic (single-strand DNA breaks) effects of this substance and guanine methylation in DNA. The carcinogenic effects of methylhydrazine have been demonstrated both by inhalation (mice, rats, hamsters) and ingestion (mice and hamsters). The compound induced the development of various cancers, including pituitary, liver, adrenal and lung cancers. Methylhydrazine can be absorbed into the human body by three routes: inhalation, dermal and ingestion. It undergoes metabolic reactions with the participation of cytochromes P450 and is excreted in exhaled air and urine. The proposed MAC value for methylhydrazine is based on the induction of hemolytic anemia observed in rats, dogs and monkeys exposed to this substance by inhalation. The lowest concentration used (0.384 mg/m³) was identified as a LOAEC for this effect. It has been proposed to maintain a concentration of 0.02 mg/m³ (0.01 ppm) as the MAC value for methylhydrazine and to label the substance with the symbols “skin” and “Carc. 1B”. There is no basis for setting STEL and BEI values. This article discusses the problems of occupational safety and health, which are covered by health sciences and environmental engineering.

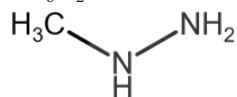
Keywords: methylhydrazine, toxicity, carcinogenicity, occupational exposure, OEL, MAC.

Adres do korespondencji/Contact details: Michał Klimczak, Katedra i Zakład Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, 90-151 Łódź, ul. J. Muszyńskiego 1, e-mail: michal.klimczak@umed.lodz.pl

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka metylohydrazyny (GESTIS 2024; PubChem on-line 2024; *Starek* 2000):

- wzór sumaryczny CH₆N₂
- wzór strukturalny 

- nazwa chemiczna metylohydrazyna
- masa cząsteczkowa 46,07 g/mol
- numer CAS 60-34-4
- numer WE 200-471-4

- numer indeksowy 612-292-00-2
- synonimy: 1-metylohydrazyna;
hydrazometan;
monometylohydrazyna.

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

VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 zamieszczono w tabeli 1. Piktogram stosowany na oznakowaniu przedstawiono na rycinie 1.

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne metylohydrazyny (ACGIH 2001; GESTIS 2024; PubChem on-line 2024; RAC 2015; Starek 2000):

- wygląd: bezbarwna, higroskopijna ciecz o zapachu zbliżonym do amoniaku
- temperatura wrzenia 87,5°C
- temperatura topnienia -52,4°C
- temperatura samozapłonu 194°C/196°C
- gęstość 0,88 g/cm³ (w temp. 20°C)
- prężność par 4,5 kPa (w temp. 20°C)
- gęstość względna par (powietrze = 1) 1,6
- granice stężeń wybuchowych: dolna – 2,5% objętości w powietrzu; górna – 97±2% objętości w powietrzu

- $\log K_{ow}$ -1,05
- rozpuszczalność: w wodzie (1000 g/l w temp. 25°C), węglowodorach, hydrazynie i niższych alkoholach jednohydroksylowych
- współczynniki przeliczeniowe w temp. 20°C, 101,3 kPa: 1 ppm \approx 1,918 mg/m³; 1 mg/m³ \approx 0,521 ppm.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Metylohydrazynę otrzymuje się w wyniku reakcji metyloaminy z chloraminą polegającej na utlenianiu amoniaku chloranem(I) sodu (Starek 2000). Związek ten znalazł zastosowanie jako paliwo raketowe – stosowane pojedynczo lub w mieszaninach z innymi hydrazynami – a także jako rozpuszczalnik oraz produkt pośredni w syntezie leków i chemikaliów rolniczych (Garcia 2000; Starek 2000).

Według danych z 2015 r. produkcja metylohydrazyny w Europie wynosiła około 100 ÷ 1000 ton rocznie (RAC 2015). W Polsce liczba osób narażonych zawodowo na metylohydrazynę nie przekracza 80 pracowników rocznie (tab. 2), (GIS 2024).

Tabela 1. Zharmonizowana klasyfikacja i oznakowanie metylohydrazyny zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 (CLP)

Table 1. Harmonized classification and labelling of methylhydrazine in accordance with Regulation (EC) No. 1272/2008 of the European Parliament and of the Council (CLP)

Nazwa chemiczna	Klasyfikacja		Oznakowanie	
	klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia
Metylohydrazyna	Carc. 1B	H350	GHS08	H350

Objaśnienia:

Carc. 1B – Rakotwórczość, kategoria 1B.

H350 – Może powodować raka.



GHS08

Rycina 1. Piktogram określający rodzaj zagrożenia przypisany metylohydrazynie zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008

Figure 1. Pictogram indicating the type of hazard assigned to methylhydrazine in accordance with Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council

Tabela 2. Liczba osób narażonych na działanie metylohydrazyny w Polsce w latach 2019-2022 (CRCR 2024)**Table 2.** Number of people exposed to methylhydrazine in Poland in 2019-2022 (CRCR 2024)

Rok	Liczba województw	Liczba zakładów pracy	Liczba narażonych mężczyzn	Liczba narażonych kobiet		Liczba narażonych osób ogółem
				razem	w tym <45 lat	
2019	2	2	1	3	2	4
2020	5	5	29	27	23	56
2021	2	2	21	53	51	74
2022	2	2	19	49	48	68

W latach 2022-2023 nie odnotowano przypadków narażenia zawodowego na metylohydrazynę poniżej 0,1 wartości obowiązującego NDS (0,02 mg/m³, czyli <0,002 mg/m³).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE U LUDZI

Dane dotyczące działania toksycznego metylohydrazyny u ludzi są bardzo ograniczone. W dostępnym piśmiennictwie odnaleziono jedynie pojedyncze dobrze udokumentowane badanie.

W 1975 r. NASA przeprowadziła szczegółowy eksperyment z udziałem 42 ochotników, którzy jednorazowo zostali narażeni na metylohydrazynę o stężeniu 0,38 mg/m³ (0,2 ppm) w objętości 30 cm³ powietrza wdychanego przy użyciu polietylenowej maseczki zakrywającej usta i nos. Po zakończeniu ekspozycji 32 uczestników zgłaszało objawy podrażnienia błony śluzowej nosa. U 12 ochotników stwierdzono wyraźne zmiany w obrębie błony śluzowej nosa, takie jak pęcherze i krwawienia, które utrzymywały się również po 24 h od zakończenia narażenia. U 3 ochotników wystąpiła niedrożność nosa, a u 4 – objawy krwawienia z błony śluzowej (Hoffman i in. 1976).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i krótkoterminowa

Mediany stężenia śmiertelnego LC₅₀ oraz mediany dawki śmiertelnej LD₅₀ dla metylohydrazyny u różnych gatunków zwierząt przedstawiono w tabeli 3.

Ostre narażenie na metylohydrazynę w stężeniach powyżej 100 mg/m³ powodowało objawy ze strony układu oddechowego, pokarmowego, wydalniczego i nerwowego. U gryzoni (u myszy i szczurów) obserwowano podrażnienie błon śluzowych nosa i oczu, a następnie biegunkę, częste oddawanie

moczu, przyspieszony oddech, piloerekcję i nadmierną ruchliwość przerywaną okresami sztywności ciała z wytrzeszczem gałek ocznych. U części zwierząt występowały drżenia mięśniowe oraz drgawki toniczno-kloniczne (Haun 1968; Starek 2000).

Podobne objawy obserwowano u psów i małp. Narażenie na metylohydrazynę prowadziło do podrażnienia oczu, ślinienia i wymiotów, a następnie do biegunki oraz częstego oddawania moczu. U psów obserwowano dodatkowo ataksję, a w późniejszym okresie pojawiały się drgawki, skrajne wyczerpanie oraz utrata przytomności, poprzedzające padnięcie zwierząt (Haun 1968; Starek 2000).

Jednorazowe podanie dootrzewnowe metylohydrazyny małpom (makakom królewskim; n = 4) w dawce 7,5 mg/kg mc., jak również podawanie tej substancji w dawce 2,5 mg/kg mc. przez 14 dni, nie wywołało objawów toksycznych. Zaobserwowano jedynie spadek apetytu i masy ciała (George i in. 1968).

Back i Pinkerton (1967) opisali eksperyment, w którym 2 makakom podawano metylohydrazynę dootrzewnowo w dawkach 5 mg/kg mc. i 10 mg/kg mc. przez 5 dni. U pierwszego makaka po podaniu drugiej dawki wystąpiły wymioty (po 2 h od podania), jednak nie odnotowano innych objawów toksycznych po kolejnych trzech dawkach. U drugiego makaka, otrzymującego wyższą dawkę, wymioty występowały po drugiej i trzeciej dawce, a od 3. dnia dodatkowo pojawiły się napady drgawek. Zwierzę padło 5. dnia eksperymentu (Back, Pinkerton 1967).

W kolejnym badaniu przeprowadzonym przez Backa i Pinkertona (1967) 8 makakom (4 samcom i 4 samicom) podawano metylohydrazynę drogą dootrzewnową w dawce 5 mg/kg mc. przez 5 dni w tygodniu, przez kolejne 4 tygodnie. W 2. dniu eksperymentu u wszystkich zwierząt wystąpiły wymioty, a 3. dnia – drgawki. W związku z tym dawkę

Tabela 3. Zakresy wartości mediany dawek i stężeń śmiertelnych dla metylohydrazyny u zwierząt doświadczalnych (*Garcia 2000; Hartwig, MAK Commission 2021; Haun i in. 1970; Starek 2000*)**Table 3.** Ranges of median doses and lethal concentrations for methylhydrazine in laboratory animals (*Garcia 2000; Hartwig, MAK Commission 2021; Haun et al. 1970; Starek 2000*)

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartość LC ₅₀
Mysz	<i>per os</i> (29 mg/kg mc.) dootrzewnowa (15 mg/kg mc.) dożylna (33 mg/kg mc.) podskórna (25 mg/kg mc.)	0,5 h: 522 mg/m ³ (272 ppm) 1 h: 234 mg/m ³ (122 ppm) 2 h: 176 mg/m ³ (92 ppm) 4 h: 125 mg/m ³ (65 ppm)
Szczur	<i>per os</i> (32 mg/kg mc.) dootrzewnowa (21 mg/kg mc.) dożylna (17 mg/kg mc.) podskórna (35 mg/kg mc.) dermalna (183 mg/kg mc.)	0,5 h: 819 mg/m ³ (427 ppm) 1 h: 468 mg/m ³ (244 ppm) 2 h: 244 mg/m ³ (127 ppm) 4 h: 150 mg/m ³ (78 ppm)
Chomik	<i>per os</i> (22 mg/kg mc.) dermalna (239 mg/kg mc.)	4 h: 274 mg/m ³ (143 ppm)
Pies	dożylna (12 mg/kg mc.)	0,5 h: 374 mg/m ³ (195 ppm) 1 h: 184 mg/m ³ (96 ppm)
Makak (naczelne)	–	0,5 h: 374 mg/m ³ (195 ppm) 1 h: 311 mg/m ³ (162 ppm)
Sajmiri (naczelne)	–	1 h: 157 mg/m ³ (82 ppm)
Królik	dermalna (93 mg/kg mc.)	–
Kawia domowa	dermalna (47 mg/kg mc.)	–

Objaśnienie: *per os* – podanie doustne.

zmniejszono do 2,5 mg/kg mc., a zwierzęta podzielono na dwie grupy. Pierwsza grupa otrzymywała obniżoną dawkę przez kolejne 20 dni, natomiast druga – po 8 dniach podawania zmniejszonej dawki – ponownie otrzymywała dawkę 5 mg/kg mc.

W grupie pierwszej nie stwierdzono objawów toksycznego działania metylohydrazyny. W grupie drugiej, w okresie podawania zmniejszonej dawki, również nie obserwowano efektów toksycznych. Jednak po ponownym zwiększeniu dawki do 5 mg/kg mc. pojawiły się wymioty bez napadów drgawkowych. Nie obserwowano zmian patologicznych w narządach zwierząt narażanych na metylohydrazynę ani istotnych różnic w analizowanych parametrach biochemicznych, takich jak stężenie glukozy we krwi czy aktywność fosfatazy alkalicznej (*Back, Pinkerton 1967*).

W badaniach przeprowadzonych przez *George'a* i in. (1968) makakom podawano metylohydrazynę dootrzewnowo w dawce 5 mg/kg mc. przez 5, 7 lub 10 dni. Obserwowano obniżenie apetytu i masy ciała, osłabienie i ospałość zwierząt, a sporadycznie pojawiały się wymioty oraz drgawki.

Smith i *Clark* (1969) narażali nierasowe psy (samce, 10 ÷ 15 kg, *n* = 12) na ciekłą metylohydrazynę naniesioną na ogoloną skórę klatki piersiowej o powierzchni 300 cm² w dawkach 0,32 ÷ 5,75 mmol/kg (14,7 ÷ 265 mg/kg mc.). Zwierzęta były znieczulone pentobarbitem przez cały czas

trwania eksperymentu. W celu ochrony zwierząt przed narażeniem na pary metylohydrazyny umieszczono je w klatkach wyposażonych w wyciąg. W czasie od kilku do kilkunastu minut po narażeniu zaobserwowano zaczerwienie oraz obrzęk w miejscu kontaktu. Obrzęk utrzymywał się do 3 h po ekspozycji i stopniowo zanikał w ciągu kolejnych 3 h. Odnotowano wzrost stężenia methemoglobiny we krwi przekraczający 50% przy dawkach 184 ÷ 265 mg/kg. U 11 z 12 zwierząt obserwowano napady drgawek około 2 h po ekspozycji, przy czym czas pojawienia się tego objawu wydłużał się wraz ze zmniejszeniem zastosowanej dawki (*Smith, Clark 1969*).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Badania toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej metylohydrazyny przeprowadzono na różnych gatunkach zwierząt laboratoryjnych, w tym na małpach, psach, szczurach, myszach i chomikach. Dotyczyły one narażenia drogą inhalacyjną, a ich wyniki przedstawiono w tabeli 4. Dane dotyczące toksyczności po podaniu pokarmowym odnoszą się głównie do efektów rakotwórczych, które omówiono w podrozdziale „Działanie rakotwórcze”.

Darmer i *MacEwen* (1973) narażali szczury Sprague-Dawley, psy beagle i małpy makaki na metylohydrazynę przez 90 dni (24 h/dobę, 7 dni

w tygodniu) w stężeniach 0,077 mg/m³ oraz 0,192 mg/m³ (0,04 ppm oraz 0,10 ppm). W grupie szczurów narażanych na wyższe stężenie metylohydrazyny obserwowano istotnie niższą masę ciała w porównaniu z grupą kontrolną, utrzymującą się przez cały okres eksperymentu. W obu grupach narażanych odnotowano również obniżone wartości hemoglobiny, hematokrytu i liczby erytrocytów, przy czym zmiany te były istotne statystycznie jedynie po 45 dniach narażenia (Darmer, MacEwen 1973).

U psów narażonych na metylohydrazynę w stężeniu 0,192 mg/m³ stwierdzono wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej oraz obniżenie poziomu hemoglobiny, hematokrytu i liczby erytrocytów. W badaniach histopatologicznych odnotowano zmiany w wątrobie o charakterze tzw. „wątroby muszkatołowej”, czyli przekrwienia biernego wątroby z zastojem krwi. U małp nie stwierdzono istotnych zmian toksycznych w żadnym z zastosowanych stężeń (Darmer, MacEwen 1973).

W sześciomiesięcznym badaniu MacEwena i Hauna (1971) myszy ICR, szczury Wistar, psy beagle oraz makaki były narażane na metylohydrazynę w stężeniu 0,38 mg/m³ (0,2 ppm) przez 24 h/dobę, a także w stężeniach: 0,38 mg/m³; 1,92 mg/m³; 3,84 mg/m³ oraz 9,59 mg/m³ (0,2 ppm; 1 ppm; 2 ppm i 5 ppm) przez 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu. U myszy narażanych na dwa najwyższe stężenia metylohydrazyny odnotowano padnięcia zwierząt, przy czym śmiertelność wynosiła odpowiednio 15% (3,84 mg/m³) i 27% (9,59 mg/m³). U szczurów nie stwierdzono padnięć, jednak zaobserwowano zmniejszony przyrost masy ciała (MacEwen, Haun 1971).

W przypadku psów beagle i makaków nie stwierdzano padnięć zwierząt, jednak odnotowano zaburzenia hematologiczne zależne od stężenia. U psów zmiany te obserwowano we wszystkich grupach narażonych na metylohydrazynę i obejmowały obniżenie liczby erytrocytów, hematokrytu i hemoglobiny, a także wzrost stężenia metemoglobininy oraz liczby ciałek Heinza. Najbardziej nasilone zmiany występowały przy stężeniach 3,84 mg/m³ oraz 9,59 mg/m³. Dodatkowo obserwowano wzrost stężenia bilirubiny i aktywności fosfatazy alkalicznej (MacEwen, Haun 1971). W badaniach histopatologicznych psów stwierdzono obecność cholestazy oraz hemosyderozy w wątrobie i nerkach (Kroe 1971).

U makaków narażanych na metylohydrazynę przez 6 miesięcy obserwowano zmiany podobne do tych stwierdzonych u psów, obejmujące obniżenie liczby erytrocytów, hematokrytu oraz stężenia hemoglobiny, a także pojawienie się ciałek Heinza. Dodatkowo w grupach narażonych na dwa wyższe stężenia odnotowano wzrost liczby retikulocytów. Nie stwierdzono natomiast istotnych zmian histopatologicznych w tkankach ani w narządach (Kroe 1971; MacEwen, Haun 1971).

Autorzy stwierdzili, że przewlekła, sześciomiesięczna ekspozycja na metylohydrazynę indukuje anemię hemolityczną zależną od dawki, charakteryzującą się obecnością ciałek Heinza (MacEwen, Haun 1971).

W badaniu MacEwena i Vernota (1985) różne gatunki zwierząt – samce i samice szczura Fisher 344, samice myszy C57BL/6J, samce chomika syryjskiego oraz psy beagle obu płci – były narażane na metylohydrazynę przez 12 miesięcy, po 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu. Zakres stosowanych stężeń wynosił:

- szczury: 0,038 mg/m³; 0,384 mg/m³; 3,84 mg/m³ i 9,59 mg/m³ (0,02 ppm; 0,2 ppm; 2 ppm i 5 ppm),
- myszy: 0,038 mg/m³; 0,384 mg/m³; 3,84 mg/m³ (0,02 ppm; 0,2 ppm; 2 ppm),
- chomiki: 0,384 mg/m³; 3,84 mg/m³ i 9,59 mg/m³ (0,2 ppm; 2 ppm i 5 ppm),
- psy: 0,384 mg/m³ i 3,84 mg/m³ (0,2 ppm i 2 ppm).

U psów już od 2. tygodnia narażenia na metylohydrazynę w stężeniach 0,384 mg/m³ i 3,84 mg/m³ obserwowano spadek liczby erytrocytów, hemoglobiny i hematokrytu utrzymujący się przez cały okres narażenia. W grupie narażanej na wyższe stężenie zaobserwowano ponadto wzrost poziomu metemoglobininy we krwi w porównaniu z grupą kontrolną oraz 5-krotny wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej po zakończeniu narażenia. Autorzy nie stwierdzili zmian histopatologicznych w narządach wewnętrznych psów (MacEwen, Vernot 1985).

W przypadku gryzoni (myszy, szczurów i chomików) autorzy opisali występowanie zmian histopatologicznych, w tym nowotworowych, które zostały omówione w podrozdziale „Działanie rakotwórcze”.

Tabela 4. Wyniki badań toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej metylohydrazyny podawanej drogą inhalacyjną u zwierząt laboratoryjnych
Table 4. Results of subchronic and chronic toxicity studies of methylhydrazine administered by inhalation in laboratory animals

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Warunki narażenia	Stężenie lub dawka metylohydrazyny	Objawy działania toksycznego	Pismennictwo
Szczur Sprague-Dawley, ♂, 50/grupę	24 h/dobę codziennie 3 miesiące	0,077 mg/m ³ (0,04 ppm)	po 45 dniach narażenia: ↓hemoglobiny ↓hematokrytu ↓liczby erytrocytów	Darmer, MacEwen (1973)
		0,192 mg/m ³ (0,1 ppm)	po 45 dniach narażenia: ↓hemoglobiny ↓hematokrytu ↓liczby erytrocytów ↓masy ciała po 90 dniach narażenia: ↓masy ciała	
Szczur Wistar, ♂, 50/grupę	24 h/dobę codziennie 6 miesięcy	0,384 mg/m ³ (0,2 ppm)	brak skutków	MacEwen, Haun (1971)
		0,384 mg/m ³ (0,2 ppm) 1,92 mg/m ³ (1,0 ppm)	brak skutków	
Szczur Wistar, ♂, 50/grupę	6 h/dobę 5 dni/tydzień 6 miesięcy	3,84 mg/m ³ (2,0 ppm)	↓przyrostu masy ciała	MacEwen, Haun (1971)
		9,59 mg/m ³ (5,0 ppm)	brak skutków	
Mysz ICR, ♀, 40/grupę	24 h/dobę codziennie 6 miesięcy	0,384 mg/m ³ (0,2 ppm)	brak skutków	MacEwen, Haun (1971)
		0,384 mg/m ³ (0,2 ppm) 1,92 mg/m ³ (1,0 ppm)	brak skutków	
Mysz ICR, ♀, 40/grupę	6 h/dobę 5 dni/tydzień 6 miesięcy	3,84 mg/m ³ (2,0 ppm)	↑śmiertelności (15%)	MacEwen, Haun (1971)
		9,59 mg/m ³ (5,0 ppm)	↑śmiertelności (27%)	
Pies beagle, ♀, 8/grupę	24 h/dobę codziennie 3 miesiące	0,077 mg/m ³ (0,04 ppm)	brak skutków	Darmer, MacEwen (1973)
		0,192 mg/m ³ (0,1 ppm)	↓hemoglobiny ↓hematokrytu ↓liczby erytrocytów ↑fosfatazy alkalicznej „wątroba muszkatołowa”	
Pies beagle, ♀, 8/grupę	24 h/dobę codziennie 6 miesięcy	0,384 mg/m ³ (0,2 ppm)	↓hemoglobiny ↓hematokrytu ↓liczby erytrocytów ↑methemoglobiny ↑ciąlek Heinza ↑bilirubiny ↑fosfatazy alkalicznej	MacEwen, Haun (1971)
		0,384 mg/m ³ (0,2 ppm) 1,92 mg/m ³ (1,0 ppm)	↓hemoglobiny ↓hematokrytu ↓liczby erytrocytów ↑methemoglobiny ↑ciąlek Heinza ↑bilirubiny ↑fosfatazy alkalicznej	
Pies beagle, ♀, 8/grupę	6 h/dobę 5 dni/tydzień 6 miesięcy	3,84 mg/m ³ (2,0 ppm)	↓hemoglobiny ↓hematokrytu ↓liczby erytrocytów ↑methemoglobiny ↑ciąlek Heinza ↑bilirubiny ↑fosfatazy alkalicznej	MacEwen, Haun (1971); Kroe (1971)
		9,59 mg/m ³ (5,0 ppm)	↓hemoglobiny ↓hematokrytu ↓liczby erytrocytów ↑methemoglobiny ↑ciąlek Heinza ↑bilirubiny ↑fosfatazy alkalicznej cholestaza, hemosydera wątroby i nerek	

cd. tab. 4 / Table 4. cont.

Gatunek, płęć, liczba zwierząt	Warunki narażenia	Stężenie lub dawka metylohydrazyny	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Pies beagle, ♂, ♀, 4/grupe	6 h/dobę 5 dni/tydzień 12 miesięcy	0,384 mg/m ³ (0,2 ppm)	↓ hemoglobiny ↓ hematokrytu ↓ liczby erytrocytów	MacEwen, Vernot (1985)
		3,84 mg/m ³ (2,0 ppm)	↓ hemoglobiny ↓ hematokrytu ↓ erytrocytów ↑ methemoglobiny ↑ aminotransferaza alaninowa brak skutków	
Małpa makak, ♀ 4/grupe	24 h/dobę codziennie 3 miesiące	0,077 mg/m ³ (0,04 ppm) 0,19 mg/m ³ (0,10 ppm)	brak skutków	Darmer, MacEwen (1973)
		0,384 mg/m ³ (0,2 ppm)	↓ hemoglobiny ↓ hematokrytu ↓ liczby erytrocytów ↑ ciątek Heinza	MacEwen, Haun (1971)
Małpa makak, ♀, 4/grupe	6 h/dobę 5 dni/tydzień 6 miesięcy	0,384 mg/m ³ (0,2 ppm) 1,92 (1,0)	↓ hemoglobiny ↓ hematokrytu ↓ liczby erytrocytów ↑ ciątek Heinza	MacEwen, Haun (1971)
		3,84 mg/m ³ (2,0 ppm) 9,59 mg/m ³ (5,0 ppm)	↓ hemoglobiny ↓ hematokrytu ↓ liczby erytrocytów ↑ ciątek Heinza ↑ retikulocyty	

Objaśnienia:

♂ – samce; ♀ – samice; ↓ – obniżenie; ↑ – zwiększenie.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Testy in vitro

Wyniki testów mutagenności przeprowadzonych dla metylohydrazyny na różnych szczepach *Salmonella* Typhimurium wskazują na zróżnicowaną aktywność mutagenną tej substancji. Negatywne wyniki uzyskano dla szczepów: TA97, TA100, TA1537 i TA1538, natomiast wyniki niejednoznaczne obserwowano w przypadku szczepów TA98 i TA1535 (tab. 5). Działanie mutagenne metylohydrazyny stwierdzono w przypadku szczepu TA102 oraz szczepów *Escherichia coli* WP2 (von Wright i in. 1977; von Wright, Tikkanen 1980a; 1980b), z wyjątkiem szczepu WP2 uvrA⁻ (Brusick, Matheson 1976).

Metylohydrazyna nie wykazywała działania mutagennego w komórkach drożdży *Saccharomyces cerevisiae* D4 (Brusick, Matheson 1976).

W testach odporności na strofantynę przeprowadzonych na fibroblastach płuc chomika V79 wykazano działanie mutagenne metylohydrazyny (Hartwig, MAK Commission 2021; Kuszynski i in. 1981). Natomiast w komórkach chłoniaka myszy L5178Y nie stwierdzono takiego efektu (Rogers, Back 1981). Wyniki testu mutacji genu kinazy tymidynowej przeprowadzonego na tych samych komórkach również były negatywne (Brusick, Matheson 1976; Rogers, Back 1981).

Metylohydrazyna indukowała pęknięcia pojedynczej nici DNA w komórkach raka puchlinowego Ehrlicha myszy ICR, jednak nie wykazywała aktywności w teście nieplanowej syntezy DNA w ludzkich fibroblastach płuc WI-38 (Brusick, Matheson 1976; Moroson, Furlan 1969).

Testy in vivo

Po jednorazowym podaniu podskórnym 15 mg ¹⁴C-metylohydrazyny 12 samicom myszy NMRI stwierdzono obecność 7-metyloguaniny w komórkach wątroby i jelita grubego (Hawks, Magee 1974). Powstawanie 7-metyloguaniny oraz O-6-metyloguaniny w hepatocytach odnotowano również w innym badaniu, w którym 10 samców myszy Swiss otrzymywało metylohydrazynę dożołądkowo w jednorazowej dawce 15 mg/kg mc. Efektu tego nie obserwowano natomiast u samców chomika syryjskiego, którym jednorazowo podawano

Tabela 5. Badania mutagenności i genotoksyczności w warunkach in vitro i in vivo (Hartwig, MAK Commission 2021; RAC 2015; US EPA 2010)
Table 5. In vitro and in vivo mutagenicity and genotoxicity studies (Hartwig, MAK Commission 2021; RAC 2015; US EPA 2010)

Metoda badania	Gatunek/szczep/typ komórek	Wynik	
		bez aktywacji metabolicznej	z aktywacją metaboliczną
Testy in vitro			
Test rewersji mutacji	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA102	+	–
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA100 <i>Salmonella</i> Typhimurium TA97 <i>Salmonella</i> Typhimurium TA1537 <i>Salmonella</i> Typhimurium TA1538	–	–
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA98 <i>Salmonella</i> Typhimurium TA1535	+/-	+/-
Test naprawy DNA	<i>Escherichia coli</i> WP2 uvr A	–	–
	<i>Escherichia coli</i> WP2 trpE56 <i>Escherichia coli</i> WP2 try hcr <i>Escherichia coli</i> WP2B/r trp <i>Escherichia coli</i> WP2 uvrA trp	+	–
Test indukcji mutacji	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4	–	–
Test mutacji postępowych	fibroblasty płuc chomika syryjskiego in vitro	+	+
	komórki chłoniaka L5178Y myszy	–	–
Test mutacji genu kinazy tymidynowej	komórki chłoniaka L5178Y myszy	–	–
Nieplanowa synteza DNA	ludzkie komórki diploidalne z fibroblastów płuc WI-38	–	–
Testy in vivo			
Test dominujących mutacji letalnych	myszy ICR	–	
	szczur Sprague-Dawley	–	
Nieplanowa synteza DNA	hepatocyty szczura	–	
Test pośredniego gospodarza	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA1950 u myszy NMRI	+/-	

Objaśnienia:

+ wynik dodatni.

– wynik ujemny.

+/- wyniki niejednoznaczne.

metylohydrazynę w dawkach 11,3 ÷ 27,5 mg/kg mc. (Bosan, Shank 1983).

Metylacje guaniny wykazano również w hepatocytach szczura Sprague-Dawley po 5-dniowym narażeniu dootrzewnowym na ¹⁴C-metylohydrazynę w dawce 7,3 mg/kg mc. oraz w komórkach wątroby i nerek myszy BALB/c po 14-dniowym narażeniu na metylohydrazynę podawaną w wodzie pitnej (13 mg/kg mc.), (Bergman, Hellenäs 1992).

Pęknięcia pojedynczej nici DNA stwierdzono w komórkach raka puchlinowego Ehrlicha u myszy ICR po jednorazowym podaniu metylohydrazyny w dawkach 10 mg/kg mc. i 20 mg/kg mc. (Moroson, Furlan 1969). Natomiast w hepatocytach szczura (szczep nieokreślony) narażanych dożołądkowo na metylohydrazynę w dawce 30 mg/kg mc. nie

stwierdzono indukcji nieplanowej syntezy DNA (tab. 5), (Beije, Olsson 1990).

Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących działania rakotwórczego metylohydrazyny u ludzi. Dostępne są natomiast wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach doświadczalnych narażanych na metylohydrazynę drogą inhalacyjną oraz pokarmową.

W badaniach MacEwena i Vernota (1985) samce i samice szczura F344/N, samice myszy C57BL/6J oraz samce chomika syryjskiego narażano na metylohydrazynę przez 52 tygodnie (6 h dziennie, 5 dni w tygodniu), po czym zwierzęta obserwowano przez co najmniej kolejne 52 tygodnie.

Szczury (100 osobników/płeć/grupę; grupa kontrolna nienarażana na metylohydrazynę; 150 osobników/płeć) narażano na stężenia: 0,038 mg/m³; 0,384 mg/m³; 3,84 mg/m³ i 9,59 mg/m³ (0,02 ppm; 0,2 ppm; 2 ppm i 5 ppm). U samców szczurów stwierdzono zależne od stężenia obniżenie przyrostu masy ciała, natomiast u samic zaobserwowano istotne statystycznie różnice (w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej) przy dwóch najwyższych stężeniach (3,84 mg/m³ oraz 9,59 mg/m³). Efekt ten utrzymywał się przez 52 tygodnie okresu obserwacji u samców we wszystkich badanych grupach oraz u samic narażanych jedynie na najwyższe stężenie metylohydrazyny. U samic stwierdzono istotny statystycznie wzrost liczby gruczolaków przysadki po narażeniu na metylohydrazynę w stężeniach: 0,038 mg/m³ (45 przypadków na 99 szczurów); 0,384 mg/m³ (43/100) oraz 3,84 mg/m³ (48/99) w porównaniu z grupą kontrolną (43 przypadki na 149 szczurów), (MacEwen, Vernot 1985).

Z kolei samice myszy (400 osobników/grupę, w tym grupa kontrolna nienarażana na metylohydrazynę) były narażane na metylohydrazynę tylko w trzech stężeniach: 0,038 mg/m³; 0,384 mg/m³ i 3,84 mg/m³ (0,02 ppm; 0,2 ppm i 2 ppm). Autorzy badania nie przedstawili danych dotyczących masy ciała zwierząt w trakcie oraz po zakończeniu eksperymentu; dostępne są jedynie dane dotyczące

zmian histopatologicznych. U myszy narażanych na metylohydrazynę odnotowano istotnie wyższą częstotliwość występowania zmian nienowotworowych w obrębie nozdrzy w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Narażenie na najwyższe stężenie (3,84 mg/m³) spowodowało statystycznie istotny wzrost liczby gruczolaków płuc, gruczolaków i raków wątroby. U niektórych zwierząt z tej grupy obserwowano ponadto występowanie kostniaków, gruczolaków oraz nowotworów nabłonkowych błony śluzowej nosa i dróg oddechowych (MacEwen, Vernot 1985). Szczegółowe wyniki tego badania przedstawiono w tabeli 6.

Samce chomików w tym eksperymencie (200 osobników/grupę, w tym grupa kontrolna nienarażana na metylohydrazynę) narażano na metylohydrazynę w stężeniach: 0,384 mg/m³; 3,84 mg/m³ i 9,59 mg/m³ (0,2 ppm; 2 ppm i 5 ppm). Tylko narażenie na najwyższe stężenie badanego związku spowodowało istotne statystycznie obniżenie przyrostu masy ciała, jednak efekt ten zanikał w trakcie 52-tygodniowego okresu obserwacji po zakończeniu ekspozycji. W badaniach histopatologicznych obserwowano zmiany w nozdrzach, płucach, nerkach i wątrobie. Częstość występowania polipów nosa była wyższa u zwierząt narażanych na stężenia 3,84 mg/m³ i 9,59 mg/m³, natomiast gruczolaków nosa i gruczolaków kory nadnerczy – jedynie

Tabela 6. Częstość występowania nowotworów u samic myszy C57BL/6J narażanych inhalacyjnie na metylohydrazynę przez 52 tygodnie (MacEwen, Vernot 1985)

Table 6. Incidence of tumor in female C57BL/6J mice exposed to methylhydrazine by inhalation for 52 weeks (MacEwen, Vernot 1985)

Rodzaj nowotworu	Poziom narażenia, mg/m ³ (ppm)			
	0 mg/m ³ (kontrola)	0,038 mg/m ³ (0,02 ppm)	0,384 mg/m ³ (0,2 ppm)	3,84 mg/m ³ (2,0 ppm)
Płuca:				
– gruczolak	13/364 (4%)	16/354 (5%)	23/347 (7%)	56/360 (16%)**
– rak	0/364 (0%)	1/354 (0,3%)	2/347 (0,6%)	3/360 (0,8%)
Wątroba:				
– gruczolak wątrobowokomórkowy	6/373 (2%)	2/357 (0,6%)	5/357 (1%)	20/363** (5,5%)
– rak wątrobowokomórkowy	2/373 (0,5%)	4/357 (1%)	4/357 (1%)	14/363** (4%)
Nozdrza:				
– gruczolak	0/367 (0%)	1/354 (0,3%)	0/349 (0%)	5/355 (1,4%)
– kostniak	0/367 (0%)	0/354 (0%)	0/349 (0%)	3/355 (0,8%)
– nowotwór nabłonka	0/367 (0%)	2/354 (0,6%)	1/349 (0,3%)	4/355 (1,1%)
Gruczolak dwunastnicy	1/310 (0,3%)	5/303 (2%)	7/309* (2%)	5/308 (2%)
Naczyniak	5/387 (1%)	9/371 (2%)	5/368 (1%)	22/371** (6%)
Naczyniakomięsak krwionośny	1/387 (0,3%)	4/371 (1%)	4/368 (1%)	5/371 (1%)

Objaśnienia:

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$.

w grupie narażanej na najwyższe stężenie metylohydrazyny (MacEwen, Vernot 1985). Częstość występowania nowotworów przedstawiono w tabeli 7.

Toth (1972) badał działanie rakotwórcze metylohydrazyny u 50 samic i 50 samców myszy Swiss, którym podawano związek w wodzie pitnej w stężeniu 0,01% przez całe życie. Na podstawie tych danych amerykańska Agencja Ochrony Środowiska (US EPA) oszacowała dzienne dawki narażenia na 17,8 mg/kg mc. dla samców i 20,3 mg/kg mc. dla samic myszy (US EPA 2010). Jako grupę kontrolną wykorzystano kontrolę historyczną pochodzącą z wcześniejszego badania (Toth 1969). Narażenie na metylohydrazynę spowodowało wzrost liczby padnięć zwierząt. Mediana przeżycia samic i samców wynosiła odpowiednio 30 i 45 tygodni, podczas gdy w grupie kontrolnej zwierzęta osiągały medianę przeżycia odpowiednio 80 i 100 tygodni.

U 24% narażonych samic oraz 22% samców myszy stwierdzono występowanie gruczolaków płuc, przy czym średni okres latencji wynosił 51 tygodni dla obu płci. Ponadto u zwierząt obu płci zaobserwowano występowanie łagodnych i złośliwych nowotworów wątroby oraz dróg żółciowych, które nie występowały w grupach kontrolnych (Toth 1972). Zestawienie zmian nowotworowych odnotowanych w niniejszym eksperymencie przedstawiono w tabeli 8.

Podobny schemat badawczy zastosowano w kolejnym badaniu, w którym 6-tygodniowym chomikom syryjskim (50 samic i 50 samców) podawano

metylohydrazynę w wodzie pitnej w stężeniu 0,01% przez całe życie zwierząt. Grupę kontrolną stanowiło 100 samców i 100 samic nienarażanych na metylohydrazynę. US EPA (2010) oszacowała dzienne dawki w tym badaniu na 8,2 mg/kg mc. dla samców oraz 9 mg/kg mc. dla samic chomika. Narażenie na metylohydrazynę spowodowało statystycznie istotny wzrost padnięć zwierząt w porównaniu z grupą kontrolną. Do 90. tygodnia trwania badania przeżyło jedynie 16% samców oraz 2% samic, podczas gdy w grupie kontrolnej wartości te wynosiły odpowiednio 32% i 20%. U 54% samców oraz 32% samic narażanych na metylohydrazynę stwierdzono występowanie mięsaków komórek Kupffera, które nie występowały u chomików z grupy kontrolnej. Średni okres latencji tego nowotworu wynosił 74 tygodnie. Ponadto u zwierząt obu płci stwierdzono statystycznie istotnie większą częstość występowania nowotworów wyrostka robaczkowego w porównaniu z grupą kontrolną. Rodzaje nowotworów obserwowanych w tym badaniu przedstawiono w tabelach 9 i 10 (Toth, Shimizu 1973).

MacEwen i Vernot (1975) powtórzyli to badanie, uwzględniając możliwość degradacji metylohydrazyny w wodzie. Samce chomika syryjskiego (5-miesięczne, 30 osobników/grupę) narażano na metylohydrazynę podawaną w wodzie pitnej w dawce 7,3 mg/kg mc. lub w wodzie zakwaszonej (pH = 3,5) w dawce 7,5 mg/kg mc. Grupa kontrolna (n = 17) otrzymywała wyłącznie zakwaszoną wodę. Po 11 miesiącach narażenia u zwierząt ze

Tabela 7. Częstość występowania nowotworów u samców chomika syryjskiego narażanych inhalacyjnie na metylohydrazynę przez 52 tygodnie (MacEwen, Vernot 1985)

Table 7. Incidence of tumor in male Syrian hamsters exposed to methylhydrazine by inhalation for 52 weeks (MacEwen, Vernot 1985)

Rodzaj nowotworu	Poziom narażenia, mg/m ³ (ppm)			
	0 mg/m ³ (kontrola)	0,384 mg/m ³ (0,2 ppm)	3,84 mg/m ³ (2,0 ppm)	9,59 mg/m ³ (5,0 ppm)
Gruźlak oskrzela	0/189 (0%)	0/189 (0%)	0/174 (0%)	1/174 (0,6%)
Gruźlak pęcherzykowy płuc	0/189 (0%)	0/189 (0%)	0/174 (0%)	1/174 (0,6%)
Nadnercza:				
– łagodny gruczolak kory nadnerczy	16/191 (8%)	16/173 (9%)	10/172 (6%)	23/176** (13%)
– złośliwy guz kory nadnerczy	11/191 (6%)	14/173 (8%)	11/172 (6%)	10/176 (6%)
Nozdrza:				
– gruczolak	1/190 (0,5%)	0/177 (0%)	0/180 (0%)	7/177* (4%)
– polipy	0/190 (0%)	0/177 (0%)	9/180** (5%)	11/177** (6%)

Objaśnienia:

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$.

Tabela 8. Rodzaj i liczba nowotworów u samców i samic myszy Swiss narażanych na metylohydrazynę w wodzie pitnej w stężeniu 0,01% (Toth 1972)

Table 8. Type and number of tumors in male and female Swiss mice exposed to methylhydrazine in drinking water at a concentration of 0.01% (Toth 1972)

Rodzaj nowotworu	Płeć i poziom narażenia, mg/kg mc.			
	samce		samice	
	0 mg/kg mc. (kontrola) [#]	17,8 mg/kg mc. [^]	0 mg/kg mc. (kontrola) [#]	20,3 mg/kg mc. [^]
Gruzołak płuc	11/110 (10%)	11/50 (22%)	14/110 (13%)	12/50 (24%)
Chłoniak	2/110 (2%)	0/50 (0%)	16/110 (15%)	2/50 (4%)
Drogi żółciowe:				
– gruczołak	0/110 (0%)	2/50 (4%)	0/110 (0%)	6/50 (12%)
– rak	0/110 (0%)	1/50 (2%)	0/110 (0%)	1/50 (2%)
Wątroba:				
– wątrobiak	0/110 (0%)	3/50 (6%)	0/110 (0%)	3/50 (6%)
– naczyniak wątroby	0/110 (0%)	1/50 (2%)	0/110 (0%)	4/50 (8%)
– mięsak naczyniowy	0/110 (0%)	1/50 (2%)	0/110 (0%)	2/50 (4%)
– rak wątrobowokomórkowy	0/110 (0%)	1/50 (2%)	0/110 (0%)	0/50 (0%)
Gruzołak nadnerczy	0/110 (0%)	0/50 (0%)	0/110 (0%)	1/50 (2%)

Objaśnienia:

[^] – dawki oszacowane przez US EPA (2010) na podstawie wartości podanych przez autora badania (0,66 mg/samca; 0,71 mg/samicę) przy założeniu średniej masy ciała myszy wynoszącej 37 g dla samców i 35 g dla samic.

[#] – dane grupy kontrolnej pochodzą z badania Totha (1969).

Tabela 9. Rodzaj i liczba najczęstszych nowotworów u samców i samic chomika syryjskiego narażanych na metylohydrazynę w wodzie pitnej w stężeniu 0,01% (Toth, Shimizu 1973)

Table 9. Type and number of most common tumors in male and female Syrian hamsters exposed to methylhydrazine in drinking water at a concentration of 0.01% (Toth, Shimizu 1973)

Rodzaj nowotworu	Płeć i poziom narażenia, mg/kg mc.			
	samce		samice	
	0 mg/kg mc. (kontrola)	8,2 mg/kg mc. [^]	0 mg/kg mc. (kontrola)	9,0 mg/kg mc. [^]
Wątroba:				
– mięsak komórek Kupffera	0/97 (0%)	27/50 (54%)	0/99 (0%)	16/49 (32%)
– naczyniak	0/97 (0%)	0/50 (0%)	0/99 (0%)	1/49 (2%)
– naczyniakomięsak	0/97 (0%)	0/50 (0%)	0/99 (0%)	2/49 (4%)
– wątrobiak	0/97 (0%)	0/50 (0%)	0/99 (0%)	1/49 (2%)
Przewód pokarmowy:				
– guzy wyrostka robaczkowego	1/97 (1%)	7/50 (14%)	1/99 (1%)	9/49 (18%)
– gruczołakorak żołądka	0/97 (0%)	2/50 (4%)	0/99 (0%)	0/49 (0%)
– rak przedżołądka	0/97 (0%)	0/50 (0%)	0/99 (0%)	1/49 (2%)
– gruczołak przewodów żółciowych	0/97 (0%)	0/50 (0%)	0/99 (0%)	1/49 (2%)
– mięśniakomięsak gładkokomórkowy żołądka	0/97 (0%)	2/50 (4%)	0/99 (0%)	0/49 (0%)
– brodawczak przedżołądka	6/97 (6%)	6/50 (12%)	0/99 (0%)	0/49 (0%)
– gruczołak jelita grubego	0/97 (0%)	1/50 (2%)	0/99 (0%)	0/49 (0%)
Kora nadnerczy:				
– gruczołak	3/97 (3%)	1/50 (2%)	0/99 (0%)	0/49 (0%)
– rak	7/97 (7%)	2/50 (4%)	0/99 (0%)	0/49 (0%)

Objaśnienie:

[^] – dawki oszacowane przez US EPA (2010) na podstawie wartości podanych przez autora badania (1,1 mg/samca, 1,3 mg/samicę) przy założeniu średniej masy ciała chomika syryjskiego wynoszącej 134 g dla samców i 145 g dla samic.

Tabela 10. Rodzaj i liczba pozostałych nowotworów u samców i samic chomika syryjskiego narażanych na metylohydrazynę w wodzie pitnej w stężeniu 0,01% (Toth, Shimizu 1973)**Table 10.** Type and number of other tumors in male and female Syrian hamsters exposed to methylhydrazine in drinking water at a concentration of 0.01% (Toth, Shimizu 1973)

Rodzaj nowotworu	Płeć i poziom narażenia, mg/kg mc.			
	samce		samice	
	0 mg/kg mc. (kontrola)	8,2 mg/kg mc. ^	0 mg/kg mc. (kontrola)	9,0 mg/kg mc. ^
Gruczolakorak łojowy	0/97 (0%)	0/50 (0%)	0/99 (0%)	1/49 (2%)
Gruczolakorak przytarczyc	0/97 (0%)	0/50 (0%)	0/99 (0%)	1/49 (2%)
Naczyniaki tkanki tłuszczowej i mięśniowej	0/97 (0%)	0/50 (0%)	0/99 (0%)	1/49 (2%)
Naczyniak śledziony	0/97 (0%)	1/50 (2%)	0/99 (0%)	0/49 (0%)
Naczyniakomięsak płuc i serca	0/97 (0%)	0/50 (0%)	0/99 (0%)	1/49 (2%)
Mięsak z komórek Aniczkowa serca	0/97(0%)	1/50 (2%)	0/99 (0%)	0/49 (0%)
Rak gruczołów ślinowych	0/97 (0%)	1/50 (2%)	0/99 (0%)	0/49 (0%)
Znamię wielkokomórkowe	0/97 (0%)	0/50 (0%)	3/99 (3%)	2/49 (4%)
Mięśniakomięsak gładkokomórkowy macicy	0/97 (0%)	0/50 (0%)	3/99 (3%)	2/49 (4%)
Ośłoniak nerwowy	0/97 (0%)	0/50 (0%)	0/99 (0%)	1/49 (2%)
Rak płaskonabłonkowy jamy nosowej	0/97 (0%)	1/50 (2%)	0/99 (0%)	0/49 (0%)

Objaśnienie: ^ – dawki oszacowane przez US EPA (2010) na podstawie wartości podanych przez autora badania (1,1 mg/samca, 1,3 mg/samicę) przy założeniu średniej masy ciała chomika syryjskiego wynoszącej 134 g dla samców i 145 g dla samic.

wszystkich grup obserwowano stopniowe zmniejszenie masy ciała w kolejnych tygodniach eksperymentu. Po 7., 11. oraz 15. miesiącu narażenia w obu grupach chomików narażanych na metylohydrazynę stwierdzono obniżenie liczby erytrocytów oraz wartości hematokrytu w porównaniu z grupą kontrolną. Po 90 tygodniach narażenia przeżywalność zwierząt wynosiła odpowiednio 12% w grupie kontrolnej oraz 3% w grupie otrzymującej metylohydrazynę w wodzie niezakwaszanej. W grupie zwierząt narażanych na metylohydrazynę w wodzie zakwaszanej odnotowano 100% padnięć. Badania histopatologiczne nie wykazały statystycznie istotnego wzrostu częstości występowania nowotworów w żadnej z badanych grup w porównaniu z grupą kontrolną (MacEwen, Vernot 1975).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość u ludzi

W dostępnym piśmiennictwie brak jest informacji dotyczących wpływu metylohydrazyny na rozrodczość oraz toksyczność prenatalną u ludzi.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość u zwierząt

W badaniu oceniającym wpływ metylohydrazyny na spermatogenezę samcom myszy BC3F₁/CUM

(w wieku 11 ÷ 18 tygodni, $n = 50$) podawano dootrzewnowo metylohydrazynę w dawce 3 mg/kg mc. codziennie przez 5 kolejnych dni. Co tydzień uśmiercano po 5 zwierząt. W ciągu pierwszych 5 tygodni obserwacji masa ciała myszy narażanych na metylohydrazynę była istotnie niższa niż w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono zmian histopatologicznych w jądrach zwierząt, natomiast wykazano zwiększoną liczbę morfologicznie nieprawidłowych plemników w porównaniu z kontrolą, utrzymującą się przez 6 tygodni po zakończeniu narażenia. W 7. tygodniu wartości powróciły do poziomu obserwowanego w grupie kontrolnej (Wyrobek, London 1973).

W drugim eksperymencie, przeprowadzonym przez tych samych autorów, samcom myszy tego samego szczepu podawano dootrzewnowo metylohydrazynę w dawkach 7,5 mg/kg mc. lub 12 mg/kg mc. przez 5 dni. Po upływie 3,5 tygodnia od zakończenia narażenia stwierdzono zależny od dawki wzrost liczby morfologicznie nieprawidłowych plemników w porównaniu z grupą kontrolną (Wyrobek, London 1973).

Potencjalną toksyczność rozwojową metylohydrazyny badano u ciężarnych samic szczura F344 ($n = 14 \div 18$), którym podawano substancję dootrzewnowo od 6. do 15. dnia ciąży w dawkach: 2,5 mg/kg mc., 5 mg/kg mc. i 10 mg/kg mc. U samic narażanych na metylohydrazynę odnotowano zależny od dawki spadek przyrostu masy ciała. U zwierząt otrzymujących najwyższą dawkę

(4 samice) obserwowano napady drgawkowe, natomiast u płodów odnotowano pojedyncze zmiany rozwojowe oraz zwiększoną liczbę resorpcji, które jednak nie różniły się istotnie od wartości w grupie kontrolnej (tab. 11), (Keller i in. 1984).

Slanina i in. (1993) przeprowadzili dwa eksperymenty oceniające potencjalną embriotoksyczność metylohydrazyny. W pierwszym doświadczeniu ciężarne samice szczura Sprague-Dawley poddano ciągłemu dożylnemu wlewowi roztworu metylohydrazyny (10 µl/h) w dziennych dawkach wynoszących: 1,2 mg/kg mc.; 3 mg/kg mc.; 4,2 mg/kg mc.; 6 mg/kg mc.; 9 mg/kg mc. i 13,2 mg/kg mc., podawanych od 6. do 13. dnia ciąży. Samice uśmiercono 19. dnia ciąży. Objawy toksyczności matczynej takie jak drgawki występowały przy dawkach 9 mg/kg mc. i 13,2 mg/kg mc. W grupie narażanej na najwyższą dawkę padło 5/33 samic. Statystycznie istotny, zależny od dawki wzrost liczby resorpcji stwierdzono w grupach otrzymujących dawki $\geq 4,2$ mg/kg mc. W grupach otrzymujących dwie najwyższe dawki (9 mg/kg mc. oraz 13,2 mg/kg mc.) nie odnotowano wystąpienia ciąży u żadnej z samic. Nie stwierdzono istotnych zmian rozwojowych u płodów w grupach narażanych na metylohydrazynę w porównaniu z grupą kontrolną (Slanina i in. 1993).

W drugim eksperymencie ciężarnym samicom szczurów Sprague-Dawley podano dożyłkowo pojedynczą dawkę metylohydrazyny (1 mg/kg mc. lub 5 mg/kg mc.; po 16 zwierząt w grupie) w 6. dniu ciąży. Samice zostały uśmiercone w 19. dniu ciąży. Wyższa dawka metylohydrazyny spowodowała statystycznie istotny wzrost strat przedimplantacyjnych ocenionych jako odsetek ciałek żółtych (40,83%) w porównaniu z grupą kontrolną

(22,17%). U samic otrzymujących tę dawkę obserwowano również zwiększoną liczbę resorpcji oraz martwych płodów; zmiany te nie były jednak statystycznie istotne w porównaniu z grupą kontrolną (Slanina i in. 1993).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

W dostępnym piśmiennictwie brak jest danych ilościowych dotyczących wchłaniania metylohydrazyny przez układ pokarmowy i oddechowy. Przyjmuje się jednak, że związek ten szybko przenika obiema drogami, a także przez skórę (Starek 2000).

Po nałożeniu ciekłej metylohydrazyny na ogoloną skórę klatki piersiowej nierasowych psów (samce, $n = 12$), związek wykrywano we krwi już 30 s po narażeniu. Przy dawkach poniżej 138 mg/kg mc. maksymalne stężenie metylohydrazyny we krwi obserwowano po 1 h od narażenia, po czym stężenie stopniowo zmniejszało się w ciągu kolejnych 4 h. Natomiast przy dawkach przekraczających 184 mg/kg mc. stężenie metylohydrazyny we krwi wzrastało przez cały okres badania, tj. przez 6 h (Smith, Clark 1969).

Dystrybucja

Pinkerton i in. (1967) przeprowadzili badania dotyczące rozmieszczenia metylohydrazyny w organizmach różnych gatunków zwierząt doświadczalnych po pojedynczym dootrzewnowym podaniu metylohydrazyny znakowanej węglem ^{14}C w następujących dawkach: 22 mg/kg mc. (myszy,

Tabela 11. Zmiany rozwojowe u płodów szczura w wyniku narażenia samic na metylohydrazynę w okresie ciąży (Keller i in. 1984)

Table 11. Developmental changes in rat fetuses as a result of exposure of females to methylhydrazine during pregnancy (Keller et al. 1984)

Zmiany rozwojowe	Dawka, mg/kg mc.			
	0 mg/kg mc.	2,5 mg/kg mc.	5 mg/kg mc.	10 mg/kg mc.
Liczba miotów	13	15	15	16
Liczba implantacji/miot (średnia±SD)	7,8±3,6	8,8±3,4	7,3±2,5	7,6±3,4
Liczba żywych płodów/miot (średnia±SD)	6,8±4	7,5±3,4	6,2±2,7	6,1±3,9
Masa płodu (średnia±SD)	3,1±0,3	3,3±0,3	3,1±0,3	3,2±0,3
Liczba miotów z >33% resorpcji	0	2	3	3
Liczba miotów (płodów) ze zmianami:				
– zewnętrznymi	2 (2)	1 (1)	3 (4)	2 (2)
– w tkankach miękkich	1 (1)	2 (2)	6 (9)	3 (4)
– szkieletowymi	2 (2)	1 (1)	1 (1)	2 (2)

$n = 20$), 15 mg/kg mc. (szczury, $n = 20$) oraz 10 mg/kg mc. (psy, $n = 17$; małpy, $n = 16$). Radioaktywność w tkankach mierzono po 2 h, 4 h, 8 h i 24 h od podania substancji.

Najwyższe stężenia znacznika izotopowego w tkankach odnotowano po 2 h u małp oraz po 4 h u myszy i psów. U wszystkich narażonych zwierząt największe stężenia substancji radioaktywnej stwierdzono w: wątrobie, nerkach, pęcherzu moczowym, trzustce oraz surowicy krwi. Po 24 h od podania obserwowano istotne obniżenie poziomu radioaktywności w tych tkankach (Pinkerton i in. 1967).

Metabolizm

Badania dotyczące metabolizmu metylohydrazyny przeprowadzono wyłącznie w warunkach *in vitro* – na frakcji mikrosomalnej hepatocytów szczurów oraz w izolowanych komórkach wątroby tych zwierząt. Wyniki tych badań wskazują na udział cytochromu P-450 w biotransformacji metylohydrazyny. Produktami tych reakcji są formaldehyd, metan, dwutlenek węgla oraz rodniki: metylowy i metylo diazynowy (Albano i in. 1993; Augusto i in. 1990; Godoy i in. 1983; Prough i in. 1969; Tomasi i in. 1987; Wittkop i in. 1969).

Wydalenie

Wydalenie metylohydrazyny z organizmu badano u zwierząt po podaniu dootrzewnowym i dożylnym. Dost i in. (1966) podawali dootrzewnowo samcom szczura Sprague-Dawley ($n = 2$ /grupę) metylohydrazynę znakowaną węglem ^{14}C w dawkach: 5,5 mg/kg mc.; 11 mg/kg mc. oraz 22 mg/kg mc. Z przeprowadzonego badania wynika, że w zależności od podanej dawki ponad 20% radioaktywnej metylohydrazyny było wydychane z powietrzem, przy czym wartości te wynosiły odpowiednio: 37%, 31% i 24%. Jednocześnie około 41% (po dawce 5,5 mg/kg), 39% (po dawce 11 mg/kg) oraz 22% (po dawce 22 mg/kg) podanej radioaktywnej metylohydrazyny zostało wydalone z moczem zwierząt. W wydychanym powietrzu 75 ÷ 80% stanowił metan, a 20 ÷ 25% – dwutlenek węgla. Autorzy nie podali, jakie związki były wydalone z moczem (Dost i in. 1966).

W badaniach przeprowadzonych przez Pinkertona i in. (1967) po dożylnym podaniu metylohydrazyny znakowanej węglem ^{14}C szczurom, myszom, psom i małpom oceniano jedynie

jej wydalanie z moczem. U szczurów 40% podanej dawki zostało wydalone z moczem, natomiast u myszy, psów i małp wartości te wynosiły odpowiednio około 9%, 25% i 31% (Pinkerton i in. 1967).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie drażniące metylohydrazyny wynika z jej łagodnych właściwości zasadowych w roztworach wodnych (Hartwig, MAK Commission 2021). Z kolei działanie hemolityczne wiąże się z indukcją powstawania methemoglobiny oraz ciałek Heinz-a, co najprawdopodobniej wynika z silnych właściwości redukujących. Prowadzi to do uszkodzeń oksydacyjnych hemoglobiny (zwłaszcza łańcuchów β -globiny) lub składników błony erytrocytów. W rezultacie może dochodzić do zwiększonej sztywności lub deformacji erytrocytów, a tym samym do ich nasilonego usuwania przez śledzionę (George 1975; George i in. 1978; Schrier, Mohandas 1992).

W badaniach *in vitro* przeprowadzonych przez Clarka i De La Garza (1967) wykazano, że wrażliwość na działanie methemoglobinoformujące metylohydrazyny była zbliżona u ludzi i psów, natomiast kilkukrotnie mniejsza u kawii domowych, królików i szczurów (Clark, De La Garza 1967).

Mechanizm neurotoksycznego działania metylohydrazyny związany jest z jej zdolnością do reagowania z grupami karbonyłowymi fosforanu pirydoksalu – aktywnej formy witaminy B_6 . W wyniku tego powstają hydrazony, które silnie hamują aktywność kinazy pirydoksalu odpowiedzialnej za przekształcanie pirydoksyny (witaminy B_6) w jej aktywną formę. Zmniejszenie ilości fosforanu pirydoksalu zmniejsza syntezę kwasu γ -aminomasłowego (GABA) przy udziale dekarboksylazy kwasu glutaminowego, ponieważ fosforan pirydoksalu jest kofaktorem tej reakcji. Skutkiem opisanych mechanizmów jest zmniejszenie stężenia GABA w OUN, co prowadzi do wystąpienia objawów neurologicznych, takich jak drżenia mięśniowe i napady drgawkowe (George i in. 1982). Uważa się, że we wczesnej fazie neurotoksycznego działania metylohydrazyny zmiany obejmują ciało migdałowate, a następnie rozprzestrzeniają się na układ limbiczny (Shouse, Sterman 1979).

Działanie genotoksyczne i rakotwórcze metylohydrazyny może wynikać z obecności wysoce reaktywnych związków powstających w procesie jej

biotransformacji. Produkty te prowadzą do metylacji guaniny w łańcuchu DNA, co wykazano w badaniach przeprowadzonych zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo* (Augusto i in. 1990; Hawks, Magee 1974) oraz opisano w podrozdziale „Działanie mutagenne i genotoksyczne”.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie odnotowano danych dotyczących łącznego działania metylohydrazyny z innymi substancjami chemicznymi.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Brak jest danych umożliwiających ocenę zależności skutku toksycznego od stężenia metylohydrazyny u ludzi.

Wyniki badań toksyczności ostrej metylohydrazyny u zwierząt wskazują na w przybliżeniu proporcjonalny spadek wartości LC_{50} wraz ze wzrostem czasu narażenia (tab. 3). W przypadku badań podprzewlekłych i przewlekłych (tab. 4) możliwe jest określenie wartości NOAEC (najwyższe stężenie, przy którym nie obserwowano działania toksycznego, ang. *No Observed Adverse Effect Concentration*)

oraz/lub LOAEC (najniższe stężenie, przy którym obserwowano działanie toksyczne, ang. *Lowest Observed Adverse Effect Concentration*), co przedstawiono w tabeli 12.

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

W Polsce, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (DzU 2018, poz. 1286 ze zm.), obowiązująca wartość NDS dla metylohydrazyny wynosi $0,02 \text{ mg/m}^3$, natomiast wartość NDSCh – $0,10 \text{ mg/m}^3$. Istniejące wartości normatywów higienicznych metylohydrazyny w innych państwach zestawiono w tabeli 13.

W większości państw świata obowiązującą wartością NDS dla metylohydrazyny jest stężenie $0,01 \text{ ppm}$ ($0,019 \div 0,020 \text{ mg/m}^3$). Taką samą wartość przyjęła również ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists). Spośród

Tabela 12. Wartości NOAEC i LOAEC ustalone w badaniach długoterminowych na zwierzętach doświadczalnych narażanych inhalacyjnie na metylohydrazynę

Table 12. NOAEC and LOAEC values determined in long-term studies on laboratory animals exposed to methylhydrazine by inhalation

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Warunki narażenia	Wartość NOAEC, mg/m^3 (ppm)	Wartość LOAEC, mg/m^3 (ppm)	Piśmiennictwo
Szczur Sprague-Dawley, ♂, 50/grupę	24 h/dobę codziennie 3 miesiące	0,077 (0,04)	0,192 (0,10) skutek: zaburzenia hematologiczne	Darmer, MacEwen (1973)
Szczur Wistar, ♂, 50/grupę	6 h/dobę 5 dni/tyg. 6 miesięcy	1,920 (1,00)	3,84 (2,00) skutek: obniżenie masy ciała	MacEwen, Haun (1971)
Pies beagle, ♀, 8/grupę	24 h/dobę codziennie 3 miesiące	0,077 (0,04)	0,192 (0,10) skutek: zaburzenia hematologiczne	Darmer, MacEwen (1973)
Pies beagle, ♀, 8/grupę	6 h/dobę 5 dni/tyg. 6 miesięcy	–	0,384 (0,20) skutek: zaburzenia hematologiczne	MacEwen, Haun (1971)
Pies beagle, ♂, ♀, 4/grupę	6 h/dobę 5 dni/tyg. 12 miesięcy	–	0,384 (0,20) skutek: zaburzenia hematologiczne	MacEwen, Haun (1971)
Małpa makak, ♀, 4/grupę	6 h/dobę 5 dni/tyg. 6 miesięcy	–	0,384 (0,20) skutek: zaburzenia hematologiczne	MacEwen, Haun (1971)

Objaśnienia:

♂ – samce.

♀ – samice.

przedstawionych danych jedynie Francja, Rumunia i Szwajcaria ustaliły wartość NDS na poziomie dwudziestokrotnie wyższym. Uzasadnienie tych różnic nie jest znane.

W USA dwie agencje wyznaczyły wartości pułapowe dla metylohydrazyny: OSHA (Occupational Safety and Health Administration) – 0,08 mg/m³ (0,04 ppm; 2-godzinne narażenie) oraz NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) – 0,35 mg/m³ (0,2 ppm).

W Niemczech nie ustalano wartości normatywu MAK (*Maximale Arbeitsplatz Konzentration*, ang. *maximum concentration at the workplace*) ze względu na zakwalifikowanie metylohydrazyny do kategorii 2 kancerogenności (GESTIS 2024; Hartwig, MAK Commission 2021).

W USA ACGIH ustaliła wartość TLV-TWA na poziomie 0,01 ppm (0,019 mg/m³), (ACGIH 2001). Podstawą tej wartości były wyniki badań, w których obserwowano skutki narażenia inhalacyjnego myszy i szczurów na metylohydrazynę w stężeniu 0,02 ppm (0,038 mg/m³), obejmujące zmniejszony przyrost masy ciała, działanie drażniące na nos i oczy, uszkodzenie wątroby oraz plazmocytozę, a także działanie rakotwórcze obserwowane u myszy i chomików.

ACGIH uznała, że kancerogenność metylohydrazyny wynika z jej bezpośredniego działania drażniącego, i zakwalifikowała ją do grupy 3 kancerogenności, tj. substancji o udowodnionym działaniu rakotwórczym u zwierząt i nieznanym działaniu rakotwórczym u ludzi. Dodatkowo wprowadzono adnotację „skóra” ze względu na obserwowane u zwierząt doświadczalnych skutki toksyczne wynikające z wchłaniania metylohydrazyny przez skórę (ACGIH 2001).

W Niemczech DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft; ang. German Research Foundation) w 2021 r. dokonała ponownej oceny skutków narażenia zawodowego na metylohydrazynę. Metylohydrazynę zaklasyfikowano do kancerogenów kategorii 2. Podstawą tej klasyfikacji było działanie rakotwórcze obserwowane u myszy i chomików oraz działanie alkilujące DNA, przy czym za główny mechanizm uznano genotoksyczne właściwości metylohydrazyny. Z tego względu DFG nie ustaliła wartości MAK dla metylohydrazyny. Ze względu na opisane efekty toksyczne oraz podobieństwo strukturalne do 1,1-dimetylohydrazyny i 1,2-dimetylohydrazyny, które wykazują

genotoksyczność w komórkach rozrodczych, metylohydrazynę zaklasyfikowano do kategorii 3B działania mutagennego na komórki rozrodcze.

Ze względu na działanie drażniące obserwowane u zwierząt doświadczalnych oraz niskie wartości LD₅₀ po podaniu dermalnym utrzymano oznaczenie „H” (niebezpieczeństwo wchłaniania przez skórę). Pozostawiono również oznaczenie „Sh” (niebezpieczeństwo alergii skórnych), mimo braku dowodów na działanie uczulające, ze względu na strukturalne podobieństwo metylohydrazyny do znanego alergenów kontaktowego – hydrazyny (Hartwig, MAK Commission 2021).

Podstawy proponowanej wartości NDS

Wobec braku danych dotyczących skutków toksycznych metylohydrazyny u ludzi do wyznaczenia wartości NDS wykorzystano wyniki badań toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej przeprowadzonych na zwierzętach doświadczalnych. U wielu gatunków zwierząt (szczurów, psów i małp) obserwowano zaburzenia hematologiczne w postaci niedokrwistości hemolitycznej oraz działania methemoglobinotwórczego. W badaniach *in vitro* przeprowadzonych przez Clarka i De La Garza (1967) wykazano, że wrażliwość na działanie methemoglobinotwórcze metylohydrazyny była podobna u ludzi i psów. Wartość NDS wyznaczono zatem na podstawie wyników badania MacEwana i Vernota (1985), w którym samce psów rasy beagle były narażane inhalacyjnie na metylohydrazynę przez okres 1 roku, 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu. U zwierząt stwierdzono istotne zaburzenia hematologiczne, w tym obniżenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby erytrocytów, zwiększenie liczby ciałek Heintza oraz zwiększenie stężenia methemoglobiny we krwi. Skutki te obserwowano już przy narażeniu na najniższe stężenie w eksperymencie, tj. 0,384 mg/m³, które uznano za wartość LOAEC dla metylohydrazyny. Na tej podstawie wyprowadzono wartość NDS zgodnie z poniższym wzorem:

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

Przyjęto następujące wartości współczynników niepewności:

A = 2, współczynnik związany z wrażliwością osobniczą człowieka,

Tabela 13. Normatywy higieniczne metylohydrazyny w wybranych państwach (GESTIS 2024; Hartwig, MAK Commission 2021)
Table 13. Hygienic standards for methylhydrazine in selected countries (GESTIS 2024; Hartwig, MAK Commission 2021)

Państwo	Wartość NDS, mg/m ³ (ppm)	Wartość NDSC _h , mg/m ³ (ppm)	Wartość NDSP, mg/m ³ (ppm)	Notacja
Australia	0,019 (0,01)			skóra
Belgia	0,019 (0,01)			oznaczenie „D” (wchłanianie substancji przez skórę, błony śluzowe lub oczy jest ważną częścią narażenia; może to być wynikiem zarówno bezpośredniego kontaktu, jak i obecności substancji w powietrzu)
Chiny			0,08 (0,04)	
Dania	0,020 (0,01)	0,04 (0,02) 15-min. wartość średnia		skóra
Finlandia	0,020 (0,01)			
Francja	0,350 (0,20)			
Hiszpania	0,019 (0,01)			skóra
Irlandia	0,020 (0,01)			
Kanada	0,019 (0,01)			skóra
Korea Płd.	0,019 (0,01)			skóra
Niemcy (DFG)	–	–	–	oznaczenie „H” (niebezpieczeństwo wchłaniania przez skórę) oznaczenie „Sh” (niebezpieczeństwo alergii skórnych) kategoria 2 kancerogenności kategoria 3B działania mutagennego na komórki rozrodcze
Norwegia	0,019 (0,01)			
Polska	0,020 (0,01)	0,10 (0,05)		skóra
Rumunia	0,370 (0,19)			
Szwajcaria	0,350 (0,20)			
USA (ACGIH)	0,019 (0,01)			skóra kategoria 2 kancerogenności
USA (NIOSH)			0,08 (0,04) 2 h	
USA (OSHA)			0,35 (0,20)	skóra

- $B = 2$, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi,
- $C = 1$, współczynnik związany z czasem trwania badań (12 miesięcy),
- $D = 2$, zastosowanie LOAEC zamiast NOAEC,
- $E = 3$, współczynnik modyfikacyjny uwzględniający małą liczebność zwierząt w grupach badanych oraz fakt, że metylohydrazyna wykazuje działanie rakotwórcze u zwierząt laboratoryjnych.

Po podstawieniu przyjętych wartości współczynników niepewności do wzoru obliczono wartość NDS dla metylohydrazyny:

$$NDS = \frac{0,384 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 3} \approx 0,016 \text{ mg/m}^3$$

W wyniku obliczeń otrzymano wartość równą 0,016 mg/m³. Proponuje się zatem pozostawienie obowiązującej obecnie wartości normatywu

dla metylohydrazyny na poziomie 0,02 mg/m³ (0,01 ppm). Ze względu na to, że w badaniach z udziałem ochotników działanie drażniące występowało przy stężeniach ponaddziesięciokrotnie większych, a u zwierząt doświadczalnych nie obserwowano tego działania w badaniach długoterminowych, brak jest podstaw do wyznaczenia wartości NDSC_h. Wartość NDS na poziomie 0,02 mg/m³ uznaje się za wystarczającą do ochrony pracowników przed ewentualnym działaniem drażniącym metylohydrazyny.

Ponieważ wchłanianie metylohydrazyny przez skórę może być równie istotne jak wchłanianie drogą oddechową, proponuje się wprowadzenie adnotacji „skóra”. Dodatkowo, ze względu na fakt, że w większości badań długoterminowych metylohydrazyna wykazywała działanie rakotwórcze u różnych gatunków zwierząt, proponuje się wprowadzenie oznaczenia „Carc. 1B”. Nie ma natomiast podstaw do wyznaczenia wartości dopuszczalnego stężenia biologicznego (DSB).

PIŚMIENNICTWO

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001). Guide to occupational exposure values. Cincinnati, Ohio, USA.

Albano E., Gorla-Gatti L., Clot P. i in. (1993). Possible role of free radical intermediates in hepatotoxicity of hydrazine derivatives. *Toxicol. Ind. Health* 9(3), 529–537. DOI: 10.1177/074823379300900312.

Augusto O., Cavalieri E.L., Rogan E.G. i in. (1990). Formation of 8-methylguanine as a result of DNA alkylation by methyl radicals generated during horseradish peroxidase-catalyzed oxidation of methylhydrazine. *J. Biol. Chem.* 265(36), 22093–22096.

Back K.C., Pinkerton M.K. (1967). Toxicology and pathology of repeated doses of monomethylhydrazine in monkeys. AMRL-TR-66-199. Aerospace Medical Research Laboratories, Aerospace Medical Division, Air Force Systems Command, Wright-Patterson Air Force Base, Ohio, US.

Beije B., Olsson U. (1990). Genotoxic activity of some hydrazines in the liver perfusion / cell culture system and in the rat in vivo. *Mutat. Res.* 234(6), 370–371.

Bergman K., Hellenäs K.E. (1992). Methylation of rat and mouse DNA by the mushroom poison gyromitrin and its metabolite monomethylhydrazine. *Cancer Lett.* 61(2), 165–170. DOI: 10.1016/0304-3835(92)90175-u.

Bosan W.S., Shank R.C. (1983). Methylation of liver DNA guanine in hamsters given hydrazine. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 70(2), 324–334.

Brusick D., Matheson D.W. (1976). Mutagen and oncogen study of methylhydrazine final report. AMRL-TR-76-80. Aerospace Medical Research Laboratories, Aerospace Medical Division, Air Force Systems Command, Wright-Patterson Air Force Base, Ohio, US.

Clark D.A., De La Garza M. (1967). Species differences in methemoglobin levels produced by administration of monomethylhydrazine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 125, 912–916.

CRCR, Centralny rejestr danych o narażeniu na substancje chemiczne, ich mieszaniny, czynniki lub procesy technologiczne o działaniu rakotwórczym, mutagennym lub reprotoksykującym (2024) [dane niepublikowane].

Darmer K.I., MacEwen J.D. (1973). Monomethylhydrazine – Chronic low level exposures and 24-hour emergency exposure limits. Proceedings of the fourth annual conference on environmental toxicology. Aerospace Medical Research Laboratory. AMRL-TR-73-125, 373–385.

Dost F.N., Reed D.J., Wang C.H. (1966). The metabolic fate of monomethylhydrazine and unsymmetrical dimethylhydrazine. *Biochem. Pharmacol.* 15(9), 1325–1332.

Garcia H.D. (2000). B5 Methylhydrazine. *Spacecraft Maximum Allowable Concentrations for Selected Airborne Contaminants*, vol. 4. National Academy Press, Washington, D.C.

George M. (1975). Effects of monomethylhydrazine on red blood cell metabolism. AMRL-TR-74-87. Aerospace Medical Research Laboratories, Aerospace Medical Division, Air Force Systems Command, Wright-Patterson Air Force Base, Ohio, US.

George M.E., Mautner W., Back K.C. (1968). Nephrotoxic effects of monomethylhydrazine in monkeys. AMRL-TR-68-110. Aerospace Medical Research Laboratories, Aerospace Medical Division, Air Force Systems Command, Wright-Patterson Air Force Base, Ohio, US.

George M.E., Johnson W.E., Back K.C. (1978). Effects of propellant hydrazines on red blood cells: methemoglobin and heinz body formation. AMRLTR-78-127. Aerospace Medical Research Laboratories, Aerospace Medical Division, Air Force Systems Command, Wright-Patterson Air Force Base, Ohio, US.

George M.E., Pinkerton M.K., Back K.C. (1982). Therapeutics of monomethylhydrazine intoxication. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 63(2), 201–208.

GESTIS Database on hazardous substances (2024). IFA (Institute for Occupational Safety and Health of German Social Accident Insurance). Methylhydrazine. <https://gestis.dguv.de/data?name=510635&lang=en> [dostęp: 10.09.2024].

GIS, Główny Inspektorat Sanitarny (2024). Dane Głównego Inspektoratu Sanitarnego dla Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN [materiały niepublikowane].

Godoy H.M., Díaz Gómez M.I., Castro J.A. (1983). Metabolism and activation of 1,1-dimethylhydrazine and methylhydrazine, two products of nitrosodimethylamine reductive biotransformation, in rats. *J. Natl. Cancer. Inst.* 71(5), 1047–1051.

Hartwig A., MAK Commission (2021). Monomethylhydrazin. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect. Occup. Health. Saf. 6(4), Doc078.

Haun C.C. (1968). The acute inhalation toxicity of monomethylhydrazine vapor. Proceedings of the fourth annual conference on atmospheric contamination in confined spaces. Aerospace Medical Research Laboratories, Aerospace Medical Division, Air Force Systems Command, Wright-Patterson Air Force Base, Ohio, US. AMRL-TR-68-175, 145–156.

Haun C.C. (1970). Chronic exposure to low concentrations of monomethylhydrazine. Proceedings of the First Annual Conference on Environmental Toxicology, Aerospace Medical Research Laboratory, Wright-Patterson Air Force Base AMRL-TR-70-102, 341–353.

Hawks A., Magee P.N. (1974). The alkylation of nucleic acids of rat and mouse in vivo by the carcinogen 1,2-dimethylhydrazine. *Br. J. Cancer.* 30(5), 440–447.

Hoffman E.J., Schluter L.A., Phippen D.L. (1976). Test Report: Olfactory Response to Monomethylhydrazine. Report No. TR-WSTF-140. NASA Johnson Space Center, White Sands Test Facility, Las Cruces, New Mexico, US.

- Keller W.C., Olsen C.T., Back K.C. i in. (1984). Teratogenic assessment of three methylated hydrazine derivatives in the rat. *J. Toxicol. Environ. Health* 13(1), 125–131. DOI: 10.1080/15287398409530486.
- Kroe D.J. (1971). Animal Pathology resulting from long-term exposure to low levels of monomethylhydrazine. AMRL-TR-751-120. Aerospace Medical Research Laboratory, Wright-Patterson Air Force Base, Ohio, US.
- Kuszynski C., Langenbach R., Malick L. i in. (1981). Liver cell-mediated mutagenesis of V-79 cells by hydrazine and related compounds. *Environ. Mutagen.* 3(3), 323–324 [cyt. za: Hartwig, MAK Commission 2021].
- MacEwen J.D., Haun C.C. (1971). Chronic exposure studies with monomethylhydrazine. Aerospace Medical Research Laboratories. Aerospace Medical Division, Air Force Systems Command, Wright-Patterson Air Force Base, Ohio, US. AMRL-TR-71-120.
- MacEwen J.D., Vernot E.H. (1975). Studies on the effect of monomethylhydrazine in drinking water on golden syrian hamsters. toxic hazards research unit annual technical report: 1975. Aerospace Medical Research Laboratories, Aerospace Medical Division, Air Force Systems Command, Wright-Patterson Air Force Base, Ohio, US. AMRL-TR-75-57, 101–111.
- MacEwen J.D., Vernot E.H. (1985). A chronic inhalation toxicity study on monomethylhydrazine. Toxic hazards research unit annual technical report: 1985. Aerospace Medical Research Laboratories, Aerospace Medical Division, Air Force Systems Command, Wright-Patterson Air Force Base, Ohio, US. AMRL-TR-85-058, 20–32.
- Morosan H., Furlan M. (1969). Single-strand breaks in DNA of Ehrlich ascites tumor cells produced by methylhydrazine. *Radiat. Res.* 40(2), 351–365.
- Pinkerton M.K., Hagano E.A., Back K.C. (1967). Distribution and excretion of ¹⁴C-monomethylhydrazine. AMRL-TR-67-175. Aerospace Medical Research Laboratories, Aerospace Medical Division, Air Force Systems Command, Wright-Patterson Air Force Base, Ohio, US.
- Prough R.A., Wittkop J.A., Reed D.J. (1969). Evidence for the hepatic metabolism of some monoalkylhydrazines. *Arch. Biochem. Biophys.* 131, 396–373.
- PubChem online (2024). Methylhydrazine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6061> [dostęp: 10.07.2024].
- RAC, Committe for Risk Assessment (2015). Background document to the opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of methylhydrazine. ECHA (European Chemicals Agency).
- Rogers A.M., Back K.C. (1981). Comparative mutagenicity of hydrazine and 3 methylated derivatives in L5178Y mouse lymphoma cells. *Mutat. Res.* 89(4), 321–328.
- Rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU 2018, poz. 1286 ze zm.
- Rozporządzenie Parlamentu i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006. Dz. Urz. UE L 353 z 31.12.2008 r. ze zm.
- Schrier S.L., Mohandas N. (1992). Globin-chain specificity of oxidation-induced changes in red blood cell membrane properties. *Blood* 79(6), 1586–1592.
- Shouse M.N., Sterman M.B. (1979). Relation of monomethylhydrazine (MMH) seizure thresholds to afterdischarge thresholds with amygdaloid stimulation in cats. *Exp. Neurol.* 66(3), 667–673.
- Slanina P., Cekan E., Halen B. i in. (1993). Toxicological studies of the false morel (*Gyromitra esculenta*): embryotoxicity of monomethylhydrazine in the rat. *Food Addit. Contam.* 10(4), 391–398. DOI: 10.1080/02652039309374162.
- Smith E.B., Clark D.A. (1969). The absorption of monomethylhydrazine through canine skin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 131, 226–232.
- Starek A. (2000). Metylohydrazyna. Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego. *Podst. Met. Oceny Srodow. Pr.* 24, 23–32.
- Tomasi A., Albano E., Botti B. i in. (1987). Detection of free radical intermediates in the oxidative metabolism of carcinogenic hydrazine derivatives. *Toxicol. Pathol.* 15(2), 178–183.
- Toth B. (1969). Lung tumor induction and inhibition of breast adenocarcinomas by hydrazine sulfate in mice. *J. Natl. Cancer. Inst.* 42(3), 469–475.
- Toth B. (1972). Hydrazine, methylhydrazine and methylhydrazine sulfate carcinogenesis in Swiss mice. Failure of ammonium hydroxide to interfere in the development of tumors. *Int. J. Cancer* 9(1), 109–118.
- Toth B., Shimizu H. (1973). Methylhydrazine tumorigenesis in Syrian golden hamsters and the morphology of malignant histiocytomas. *Cancer Res.* 33(11), 2744–2753.
- US EPA, US Environmental Protection Agency (2010). Provisional peer-reviewed toxicity values for methyl hydrazine. EPA/690/R-10/018F. US EPA, Washington, D.C.
- von Wright A., Niskanen A., Pyysalo H. (1977). The toxicities and mutagenic properties of ethylidene gyromitrin and N-methylhydrazine with *Escherichia coli* as test organism. *Mutat. Res.* 56(2), 105–110.
- von Wright A., Tikkanen L. (1980a). Hydrazine and methylhydrazine as recA+-independent mutagens in *Escherichia coli*. *Mutat. Res.* 71(2), 269–271.
- von Wright A., Tikkanen L. (1980b). The comparative mutagenicities of hydrazine and its mono- and di-methyl derivatives in bacterial test systems. *Mutat. Res.* 78(1), 17–23.

Wittkop J.A., Prough R.A., Reed D.J. (1969). Oxidative demethylation of N-methylhydrazines by rat liver microsomes. Arch. Biochem. Biophys. 134(2), 308–315.

Wyrobek A.J., London S.A. (1973). Effect of hydrazines on mouse sperm cells. Proceedings of the fourth annual conference on environmental toxicology. Aerospace Medical Research Laboratory. AMRL-TR-73-125, 417-446, Wright-Patterson Air Force Base, Ohio, US.

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

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 szczególnym uwzględnieniem układu oddechowego, spojówek oczu oraz skóry.

Badania pomocnicze: morfologia, spirometria.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze szczególnym uwzględnieniem układu oddechowego, spojówek oczu oraz skóry.

Badania pomocnicze: morfologia, spirometria.

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

Brak wykrywalnych narządów (układów) krytycznych zagrożonych podczas pracy w narażeniu na metylohydrazynę.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniem lekarskim do zatrudnienia w warunkach narażenia na metylohydrazynę jest anemia hemolityczna.

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.

W warunkach narażenia na metylohydrazynę nie wolno zatrudniać pracowników młodocianych, kobiet w ciąży ani karmiących piersią, ponieważ substancja ta jest czynnikiem rakotwórczym (Carc. 1B).



Autonomiczne pomiary pola elektromagnetycznego w ocenie zagrożeń elektromagnetycznych w środowisku pracy

Metoda wykorzystania pomiarów autonomicznych do oceny narażenia na pole elektromagnetyczne w środowisku pracy¹

Autonomous measurements of the electromagnetic field when assessing electromagnetic hazards in the work environment
The method of using autonomous measurements when assessing exposure to the electromagnetic field in the work environment

KRZYSZTOF GRYZ

<https://orcid.org/0000-0001-5655-2187>

e-mail: krgrzy@ciop.pl

JOLANTA KARPOWICZ

<https://orcid.org/0000-0003-2547-2728>

PATRYK ZRADZIŃSKI

<https://orcid.org/0000-0001-8094-0761>

Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy
Central Institute for Labour Protection – National Research Institute, Warsaw, Poland

Streszczenie

Zgodnie z wymaganiami prawnymi narażenie na pole elektromagnetyczne (pole-EM) powinno być oceniane i ograniczane w środowisku pracy ze względu na zagrożenia elektromagnetyczne związane ze skutkami bezpośredniego i pośredniego oddziaływania pola-EM na pracujących i obiekty materialne. Długotrwałe pomiary autonomiczne umożliwiające próbkowanie wartości chwilowych parametrów narażenia na pole-EM i dokumentowanie ich zmienności w czasie (czyli automatyczne pomiary rejestratorami noszonymi przy ciele osoby, której narażenie podlega ocenie) mogą być wykorzystane do monitorowania parametrów pola-EM oddziałującego na pracujących podczas ich zróżnicowanych aktywności. Pomiary autonomiczne (rozkładu narażenia człowieka w czasie) różnią się od pomiarów rozkładu przestrzennego wartości chwilowych (pomiarów punktowych) natężenia pola-EM niezaburzonego (tzn. pola-EM zmierzonego w rozpatrywanym środowisku pracy, ale bez obecności człowieka w otoczeniu miernika), które aktualnie wspierają służby bezpieczeństwa i higieny pracy. Pomiary autonomiczne pozwalają na bardziej realistyczne powiązanie parametrów narażenia pracujących na pole-EM z warunkami ich aktywności podczas całego dnia pracy, chociaż przy słabszej korelacji wyników pomiaru z ich dokładną lokalizacją i z parametrami pola-EM niezaburzonego w określonym miejscu. Uwzględniając warunki typowego narażenia pracujących na pole-EM stref ochronnych (tzn. silnego narażenia) i właściwości metrologiczne dostępnej aparatury do pomiaru pola-EM, opracowano metodę wykorzystania pomiarów autonomicznych parametrów pola-EM *in situ* w przestrzeni pracy do oceny narażenia na pole-EM pracujących. Przedyskutowano także możliwe praktyczne wdrożenie

¹ Zrealizowano na podstawie wyników VI etapu programu wieloletniego pn. „Rządowy Program Poprawy Bezpieczeństwa i Warunków Pracy”, finansowanego w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Projekt nr III.PN.07 pt. „System automatyzacji badań pola elektromagnetycznego w środowisku, na potrzeby oceny i dokumentowania oraz ograniczania zagrożeń elektromagnetycznych w środowisku pracy przy wybranych instalacjach i urządzeniach”. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

tej metody do oceny narażenia (uwzględniającej formalnie obowiązujące kryteria dotyczące niezaburzonego pola-EM) występującego podczas użytkowania wybranych urządzeń i instalacji (elektroenergetycznych, nadawczych systemów radiokomunikacyjnych, krótkofalowych i mikrofalowych medycznych urządzeń fizykoterapeutycznych).

Słowa kluczowe: promieniowanie elektromagnetyczne, pomiary nasobne, narażenie pracowników.

Abstract

In accordance with legal requirements, electromagnetic hazards associated with the effects of direct and indirect EMF impact on workers and material objects mean that exposure to the electromagnetic field (EMF) should be assessed and limited in the work environment. Long-term autonomous measurements that allow instantaneous values of EMF exposure parameters to be sampled and their variation over time to be documented (i.e. automatic measurements using recorders worn on the body of a person whose exposure is being assessed) can be used to monitor EMF parameters affecting workers during their various activities. Autonomous measurements (of the temporal distribution of human exposure) differ from measurements of the spatial distribution of instantaneous values (spot measurements) of the strength of an unperturbed EMF (i.e. the EMF measured in the considered work environment without the presence of a person), which currently support occupational health and safety services. Autonomous measurements allow for a more realistic correlation of workers' EMF exposure parameters with their activity conditions throughout the shift, though with a weaker correlation of measurement results with their precise location and with the parameters of unperturbed EMF at a particular location. Taking into account the typical exposure conditions of the high level EMF exposure of workers and the metrological properties of available EMF measurement equipment, a method was developed for using autonomous in situ measurements of EMF parameters in the work environment to assess workers' exposure to EMF. A possible practical implementation of this method was also discussed for the assessment (taking into account the formally valid criteria regarding unperturbed EMF) of exposure occurring during the use of selected devices and installations (electrical power systems, radio communication broadcasting systems, shortwave and microwave medical physiotherapy devices).

Keywords: electromagnetic radiation, wearable measurements, workers' exposure.

Adres do korespondencji/Contact details: Krzysztof Gryz, Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy, 00-701 Warszawa, ul. Czerniakowska 16, e-mail: krgry@ciop.pl

WPROWADZENIE

Pole elektromagnetyczne (pole-EM) powszechnie występuje w środowisku pracy i aktywności pozazawodowej człowieka. Prawo pracy wymaga, aby dokumentowano wyniki rozpoznania źródeł pola-EM i jego charakterystyki, oceniano jego istotność dla bezpieczeństwa i higieny pracy (BHP), a także ograniczono oddziaływanie tego pola-EM na pracujących oraz związane z nim zagrożenia elektromagnetyczne (Z-EM). W związku z tym rozwój technologii elektromagnetycznych oraz narastająca liczba użytkowanych źródeł pola-EM i pracujących przebywających w ich otoczeniu w konsekwencji zwiększa skalę wymaganego monitorowania parametrów Z-EM w środowisku pracy.

Dotrzymanie formalnych kryteriów dotyczących akceptowalności narażenia na pole-EM w środowisku pracy oceniane jest na podstawie rozkładu przestrzennego występującego tam poziomu pola-EM niezaburzonego (tzn. występującego

w danej przestrzeni pod nieobecność w niej ludzi). Taka ocena Z-EM jest prowadzona wg sformalizowanych wymagań określonych przez prawo pracy oraz uszczegółowionych przez metody rekomendowane publikowane w czasopiśmie *Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy* (Bieńkowski i in. 2016; 2017; Gryz i in. 2022; Karpowicz i in. 2016; Szuba i in. 2016). Stosowanie ujednoczonych metod oceny Z-EM jest wymagane, aby zapewnić powtarzalność i odtwarzalność oraz reprezentatywność wyników oceny narażenia pracujących, która powinna odnosić się do skutków bezpośredniego oddziaływania pola-EM indukowanych w organizmie narażonym na pole-EM [tzn. parametrów skutków biofizycznych, których dotyczą limity Granicznego Poziomu Oddziaływania (GPO), czyli kryteria oceny skutków narażenia określone przez prawo pracy]. Ocena Z-EM niezbędna jest również do planowania środków ochronnych wymaganych przez prawo pracy lub oceny ich skuteczności, a także udokumentowania parametrów Z-EM w określonym

środowisku pracy (Karpowicz, Gryz 2024; Karpowicz i in. 2018).

Zgodnie ze wspomnianymi wymaganiami prawa pracy rutynowe pomiary niezaburzonego pola-EM dotyczą oceny jego rozkładu przestrzennego w miejscach przebywania pracujących, w punktach pomiarowych o określonej lokalizacji – charakteryzowanego czasowo-przestrzennymi parametrami natężenia pola elektrycznego (pola-E) i pola magnetycznego (pola-M). Rutynowo są to pomiary wartości chwilowych, jednak w razie potrzeby przeanalizowania zgodności parametrów silnego narażenia z limitami GPO wykorzystywane są również parametry narażenia uśrednione w czasie lub przestrzeni na podstawie wspomnianych pomiarów punktowych niezaburzonego pola-EM.

Współcześnie dostępna aparatura do pomiarów autonomicznych umożliwia długotrwałe (wielogodzinne) rejestrowanie zmienności w czasie poziomu pola-EM oddziałującego na pracujących, tzn. archiwizowanie długich serii próbek wartości chwilowej natężenia pola-E lub pola-M w funkcji czasu rzeczywistego, które wykonywane są automatycznie przy użyciu przenośnych, nasobnych mierników – bez konieczności stałej kontroli przez osoby opracowujące te wyniki (Bhatt i in. 2022; Gryz i in. 2023; Ramirez-Vazquez i in. 2024; Rathebe, Kholopo 2025).

SPECYFIKA POMIARÓW POLA ELEKTROMAGNETYCZNEGO NA POTRZEBY OCENY NARAŻENIA PRACUJĄCYCH

Kryteria oceny narażenia pracujących na pole-EM określone m.in. w przepisach krajowych, zaleceniach międzynarodowych ICNIRP, normach IEEE i dyrektywie 2013/35/UE dotyczą tzw. pola niezaburzonego (ang. *unperturbed field*), tzn. wartości natężenia pola-E i pola-M występujących w analizowanej przestrzeni pracy pod nieobecność tam ludzi (zmierzonych lub obliczonych w modelu numerycznym rozpatrywanego scenariusza narażenia na pole-EM).

W wymaganiach krajowych przepisów BHP doprecyzowano, że pole-EM niezaburzone to takie, którego rozkład przestrzenny natężenia pola-E i natężenia pola-M nie został zmieniony wskutek obecności tam osób lub obiektów, które nie są

stałym elementem przestrzeni pracy (kiedy zmiany te nie przekraczają $\pm 10\%$), (Rozporządzenie 2018a).

Na potrzeby oceny narażenia pracujących wyznaczany jest z określoną rozdzielczością rozkład przestrzenny pola-EM w przestrzeni pracy. Na przykład wg wymagań uszczegółowionych w metodach rekomendowanych pomiarów w przestrzeni pracy w otoczeniu wybranych rodzajów źródeł pola-EM rozdzielczość przestrzenna pomiarów pola-EM nie powinna być gorsza niż ± 20 cm w razie pomiarów w przestrzeni obsługi zlokalizowanej w przestrzeni pola-EM strefy zagrożenia, a nie gorsza niż ± 50 cm w razie pomiarów do wyznaczenia zasięgów przestrzeni pola-EM stref ochronnych (Bieńkowski i in. 2017; Gryz i in. 2022; Karpowicz i in. 2016a; Szuba i in. 2016).

Pomiary autonomiczne zmienności poziomu narażenia pracujących podczas określonej aktywności, a wykonane z wykorzystaniem rejestratorów nasobnych (tzn. noszonych przy ciele pracującego, którego narażenie podlega ocenianiu), odbiegają od wspomnianej procedury pomiarów pola-EM niezaburzonego ze ściśle określoną rozdzielczością przestrzenną. Ponadto obecność ludzi w obszarze pomiarowym może zmienić rozkład przestrzenny ocenianego pola-EM, zwiększając rozbieżności wyników pomiarów autonomicznych (nasobnych) zmienności w czasie poziomu narażenia pracującego i pomiarów punktowych rozkładu przestrzennego narażenia na pole-EM niezaburzone obecnością ludzi.

MIARODAJNOŚĆ WYNIKÓW POMIARÓW AUTONOMICZNYCH – KONSEKWENCJE OBECNOŚCI CZŁOWIEKA W OBSZARZE POMIAROWYM

Parametry elektryczne organizmu człowieka różnią się od parametrów powietrza (m.in. większą przewodnością elektryczną), przez co wpływa on na rozkład przestrzenny pola-EM w swoim otoczeniu, wywołując jego absorpcję lub odbicia. Może to prowadzić do istotnego zawyżenia lub zaniżenia wyniku oceny narażenia na pole-EM aparaturą znajdującą się w pobliżu człowieka w porównaniu z wynikami pomiarów pola-EM niezaburzonego, wykonanych aparaturą oddaloną od jej użytkownika (Bieńkowski i in. 2016; Gryz i in. 2015; 2025a; 2025b). Jest to szczególnie istotne przy ocenie

pola-E np. w otoczeniu instalacji elektroenergetycznych lub urządzeń radiokomunikacyjnych. Badania dotyczące wpływu obecności człowieka w różnych miejscach przy sondzie pomiarowej czulej na natężenie pola-E o częstotliwości 50 Hz wskazują, że rozbieżność wyniku pomiaru jednorodnego spolaryzowanego pionowo pola-E zaburzonego obecnością człowieka, odniesionego do tego pola niezaburzonego, może dochodzić do $\pm 50\%$ (Gryz, Karpowicz 2013b), a w przypadku pola o częstotliwości 100 MHz nawet do kilkuset procent (Gryz i in. 2025a).

Pomiary autonomiczne pola-EM radiofalowego

Niepewność pomiaru autonomicznego rejestratorami nasobnymi w zależności od miejsca ich umieszczenia przy ciele człowieka oraz parametrów pola-EM emitowanego przez jego źródła była przedmiotem badań relacjonowanych szerzej w piśmiennictwie naukowym (Gryz i in. 2025a; 2025b).

Pomiary wirtualne – symulacje numeryczne

Badania modelowe (symulacje numeryczne z wykorzystaniem specjalistycznego oprogramowania Sim4Life w wersji 7.2.4.14019, prod. Zurich Med Tech, Zurich, Szwajcaria, oraz modelu mężczyzny Duke v3.1b02_posable jako modelu pracownika) objęły scenariusze narażenia zróżnicowane ze względu na:

1) częstotliwość pola-EM oddziałującego na pracownika: 50 Hz, 27 MHz, 100 MHz, 400 MHz, 700 MHz, 1000 MHz, 2600 MHz, 3600 MHz,

2) charakterystykę pola-EM oddziałującego na pracownika:

- (a) boczny poziomy kierunek propagacji pola-EM (tzn. w płaszczyźnie czołowej, dzielącej organizm pionowo na część przednią i tylną) lub strzałkowy poziomy kierunek propagacji (tzn. w płaszczyźnie strzałkowej, dzielącej organizm pionowo na część prawą i lewą) przy pionowej polaryzacji wektora E (z góry na dół analizowanego obszaru obliczeniowego);
- (b) pionowy kierunek propagacji pola-EM (z góry na dół) przy strzałkowej poziomej polaryzacji wektora E (prostopadłej do płaszczyzny czołowej) lub przy bocznej poziomej polaryzacji wektora E (prostopadłej do płaszczyzny strzałkowej).

Różne kierunki propagacji i polaryzacji wektora E odzwierciedlają zmienność tych parametrów w rzeczywistych warunkach środowiska pracy w zależności od rodzaju i lokalizacji źródła pola-EM.

Zastosowany model pracownika (podstawowe parametry: wzrost – 177 cm, masa – 70,2 kg, współczynnik BMI – 22,4, rozdzielczość – 2 mm \times 2 mm \times 2 mm, zróżnicowanie anatomiczne – ponad 300 struktur, organów i tkanek) odpowiada parametrom 50-centylowego mężczyzny populacji polskiej pod względem wzrostu (175 cm), (Gedliczka 2001).

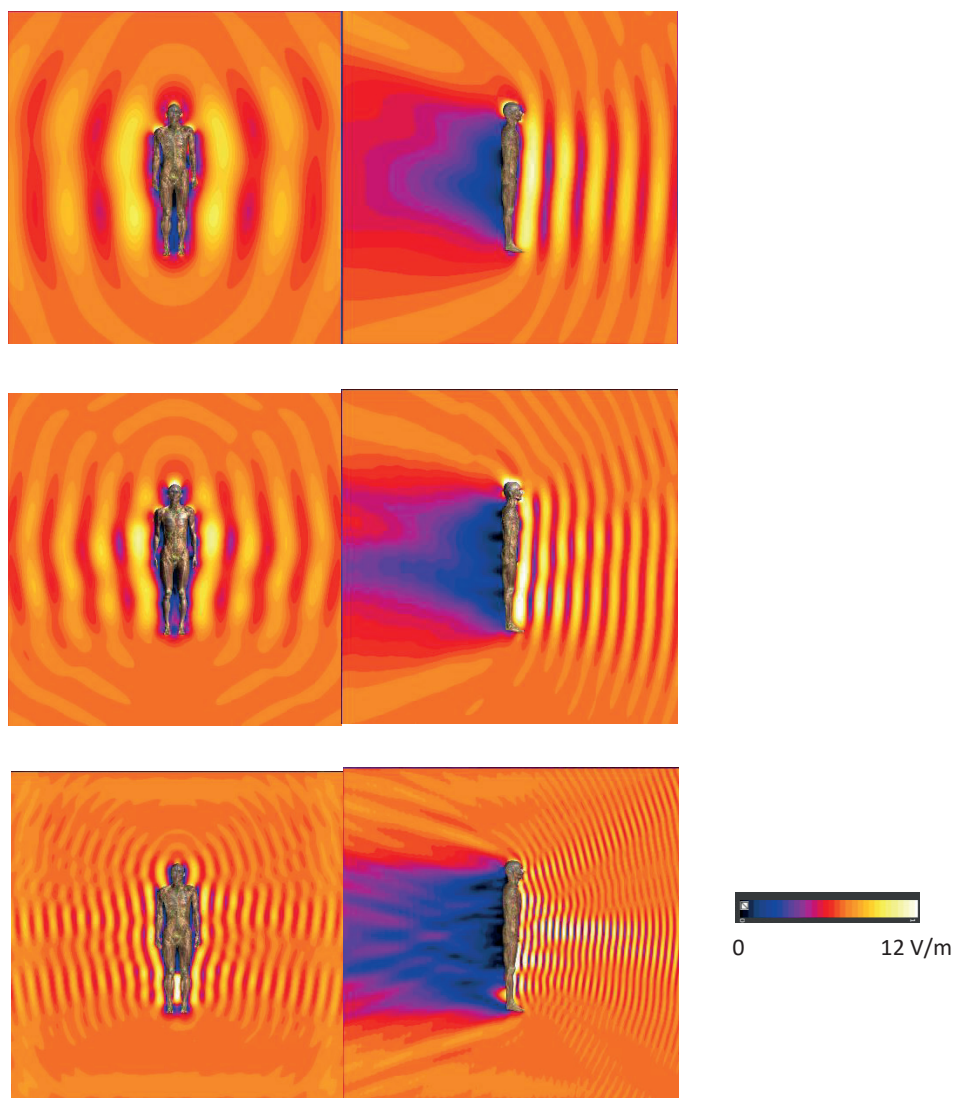
Na rycinie 1 przedstawiono przykładowe wyniki obliczeń rozkładów natężenia pola-E dla modelu izolowanego pracownika w analizowanych scenariuszach ekspozycyjnych (dla częstotliwości 400 MHz, 700 MHz i 1800 MHz oraz różnych kierunków propagacji i polaryzacji pola-EM względem człowieka). Prezentowane rozkłady 2D odnoszą się do płaszczyzn: strzałkowej i czołowej osoby narażonej na pole-EM. Dla uwidocznienia różnic między poszczególnymi scenariuszami ekspozycyjnymi na rycinie 1 zastosowano ujednoliczoną skalę rozkładu pola-EM.

Na podstawie przeprowadzonych obliczeń numerycznych określono natężenie pola-E w odległości 5 mm przed modelem Duke, za nim, z jego boków i nad nim dla przekrojów poziomych na wysokości:

- (a) 108 cm, odpowiadającej tali (T) – z przodu (Tf) i z tyłu (Tb) modelu;
- (b) 134 cm, odpowiadającej klatce piersiowej (P) – przed (Pf) i za (Pb) modelem;
- (c) 139 cm, odpowiadającej bokom ramienia (R) – przy prawym (Rr) i lewym (Rl) ramieniu;
- (d) 182 cm – nad głową (G).

Przyjęta odległość od modelu i wysokości, których dotyczą obliczenia natężenia pola-E, odzwierciedlają rzeczywiste warunki użycia rejestratorów nasobnych podczas pomiarów *in situ* narażenia pracujących na pole-EM. Obliczone natężenie pola-E zostało uśrednione za objętość kuli o średnicy 5 cm, co odpowiada wymiarom typowych izotropowych sond pomiarowych rejestratorów pola-EM.

Na podstawie wyników symulacji numerycznych oceniono rozbieżność (niepewność) wyników modelowanego sposobu oceniania narażenia z wykorzystaniem pomiarów izotropowymi rejestratorami nasobnymi w porównaniu z parametrami



Rycina 1. Rozkład przestrzenny natężenia pola-E przy modelu izolowanego pracownika narażonego na pole-EM o częstotliwości 400 MHz (a), 700 MHz (b) lub 1800 MHz (c); (model Duke; widok 2D; ujednoczona skala; kierunek propagacji pola-EM strzałkowy poziomy z przodu do tyłu modelu, polaryzacja wektora E pionowa)

Figure 1. The spatial distribution of the E-field strength near the model of an insulated worker exposed to EMF at frequencies of 400 MHz (a), 700 MHz (b) and 1800 MHz (c); (Duke model; 2D view; unified scale; sagittal horizontal direction of EMF propagation front-to-back of the model, vertical E-vector polarisation)

pola-EM niezaburzonego (charakteryzującymi narażenie pracujących oceniane w odniesieniu do kryteriów określonych przez aktualne wymagania prawa pracy). Rozbieżność ta została wyrażana przez współczynnik $KL_x(fb)$ określony zależnością:

$$KL_x(fb) = E_x(fb)/E_n(fb) \quad (1)$$

gdzie:

$E_x(fb)$ – natężenie pola-E zaburzone obecnością człowieka, obliczone w danym scenariuszu ekspozycyjnym przy częstotliwości (fb) dla określonej

lokalizacji [x : głowa (G), klatka piersiowa (Pf i Pb), talia (Tf i Tb) i ramiona (Rr i Rl)] pojedynczej izotropowej sondy pomiarowej nasobnego rejestratora przy modelu noszącego go człowieka; $E_n(fb)$ – wartość natężenia pola-E niezaburzonego, rozpatrywanego podczas oceny narażenia pracujących wg kryteriów określonych przez aktualne wymagania prawa pracy [w analizowanych scenariuszach ekspozycyjnych natężenie pola-E jednorodnego w obszarze pomiarowym, $E_n(fb) = 10$ V/m, dla wszystkich pasm częstotliwości, fb].

Wyniki omawianych pomiarów wirtualnych wykorzystano także do przeanalizowania możliwości ograniczenia rozbieżności (niepewności) wyników oceny na podstawie pomiarów autonomicznych przez użycie kilku zsynchronizowanych rejestratorów nasobnych (tzn. jednocześnie użytych mierników tego samego typu o zsynchronizowanych ustawieniach parametrów metrologicznych i czasu próbkowania). Rozbieżność wyników oceny narażenia z wykorzystaniem uśrednionych wyników pomiarów kilkoma rejestratorami nasobnymi w porównaniu z wartością pola-EM niezaburzonego charakteryzuje współczynnik $KL_i(fb)$ określony zależnością:

$$KL_i(fb) = E_{xi}(fb)/E_n(fb) \quad (2)$$

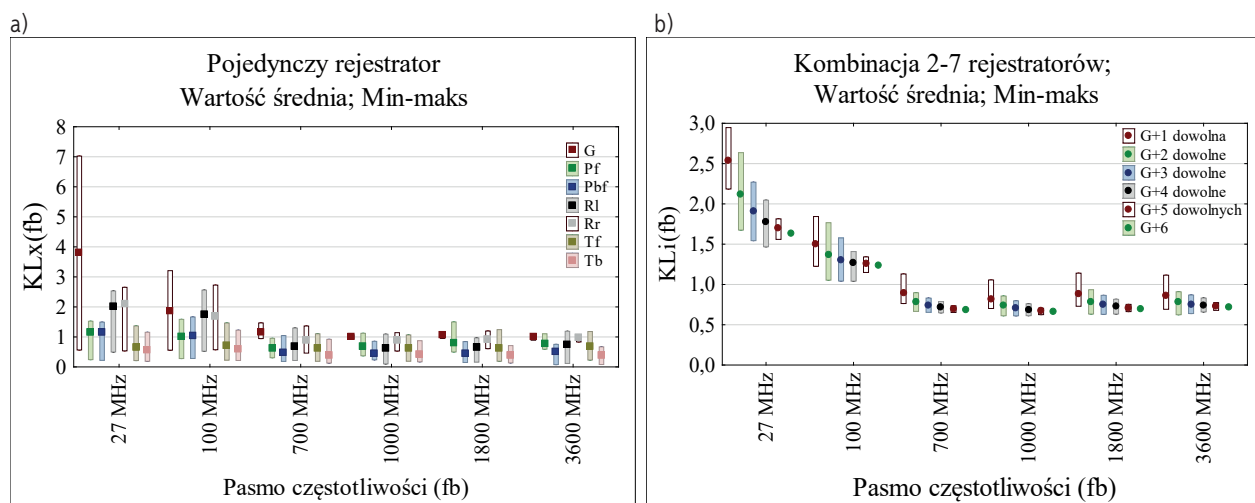
gdzie:

$E_{xi}(fb)$ – natężenie pola-E przy częstotliwości (fb) uśrednione z wyników symulacji obejmujących wybraną kombinację wielu lokalizacji (x) sondy pomiarowej [$i = 2, \dots, 7$; x : głowa (G) i różne kombinacje 1...6 lokalizacji (x) sondy pomiarowej: klatka

piersiowa (Pf i Pb), talia (Tf i Tb) i ramiona (Rr i Rl)]; $E_n(fb)$ – wartość natężenia pola-E niezaburzonego, $E_n(fb) = 10 \text{ V/m}$.

Na rycinie 2 scharakteryzowano rozbieżność wyników różnych metod oceny narażenia pracującego, tzn. oceny pola-EM niezaburzonego w przestrzeni pracy, określoną na podstawie omawianych pomiarów wirtualnych:

- rozbieżność dotycząca oceny narażenia z wykorzystaniem wyników pomiarów pojedynczym rejestratorem nasobnym (z sondą izotropową) w określonym paśmie częstotliwości (fb), wyrażanej przez współczynnik $KL_x(fb)$ – rycina 2a,
- rozbieżność dotycząca oceny narażenia z wykorzystaniem uśrednionych wyników pomiarów wielopunktowych [symultaniczne pomiary przy użyciu kombinacji od 2 do 7 zsynchronizowanych rejestratorów (jw.)] w określonym paśmie częstotliwości (fb), wyrażanej przez współczynnik $KL_i(fb)$ – rycina 2b.



Rycina 2. Rozbieżność (między natężeniem pola-E mierzonym nasobnymi miernikami selektywnymi z sondami izotropowymi przy powierzchni ciała a natężeniem pola-E niezaburzonego) wyrażona przez współczynnik: a) $KL_x(fb)$ – dotyczący pomiaru w różnych lokalizacjach pojedynczej sondy; b) $KL_i(fb)$ – dotyczący pomiarów wielopunktowych, uśrednionych dla wszystkich rozważanych lokalizacji sond (rozpatrywane lokalizacje: G – głowa; P – klatka piersiowa; Pf – przed klatką piersiową; Pb – za klatką piersiową; T – talia; Tf, Tb; R – ramię; Rr – przy prawym ramieniu, Rl – przy lewym ramieniu; fb – pasmo częstotliwości; rozkład wyników wirtualnych pomiarów w rozpatrywanych modelach charakteryzowany przez wartość średnią i zakres wartości od minimalnych do maksymalnych [na podstawie danych wg: Gryz i in. 2025]

Figure 2. The discrepancy (between the E-field strength measured using a narrow-frequency-band wearable isotropic probe near the human body and the unperturbed E-field strength) expressed by the coefficient: a) $KL_x(fb)$ – regarding the results of single-probe measurements in different locations; b) $KL_i(fb)$ – regarding the results of multi-point measurements averaged over all considered locations of probes (G – head; P – chest; Pf – front of the chest; Pb – back of the chest; T – waist; Tf, Tb; R – arm; Rr – right arm, Rl – left arm; fb – frequency band; the distribution of the results of virtual measurements at considered models characterised by the mean value and the range from the minimum to the maximum values [on the base of data: Gryz et al. 2025]

Jak wspomniano, niepewność wyniku oceny narażenia na pole-EM z użyciem pomiarów nasobnych może być ograniczona przez zwiększenie liczby zsynchronizowanych nasobnych punktów pomiarowych i wykorzystanie uśrednionych wyników wartości chwilowych z takich pomiarów (ryc. 2b). Dalsze ograniczanie niepewności oceny narażenia można uzyskać przez zastosowanie dodatkowych współczynników korekcyjnych odnoszących się do zróżnicowania częstotliwościowego stopnia zaburzenia przez obecność człowieka rozkładu mierzonego pola-E w stosunku do pola-EM niezaburzonego. Przykładowo, omawiane wyniki pomiarów wirtualnych wskazują, że zwiększenie liczby punktów pomiarowych z 2 do 3 zmniejsza o około 30–40% rozbieżności wyników pomiarów nasobnych [wartość współczynnika $KL_i(fb)$ dla $i = 2$ w porównaniu z $i = 3$, zależnie od częstotliwości (fb) mierzonego pola-EM]. Przy narastaniu wartości „ i ” (czyli liczby zsynchronizowanych rejestratorów nasobnych użytych podczas pomiarów) wartości średnie wyników pomiarów z kilku rejestratorów są zbliżone do wartości odpowiadającej po przeskalowaniu wyników pomiarów pola-EM niezaburzonego.

Podsumowując wnioski z przeprowadzanych pomiarów wirtualnych – wykazano, że niepewność oceny narażenia na pole-EM o częstotliwości radiowej można ograniczyć przez zwiększenie liczby zsynchronizowanych nasobnych punktów pomiarowych i uśrednienie wartości chwilowych wyników z takich pomiarów.

Pomiary fizyczne w rzeczywistych warunkach środowiska pracy

Wnioski z przeprowadzanych pomiarów wirtualnych zweryfikowano praktycznie poprzez pomiary fizyczne w rzeczywistych warunkach środowiska pracy, z wykorzystaniem nasobnych rejestratorów pola-EM, w badaniach terenowych przy wybranych instalacjach emitujących pole-EM z zakresu częstotliwości radiowych: anten systemów radiowo-telewizyjnych FM (80–108 MHz), TV3 (173–223 MHz) i TV4&5 (530–650) MHz oraz anten systemów telefonii mobilnej LTE800 (DL – 791–821 MHz), LTE900 (DL – 921–960 MHz), LTE1800 (DL – 1805–1880 MHz), LTE2100 (DL – 2110–2170 MHz), LTE2600 (DL i TDD – 2620–2690 MHz i 2570–2620 MHz). Pomiary obejmowały zsynchronizowane w czasie rejestracje

wartości skutecznej (RMS) natężenia pola-E w pasmach częstotliwości (fb) odpowiadających ww. składowym pola-EM z wykorzystaniem trzech selektywnych częstotliwościowo nasobnych rejestratorów (zakres pomiarowy 0,05–6 V/m w pasmach częstotliwości odpowiadających ww. składowym pola-EM). Rejestracje wykonywano z 3-sekundowym okresem próbkowania mierzonego sygnału. Rejestratory były umieszczone w plecakach [przed (Pf) i za (Pb) klatką piersiową] oraz na plastikowym kasku (G), noszonych przez ochotnika wykonującego badania.

Wyniki fizycznych pomiarów rejestratorami nasobnymi (odpowiednio: G, Pf i Pb) w ww. pasmach częstotliwości (fb) porównano z wartością natężenia niezaburzonego pola-E, $En(fb)$, mierzoną w każdym pasmie częstotliwości w miejscu odpowiadającym osi ciała ochotnika pod jego nieobecność tamże.

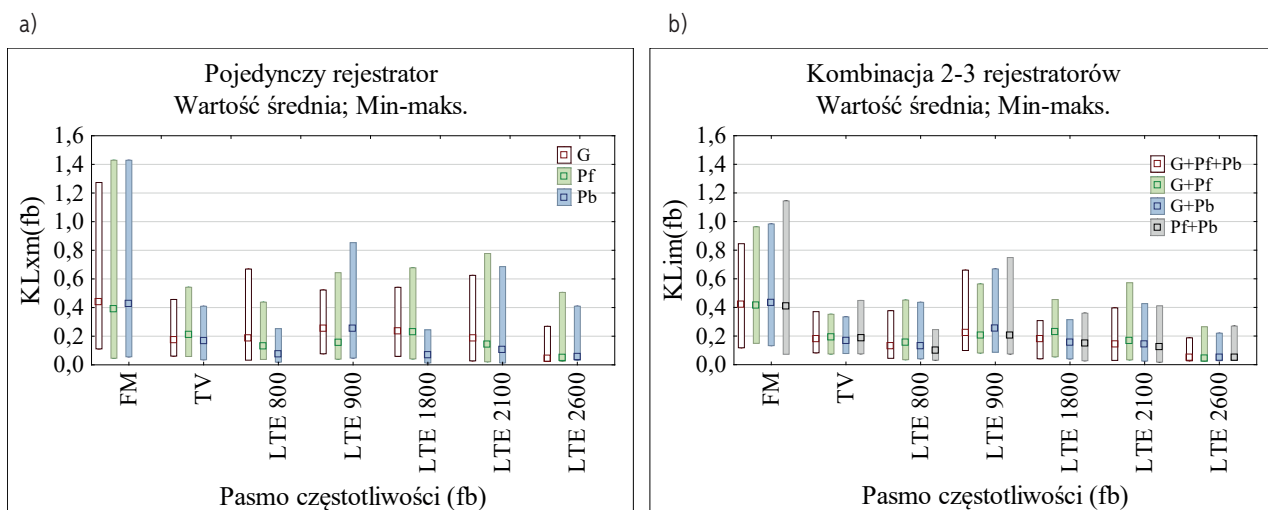
Na rycinie 3 przedstawiano analizę statystyczną wartości współczynników $KL_{xm}(fb)$ i $KL_{im}(fb)$ będących miarą skutków przebywania człowieka w realnym obszarze pomiarowym podczas pomiarów fizycznych służących ocenie występującego tam pola-E niezaburzonego. Współczynniki te określono przy wykorzystaniu serii wyników fizycznych pomiarów pojedynczymi rejestratorami nasobnymi zlokalizowanymi w trzech różnych miejscach oraz przy wykorzystaniu wartości średniej zsynchronizowanych pomiarów wartości chwilowych natężenia pola-E tymi rejestratorami (dwoma lub trzema), analogicznie do omówionych wcześniej zależności dotyczących wyników pomiarów wirtualnych [zależności (1) i (2), rycina 2]:

$$KL_{xm}(fb) = Exm(fb)/Enm(fb) \quad (3)$$

$$KL_{im}(fb) = Exim(fb)/Enm(fb) \quad (4)$$

gdzie:

$Exm(fb)$ – natężenie pola-E zaburzone obecnością człowieka, zmierzone fizycznie (zarejestrowane) w danym scenariuszu ekspozycyjnym przy częstotliwości (fb) dla określonej lokalizacji [x : głowa (G) lub klatka piersiowa, Pf lub Pb] pojedynczego rejestratora nasobnego przy noszącym go uczestniku pomiarów; $Exim(fb)$ – natężenie pola-E zaburzone obecnością człowieka, zmierzone fizycznie (zarejestrowane synchronicznie) w danym scenariuszu ekspozycyjnym przy częstotliwości (fb)



Rycina 3. Rozbieżność (między natężeniem niezaburzonego pola-E a wynikami rejestracji nasobnych natężenia pola-E w otoczeniu anten radio-telewizyjnych i systemów telefonii mobilnej) wyrażona przez współczynnik: a) $KL_xm(fb)$ – wartości chwilowe mierzone pojedynczymi rejestratorami zlokalizowanymi w różnych miejscach (x: G, Pf lub Pb); b) $KL_{im}(fb)$ – uśrednione wartości chwilowe mierzone synchronicznie kilkoma ($i = 2$ lub $i = 3$) rejestratorami w różnych kombinacjach lokalizacji tych rejestratorów (G oraz Pf lub Pb); rozkład wyników pomiarów fizycznych charakteryzowany przez wartość średnią i zakres od wartości minimalnych do maksymalnych

Figure 3. The discrepancy (between the unperturbed E-field and the results of wearable recording of the E-field in the vicinity of antennas of radio and television and mobile phone systems), expressed by the coefficient: a) $KL_x(fb)$ – results of measurements using a single data logger located at different locations (x, respectively G, Pf and Pb); b) $KL_{i}(fb)$ – averaged results of measurements with several ($i=2$ or $i=3$) data loggers at different combinations of data loggers locations (G and Pf or Pb); distribution of the physical measurements results characterised by the mean value and the range from the minimum to the maximum values

z wykorzystaniem trzech ($i = 3$) lokalizacji (x) rejestratorów nasobnych [x: głowa (G) oraz klatka piersiowa, Pf i Pb], scharakteryzowane średnią arytmetyczną wartości chwilowych zmierzonych przez rejestrator umieszczony na głowie (G) oraz w wybranej kombinacji jednego lub dwóch rejestratorów umieszczonych przy klatce piersiowej, skompensowanych ze względu na różnice ich czułości [$C_{fb} \times E_{xm}(fb)$]; $En_m(fb)$ – wartość natężenia pola-E niezaburzonego w paśmie częstotliwości (fb), mierzona w miejscu odpowiadającym osi ciała ochotnika pod jego nieobecność tamże (klasycznym miernikiem stosowanym w pomiarach punktowych pola-EM w środowisku pracy).

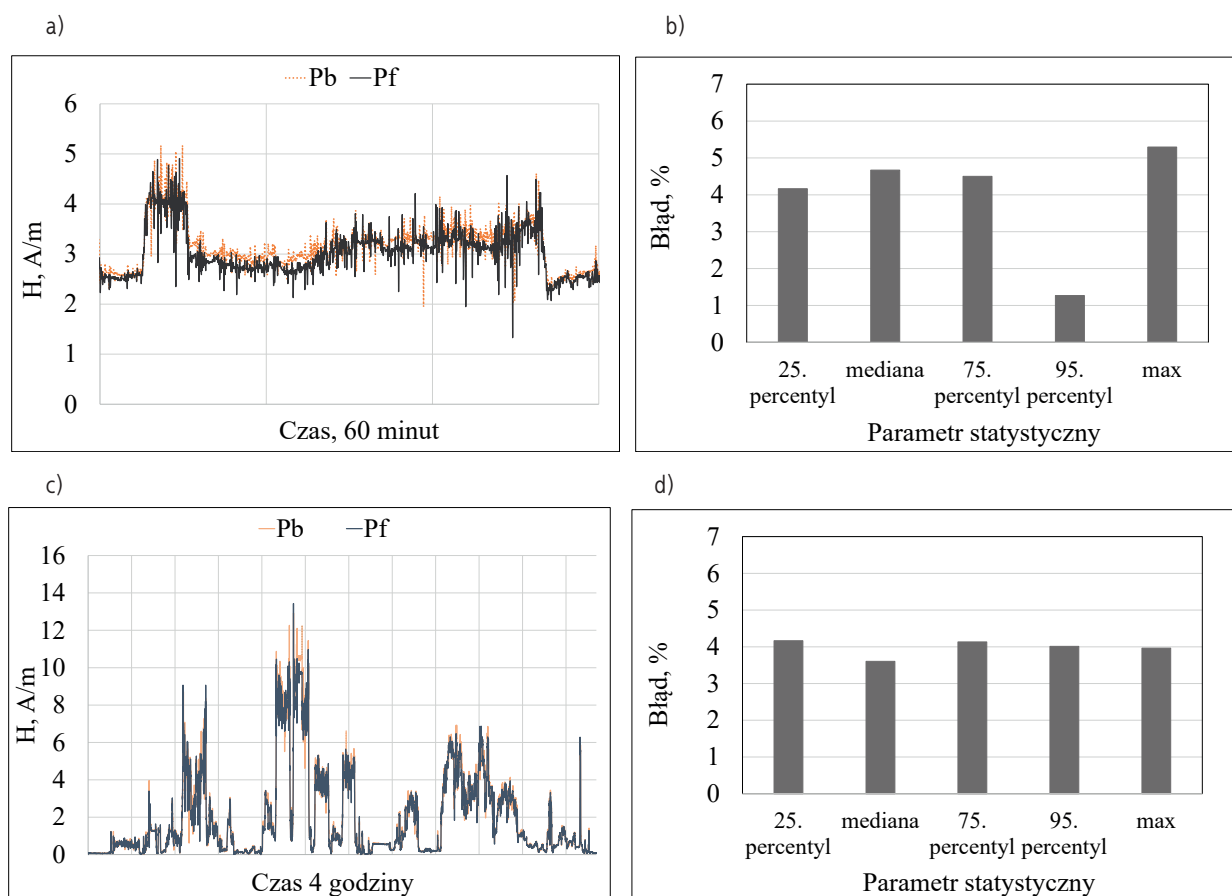
Badania terenowe potwierdziły wnioski z pomiarów wirtualnych (symulacji numerycznych) o możliwości ograniczenia niepewności (rozbieżności) oceny narażenia pracowników na pole-EM o częstotliwości radiowej w odniesieniu do parametrów pola-EM niezaburzonego przez symultaniczne synchroniczne pomiary kilkoma rejestratorami nasobnymi. Jednakże okoliczności praktyczne prowadzenia pomiarów podczas wykonywania zróżnicowanych zadań przez pracujących przemawiają za użyciem ograniczonej liczby zsynchronizowanych

rejestratorów nasobnych, aby nie ograniczać nadmierne swobody ruchu pracujących, uniknąć obciążania ich ciężarem aparatury pomiarowej, zwiększonego prawdopodobieństwa uszkodzenia bardziej złożonej aparatury itp. Kompromisowe wydaje się w tym kontekście użycie trzech rejestratorów nasobnych.

Pomiary autonomiczne pola-EM quasi-statycznego

Poprzez pomiary fizyczne zweryfikowano doświadczalnie również hipotezę o zaniechywalnej rozbieżności wyników pomiaru nasobnego natężenia quasi-statycznego (PQS) pola-M w stosunku do wyników pomiarów pola-M niezaburzonego.

Badania przeprowadzono w otoczeniu źródeł pola-EM o znacznych rozmiarach (linie przesyłowe i rozdzielnie napowietrzne 110 kV, 220 kV i 400 kV), charakteryzujących się quasi-jednorodnym rozkładem przestrzennym pola-M. Pomiary autonomiczne objęły rejestracje wartości natężenia pola-M dwoma szerokopasmowymi rejestratorami nasobnymi o jednakowych nastawach próbkowania (pasmo częstotliwości 40–800 Hz, zakres pomiarowy 0,01–240 A/m, 1,5-sekundowe próbkowanie)



Rycina 4. Parametry narażenia na *quasi*-jednorodne pole-M 50 Hz zmierzone w otoczeniu instalacji elektroenergetycznych nasobnymi rejestratorami umieszczonymi w różnych miejscach przy ciele pracownika: Pf – przed klatką piersiową, Pb – za klatką piersiową (ryc. a i c) oraz błędy (rozbieżności) między parametrami statystycznymi tych wyników: $100 \cdot (HPb - HPf) / HPf$ (ryc. b i d)

Figure 4. The parameters of exposure to a quasi-homogeneous magnetic field at 50 Hz, measured in the vicinity of power installations using wearable magnetic field recorders, fixed on the worker's body in various locations: Pf – front of the chest, Pb – back of the chest (Fig. a and c), and errors (discrepancy) between the statistical parameters of the results: $100 \cdot (HPb - HPf) / HPf$ (Fig. b and d)

umieszczonymi przed (Pf) i za klatką piersiową (Pb) ochotnika uczestniczącego w testach.

Rejestracje przeprowadzono podczas poruszania się ochotnika w otoczeniu ww. instalacji elektroenergetycznych. Wyniki rejestracji i różnice w parametrach statystycznych wartości chwilowych zarejestrowanych poszczególnymi urządzeniami przedstawiono na rycinie 4.

Uzyskane wyniki potwierdziły zaniedbywalny wpływ lokalizacji rejestratora nasobnego na wynik pomiaru w przypadku *quasi*-jednorodnego narażenia na pole-M PQS, jakie występuje w otoczeniu urządzeń elektroenergetycznych dużych rozmiarów (względne błędy/rozbieżności parametrów statystycznych wyników wykonanych rejestracji wartości chwilowych poszczególnymi urządzeniami nie przekraczają 6% w rozpatrywanych scenariuszach narażenia). Zastosowanie

rejestratorów nasobnych pola-M PQS w pomiarach autonomicznych pozwala na miarodajną ocenę narażenia pracujących wykonujących kontrolę urządzeń wytwarzających, przesyłowych i rozdzielczych energii elektrycznej na pole-M PQS i *quasi*-jednorodne przestrzennie. Pomiary mogą być tam wykonywane pojedynczym rejestratorem bez szczegółowych wymagań dotyczących jego lokalizacji.

MIARODAJNOŚĆ WYNIKÓW POMIARÓW AUTONOMICZNYCH W KONTEKŚCIE PARAMETRÓW METROLOGICZNYCH MIERNIKÓW

Poza skutkami obecności człowieka w pobliżu aparatury pomiarowej wyniki pomiarów

autonomicznych rejestratorami nasobnymi mogą być modyfikowane również przez:

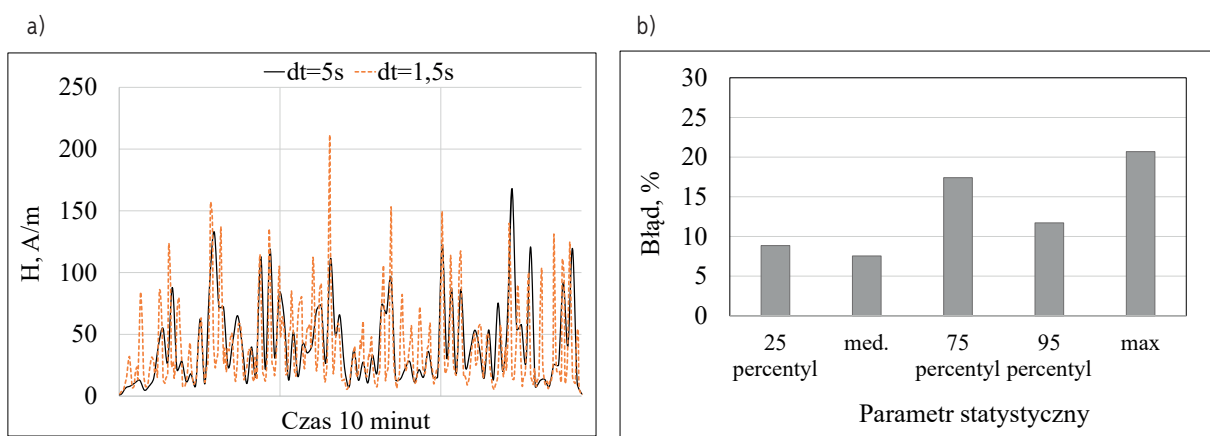
- okres próbkowania mierzonego pola-EM podczas sesji pomiarowej,
- czułość pozapasmową wykorzystywanych rejestratorów.

Okres próbkowania mierzonego pola-EM

Okres próbkowania mierzonego sygnału i archiwizacji wyników pomiarów (odstęp czasu między kolejnymi odczytami wartości chwilowej mierzonego natężenia pola-E lub pola-M archiwizowanymi w wewnętrznej pamięci rejestratora) jest zwykle regulowanym, programowalnym parametrem dostępnym z poziomu menu miernika lub jego oprogramowania. Częstsze próbkowanie umożliwia dokładniejsze odzwierciedlenie zmienności mierzonego poziomu narażenia na pole-EM, co jednak w przypadku wielogodzinnych rejestracji może stwarzać trudności wynikające z ograniczonej pojemności pamięci rejestratorów i zwiększonego zużycia energii elektrycznej z akumulatorów zasilających rejestratory. Zbyt długi okres próbkowania wyników pomiarów może pogorszyć reprezentatywność zarchiwizowanych danych ze względu na możliwe pominięcie w zarejestrowanej serii próbek zwiększonych krótkotrwałe poziomów narażenia (Gryz i in. 2023). Szczególnie istotne jest to w przypadku pomiarów niejednorodnego pola-EM w otoczeniu źródeł o małych wymiarach

geometrycznych, charakteryzujących się dużym gradientem przestrzennym natężenia pola-E lub pola-M (dużą niejednorodnością przestrzenną) lub poruszania się pracownika w środowisku pracy z prędkością przekraczającą 0,5 m/s (1,8 km/h).

Wspomniane zależności ilustrują wyniki rejestracji przeprowadzonych w otoczeniu źródła niejednorodnego pola-M o częstotliwości 50 Hz. Podczas jednoczesnych pomiarów natężenia pola-M dwoma rejestratorami nasobnymi z ustawionymi różnymi okresami próbkowania: 1,5-sekundowym i 5-sekundowym ($dt = 1,5$ s i $dt = 5$ s) uzyskano istotnie mniejsze wartości parametrów statystycznych wyników z pomiarów przy wolniejszym próbkowaniu – do 21% przy niepewności pomiaru wartości chwilowej rzędu pojedynczych procent (ryc. 5). Przy wolniejszym próbkowaniu mierzonego sygnału (tzn. przy dłuższym dt) błąd ten wzrasta zależnie od rozkładu przestrzennego ocenianego narażenia na pole-M i prędkości poruszania się pracującego, którego narażenie podlega ocenie. Na uwagę zasługuje, że wolniejsze próbkowanie mierzonego pola-EM skutkuje zaniżeniem parametrów charakteryzujących narażenie na pole-M. Zachowanie odpowiedniej ochrony pracujących przed zagrożeniami elektromagnetycznymi wymaga bezwzględnie zastosowania procedury oceny (formatowania) wyników pomiarów kompensującej to zaniżenie wyników oceny narażenia przy wolniejszym próbkowaniu.



Rycina 5. Parametry narażenia na niejednorodne pole-M 50 Hz zmierzone rejestratorami nasobnymi przy próbkowaniu co 1,5 sekundy: $dt = 1,5$ s, lub co 5 sekund: $dt = 5$ s (ryc. a) oraz błędy (rozbieżności) między parametrami statystycznymi tych wyników: $100 \cdot (H_{5s} - H_{1,5s}) / H_{1,5s}$ (ryc. b)

Figure 5. The parameters of exposure to a heterogeneous magnetic field at 50 Hz, measured using wearable recorders with the sampling every 1.5 seconds: $dt = 1.5$ s, or every 5 seconds: $dt = 5$ s (Fig. a), and errors between the statistical parameters of the results: $100 \cdot (H_{5s} - H_{1,5s}) / H_{1,5s}$ (Fig. b)

Czułość pozapasmowa rejestratorów

Pole-EM oddziałujące na urządzenia elektroniczne może powodować zakłócenia w ich funkcjonowaniu (tzw. skutki pośrednie narażenia), szczególnie groźne w przypadku sprzętu medycznego, co może prowadzić do zagrożenia zdrowia i życia jego użytkowników (Tikkaja i in. 2024; Zradziński i in. 2018). Zakłócenia takie mogą dotyczyć również urządzeń pomiarowych, w tym rejestratorów naponsobnych pola-EM wykorzystywanych w pomiarach autonomicznych w pobliżu źródeł silnego pola-EM (takich jak instalacje elektroenergetyczne wysokiego napięcia i urządzenia nadawcze systemów radiokomunikacyjnych). Zakłócenia takie mogą być istotnym źródłem niepewności w ocenie narażenia na pole-EM.

Przeprowadzono badania czułości pozapasmowej dostępnych na rynku rejestratorów szerokopasmowych pola-EM radiofaleowego wynikającej z oddziaływania pola-E o częstotliwości 50 Hz, bez oddziaływania na niego pola-EM radiofaleowego podczas badań. Czułość tę scharakteryzowano wartością wskaźnika $KE(rf)$, wyrażonego w $(V/m)/(kV/m)$, określanego zależnością:

$$KE(rf) = E(rf)/E(50Hz) \quad (5)$$

gdzie:

$E(rf)$ – wskazanie rejestratora radiofaleowego w polu-E(50Hz);

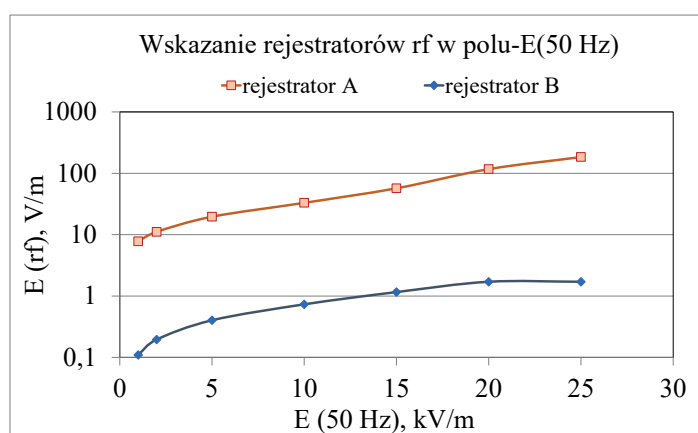
$E(50Hz)$ – natężenie pola-E(50Hz) oddziałującego na rejestrator radiofaleowy.

Badania wykazały duże zróżnicowanie czułości pozapasmowej różnych rejestratorów: wartości średnie $KE(rf)$ wyniosły 0,08–5,4 $(V/m)/(kV/m)$, (Gryz, Karpowicz 2013a; Gryz i in. 2023; 2024). Na rycinie 6 zilustrowano wskazania rejestratorów charakteryzujących się skrajnymi wartościami wskaźnika $KE(rf)$ podczas omawianych badań.

Stosowanie rejestratorów charakteryzujących się czułością $KE(rf) > 1 (V/m)/(kV/m)$ może prowadzić do błędnej oceny poziomu narażenia na pole-EM radiofaleowe w bezpośrednim otoczeniu źródła silnego pola-E(50Hz) o częstotliwości spoza pasma pomiarowego takiego rejestratora, np. bezpodstawne rozpoznanie występowania pola-EM radiofaleowego stref ochronnych $E(rf) > IPNp-E$ w otoczeniu instalacji elektroenergetycznych wysokiego napięcia, gdzie natężenie pola-E(50Hz) przekracza 7 kV/m.

Potwierdza to istotność wymagań prawa pracy, aby dla każdego przyrządu stosowanego do oceny Z-EM w środowisku pracy wyznaczono jego odporność elektromagnetyczną na oddziaływanie pola-EM przy częstotliwościach typowych źródeł i uwzględniono ten parametr metrologiczny podczas dobierania aparatury pomiarowej oraz przy ocenianiu poziomu narażenia na podstawie wyników pomiarów pola-EM wykonanych w środowisku pracy (Karpowicz i in. 2016b; Rozporządzenie 2018a).

Jednak podkreślenia wymaga również, że zwiększona czułość pozapasmowa rejestratorów pola-EM może być celowo wykorzystana w pomiarach autonomicznych parametrów narażenia pracujących



Rycina 6. Wskazania dwóch rejestratorów szerokopasmowych wartości skutecznej natężenia pola-E o częstotliwości radiowej, umieszczonych w polu-E o częstotliwości 50 Hz i natężeniu 1–25 kV/m [na podstawie danych wg: Gryz i in. 2024].

Figure 6. Readings of two broadband data loggers of the root-mean-square value of the radiofrequency E-field strength, located in an E-field of 50 Hz frequency and a strength from 1 to 25 kV/m [on the base of data: Gryz et al. 2024].

na pole-EM o częstotliwości spoza jego pasma pomiarowego, jeśli w przestrzeni pracy nie podlegają one oddziaływaniu pola-EM z ich pasma pomiarowego. Na przykład można wykorzystać rejestrator radiofalowy do oceny narażenia na pole-E(50Hz), dla którego obecnie brak aparatury zalecanej przez producentów do pomiarów autonomicznych – pod warunkiem spełnienia określonych wymagań (m.in. zastosowania rejestratora o znanych indywidualnych parametrach metrologicznych i specjalistycznej interpretacji wyników rejestracji), (Gryz i in. 2024).

PODSUMOWANIE

Rutynowe pomiary pola-EM na potrzeby oceny narażenia pracujących i związanych z tym Z-EM obejmują wyznaczanie rozkładu przestrzennego jego punktowych wartości chwilowych (uśrednionych ponadto w czasie lub w przestrzeni w razie konieczności oceny zgodności z limitami GPO w przypadku narażenia niebezpiecznego). Lokalizacja punktów pomiarowych określona przez prawo pracy i uszczegółowiona przez metody rekomendowane odnosi się do ograniczonego obszaru aktywności pracujących w otoczeniu źródeł pola-EM. Rutynowe pomiary dotyczą ponadto przestrzeni pracy w otoczeniu źródeł pola-EM pracujących stabilnie.

Miarodajność rutynowej oceny narażenia jest ograniczona w przypadku zmian zarówno poziomów wytwarzanego pola-EM, jak i miejsca przebywania pracujących, np. na rozległym terenie w otoczeniu pierwotnych źródeł pola-EM, gdzie dodatkowo mogą występować wtórne źródła pola-EM (nawet w znacznej odległości od pierwotnego źródła, co może skutkować nieujawnieniem takiego narażenia na wtórne pole-EM stref ochronnych). Bardziej miarodajne dane do oceny narażenia mogą zapewnić pomiary autonomiczne z wykorzystaniem rejestratorów nasobnych noszonych przez pracujących, których narażenie podlega ocenianiu (lub przez osoby reprezentujące ich zachowanie podczas pomiarów).

Zaprezentowana analiza czynników determinujących wyniki pomiarów autonomicznych wykazała, że takie pomiary mogą być wykorzystywane

do oceny narażenia pracujących wg kryteriów dotyczący pola-EM niezaburzonego pod warunkiem ich specjalistycznej interpretacji uwzględniającej skutki obecności człowieka bezpośrednio przy nasobnym rejestratorze podczas pomiarów.

Niepewność wyniku oceny narażenia na pole-EM z wykorzystaniem pomiarów autonomicznych może być nieakceptowalnie wysoka w przypadku użycia pojedynczego rejestratora nasobnego. Jednak odpowiednie użycie kilku zsynchronizowanych nasobnych punktów pomiarowych (kilku rejestratorów) i uśrednienie wyników wartości chwilowych z takich pomiarów oraz zastosowanie zależnych od częstotliwości ocenianego pola-EM współczynników korekcyjnych (odzwierciedlających stopień zaburzenia rozkładu pola-E w środowisku pracy wskutek obecności tam człowieka podczas pomiarów) może ograniczyć niepewność autonomicznych pomiarów do akceptowalnego poziomu w ramach realizacji wymagań prawa pracy.

W załączeniu przedstawiono metodę wykorzystania pomiarów autonomicznych do oceny narażenia na pole-EM w przestrzeni pracy. Metodę opracowano na podstawie omówionych badań modelowych i eksperymentalnych oraz zwalidowano (z uwzględnieniem czynników determinujących ich miarodajność podczas terenowych pomiarów w środowisku pracy) w praktycznym stosowaniu w przykładowych warunkach narażenia na pole-EM przemawiających za wykorzystaniem aparatury do pomiarów autonomicznych.

Nota bioetyczna: Podczas realizacji relacjonowanych badań ochotnikami byli autorzy niniejszego opracowania, wykonujący prace w narażeniu na pole-EM zgodnie z wymaganiami prawa pracy. Relacjonowane pomiary przeprowadzono w przestrzeni pola-EM strefy bezpiecznej i pośredniej.

Nota techniczna: Podczas relacjonowanych badań użyto aparatury pomiarowej o parametrach metrologicznych scharakteryzowanych w niniejszym opracowaniu bez podawania jej nazw handlowych, aby nie ingerować w pozycję rynkową różnych producentów dostępnej aparatury o zbliżonych parametrach użytkowych (która może być rozpatrywana przy wdrażaniu pomiarów autonomicznych w środowisku pracy przy różnego typu źródłach pola-EM).

PIŚMIENNICTWO

- Bhatt C.R., Henderson S., Brzozek C. i in. (2022). Instruments to measure environmental and personal radiofrequency-electromagnetic field exposures: an update. *Phys. Eng. Sci. Med.* 45, 687–704. DOI: 10.1007/s13246-022-01146-y.
- Bieńkowski P., Karpowicz J., Kieliszek J. (2016). Przegląd miar skutków narażenia na zmienne w czasie pole elektromagnetyczne i właściwości metrologicznych mierników, istotnych podczas oceny narażenia w środowisku pracy. *Podst. Metod. Oceny Środow. Pr.* 4(90), 41–74. DOI: 10.5604/1231868X.121543.
- Bieńkowski P., Aniołczyk H., Karpowicz J. i in. (2017). Narażenie na pole elektromagnetyczne w przestrzeni pracy podczas użytkowania urządzeń nadawczych systemów radiokomunikacyjnych. *Metoda pomiaru pola elektromagnetycznego in situ – wymagania szczegółowe.* *Podst. Metod. Oceny Środow. Pr.* 2(92), 89–131. DOI: 10.5604/01.3001.0010.0061.
- Gedliczka A. (2001). Atlas miar człowieka. Dane do projektowania i oceny ergonomicznej. Warszawa: CIOP.
- Gryz K., Karpowicz J., Leszko W. (2012). Ekspozymetry radiofalowego promieniowania elektromagnetycznego – przegląd parametrów użytkowych i technicznych. *Bezp. Pr.* 2, 12–16.
- Gryz K., Karpowicz J. (2013a). Znaczenie pozapasmowej czułości aparatury pomiarowej przy ocenie narażenia na radiofalowe pola elektromagnetyczne w sąsiedztwie linii energetycznych wysokiego napięcia. *Bezp. Pr.* 9, 6–11.
- Gryz K., Karpowicz J. (2013b). Pole elektryczne i magnetyczne sieci elektroenergetycznych wysokiego napięcia. W: Karpowicz J., Bugajska J. (red.). *Środowiskowe narażenia zawodowe przy obsłudze sieci elektroenergetycznych wysokiego napięcia w Polsce.* Warszawa: CIOP-PIB, 149–182.
- Gryz K., Zradziński P., Karpowicz J. (2015). The role of the location of personal exposimeters on the human body in their use for assessing exposure to electromagnetic field in the radiofrequency range 98–2450 MHz and compliance analysis: evaluation by virtual measurements. *Biomed. Res. Int.* 2015, 272460. DOI: 10.1155/2015/272460.
- Gryz K., Śmietanka H., Karpowicz J. i in. (2022). Podstawy oceny i ograniczania elektromagnetycznego oddziaływania infrastruktury elektroenergetycznej do ładowania pojazdów samochodowych o napędzie elektrycznym. Program stosowania środków ochronnych. *Metoda rekomendowana pomiaru pola elektromagnetycznego in situ – wymagania szczegółowe.* *Podst. Metod. Oceny Środow. Pr.* 4(114), 111–135. DOI: 10.54215/PIMOSP/7.114.2022.
- Gryz K., Karpowicz J., Zradziński P. (2023). Autonomiczne pomiary pola elektromagnetycznego w ocenie i dokumentowaniu zagrożeń elektromagnetycznych w środowisku pracy. W: Ułański P., Długosz-Lisiecka M., Nowosielska E. (red.). *Bezpieczeństwo radiacyjne – promieniowanie jonizujące i niejonizujące.* Warszawa: WAT, 321–335.
- Gryz K., Karpowicz J., Zradziński P. (2024). Challenges and opportunities from the out-of-band sensitivity of data loggers in a (quasi)autonomous evaluation of electromagnetic exposure. 2024 IEEE International Symposium on Measurements and Networking. IEEE Xplore. DOI: 10.1109/MN60932.2024.10615926.
- Gryz K., Karpowicz J., Zradziński P. (2025a). Modeling radiofrequency electromagnetic field wearable distributed (multi-location) measurements system for evaluating electromagnetic hazards in the work environment. *Sensors* 25, 4607. DOI: 10.3390/s25154607.
- Gryz K., Karpowicz J., Zradziński P. (2025b). Numerical simulation studies regarding the workers' radiofrequency exposure monitoring using wearable multi-location measurement system. 2025 URSI Asia-Pacific Radio Science Meeting (AP-RASC). Sydney, Australia, 17–22.08.2025. IEEE Xplore. DOI: 10.46620/URSIAPRASC25/XNUM5187.
- Karpowicz J., Aniołczyk H., Bieńkowski P. i in. (2016a). Narażenie na pole elektromagnetyczne w przestrzeni pracy podczas użytkowania urządzeń do magnetoterapii lub magneto-stymulacji. *Metoda pomiaru pola elektromagnetycznego in situ – wymagania szczegółowe.* *Podst. Metod. Oceny Środow. Pr.* 4(90), 151–180. DOI: 10.5604/1231868X.1222131.
- Karpowicz J., Bieńkowski P., Kieliszek J. (2016b). Model of the minimum requirements regarding electric and magnetic field strength measurement devices for use in the near-field occupational exposure non-compliance testing with respect to the requirements of European Directive 2013/35/EU, IEEE, Nowy Jork, 2016 International Symposium on Electromagnetic Compatibility - EMC Europe, 668-67. DOI: 10.1109/EMCEurope.2016.7739277.
- Karpowicz J., Gryz K., Zmysłony M. (2018). Ochrona przed zagrożeniami elektromagnetycznymi pracujących wykonujących pomiary lub kontrolę warunków narażenia na pole elektromagnetyczne w środowisku pracy. W: Zmysłony M., Nowosielska E., Sobiczewska E. (red.). *Nowe uregulowania w ochronie przed polami elektromagnetycznymi i promieniowaniem jonizującym.* Warszawa: WAT, 265–283.
- Karpowicz J., Gryz K. (2024). Pole elektromagnetyczne. W: Pośniak M., Skowroń J. (red.). *Czynniki szkodliwe w środowisku pracy: wartości dopuszczalne.* Wyd. XIV zm. Warszawa: CIOP-PIB, 219–244.
- Ramirez-Vazquez R., Escobar I., Vandenbosch G.A.E. i in. (2024). Personal exposure to radiofrequency electromagnetic fields: a comparative analysis of international, national, and regional guidelines. *Environ. Res.* 246, 118124. DOI: 10.1016/j.envres.2024.118124.
- Rathebe P.C., Kholopo M. (2025). Instruments and measurement techniques to assess extremely low-frequency electromagnetic fields. *Sensors* 25, 4866. DOI: 10.3390/s25154866.
- Rozporządzenie (2018a) Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy przy pracach związanych z narażeniem na pola elektromagnetyczne. *T.j. DzU 2018, poz. 331.*

Rozporządzenie (2018b) Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. Załącznik 2. Część E „Pole elektromagnetyczne”. DzU 2018, poz. 1286.

Szuba M., Hasięc I., Papliński P. i in. (2016). Narażenie na pole elektromagnetyczne w przestrzeni pracy podczas użytkowania systemów elektroenergetycznych i elektrycznych instalacji zasilających prądu przemiennego w energetyce. Metoda pomiaru pola elektromagnetycznego *in situ* – wymagania szczegółowe. Podst. Metod. Oceny Środow. Pr. 4(90), 91–150. DOI: 10.5604/1231868X.1229515.

Tiikkaja M., Hietanen M., Alanko T. i in. (2013). Możliwość powrotu do pracy w polach elektromagnetycznych po implantacji stymulatora serca. *Bezp. Pr.* 9, 12–14.

Zradziński P., Karpowicz J., Gryz K. i in. (2018). Evaluation of the safety of users of active implantable medical devices (AIMD) in the working environment in terms of exposure to electromagnetic fields: practical approach to the requirements of European Directive 2013/35/EU. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 31(6), 795–808. DOI: 10.13075/ijomeh.1896.00783.

METODA WYKORZYSTANIA POMIARÓW AUTONOMICZNYCH DO OCENY NARAŻENIA NA POLE ELEKTROMAGNETYCZNE W ŚRODOWISKU PRACY

1. Cel stosowania metody

Pomiary autonomiczne dotyczące oceny narażenia na pole elektromagnetyczne (pole-EM) polegają na rejestrowaniu (archiwizowaniu) nieokresowej zmienności w czasie poziomu pola-EM oddziałującego na pracującego zmieniającego miejsce pobytu w przestrzeni pracy, przy użyciu przenośnych mierników umożliwiających autonomiczne (automatyczne) rejestracje długotrwałych (wielogodzinnych) serii wyników pomiarów wartości chwilowej natężenia pola elektrycznego (pola-E) lub pola magnetycznego (pola-M) bez konieczności stałej kontroli procesu pomiarowego i aparatury pomiarowej przez osoby opracowujące wyniki pomiarów.

Pomiary autonomiczne określone niniejszą metodą wykonuje się w zakresie koniecznym do scharakteryzowania oddziaływania na pracujących pola-EM w celu wsparcia realizacji wymagań dotyczących ochrony przed bezpośrednimi lub pośrednimi zagrożeniami elektromagnetycznymi w środowisku pracy, określonych przez następujące przepisy (lub przepisy je zastępujące):

- rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy przy pracach związanych z narażeniem na pole-EM (tekst jednolity DzU 2018, poz. 331), cytowane dalej jako R-BHP-EM – w zakresie wymagań par. 5, 8, 10,
- rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (DzU 2018, poz. 1286), cytowane dalej jako R-NDN-EM.

W metodzie określono szczegółowe wymagania w zakresie: przygotowania, przeprowadzenia i udokumentowania wyników pomiaru pola-EM w przestrzeni pracy, w zakresie koniecznym do

poprawnej realizacji wymienionych wymagań prawnych.

U w a g i:

- (a) Pomiary autonomiczne zmienności w czasie parametrów narażenia na pole-EM nie są adekwatne do wyznaczenia zasięgów przestrzeni pola-EM stref ochronnych w otoczeniu jego źródeł (wg wymagań R-BHP-EM realizowanych na podstawie punktowych pomiarów rozkładu przestrzennego pola-EM).
- (b) Prezentowana w niniejszym opracowaniu metoda wykorzystania pomiarów autonomicznych do oceny narażenia na pole-EM w przestrzeni pracy podczas dnia pracy nie obejmuje zasad stosowania nasobnych przyrządów w celu zasygnalizowania pracownikowi alarmem, że przebywa w polu-EM przekraczającym wybrany limit natężenia pola-E lub pola-M.

2. Definicje i oznaczenia

Następujące terminy przyjęto zgodnie z ich określeniami w R-BHP-EM: pole elektromagnetyczne, pole *quasi*-statyczne, pole niezaburzone, przestrzeń obsługi, przestrzeń pracy, narażenie, limity IPN, limity GPO, odporność elektromagnetyczna, pole-EM stref ochronnych, pracujący, osoba potencjalnie narażona, użytkowanie, użytkownik, pierwotne źródło pola-EM, wtórne źródło pola-EM.

Przyjęto również następujące oznaczenia:

- BHP – bezpieczeństwo i higiena pracy,
- GPO – Graniczny Poziom Oddziaływania,
- IPN – Interwencyjny Poziom Narażenia,
- pole-EM – pole elektromagnetyczne,
- pole-E – pole elektryczne,
- pole-M – pole magnetyczne,
- PQS – pole *quasi*-statyczne,
- PWCZ – pole elektromagnetyczne wielkiej częstotliwości,
- PMF – promieniowanie mikrofalowe,

- R-BHP-EM – rozporządzenie MRPiPS w sprawie BHP przy pracach związanych z narażeniem na pole-EM (tekst jednolity DzU 2018, poz. 331),
- R-NDN-EM – rozporządzenie MRPiPS w sprawie NDS i NDN czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (DzU 2018, poz. 1286),
- sesja pomiarów autonomicznych – przedział czasu, podczas którego uczestnik pomiarów wyposażony w aparaturę do pomiarów autonomicznych pola-EM wykonuje zaplanowane czynności w przestrzeni pracy, a seria wyników pomiarów zarejestrowana przez tę aparaturę jest traktowana jako jednostkowy zbiór danych podlegających analizie w celu oceny narażenia pracujących na pole-EM, sesja pomiarowa,
- uczestnik pomiarów – pracujący w przestrzeni pracy objętej planowanymi pomiarami autonomicznymi lub inna osoba reprezentująca czynności pracującego podczas sesji pomiarowej, wykonujący pomiary autonomiczne (tzn. osoba nosząca rejestratory autonomiczne podczas sesji pomiarowej),
- ewaluator pomiarów – osoba o odpowiednich kompetencjach w zakresie pomiarów pola-EM i wymagań dotyczących oceny zagrożeń elektromagnetycznych w środowisku pracy, planująca i przygotowująca sesje pomiarów autonomicznych pola-EM, archiwizująca i analizująca ich wyniki oraz opracowująca na ich podstawie ocenę narażenia pracujących na pole-EM podczas ich aktywności reprezentowanych podczas wykonanych sesji pomiarów.

3. Zakres stosowania metody

Metoda ma zastosowanie do rozpoznania, oceny i dokumentowania parametrów narażenia na pole-EM na podstawie wyników pomiaru autonomicznego, charakteryzujących oddziaływanie pola-EM na pracujących lub osoby potencjalnie narażone, stosowana w szczególności jeśli w przestrzeni pracy występuje:

- (a) oddziaływanie pola-EM *quasi*-jednorodnego przestrzennie, tzn. od źródeł o dużych rozmiarach;
- (b) oddziaływanie pola-EM niejednorodnego przestrzennie, jeśli zasięg pola-EM stref ochronnych sięga co najmniej 2 metry od jego źródła.

Pole-EM w środowisku pracy jest charakteryzowane przez:

- (a) natężenie pola-M (oznaczone H i wyrażone w A/m);
- (b) natężenie pola-E (oznaczone E i wyrażone w V/m);
- (c) okresową zmienność w czasie, charakteryzowaną przez częstotliwość (oznaczoną f i wyrażoną w Hz) oraz kształt przebiegu czasowego/widmo częstotliwości.

Biorąc pod uwagę parametry typowych źródeł pola-EM i przestrzeni pracy, pomiary autonomiczne mogą mieć zastosowanie do oceny narażenia pracujących w przestrzeni pracy źródeł takich, jak scharakteryzowane w tabeli 1. Pomiary autonomiczne można stosować również w przestrzeni pracy innych

Tabela 1. Zakres stosowania pomiarów autonomicznych pola-EM

Table 1. The scope of application of autonomous EMF measurements

Rodzaj źródła pola-EM (oznaczenie)	Charakterystyka emitowanego pola-EM	Klasyfikacja wg załącznika nr 1 w R-BHP-EM
Sieci przesyłowe i rozdzielcze instalacje elektroenergetyczne (SPIRIE)	PQS	pozycja 2. tabeli: systemy elektroenergetyczne i elektryczna instalacja zasilająca
Urządzenia wytwarzające energię elektryczną (UWEE)	PQS	
Nadawcze systemy radiokomunikacyjne (radio, telewizja, telefonia mobilna), (NSR)	PWCZ i PMF	pozycja 4. tabeli: stacje bazowe systemów telefonii komórkowej; pozycja 5. tabeli: nadawcze systemy tele- i radiokomunikacyjne (radio, telewizja itp.)
Diatermie fizyoterapeutyczne (krótkofalowe i mikrofalowe), (DF)	PWCZ i PMF	pozycja 9. tabeli: diatermie fizyoterapeutyczne

źródeł pola-EM niż wymienione w tabeli 1 pod warunkiem dostępności odpowiedniej aparatury pomiarowej oraz cech ocenianego pola-EM spełniających wymagania omówione w niniejszej metodzie. W tabeli 2 scharakteryzowano pola-EM emitowane przez źródła pola-EM scharakteryzowane w tabeli 1.

4. Pomiary pola-EM

4.1. Przygotowanie do pomiarów pola-EM

4.1.1. Rozpoznanie źródeł pola-EM w przestrzeni pracy lub poza nią

Miejsce, warunki wykonania i zakres pomiarów autonomicznych pola-EM w przestrzeni pracy (scenariusze i ilość sesji pomiarów autonomicznych do każdego scenariusza) użytkownik źródeł pola-EM określa w porozumieniu z ewaluatorem pomiarów na podstawie wyników przeprowadzonego i udokumentowanego rozpoznania pierwotnych i wtórnych źródeł pola-EM znajdujących się

w przestrzeni pracy lub poza nią [wg R-BHP-EM; ust. 5.1], [Uwaga 1]².

Rozpoznanie obejmuje co najmniej: elementy instalacji lub urządzeń emitujące pole-EM będące źródłem narażenia stanowiącego przedmiot oceny, charakterystykę zmienności w czasie emitowanego przez nie w różnych warunkach pola-EM oraz zróżnicowanie warunków i zakresu użytkowania oraz przestrzeni pracy w ich otoczeniu.

W odniesieniu do oceny narażenia na pole-EM emitowane podczas użytkowania SPiRIE, UWEE, NSR i DF stosuje się wstępne założenia dotyczące elementów instalacji lub urządzeń będących pierwotnymi i wtórnymi źródłami pola-EM, podane w tabeli 3.

4.1.2. Miejsce pomiaru pola-EM

Na podstawie działań wg punktu 4.1.1 użytkownik rozpoznaje i wskazuje miejsca w przestrzeni pracy lub poza nią oraz pracujących i osoby potencjalnie

² Uwagi metodyczne dotyczące tekstu załącznika podano w tabeli 10.

Tabela 2. Charakterystyka pola-EM emitowanego przez źródła scharakteryzowane w tabeli 1

Table 2. The characteristic of EMF emitted by the sources characterised in table 1

Rodzaj źródła pola-EM (oznaczenie)	Zakres pomiarów	Dominujące częstotliwości pola-EM	Charakterystyka zmienności pola-EM w czasie
Sieci przesyłowe i rozdzielcze instalacje elektroenergetyczne (SPiRIE)	pomiary PQS (pole-M, pole-E)	50 Hz	sinusoidalne, ciągłe
Urządzenia wytwarzające energię elektryczną (UWEE)	pomiary PQS (pole-M)	zależnie od urządzenia: 50 Hz; 300–600 Hz	sinusoidalne, ciągłe
Nadawcze systemy radiokomunikacyjne (NSR)	pomiary PWCZ i PMF (pole-E)	zależne od urządzenia: 87–6000 MHz	ciągłe, o przebiegu modulowanym
Diatermie fizykoterapeutyczne (DF)	pomiary PWCZ i PMF (pole-E)	zależnie od urządzenia: 13,56 MHz; 27,12 MHz; 40,68 MHz; 434 MHz; 915 MHz lub 2450 MHz	sinusoidalne, ciągłe lub kluczowane

Uwagi do tabeli: pomiary autonomiczne stosuje się pod warunkiem ciągłej emisji ze źródła pola-EM sinusoidalnego lub modulowanego; ocenę harmonicznych PQS przy SPiRIE (100–850 Hz) można pominąć podczas oceny narażenia na pole-EM na podstawie pomiarów autonomicznych.

Tabela 3. Charakterystyka typowych pierwotnych i wtórnych źródeł pola-EM podczas użytkowania źródeł scharakteryzowanych w tabeli 1

Table 3. The characteristic of typical primary and secondary sources of EMF, while using the sources characterised in table 1

Rodzaj źródła pola-EM (oznakowanie)	Pierwotne źródła pola-EM	Wtórne źródła pola-EM
Sieci przesyłowe i rozdzielcze instalacje elektroenergetyczne (SPiRIE)	kable, szynoprzewody, transformatory rozdzielcze	obiekty metalowe o dużych wymiarach geometrycznych, np. ogrodzenie, pojazd itp.
Urządzenia wytwarzające energię elektryczną (UWEE)	kable, szynoprzewody, urządzenia i instalacja wzbudzająca	nie występują
Nadawcze systemy radiokomunikacyjne (NSR)	anteny nadawcze, nieekranowane kable zasilające anteny	obiekty metalowe o wymiarach geometrycznych umożliwiających rezonansowe pochłanianie energii elektromagnetycznej
Diatermie fizykoterapeutyczne (DF)	aplikatory lub zespoły aplikatorów (głowica lub elektroda, elektrody zabiegowe, anteny z promiennikiem), nieekranowane kable łączące aplikatory z generatorem, generatory w przypadku dysfunkcji obudowy tworzącej ekran elektromagnetyczny	obiekty metalowe w otoczeniu urządzeń, np. elementy instalacji elektrycznej, wodociągowej, centralnego ogrzewania, metalowe stelaże mebli itp.

narażone, które powinny zostać objęte pomiarami autonomicznymi w celu udokumentowania parametrów narażenia na pole-EM stref ochronnych lub z innych powodów.

4.1.3. Warunki wykonania pomiarów

Autonomiczne pomiary pola-EM organizuje się wg scenariuszy określonych przez użytkowników źródeł pola-EM i ewaluatora pomiarów w sesjach pomiarów, podczas których uczestnik pomiarów wyposażony w odpowiednią aparaturę wykonuje zaplanowane czynności w przestrzeni pracy, a seria wyników pomiarów zarejestrowana podczas każdej sesji traktowana jest jako jednostkowy zbiór danych podlegających analizie w celu oceny narażenia pracujących na pole-EM.

Użytkownik źródeł pola-EM przekazuje ewaluatorowi pomiarów autonomicznych udokumentowane wyniki rozpoznania przeprowadzonego wg punktów 4.1.1 i 4.1.2, konieczne do adekwatnego zaplanowania scenariuszy sesji pomiarowych i liczby ich powtórzeń, przygotowania i bezpiecznego przeprowadzenia pomiarów pola-EM oraz oceny narażenia pracujących na pole-EM na ich podstawie.

Dane te stanowią podstawę do ustalenia m.in.:

- (a) scenariuszy sesji pomiarowych i lokalizacji przestrzeni pracy, w której zostaną przeprowadzone pomiary;
- (b) warunków pracy źródeł pola-EM podczas pomiarów;
- (c) parametrów odpowiedniej aparatury pomiarowej;
- (d) uczestnika(ów) pomiarów (wraz z wymaganymi kompetencjami/uprawnieniami podczas pomiarów oraz sposobem nadzoru nad realizacją ustalonych scenariuszy sesji pomiarowych).

Na tej podstawie określa się:

- (a) warunki dostępności przestrzeni pracy objętej planowanymi pomiarami;
- (b) przedstawicieli użytkownika upoważnionych do koniecznej wymiany informacji i uzgodnień organizacyjnych;
- (c) niezbędne dane techniczne lub administracyjne dotyczące źródeł pola-EM i obiektów technicznych zlokalizowanych w przestrzeni pracy objętej planowanymi pomiarami;
- (d) termin planowanych pomiarów i warunki obsługi źródeł pola-EM przez przedstawicieli ich użytkownika;

- (e) parametry pracy tych źródeł wymagane podczas pomiarów – z zachowaniem wymagań określonych w punktach 4.2–4.4.

Przed przystąpieniem do pomiarów należy uzyskać od przedstawicieli użytkownika informacje o aktualnych parametrach pracy źródeł pola-EM. Uzyskane dane należy udokumentować w sprawozdaniu.

4.1.4. Zapewnienie bezpieczeństwa i kompetencji podczas pomiarów

Realizując wymagania R-BHP-EM w stosunku do zapewnienia bezpieczeństwa podczas użytkowania źródeł pola-EM, użytkownik powinien udzielić ewaluatorowi pomiarów autonomicznych wszelkich niezbędnych informacji z zakresu bezpieczeństwa i higieny pracy (BHP), które dotyczą przestrzeni pracy, gdzie są planowane pomiary pola-EM. Ponieważ prace podczas pomiarów pola-EM w przestrzeni pracy zaliczono do użytkowania źródła pola-EM, w trakcie wykonywania pomiarów należy zapewnić spełnienie wszystkich wymagań prawa pracy dotyczących ochrony przed skutkami oddziaływania pola-EM, a także innymi zagrożeniami, jakie rozpoznano tam w ramach realizacji tych wymagań.

Pomiary w otwartym terenie, dla zapewnienia bezpieczeństwa ich użytkowników oraz poprawnej pracy aparatury pomiarowej, należy wykonywać w warunkach środowiskowych spełniających następujące wymagania: temperatura powietrza powyżej 0°C, wilgotność względna powietrza nie większa niż 75%, brak opadów atmosferycznych. Warunki te powinny być kontrolowane podczas pomiarów i zostać udokumentowane w sprawozdaniu.

Ze względu na konieczność zapewnienia ochrony prywatności pracujących i poufności użytkowników źródeł pola-EM, a także ze względu na możliwe zakłócenia elektromagnetyczne w pobliżu źródeł pola-EM podczas pomiarów autonomicznych nie stosuje się wyposażenia do nagrywania dźwięku lub obrazu, lokalizacji GPS itp.

Uczestnik pomiarów autonomicznych pola-EM (tzn. pracujący, którego narażenie na pole-EM podlega ocenie, lub osoba reprezentująca jego czynności podczas sesji pomiarowej) powinien:

- (a) zostać poinformowany przez użytkownika źródeł pola-EM o wynikach oceny zagrożeń elektromagnetycznych i oceny ryzyka zawodowego związanego z innymi czynnikami

- występującymi w przestrzeni pracy objętej planowanymi pomiarami (zgodnie z wymaganiami R-BHP-EM i innych wymagań praca pracy);
- (b) mieć udokumentowane przeszkolenie na temat wymagań BHP związanych z zagrożeniami elektromagnetycznymi w przestrzeni pracy oraz brak przeciwwskazań zdrowotnych do przebywania w polu-EM stref ochronnych (zgodnie z zakresem profilaktycznej opieki zdrowotnej, o której mowa w R-BHP-EM ust. 13.);
 - (c) mieć udokumentowane inne istotne kompetencje lub cechy zapewniające bezpieczne wykonanie pomiaru pola-EM w specyficznych warunkach rozpoznanych w przestrzeni pracy objętej planowanymi pomiarami.

Pomiary autonomiczne pola-EM wykonuje się za zgodą uczestnika pomiarów na noszenie rejestratorów nasobnych podczas sesji pomiarowych realizowanych wg zaplanowanego scenariusza.

Aparatura pomiarowa użytkowana podczas pomiarów autonomicznych jest lokalizowana (unieruchomiona) przy ciele uczestnika pomiarów w odpowiednio przygotowanych plecakach, torbach lub kieszeniach bądź jest mocowana do kasków, z zachowaniem odpowiednich środków zapewniających spełnienie standardowych wymagań BHP w środowisku pracy.

Podczas pomiarów aparatura nie ma bezpośredniego kontaktu z ciałem uczestnika pomiarów.

4.2. Miary narażenia na pole-EM

W przestrzeni pracy wyróżniono przestrzeń pola-EM stref ochronnych (rozpatrywanych w odniesieniu do kryteriów określonych przez prawo pracy, limitów IPN, odnoszących się do niezaburzonego pola-EM w środowisku pracy), w której warunkowo dopuszczalne jest tymczasowe narażenie, klasyfikowaną jako:

- (a) przestrzeń pola-EM strefy niebezpiecznej (PPSN) – w której przebywanie w ramach codziennej praktyki jest zabronione;
- (b) przestrzeń pola-EM strefy zagrożenia (PPSZ) – w której przebywanie jest dopuszczalne pod warunkiem, że stosowane są środki ochronne dostosowane do rozpoznanych zagrożeń elektromagnetycznych wynikających z bezpośrednich lub pośrednich skutków oddziaływania pola-EM;
- (c) przestrzeń pola-EM strefy pośredniej (PPSP) – w której przebywanie jest dopuszczalne pod

warunkiem, że stosowane są środki ochronne dostosowane do rozpoznanych zagrożeń elektromagnetycznych wynikających z pośrednich skutków oddziaływania pola-EM,

- (d) przestrzeń pola-EM strefy bezpiecznej (PPSB) – przestrzeń poza strefami ochronnymi, dla której nie określono warunków ograniczających ekspozycję.

Narażenie pracujących na pole-EM jest klasyfikowane jako [Uwaga 2]:

- (a) narażenie niebezpieczne (NN) na pole-EM strefy niebezpiecznej;
- (b) narażenie kontrolowane (NK) na pole-EM strefy pośredniej lub zagrożenia;
- (c) ekspozycja pomijalna (EP), tzn. kiedy nie stwierdza się narażenia na pole-EM.

Ponadto tymczasowość narażenia niebezpiecznego lub kontrolowanego na pole-EM oceniana jest na podstawie oszacowanej wartości wskaźnika narażenia (W).

W tabeli 4 przedstawiono limity IPN dotyczące typowego zakresu częstotliwości PQS emitowanego podczas użytkowania źródeł pola-EM takich jak SPiRIE i UWEE.

W tabeli 5 przedstawiono limity IPN dotyczące typowego zakresu częstotliwości PWCZ i PMF emitowanego podczas użytkowania źródeł pola-EM takich jak NSR lub DF.

4.3. Zakres oceny narażenia na pole-EM

Zakres pomiarów przy zastosowaniu niniejszej metody pomiarów autonomicznych powinien umożliwiać scharakteryzowanie parametrów narażenia na pole-EM pracujących w przestrzeni pracy, uwzględniając zróżnicowane podczas użytkowania źródeł pola-EM parametry otaczającego je pola-M lub pola-E (zgodnie z wymaganiami określonymi w R-BHP-EM: zał. 3, cz. III, pkt. 4).

Ocena narażenia na pole-EM podczas użytkowania źródeł pola-EM jest dostosowywana do wyników rozpoznania dotyczących (zgodnie z wymaganiami określonymi w R-BHP-EM; zał. 3, cz. III, pkt. 3):

- (a) charakterystyki przestrzeni pracy i urządzeń, jakie są tam użytkowane – wg punktu 4.1.2;
- (b) pierwotnych źródeł pola-EM w tej przestrzeni pracy, o której mowa w punkcie (a), lub poza nią – wg punktu 4.1.1;

Tabela 4. Limity narażenia w przestrzeni pracy na pole-EM o częstotliwości z pasma PQS 5–1000 Hz (R-NDN-EM)
Table 4. Limits of exposure to EMF in the frequency range 5-1000 Hz in the work environment (Journal of Laws 2018, item 1286)

Limity narażenia na pole-EM [Parametry metrologiczne aparatury pomiarowej]	Wartości Interwencyjnych Poziomów Narażenia (IPN)		
	PQS (50 Hz)		PQS (50 ≤ f < 850 Hz)
	IPN-E natężenie pola-E, E, kV/m	IPN-H natężenie pola-M, H, A/m	
PPSN: H ≥ IPNog-H E ≥ IPNog-E	E ≥ 20	H ≥ 3200	H ≥ 160 000/f
PPSZ: IPNod-H ≤ H < IPNog-H IPNod-E ≤ E < IPNog-E	3,3 ≤ E < 20	530 ≤ H < 3200	27 000/f ≤ H < 160 000/f
PPSP: IPNp-H ≤ H < IPNod-H PNp-E ≤ E < IPNod-E	1,0 ≤ E < 3,3	60 ≤ H < 530	3000/f ≤ H < 27 000/f
PPSB: H < IPNp-H E < IPNp-E	E < 1,0	H < 60	H < 3000/f
Limit operacyjny bazowy: IPNob-H IPNob-E	E = 10	H = 1600	H = 80 000/f
[-----]	Zakres pracy aparatury pomiarowej		
Minimalna czułość	E = 0,3	H = 2	
Sugerowany dynamiczny zakres pomiarowy	0,3 ≤ E < 25	2 ≤ H < 3200	

Objaśnienie: f – częstotliwość w Hz.

Tabela 5. Limity narażenia w przestrzeni pracy na pole-EM PWCZ i PMF o częstotliwości z pasma 10–6000 MHz (R-NDN-EM)
Table 5. Limits of exposure to EMF in the frequency range 10-6000 MHz in the work environment (Journal of Laws 2018, item 1286)

Limity narażenia na pole-EM [Parametry metrologiczne aparatury pomiarowej]	PWCZ i PMF (10 ≤ f < 6000 MHz)
	wartości Interwencyjnych Poziomów Narażenia (IPN-E) natężenie pola-E, E, w V/m
PPSN: E ≥ IPNog-E	E ≥ 240
PPSZ: IPNod-E ≤ E < IPNog-E	20 ≤ E < 240
PPSP: IPNp-E ≤ E < IPNod-E	7 ≤ E < 20
PPSB: E < IPNp-E	E < 7
Limit bazowy: IPNob-E	E = 60
[-----]	Zakres pracy aparatury pomiarowej
Minimalna czułość	E = 2
Sugerowany dynamiczny zakres pomiarowy	2 ≤ E < 240

Objaśnienia do tabel 4 i 5:

IPNog-H, IPNog-E – limit operacyjny górny, rozumiany jako poziom H lub E, określający górny limit PPSZ.

IPNod-H, IPNod-E – limit operacyjny dolny, rozumiany jako poziom H lub E, określający dolny limit PPSZ.

IPNp-H, IPNp-E – limit pomocniczy, rozumiany jako poziom H lub E, określający dolny limit PPSP.

IPNob-H, IPNob-E – limit operacyjny bazowy, rozumiany jako poziom H lub E.

- (c) zakresu użytkowania źródeł pola-EM i przestrzeni pracy, o których mowa w punkcie (a) i (b), uwzględniając w szczególności parametry pracy źródeł pola-EM i czynności wykonywane w przestrzeni pracy;
- (d) przestrzeni obsługi oraz rodzaju wykonywanej w niej pracy;
- (e) rodzaju i częstotliwości pola-EM (z rozdzielczością nie gorszą niż ±10%).

Warunki wykonywania pomiarów dotyczące parametrów pracy źródeł pola-EM dokumentuje się w sprawozdaniu z badań [Uwaga 3].

4.4. Aparatura pomiarowa – wymagania ogólne dotyczące aparatury pomiarowej odpowiedniej do autonomicznego pomiaru pola-EM

Autonomiczne pomiary natężenia pola-M lub pola-E do oceny narażenia podczas użytkowania źródeł pola-EM wykonuje się aparaturą pomiarową (rejestratorami nasobnymi noszonymi przez uczestnika pomiarów) zapewniającą w zależności od zakresu planowanych pomiarów [Uwaga 4]:

- (a) pomiar natężenia pola-M PQS (przy częstotliwości co najmniej 50 Hz lub w paśmie częstotliwości 50–850 Hz);

- (b) pomiar natężenia pola-E PQS (przy częstotliwości co najmniej 50 Hz);
- (c) pomiar natężenia pola-E PWCZ i PMF (przy częstotliwości co najmniej 10–6000 MHz);
- (d) dynamikę pomiaru i czułość odpowiednie do oceny poziomu narażenia kontrolowanego na pole-EM, jak określono w tabelach 4 lub 5;
- (e) odpowiedni zakres okresu próbkowania mierzonego pola-EM (podany w tab. 6).

Ze względu na prowadzenie pomiarów autonomicznych pola-EM bez stałego nadzoru przez ewaluatora pomiarów konieczne jest wykorzystywanie aparatury pomiarowej:

- o znanej rzeczywistej czułości na pole-EM, w pasmach częstotliwości pola-EM rozpoznanego w przestrzeni planowanych pomiarów (również czułości pozapasmowej, tzn. poza pasmem pomiarowym deklarowanym przez producenta, jeśli w przestrzeni planowanych pomiarów rozpoznano pole-EM o częstotliwościach spoza pasma pomiarowego tej aparatury);
- archiwizującej wyniki w funkcji czasu rzeczywistego;
- o zasilaniu bateryjnym zapewniającym nieprzerwane pomiary nie krótsze niż 4 godziny;
- o wadze nieprzekraczającej 600 g;
- o maksymalnych wymiarach zewnętrznych nieprzekraczających 25 cm.

Aparatura stosowana do autonomicznych pomiarów charakteryzujących narażenie pracujących na pole-EM może być wyposażona jedynie w czujniki pola-E lub pola-M.

4.5. Wykonanie pomiarów autonomicznych i ocena wyników

4.5.1. Warunki wykonywania pomiarów reprezentatywnych dla rozpatrywanej aktywności pracujących

W celu zsynchronizowania wyników oceny narażenia pracujących na pole-EM z rodzajem wykonywanych przez nich aktywności w przestrzeni pracy w otoczeniu źródeł pola-EM (czynności związanych z wykonywaniem zadań w przestrzeni pracy podlegającej pomiarom, związanych z użytkowaniem źródeł pola-EM lub z innymi powodami przebywania tam), niezbędne jest skorelowanie wyników pomiarów autonomicznych z chrono-

metrażem przebywania uczestników pomiarów w różnych miejscach i wykonywanych tam czynności, odpowiadających poszczególnym etapom sesji pomiarowej.

W chronometrażu sesji pomiarowej określa się początek i koniec pomiarów odbywających się w przestrzeni pracy zgodnie z jej planem (scenariuszem). Etapy sesji pomiarowej uwzględnione w chronometrażu określa się na przykład ze względu na:

- lokalizację źródeł w przestrzeni pracy (np. szynoprzewodów lub wzbudnika generatora);
- lokalizację czynności pracującego (np. obchodu instalacji lub regulacji urządzenia);
- charakterystykę przestrzeni pracy (np. rozdzielnia wewnętrzna lub napowietrzna).

Wyniki pomiarów wartości chwilowych narażenia na pole-EM podczas poszczególnych etapów sesji pomiarów autonomicznych należy interpretować w kontekście chronometrażu czynności i miejsc pobytu uczestników pomiarów podczas ich wykonywania. Analizę chronometryczną wyników pomiarów należy każdorazowo wykonać po transferze danych z rejestratora do komputera, analizując kompletność danych z danej sesji pomiarowej, zmierzony podczas sesji przebieg zmienności pola-EM, anomalie od przebiegów oczekiwanych i ich możliwe przyczyny.

W razie potrzeby (na przykład w razie uzyskania niekompletnych lub niemiarodajnych/niezgodnych z oczekiwaniami wyników pomiarów) sesje pomiarowe należy powtórzyć, uwzględniając krótsze etapy w chronometrażu sesji pomiarowej, umożliwiające dokładniejszą analizę okoliczności narażenia na pole-EM w przestrzeni pracy, bądź wykonać uzupełniającą ocenę narażenia na pole-EM pomiarami punktowymi rozkładu pola-EM w wybranych miejscach.

4.5.2. Czas badań i okres próbkowania mierzonego pola-EM

Pomiary autonomiczne dotyczące oceny narażenia pracujących na pole-EM powinny dotyczyć reprezentatywnego okresu dnia pracy lub okresu wykonywania określonych czynności w otoczeniu urządzeń lub instalacji wytwarzających pole-EM. Sesje pomiarowe charakteryzujące określony scenariusz narażenia na pole-EM powinny zostać przeprowadzone kilkakrotnie w rozpatrywanych częściach przestrzeni pracy, np. w przestrzeni obsługi

określonych instalacji lub urządzeń (uzyskanie reprezentatywnych statystycznie wyników pomiarów dotyczących narażenia na pole-EM podczas rzeczywistej aktywności pracujących zapewnia co najmniej sześć sesji pomiarowych powtórzonych wg określonego scenariusza narażenia na pole-EM).

Archiwizacja próbek mierzonego pola-EM oddziałującego na pracujących powinna odbywać się w odstępach czasowych umożliwiającących co najmniej udokumentowanie wystąpienia narażenia na pole-EM stref ochronnych (wynikających np. z poruszania się pracującego podczas pomiarów z prędkością około 1 m/s), tzn. zarchiwizowanie parametrów narażenia na pole-EM z rozdzielczością przestrzenną nie gorszą niż ± 50 cm (tab. 6) – wymagana do lokalizacji przestrzeni pracy, w której konieczne jest zastosowanie środków ochronnych [R-BHP-EM, zał. 3, cz. III, pkt. 8].

4.5.3. Przygotowanie aparatury pomiarowej

Wykonanie pomiarów poprzedzają następujące czynności:

- (a) sprawdzenie stanu technicznego rejestratorów nasobnych – w szczególności poziomu naładowania akumulatorów;
- (b) ustawienie parametrów rejestracji wartości chwilowych mierzonego pola-EM [np. czasu trwania sesji pomiarowej i okresu próbkowania mierzonej wartości (częstości archiwizacji), pomiarowego pasma częstotliwości itp.];
- (c) zsynchronizowanie wewnętrznego zegara w rejestratorach z czasem rzeczywistym i zegarem użytkowanym przez uczestnika pomiarów podczas sesji pomiarowej (do poprawnego sporządzenia chronometrażu).

4.5.4. Lokalizacja aparatury pomiarowej przy ciele uczestnika pomiarów

Lokalizację autonomicznej aparatury pomiarowej (rejestratorów nasobnych) w zależności od zakresu wykonywanych pomiarów scharakteryzowano w tabeli 6.

4.5.5. Miary charakteryzujące wyniki pomiarów autonomicznych

Zarejestrowane podczas sesji pomiarowej serie próbek wartości chwilowych natężenia pola-M lub pola-E wraz z etykietami czasu rzeczywistego ich rejestracji ([Hi;ti] lub [Ei;ti]) należy sformatować przed wykonaniem ich analizy statystycznej. Wspomniane formatowanie obejmuje:

- (a) transfer serii próbek z rejestratora do komputera, np. do arkusza kalkulacyjnego MS Excel;
- (b) skopiowanie archiwalnego zbioru danych do arkusza roboczego;
- (c) oznaczenie w roboczym zbiorze danych początku i końca zaplanowanej sesji pomiarowej oraz jej etapów uwzględnionych w chronometrażu.

Do oceny narażenia pracującego na pole-EM wykorzystuje się tylko dane z okresu objętego zaplanowaną sesją pomiarową z uwzględnieniem poszczególnych jej etapów w razie występowania NK lub NN w przestrzeni pracy objętej tymi pomiarami. Aby wykorzystać wyniki pomiarów autonomicznych do oceny narażenia pracujących na pole-EM w środowisku pracy przy wykorzystaniu kryteriów oceny dotyczących parametrów pola-EM niezaburzonego (podanych w tab. 4 i 5), konieczne jest ponadto przeskalowanie ich ze względu na:

- (a) rodzaj mierzonego pola-EM;
- (b) lokalizację nasobnych rejestratorów podczas sesji pomiarowej.

W tabeli 7 podano wyznaczone w badaniach modelowych i eksperymentalnych współczynniki korekcyjne KOR, uwzględniające łącznie różnorodność warunków wykonywania pomiarów (liczbę zsynchronizowanych rejestratorów nasobnych, różne lokalizacje tych rejestratorów, źródła narażenia na pole-EM, miejsca przebywania pracownika względem nich oraz zmienność warunków narażenia). W celu skompensowania wspomnianych okoliczności oddziałujących na proces pomiaru autonomicznego wyniki pomiaru wartości chwilowych (wartości zarejestrowanych próbek natężenia pola-M lub pola-E: [Hi;ti] lub [Ei;ti]) należy pomnożyć przez odpowiedni współczynnik korekcyjny KOR.

Na podstawie tak sformatowanych i przeskalowanych wyników rejestracji wartości chwilowych opracowuje się wyniki sesji pomiarowej tworzone przez dwa zbiory danych (tożsame w razie użycia podczas sesji pomiarowej pojedynczego rejestratora):

[A] zbiór wartości średnich z danych zarejestrowanych synchronicznie (w funkcji czasu, ti) przez rejestratory użyte podczas sesji pomiarowej i przeskalowanych z wykorzystaniem współczynnika KOR: [AverHi;ti] lub [AverEi;ti],

[B] zbiór wartości maksymalnych zarejestrowanych synchronicznie (w funkcji czasu, ti) przez

Tabela 6. Lokalizacja aparatury pomiarowej (rejestratorów nasobnych) oraz okres próbkowania podczas pomiarów autonomicznych parametrów narażenia na pole-EM przy różnicowanej charakterystyce ocenianego narażenia

Table 6. Location of measuring equipment (wearable data loggers) and sampling period while making autonomous measurements of EMF exposure parameters, at various characteristics of the assessed exposure

Zakres pomiarów	Charakterystyka narażenia na pole-EM	Wymagana liczba zsynchronizowanych rejestratorów	Lokalizacja rejestratorów nasobnych przy ciele uczestnika pomiarów	Okres próbkowania mierzonego pola-EM	Przykładowe źródła pola-EM
PQS (pole-M)	quasi-jednorodne (przy źródłach pola-EM o dużych rozmiarach)	1	#1: dowolna	nie dłuższy niż 2 s	sieci przesyłowe i rozdzielcze instalacje elektroenergetyczne (SPIRIE), np. linie napowietrzne
PQS (pole-E)	quasi-jednorodne (przy źródłach pola-EM o dużych rozmiarach)	1	#1: nad głową, np. na kasku	nie dłuższy niż 2 s	sieci przesyłowe i rozdzielcze instalacje elektroenergetyczne (SPIRIE), np. linie napowietrzne
PQS (pole-M)	niejednorodne (przy źródłach pola-EM o małych rozmiarach, gdzie zasięg przestrzeni pola-EM stref ochronnych osiąga kilka metrów)	2	#1 i #2: po obu stronach ciała (z przodu i z tyłu), w pasie lub przy klatce piersiowej	nie dłuższy niż 0,5 s	urządzenia wytwarzające energię elektryczną (UWEE), np. okablowanie wyprzewodzenia mocy z generatorów
PWCZ i PMF (pole-E)	quasi-jednorodne (przy źródłach pola-EM o dużych rozmiarach)	3	#1: nad głową, np. na kasku #2 i #3: po obu stronach ciała (z przodu i z tyłu, w pasie lub przy klatce piersiowej)	nie dłuższy niż 2 s	nadawcze systemy radiokomunikacyjne (NSR), np. w polu dalekim, w otoczeniu masztów z antenami
PWCZ i PMF (pole-E)	niejednorodne (przy źródłach pola-EM o małych rozmiarach, gdzie zasięg przestrzeni pola-EM stref ochronnych osiąga kilka metrów)	3	#1: nad głową, np. na kasku #2 i #3: po obu stronach ciała (z przodu i z tyłu), w pasie lub przy klatce piersiowej	nie dłuższy niż 0,5 s	diatermie fizykoterapeutyczne (DF), np. w pomieszczeniach z urządzeniami

Uwagi do tabeli 6:

Niezależnie od miejsca umieszczenia rejestratora podczas sesji pomiarowej w pobliżu rejestratorów nie powinny znajdować się obiekty metalowe mogące wpływać na wynik pomiaru (szczególnie przy pomiarach pola-EM PWCZ i PMF), a także urządzenia wytwarzające pole-EM (np. telefony komórkowe lub radiotelefony przenośne), które mogą oddziaływać na wskazania rejestratorów pola-M i pola-E wskutek oddziaływania w paśmie pomiarowym rejestratorów lub pozapasmowo.

rejestratory użyte podczas sesji pomiarowej i przeskalowanych z wykorzystaniem współczynnika KOR: $[MaxHi;ti]$ lub $[MaxEi;ti]$.

W tabeli 7 scharakteryzowano też miary reprezentujące wyniki sesji pomiarowej, tzn. odpowiednio sformatowane i przeskalowane wyniki zarejestrowanych serii wartości chwilowych pomiarów autonomicznych w pojedynczej sesji pomiarowej (lub jej etapach) na potrzeby oceny narażenia pracujących na pole-EM:

(a) wartość 95. centyla (C95) z wyników sesji pomiarowej dotyczących natężenia pola-M

lub natężenia pola-E, odpowiednio C95H i C95E, odnoszących się do zbioru wartości średnich, [A];

(b) wartość mediany (Med) z wyników sesji pomiarowej dotyczących natężenia pola-H lub natężenia pola-E, odpowiednio MedH i MedE, odnoszących się do zbioru wartości średnich, [A];

(c) wskaźnik narażenia (W), odpowiednio WH i WE, oszacowany wg zależności (1) na podstawie zbioru wyników sesji pomiarowej dotyczących natężenia pola-M lub natężenia

Tabela 7. Parametry oddziaływania pola-EM na uczestnika pomiarów przebywającego w środowisku pracy na podstawie wyników sesji nasobnych pomiarów autonomicznych sformatowanych do oceny narażenia z wykorzystaniem kryteriów odnoszących się do oceny pola-EM niezaburzonego w środowisku pracy (ocenanego rutynowo punktowymi pomiarami rozkładu przestrzennego pola-EM niezaburzonego)

Table 7. The parameters of the EMF impact on a measurement participant present in the work environment, on the basis of the results of the autonomous wearable measurement session, formatted towards assessing exposure using criteria regarding assessing of the unperturbed EMF in the work environment (routinely assessed by spot measurements of the spatial distribution of the unperturbed EMF)

Rodzaj mierzonego pola-EM	Charakterystyka narażenia na pole-EM	Liczba rejestratorów (wg tabeli 6)	Współczynnik korekcyjny KOR ^{*)}	Wynik sesji pomiarowej
Pole-M (50 Hz)	quasi-jednorodne	1	1	[A] = [B] zbiór przeskalowanych próbek wartości chwilowych natężenia pola-M: AverHi = MaxHi = H(ti) × KOR, wraz z etykietami czasu z pojedynczej rejestracji: [AverHi;ti]; [MaxHi;ti]
Pole-E (50 Hz)	quasi-jednorodne	1	0,3	[A] = [B] zbiór przeskalowanych próbek wartości chwilowych natężenia pola-E: AverEi = MaxEi = E(ti) × KOR, wraz z etykietami czasu z pojedynczej rejestracji: [AverEi;ti]; [MaxEi;ti]
Pole-M (50–850 Hz)	niejednorodne	2	1	[A] zbiór przeskalowanych próbek wartości chwilowych natężenia pola-M uśrednionych z dwóch zsynchronizowanych rejestracji H1(ti) i H2(ti): AverHi = KOR × [H1(ti)+H2(ti)]/2, wraz z etykietami czasu: [AverHi;ti] [B] zbiór wartości maksymalnych z przeskalowanych próbek wartości chwilowych zsynchronizowanych rejestracji natężenia pola-M, H1(ti) i H2(ti): MaxHi = KOR × max{H1(ti), H2(ti)}, wraz z etykietami czasu: [MaxHi;ti]
Pole-E (10–80 MHz)	quasi-jednorodne	3	0,5	[A] zbiór przeskalowanych próbek wartości chwilowych natężenia pola-E, uśrednionych z trzech zsynchronizowanych rejestracji E1(ti), E2(ti) i E3(ti): AverEi = KOR × [E1(ti)+E2(ti)+E3(ti)]/3, wraz z etykietami czasu: [AverEi;ti];
Pole-E (80–6000 MHz)	quasi-jednorodne	3	1,5	[B] zbiór wartości maksymalnych z przeskalowanych próbek wartości chwilowych trzech zsynchronizowanych rejestracji natężenia pola-E, E1(ti), E2(ti) i E3(ti): MaxEi = KOR × max{E1(ti), E2(ti), E3(ti)}, wraz z etykietami czasu: [MaxEi;ti]
Pole-E (10–80 MHz)	niejednorodne	3	0,8	
Pole-E (80–6000 MHz)	niejednorodne	3	1,5	

Objaśnienia:

H(ti), E(ti) – zarejestrowana w czasie ti pojedyncza próbka wartości chwilowej natężenia pola-M lub natężenia pola-E.

*) KOR – współczynnik korekcyjny związany z zaburzeniami pola-EM przez uczestnika pomiarów.

pola-E, odnoszących się do zbioru wartości maksymalnych, [B], oraz odstępu czasu archiwizowania danych Δt_i .

Przykładowo wskaźnik narażenia na pole-E, WE:

$$WE = \sum_{i=1}^n \frac{\Delta t_i}{8 \text{godzin}} \left(\frac{\text{MaxE}_i}{\text{IPNob-E}} \right)^2 \quad (1)$$

U w a g a:

W przypadku oceny narażenia na pole-EM o częstotliwości z zakresu 10–6000 MHz uzyskane wyniki szacowania wskaźnika narażenia (W) na podstawie nasobnych rejestracji natężenia pola-EM należy zwiększyć dwukrotnie (przemnożyć przez 2) [wg R-BHP-EM, zał. 3, cz. 3, pkt. 6].

5. Dokumentowanie wyników sesji pomiarów autonomicznych

Wyniki sesji pomiarów autonomicznych parametrów narażenia na pole-EM podczas dnia pracy mogą mieć zastosowanie do rozpoznania i oceny zagrożeń elektromagnetycznych oraz opracowania i kontroli skuteczności wdrożonego programu stosowania środków ochronnych w ramach wsparcia realizacji i dokumentowania spełnienia wymagań określonych w R-BHP-EM i R-NDN-EM.

5.1. Zapisy z badań

Zapisy dokumentujące pomiary autonomiczne pola-EM w przestrzeni pracy należy sporządzać w taki sposób, aby umożliwiały powtórzenie sesji

pomiarów autonomicznych w warunkach, w jakich zrealizowano je pierwotnie na potrzeby oceny:

- skuteczności zastosowanych środków ochronnych;
- aktualności rozpoznania źródeł pola-EM w przestrzeni pracy;
- aktualności wyników oceny narażenia pracujących na pole-EM.

5.2. Sprawozdanie z pomiarów

Wyniki pomiarów autonomicznych pola-EM powinny zostać udokumentowane w sprawozdaniu w zakresie niezbędnym do przeprowadzenia oceny narażenia na pole-EM w przestrzeni pracy objętej pomiarami zaplanowanymi podczas sesji pomiarowej dla rozpatrywanych przedziałów czasu aktywności pracującego (rozpatrywanych etapów sesji pomiarowej), wyróżniającej (tab. 7 i 8):

- narażenie niebezpieczne na pole-EM (NN);
- narażenie kontrolowane na pole-EM (NK);
- brak narażenia określane jako ekspozycja pomijalna na pole-EM (EP);
- tymczasowość narażenia NN i NK zależną od wartości wskaźnika narażenia (W).

U w a g i:

1) W przypadku stwierdzenia NK lub NN na pole-EM zgodnie z kryteriami dotyczącymi wartości C95H i C95E (określonymi w tab. 8), potwierdzonych również zastosowaniem tych kryteriów do odpowiednich wartości median, MedH lub MedE, wyniki pomiarów autonomicznych przeprowadzonych wg

Tabela 8. Klasyfikacja poziomu narażenia na podstawie wyników serii sesji pomiarów autonomicznych pola-EM zrealizowanych wielokrotnie zgodnie z określonym scenariuszem

Table 8. Classification of the exposure level based on the results of a series of autonomous EMF measurement sessions, carried out repeatedly according to a particular scenario

Parametry narażenia na pole-EM		Ocena narażenia na pole-EM	
poziom narażenia na pole-EM	kontekst serii sesji pomiarowych dotyczących rozważanego scenariusza	poziom narażenia	tymczasowość narażenia
C95H > IPNog-H lub C95E > IPNog-E	w którejkolwiek sesji pomiarowej	NN	W < 5 (NN tymczasowe) W > 5 (NN długotrwałe)
C95H > IPNp-H lub C95E > IPNp-E	w którejkolwiek sesji pomiarowej i we wszystkich sesjach nie stwierdzono NN	NK	W < 1 (NK tymczasowe) W > 1 (NK długotrwałe)
C95H < IPNp-H oraz C95E < IPNp-E	we wszystkich sesjach pomiarowych	EP	–

Objaśnienia:

C95H lub C95E – wartość 95. centyla odpowiedniego zbioru wartości [A] określonego dla wyników sesji pomiarów autonomicznych jak w tabeli 7.

W – wskaźnik narażenia, odpowiednio WH lub WE, wyznaczony zgodnie z zależnością określoną wzorem (1) dla odpowiedniego zbioru wartości [B] określonego dla wyników sesji pomiarów autonomicznych jak w tabeli 7.

rozpatrywanego scenariusza należy traktować jako w pełni miarodajne i niezwłocznie przystąpić do opracowania i wdrożenia programu stosowania środków ochronnych (zgodnie z wymaganiami R-BHP-EM).

2) W przypadku stwierdzenia NK lub NN na pole-EM zgodnie z kryteriami dotyczącymi wartości C95H i C95E (określonymi w tab. 8), niepotwierdzonego zastosowaniem tych kryteriów do odpowiednich wartości median, MedH lub MedE, wyniki pomiarów autonomicznych przeprowadzonych wg rozpatrywanego scenariusza można potraktować jako niemiarodajne. Wtedy przeprowadza się powtórne pomiary autonomiczne w razie konieczności uzupełnione pomiarami punktowymi rozkładu pola-EM w przestrzeni pracy, weryfikujące przyczyny zarejestrowania podczas sesji pomiarów autonomicznych wyników wskazujących na krótkotrwałe narażenie pracującego na pole-EM (NK lub NN).

Sprawozdanie powinno zawierać zestawienie wyników pomiarów ze wszystkich sesji pomiarowych obejmujących zaplanowany scenariusz narażenia pracującego na pole-EM, czyli co najmniej:

1. charakterystykę objętych pomiarami przestrzeni pracy i przestrzeni obsługi
(np.: (a) rozdzielnia wewnętrzna 110/15 kV, miejsca obchodowe w rozdzielni napowietrznej 220 kV; (b) sala nadajników, otoczenie masztu z antenami nadawczymi w Radio-Telewizyjnym Centrum Nadawczym; (c) gabinet fizykoterapeutyczny i pomieszczenia socjalne fizykoterapeutów)
2. podstawową charakterystykę rozpoznanych źródeł pola-EM
(np.: pierwotne źródła pola-EM: (a) przewody WN 220 kV w stacji elektroenergetycznej; (b) anteny nadawcze sygnału RTV w ośrodku nadawczym; (c) aplikatory diatermii fizykoterapeutycznej krótkofalowej; wtórne źródła pola-EM: (a) nie stwierdzono; (b, c) metalowa instalacja centralnego ogrzewania)
3. podstawową charakterystykę parametrów pola-EM
(np.: (a) ciągłe pole-EM o przebiegu sinusoidalnym o częstotliwości 50 Hz w otoczeniu urządzeń elektroenergetycznych w rozdzielni napowietrznej WN; (b) ciągłe pole-EM o przebiegu niesinusoidalnym o częstotliwości z pasma 80–691 MHz w otoczeniu anten nadawczych sygnału RTV;

(c) ciągłe pole-EM o przebiegu sinusoidalnym o częstotliwości 27 MHz w otoczeniu diatermii fizykoterapeutycznej)

4. warunki użytkowania instalacji i urządzeń oraz charakterystykę parametrów ich pracy podczas wykonywania pomiarów, wpływających na wynik pomiaru i oceny narażenia
(np.: (a) obciążanie prądowe przewodów WN 220 kV w stacji elektroenergetycznej, jego zmienność podczas pomiarów, możliwe wartości maksymalne; (b) moc emisyjna nadajnika RTV; (c) moc doprowadzona do aplikatorów diatermii fizykoterapeutycznej odniesiona do wartości maksymalnej stosowanej w zabiegach pacjentów)
5. identyfikację wykorzystanej aparatury pomiarowej oraz status jej kontroli metrologicznej
(m.in.: typ, producent, zakres pomiarowy, pasmo częstotliwości itp. oraz dane dotyczące ostatniego wzorcowania, wyników sprawdzenia odporności elektromagnetycznej itp.)
6. nastawy parametrów metrologicznych wykorzystanej aparatury podczas sesji pomiarowych
(okres próbkowania, a także zależnie od rodzaju miernika: mierzony parametr pola-EM, pasmo pomiarowe częstotliwości, czułość, zakres dynamiczny pomiaru itp.)
7. zaprezentowane w formie tabelarycznej zestawienie miar charakteryzujących wyniki sesji pomiarowej.

W przypadku stwierdzenia narażenia niebezpiecznego (NN) lub kontrolowanego (NK) należy scharakteryzować wyniki dotyczące poszczególnych etapów sesji pomiarów autonomicznych, aby możliwe było zweryfikowanie przyczyn zarejestrowania podczas tej sesji wyników wskazujących na takie narażenie (miejsce, czas).

Przykładowe zestawienie wyników pomiarów autonomicznych pola-EM w otoczeniu SPiRIE, obejmujące serię sesji pomiarowych, zrealizowanych zgodnie z określonym scenariuszem narażenia na pole-EM, podano w tabeli 9.

Schemat postępowania podsumowujący sposób oceny narażenia na pole-EM na podstawie pomiarów autonomicznych w przestrzeni pracy (określony jako asystent oceny narażenia na pole-EM) pokazano na rycinie 1.

Tabela 9. Wyniki oceny narażenia na pole-EM w przestrzeni pracy na podstawie pomiarów autonomicznych (przykładowe zestawienie dla serii sesji pomiarowych zrealizowanych wg jednorodnego scenariusza)**Table 9.** Results of the assessment of EMF exposure in the workplace based on the autonomous measurements (an example of a summary for a series of measurement sessions carried out according to a uniform scenario)

Przestrzeń pracy objęta pomiarami	<i>Elektroenergetyczna rozdzielnia napowietrzna WN 220 kV</i>				
Źródła pola-EM i charakterystyka parametrów ich pracy	<i>Źródła pierwotne: przewody i wyposażenie łączeniowo-rozdzielcze; ciężkie pole-EM sinusoidalnie przemienne o częstotliwości 50 Hz Źródła wtórne: nie stwierdzono Obciążanie prądowe podczas pomiarów: 100–150 A (możliwe maksymalne 1000 A)</i>				
Scenariusz sesji pomiarowej	<i>Pracownik dokonuje obchodu po wyznaczonej trasie na terenie stacji i kontroluje stan techniczny urządzeń</i>				
Identyfikator sesji pomiarowej (SP)	Data/czas sesji pomiarowej	Miary statystyczne wyników sesji pomiarowej (natężenia pola-M/natężenia pola-E) ¹⁾		Wskaźnik narażenia W	Poziom narażenia (NN, NK, EP)
		C95H lub C95E	MedH lub MedE		
SP nr 1	... 2026/ 7.00–10.00	a1 ¹⁾	b1 ¹⁾	w1 ¹⁾	
SP nr 2	... 2026/ 11.00–14.00	a2 ¹⁾	b2 ¹⁾	w2 ¹⁾	
SP nr 3	... 2026/ 7.00–10.00	a3 ¹⁾	b3 ¹⁾	w3 ¹⁾	
SP nr 4	... 2026/ 7.00–10.00	a4 ¹⁾	b4 ¹⁾	w4 ¹⁾	
SP nr 5	... 2026/ 12.00–15.00	a5 ¹⁾	b5 ¹⁾	w5 ¹⁾	
SP nr 6	... 2026/ 7.00–10.00	a6 ¹⁾	b6 ¹⁾	w6 ¹⁾	
.....
Ocena narażenia na pole-EM (łącznie dla wszystkich sesji pomiarowych)					
Poziom narażenia	<i>podać poziom narażenia na podstawie kryteriów wg tabeli 8</i>				
Tymczasowość narażenia	<i>podać tymczasowość narażenia na podstawie kryteriów wg tabeli 8</i>				

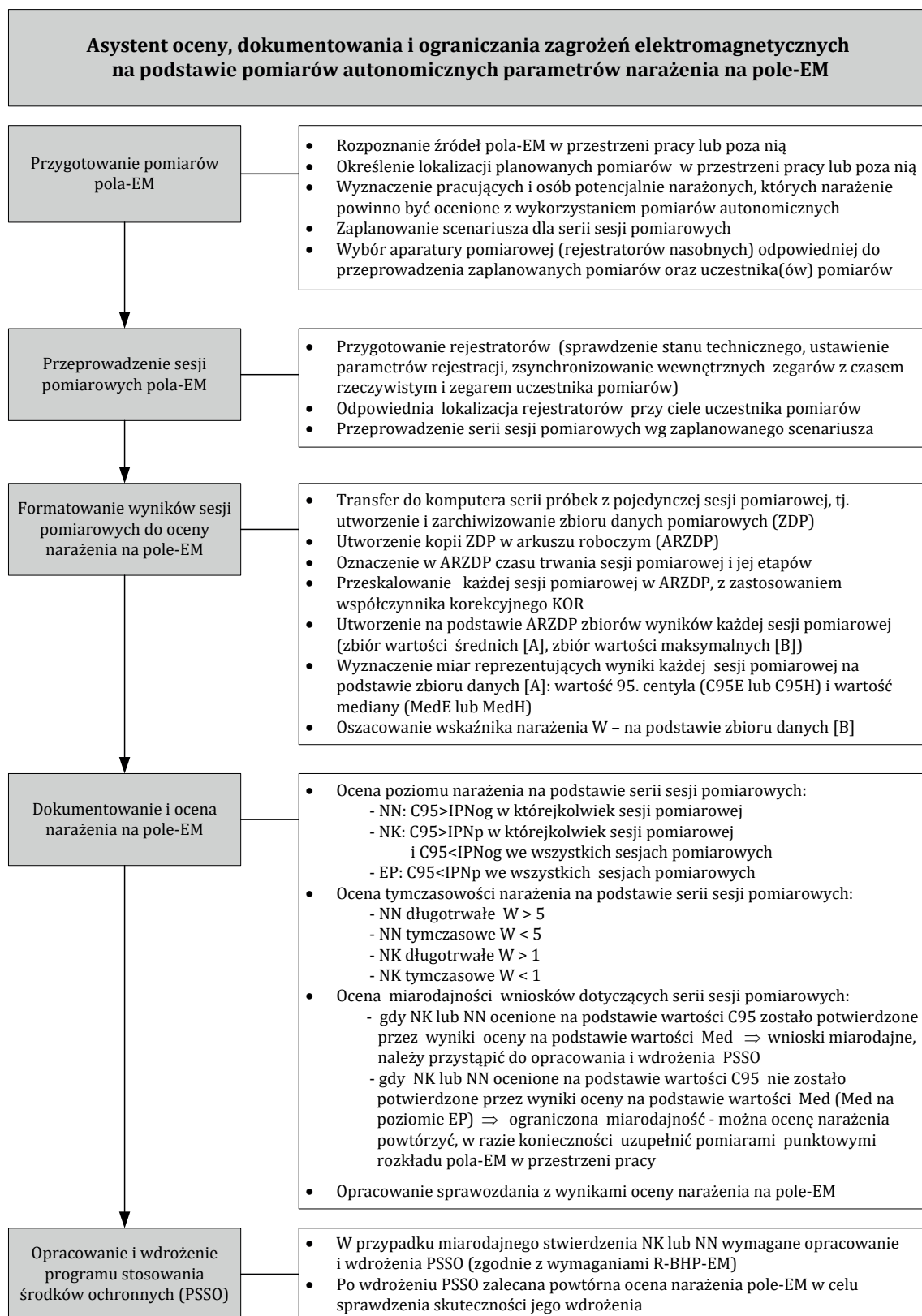
Objaśnienia:

¹⁾ wynik sesji pomiarowej z precyzją dwóch miejsc znaczących.

a1, a2, ..., – wartości C95H lub C95E wyników odpowiadających przedziałowi czasu rozpatrywanej sesji pomiarowej, dotyczące natężenia pola-M lub natężenia pola-E, odnoszące się do zbioru wartości średnich [A] z rejestracji wykonanych symultanicznie kilkoma rejestratorami.

b1, b2, ..., – wartości MedH lub MedE wyników odpowiadających przedziałowi czasu rozpatrywanej sesji pomiarowej, dotyczące jw.

w1, w2, ..., – wartość wskaźnika narażenia W odpowiadająca przedziałowi czasu rozpatrywanej sesji pomiarowej; wyznaczona wg [R-BHP-EM] jako suma wskaźników narażenia dla wartości maksymalnych [B] z rejestracji wykonanych symultanicznie kilkoma rejestratorami oraz odstępu czasu archiwizowania danych Δt_i (wg zależności 1).



Rycina 1. Schemat postępowania powiązanego z oceną narażenia na pole-EM w przestrzeni pracy przez ewaluatora wykorzystującego wyniki serii sesji pomiarów autonomicznych zrealizowanych wg określonego scenariusza (w razie potrzeby powtórzyć dla kolejnych scenariuszy)
Figure 1. A flowchart of the procedure related to assessing EMF exposure in the work environment by an evaluator, using the results of a series of autonomous measurements carried out according to a particular scenario (repeat for subsequent scenarios if necessary)

Tabela 10. Zestawienie uwag metodycznych przywołanych w tekście niniejszej metody**Table 10.** A list of methodological notes referred to in the text of this method

Uwaga	Treść uwagi
1	<p>Rozpoznanie źródeł pola-EM przez użytkownika dotyczy [wg R-BHP-EM; ust. 5.1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) parametrów technicznych źródła pola-EM określonych przez producenta w instrukcji eksploatacji lub innej dokumentacji technicznej, b) środków ochronnych zastosowanych w celu ograniczania emisji ze źródła pola-EM stanowiących jego stałe wyposażenie, w szczególności: blokad, obudów, osłon lub ekranów, c) poziomu emisji ze źródła pola-EM do środowiska lub poziomu pola-EM w jego otoczeniu, dostępnych na podstawie wymagań określonych w odrębnych przepisach, w recenzowanych publikacjach itp. d) charakterystyki ekspozycji na pole-EM, w szczególności przedstawionych w załączniku nr 1 do R-BHP-EM, e) zakresu użytkowania źródła pola-EM oraz wpływu wykonywanych prac na poziom emisji lub poziom ekspozycji. <p>W razie braku wystarczających danych do pełnego rozpoznania źródeł pola-EM użytkownik przekazuje dostępne informacje osobie opracowującej wyniki pomiarów autonomicznych (ewaluatorowi), która rozpoznaje dokładniej źródła pola-EM podczas przygotowania do pomiarów pola-EM (np. podczas wizji lokalnej przestrzeni pracy) oraz dostępnymi metodami pomiarowymi. W sprawozdaniu z pomiarów dokumentuje się sposób i zakres przeprowadzenia rozpoznania, o którym mowa, jego wyniki oraz stwierdzone ograniczenia reprezentatywności wyników pomiarów wynikające z braku odpowiedniej dokumentacji.</p> <p>Warunki wykonania planowanych pomiarów pola-EM powinny zapewnić reprezentatywność wyników ze względu na ocenę pola-EM w zróżnicowanych warunkach użytkowania pierwotnych źródeł pola-EM.</p>
2	<p>Wartość równoważna (WR) – wartość międzyszczytowa wybranego parametru charakteryzującego pole-EM, czyli różnica między maksymalną a minimalną wartością chwilową tego parametru w ciągu określonego przedziału czasu (T), podzielona przez 1,41; przy ocenie np. natężenia pola-M jest to wartość stanowiąca około 35% różnicy między maksymalną a minimalną wartością natężenia pola-M w czasie T [wg R-NDN-EM; ust. 5].</p>
3	<p>Udokumentowanie rozpoznania charakterystyki ocenianego pola-EM w dziedzinie czasu i częstotliwości metodami pomiarowymi, niezależnie od wcześniejszego rozpoznania innymi metodami, jest rekomendowane przez R-BHP-EM. Należy uwzględnić właściwości i charakterystyki metrologiczne stosowanej aparatury pomiarowej (np. odpowiednie współczynniki korekcyjne) umożliwiające podczas pomiaru pola-EM niesinusoidalnego wyznaczenie wartości równoważnych natężenia pola-M i pola-E na podstawie pomiaru innego parametru, np. wartości skutecznej.</p>
4	<p>Pomiar należy wykonywać aparaturą pomiarową wzorcowaną okresowo w zakresie odpowiednim do rozpoznanego w przestrzeni pracy pola-EM pod względem: częstotliwości, dynamiki i modulacji pola-EM wykorzystanego podczas wzorcowania. Aparatura pomiarowa powinna również podlegać sprawdzeniom charakterystyk metrologicznych – w szczególności w zakresie odporności elektromagnetycznej zgodnie z wymaganiami dotyczącymi jakości pomiarów koniecznej do realizacji wymagań R-BHP-EM (R-BHP-EM, zał. 3, cz. III). Ponadto w okresie między wzorcowaniami aparatura powinna przechodzić bieżące testy sprawności w celu podtrzymania zaufania do statusu jej parametrów metrologicznych, np. poprzez monitorowanie wyników pomiarów w polu-EM wybranego źródła.</p>



Zastosowanie chromatografii gazowej z detekcją masową do oznaczania formamidu w powietrzu na stanowiskach pracy¹

Determination of formamide in workplace air with gas chromatography with mass spectrometry

AGATA CIEMCIOCH

<https://orcid.org/0009-0004-4880-9180>

e-mail: agata.ciemcioch@imp.lodz.pl

ALEKSANDRA ANTOSIK

<https://orcid.org/0009-0002-3789-7918>

SŁAWOMIR BRZEŹNICKI

<https://orcid.org/0000-0002-0542-8538>

Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland

Numer CAS: 75-12-7

Streszczenie

Formamid jest bezbarwną, bezwoną cieczą o niskiej lepkości, szeroko stosowaną jako rozpuszczalnik przemysłowy. Jest wykorzystywany w produkcji barwników, farmaceutyków, pestycydów oraz włókien akrylowych. Ponadto pełni funkcję składnika smarów olejowych, cieczy hydraulicznych oraz środków przeciwoblodzeniowych stosowanych na lotniskach. Formamid jest także wykorzystywany jako środek zmiękczący w produkcji papieru, klejów zwierzęcych oraz produktów rozpuszczalnych w wodzie. Działa również jako odczynnik w badaniach genetycznych oraz jako krioprotektant. Głównymi drogami narażenia na formamid w środowisku pracy są układ oddechowy oraz skóra. Celem niniejszej pracy jest opracowanie metody oznaczania formamidu w powietrzu na stanowiskach pracy, charakteryzującej się wysoką czułością i selektywnością. Metoda ta umożliwi precyzyjne określenie stężeń formamidu, co pozwala na rzetelną ocenę narażenia zawodowego. Opracowana metoda polega na adsorpcji par formamidu na żelu krzemionkowym, a następnie na desorpcji substancji przy użyciu metanolu. Tak otrzymany roztwór jest poddawany analizie chromatograficznej. Do badań wykorzystano chromatograf gazowy sprzężony ze spektrometrem mas (GC-MS), wyposażony w polarną kolumnę kapilarną HP-INNOWAX o długości 60 m, średnicy 0,25 mm i grubości filmu fazy stacjonarnej 0,50 μm. Wskazania spektrometru mas pracującego w trybie SCAN wykazują liniową zależność od stężenia formamidu w badanym zakresie 18 ÷ 375 μg/ml. Metoda charakteryzuje się dobrą precyzją i dokładnością oraz spełnia wymagania normy PN-EN 482 dotyczącej procedur oznaczania czynników chemicznych. Opracowana metoda oznaczania formamidu w powietrzu na stanowiskach pracy została zapisana w postaci procedury analitycznej zamieszczonej w załączniku. Niniejszy artykuł obejmuje zagadnienia związane ze zdrowiem, bezpieczeństwem i higieną pracy, będące przedmiotem badań w dziedzinach nauk o zdrowiu oraz inżynierii środowiska.

Słowa kluczowe: formamid, metoda analityczna, powietrze na stanowiskach pracy, metoda chromatografii gazowej ze spektrometrią mas, nauka o zdrowiu, inżynieria środowiska.

¹ Zrealizowano na podstawie wyników VI etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Projekt nr III.PN.05 pt. „Opracowanie metod oznaczania 12 szkodliwych substancji chemicznych w powietrzu na stanowiskach pracy do oceny narażenia zawodowego”. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

Abstract

Formamide is a colorless, odorless, low-viscosity liquid used as an industrial solvent in the production of dyes, pharmaceuticals, pesticides and acrylic fibers. Formamide is also used as an additive to oil-based lubricants, hydraulic fluids, and airport deicing agents, and as a paper softener, animal glues, and water-soluble adhesives. Formamide is also used in genetic research and as a cryoprotectant. The primary routes of occupational exposure to formamide are the respiratory system and skin. The aim of this study was to develop a sufficiently sensitive and selective method for determining formamide in workplace air, which will enable the measurement of concentrations of this compound and subsequently allow for the assessment of occupational exposure. The developed method involves the adsorption of substance vapors on silica gel, desorption using methanol, and chromatographic analysis of the resulting solution. A gas chromatograph coupled to a mass spectrometer (GC-MS), equipped with an HP-INNOWAX polar capillary column (60 m long, 0.25 mm in diameter, and 0.50 μm stationary phase film thickness) was used for the study. The mass spectrometer readings, operating in SCAN mode as a function of formamide concentration, are linear over the tested concentration range (18 ÷ 375 $\mu\text{g}/\text{ml}$). The method is precise, accurate and it meets the requirements of PN-EN 482 standard for procedures for determining chemical factors. The developed method for determining formamide in workplace air was written as an analytical procedure, which is included in the appendix. The scope of this article covers issues of health, safety, and occupational health, which are the subject of research in the fields of health sciences and environmental engineering.

Keywords: formamide, analytical method, workplace air, gas chromatography with mass spectrometry method, health science, environmental engineering.

Adres do korespondencji/Contact details: Agata Ciemcioch, Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera, 91-348 Łódź, ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8, e-mail: agata.ciemcioch@imp.lodz.pl

WPROWADZENIE

Formamid (amid kwasu mrówkowego, amid kwasu metanowego, metanoamid) jest organicznym związkiem chemicznym z grupy amidów pochodzącym od kwasu mrówkowego. Jest bezbarwną, oleistą cieczą o słabym zapachu przypominającym amoniak. Prężność par formamidu wynosi 8 Pa w temperaturze 20°C. Formamid miesza się z wodą w dowolnym stosunku i bardzo dobrze rozpuszcza się w metanolu. Związek ten może powodować wydzielanie toksycznych i żrących gazów oraz wchodzi w reakcję z kwasami i zasadami, co w skrajnych przypadkach może prowadzić do pożaru. Formamid działa destrukcyjnie na niektóre metale (ICSC 2026). Produkowany jest na skalę przemysłową w reakcji tlenku węgla z amoniakiem (Sacchelli i in. 2024) oraz w reakcji mrówczanu etylu z amoniakiem.

Naturalne występowanie formamidu na ziemi nie jest znane; został jednak wykryty w regionach formowania się gwiazd oraz w kilku kometach (Grabato i in. 2024). Znalazł zastosowanie w wielu gałęziach przemysłu. W przemyśle chemicznym wykorzystywany jest jako rozpuszczalnik w produkcji polimerów, żywic oraz plastyfikatorów. Ponadto jest stosowany jako dodatek do

smarów olejowych, cieczy hydraulicznych i środków przeciwołdzeniowych używanych na lotniskach, a także jako środek do zmiękczenia papieru, klejów zwierzęcych oraz produktów rozpuszczalnych w wodzie. Formamid znajduje również zastosowanie w produkcji włókien akrylowych i tworzyw sztucznych (PubChem 2025). W przemyśle farmaceutycznym wykorzystywany jest w produkcji leków, m.in. w procesach krystalizacji penicyliny oraz cymetydyny. W badaniach genetycznych formamid jest stosowany jako kontrola negatywna oraz jako rozpuszczalnik w teście Ames (Jankowska, Czerczak 2010). Ponadto związek wykorzystywany jest jako czynnik denaturujący kwasy nukleinowe podczas elektroforezy i hybrydyzacji, a także pełni funkcję krioprotektanta (Courbiere i in. 2005; Fahy i in. 2004). Produkty kondensacji i degradacji formamidu mogą w obecności minerałów i tlenków metali prowadzić do powstawania biologicznie istotnych cząsteczek, takich jak aminokwasy, zasady nukleinowe oraz kwasy karboksylowe (Beyazay i in. 2023). Formamid może pełnić funkcję źródła węgla, azotu i energii, a przez to wspierać wzrost mikroorganizmów w zastosowaniach biotechnologicznych (Schwardmann i in. 2024).

Formamid wykazuje działanie reprotoksyczne, w tym embriotoksyczne i teratogenne u zwierząt (Jankowska, Czerczak 2010).

Głównymi drogami narażenia na formamid są inhalacja oraz kontakt dermalny. U ludzi formamid wchłania się przez drogi oddechowe w postaci par oraz przez nieuszkodzoną skórę w postaci ciekłej. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że formamid cechuje się niską toksycznością po narażeniu drogą inhalacyjną (GESTIS 2025). Związek ten może być wchłaniany przez skórę i powodować objawy toksyczności ogólnej przy jednoczesnym braku toksyczności ostrej. Brakuje natomiast badań określających właściwości toksykokinetyczne formamidu, które pozwalałyby ilościowo ocenić jego wchłanianie przez skórę (NIOSH 2024).

Formamid ma zharmonizowaną klasyfikację zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. dotyczącym klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji oraz mieszanin, które zmienia i uchyla dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz modyfikuje rozporządzenie WE nr 1907/2006 z dnia 31 grudnia 2008 r. (tzw. rozporządzenie CLP, 2008).

Ze względu na zagrożenia dla zdrowia formamid jest zaklasyfikowany do następujących klas i kategorii zagrożenia:

- Carc. 2 – działanie rakotwórcze, kategoria 2, z przypisanym zwrotem „H351: Podejrzewa się, że powoduje raka”;
- Repr. 1B – działanie szkodliwe na rozrodczość, kategoria 1B, z przypisanym zwrotem „H360FD: Może działać szkodliwie na płodność. Może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki”;
- STOT RE 2 – działanie toksyczne na narządy docelowe – powtarzane narażenie, kategoria 2, z przypisanym zwrotem „H373: Może powodować uszkodzenie narządów (krew) poprzez długotrwałe lub narażenie powtarzane (w przypadku połknięcia)”.

Opakowania zawierające formamid powinny zawierać oznakowanie Dgr – hasło ostrzegawcze: „niebezpieczeństwo”, z odpowiednim piktogramem: GHS08 – wskazujący zagrożenia dla zdrowia – substancje rakotwórcze/mutagenne (ECHA 2025).

W 2014 r. na mocy rozporządzenia Ministra Pracy i Polityki Społecznej w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy ustalono wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) dla

formamidu na poziomie 23 mg/m³. Nie ustalono natomiast wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh).

Celem pracy było, ze względu na brak Polskiej Normy, opracowanie alternatywnej metody oznaczania formamidu w powietrzu na stanowiskach pracy z zastosowaniem chromatografii gazowej z detekcją spektrometrii mas. Opracowana metoda umożliwia oznaczanie stężeń tego związku w powietrzu środowiska pracy, a następnie przeprowadzenie oceny narażenia zawodowego. Zastosowanie układu GC-MS zwiększa selektywność oznaczenia oraz umożliwia jednoznaczną identyfikację formamidu, co stanowi istotną przewagę w porównaniu z metodą wykorzystującą GC-FID opisaną w 2008 r.

Założenia opracowanej metody

Formamid jest lotną substancją organiczną o temperaturze wrzenia wynoszącej 210°C oraz prężności par 8 Pa w temperaturze 20°C. Na podstawie tych właściwości fizykochemicznych przyjęto pobieranie próbek powietrza z zastosowaniem rurek sorpcyjnych wypełnionych żelem krzemionkowym. Próbkę powietrza pobierano poprzez przepuszczenie 8 l powietrza ze strumieniem objętości 1,33 l/h. Chromatografia gazowa jest jedną z najczęściej stosowanych metod rozdzielania mieszanin gazowych zawierających formamid. W połączeniu z odpowiednim detektorem umożliwia ona oznaczanie tego związku na odpowiednio niskich poziomach stężeń.

W literaturze opisano metodę oznaczania formamidu w powietrzu (Markiewicz, Gromiec 2008) z zastosowaniem chromatografii gazowej przy użyciu detektora płomieniowo-jonizacyjnego (FID). Próbkę powietrza pobierano na żel krzemionkowy, a następnie desorbowano z zastosowaniem metanolu. Ponadto w literaturze opisano oznaczanie formamidu w materiale biologicznym z zastosowaniem chromatografii gazowej z detektorem mas (Scherer i in. 2018), co wskazuje na możliwość wykorzystania tej techniki zarówno do analizy próbek środowiskowych, jak i biologicznych.

Podobne podejścia analityczne stosowano również w odniesieniu do innych niskocząsteczkowych amidów. *N,N*-Dimetyloacetamid oznaczano metodą chromatografii gazowej z detekcją płomieniowo-jonizacyjną (GC-FID) po pobraniu próbek na żel krzemionkowy (Wziątek i in. 2016), natomiast tioacetamid analizowano z zastosowaniem

chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią mas (GC-MS) po pobraniu na filtr z włókna szklanego (Wesołowski, Kucharska 2010).

Opierając się na powyższych doniesieniach oraz na własnym doświadczeniu, do oznaczania badanej substancji w warunkach narażenia zawodowego przyjęto następujące podejście: pobieranie próbek na żel krzemionkowy, elucję rozpuszczalnikiem (metanol), a następnie oznaczenie metodą chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią mas (GC-MS) z zastosowaniem kolumny kapilarnej.

WYNIKI BADAŃ I ICH OMÓWIENIE

Aparatura

Do badań wykorzystywano chromatograf gazowy Agilent Technologies 6890N ze spektrometrem mas 5973 (MSD) oraz dozownikiem typu S/SL (z podziałem/bez podziału, ang. *split/splitless*). Analiza prowadzona była przy użyciu polarnej kolumny kapilarnej INNOWAX o długości 60 m, średnicy 0,25 mm i grubości filmu fazy stacjonarnej 0,50 µm. Do pobierania próbek powietrza wykorzystano aspiratory indywidualne 224-PCMTX4 wraz z odpowiednimi adapterami, produkowane przez firmę SKC. Do odważania wzorców stosowano wagę analityczną firmy Sartorius.

Materiały

Do badań stosowano: naczynka (wialki) szklane o pojemności 2 ml, strzykawki szklane do cieczy (o pojemności: 10 µl, 50 µl, 100 µl, 500 µl i 1000 µl), kolby miarowe o pojemności 1 ml i 10 ml oraz rurki sorpcyjne z żelazem krzemionkowym ORBO 52 (150 mg/75 mg) o długości około 75 mm, średnicy wewnętrznej 6 mm, zamykane kapturkami z tworzywa sztucznego.

Odczynniki

Do badań wykorzystano odczynniki o czystości co najmniej cz.d.a. (czysty do analizy), w tym: formamid (prod. Sigma Aldrich), metanol (prod. JT. Baker), *N,N*-dimetyloformamid (prod. Chem Pur), *N,N*-dimetyloacetamid (prod. Sigma-Aldrich).

Dobór optymalnych warunków analizy chromatograficznej

Warunki rozdziału rozdzielania chromatograficznego dobierano tak, aby uzyskać pik formamidu oddzielony od substancji współwystępujących, a także od piku rozpuszczalnika. W tym celu przygotowano mieszaninę *N,N*-dimetyloformamidu, *N,N*-dimetyloacetamidu i formamidu w metanolu. Rozdzielanie chromatograficzne przeprowadzono metodą chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią mas (GC-MS), z wykorzystaniem polarnej kolumny INNOWAX o długości 60 m, średnicy 0,25 mm oraz grubości filmu fazy stacjonarnej 0,50 µm. Jako detektor zastosowano spektrometr mas, umożliwiający identyfikację oznaczanych związków na podstawie analizy widm masowych (MS).

Wyniki badań dotyczących optymalizacji warunków pracy zestawu GC-MS przedstawiono poniżej. Zastosowana do opracowania metody polarna kolumna INNOWAX o długości 60 m, średnicy 0,25 mm i grubości filmu fazy stacjonarnej 0,50 µm umożliwia skuteczne oddzielenie formamidu od substancji współistniejących, tj. *N,N*-dimetyloformamidu oraz *N,N*-dimetyloacetamidu (ryc. 1). Dodatkowo analiza prowadzona z użyciem spektrometru mas w trybie SCAN umożliwia jednoznaczną identyfikację badanego związku w mieszaninie wieloskładnikowej (ryc. 2).

Parametry pracy zestawu GC-MS z kolumną INNOWAX stosowane w oznaczeniach formamidu (temperatura programowana):

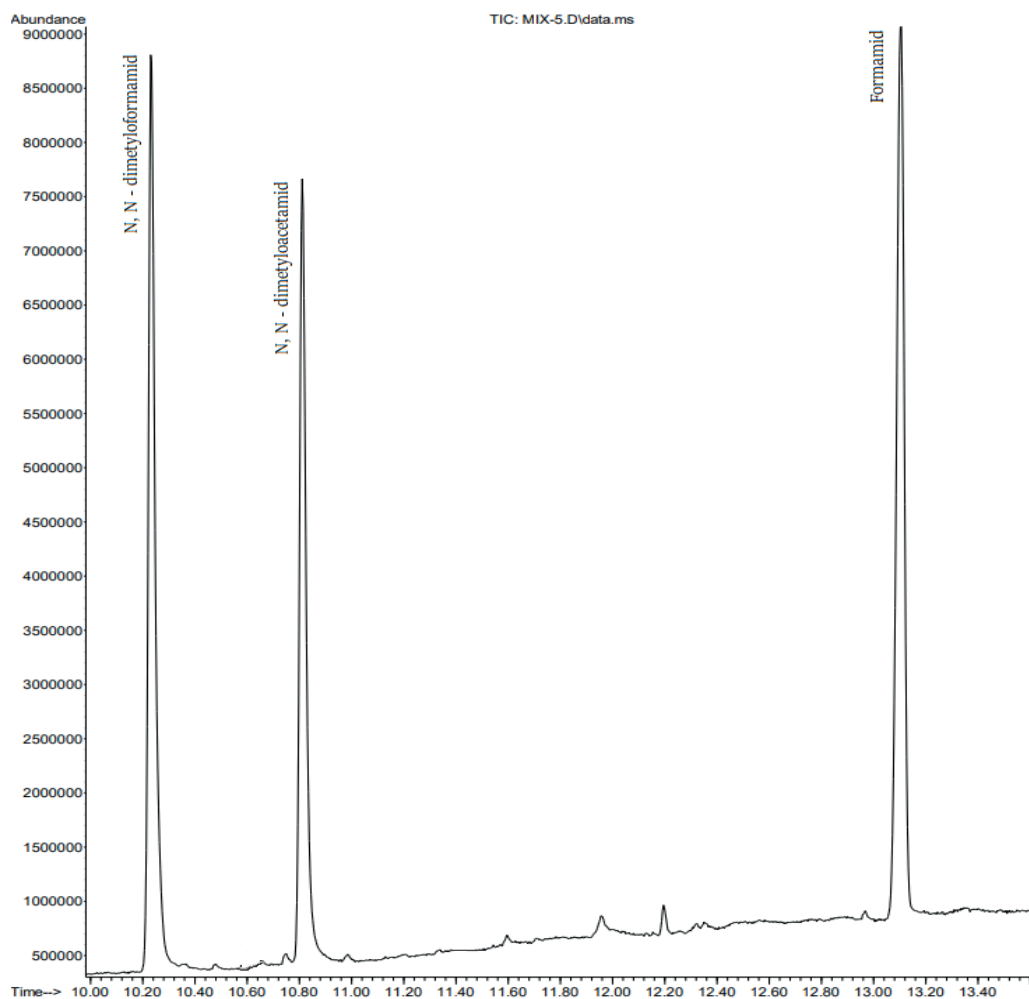
- czas izotermii początkowej 2 min
- temperatura izotermii początkowej 45°C
- szybkość przyrostu temperatury 20°C/min
- izoterma końcowa 240°C
- czas izotermii końcowej 13,75 min
- strumień objętości helu 1,3 ml/min
- ciśnienie regulowane automatycznie w trybie stałego przepływu.

Parametry dozownika typu S/SL:

- objętość dozowanej próby 1 µl
- temperatura 250°C
- podział próbki bez podziału.

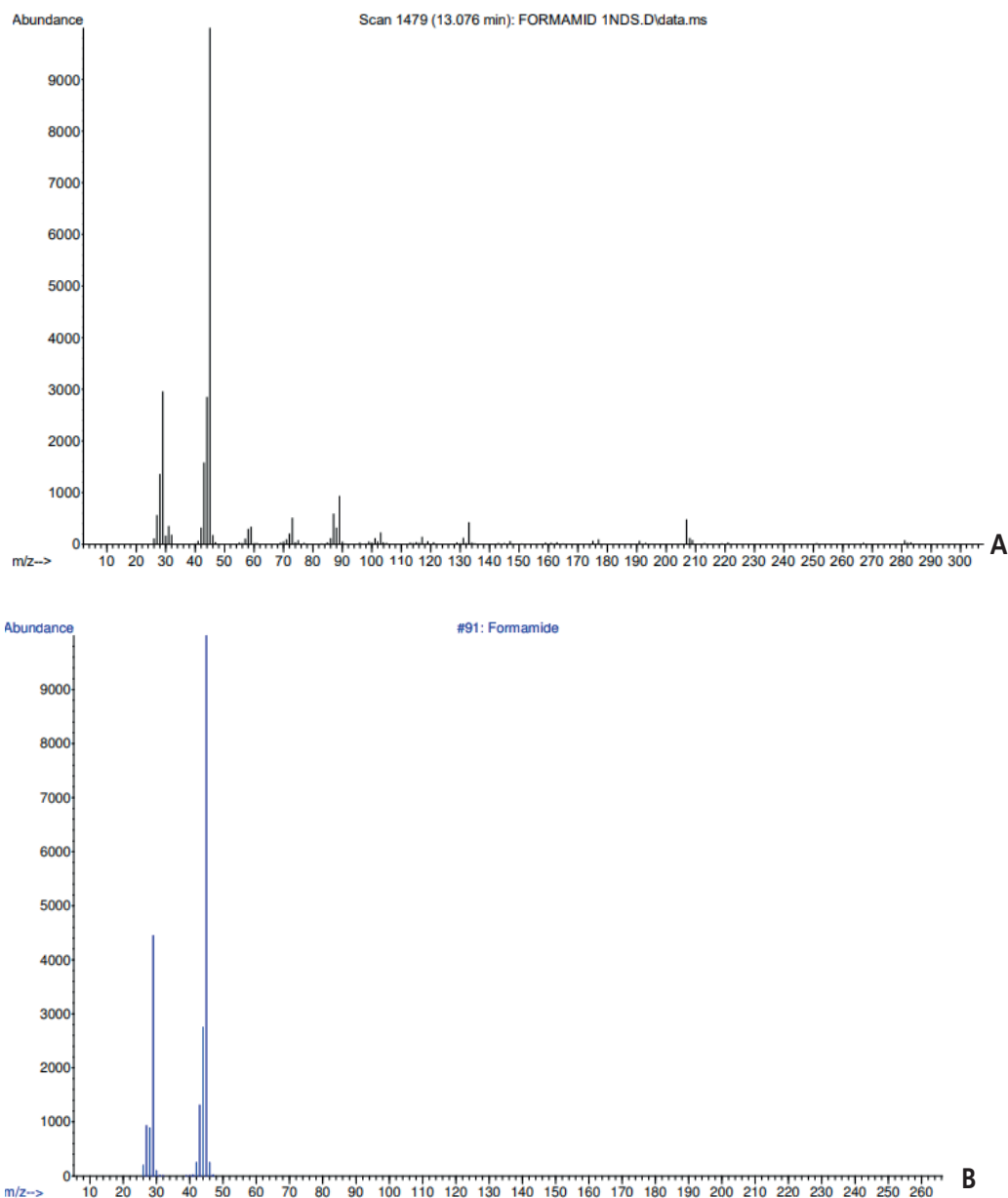
Parametry detektora MSD:

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - temperatura linii transferowej 200°C - temperatura źródła jonów 230°C - temperatura filtra kwadrupolowego 150°C | <ul style="list-style-type: none"> - rodzaj jonizacji elektronami (EI) - rejestrowane jony dodatnie - tryb pracy SCAN (m/z 20 ÷ 300) - napięcie powielacza jonów w trybie „autotune” |
|--|--|



Rycina 1. Chromatogram roztworu formamidu, gdzie pik o czasie retencji t_R : 10,223 – *N,N*-dimetyloformamid, 10,811 – *N,N*-dimetyloacetamid, 13,076 – formamid

Figure 1. Chromatogram of the solution, where the peak retention time t_R : 10.233 – *N,N*-dimethyl-formamide, 10.811 – *N,N*-dimethylacetamide, 13.076 – formamide



Rycina 2. Widmo mas piku t_R 13,076 min (A) oraz widmo z wzorcowej biblioteki mas NIST (B)
Figure 2. Mass spectrum of peak of t_R 13.076 min (A) and the spectrum from the reference mass library NIST (B)

Badanie zakresu stosowania, liniowości i precyzji metody analitycznej

Zgodnie z wymaganiami normy PN-EN 482 opracowywana metoda powinna umożliwiać oznaczanie stężeń w zakresie co najmniej $1/10 \div 2$ wartości NDS. Przy założeniu pobierania próbki powietrza o objętości 8 l i desorpcji przy użyciu 1 ml rozpuszczalnika (Markiewicz, Gromiec 2008), a także biorąc pod uwagę, że wartość NDS wynosi 23 mg/m^3 , zakres oznaczanych stężeń powinien

wynosić co najmniej $18,4 \div 368 \text{ }\mu\text{g/ml}$. Opisane powyżej warunki oznaczenia chromatograficznego umożliwiły ustalenie dolnej granicy oznaczalności ilościowej na poziomie 0,1 NDS, co odpowiada najniższemu stężeniu wzorca wynoszącemu $18 \text{ }\mu\text{g/ml}$. W ten sposób wzorce o stężeniach w zakresie $18 \div 375 \text{ }\mu\text{g/ml}$ umożliwiają objęcie pełnego zakresu badanych stężeń w powietrzu ($0,1 \div 2$ NDS).

W celu sporządzenia krzywych wzorcowych przygotowano osiem roztworów formamidu w metanolu o stężeniach: $18 \text{ }\mu\text{g/ml}$; $30 \text{ }\mu\text{g/ml}$;

60 µg/ml; 90 µg/ml; 120; µg/ml 180 µg/ml; 270 µg/ml i 375 µg/ml. Wykonano trzy serie roztworów wzorcowych, które poddano analizie chromatograficznej. Roztwory formamidu przygotowano w następujący sposób:

- roztwór podstawowy formamidu: kolbę miarową o pojemności 10 ml zważono, a następnie dodano około 0,3 g formamidu (ciecz). Kolbę ponownie zważono w celu określenia rzeczywistej ilości wzorca, po czym uzupełniono metanolem do kreski. Na tej podstawie obliczono stężenie formamidu w 1 ml roztworu.
- roztwór wzorcowy bazowy (RWB): do kolby miarowej o pojemności 10 ml odmierzone odpowiednią ilość roztworu podstawowego, tak aby końcowe stężenie formamidu wyniosło 30 mg/ml.
- roztwór wzorcowy pośredni 1 (RWP1): do kolby miarowej o pojemności 1 ml odmierzone odpowiednią ilość roztworu bazowego w celu uzyskania końcowego stężenia formamidu wynoszącego 3 mg/ml. Następnie kolbę uzupełniono metanolem do kreski.
- roztwory wzorcowe robocze formamidu: do ośmiu kolbek miarowych o pojemności 1 ml odmierzone kolejno objętości roztworu RWP1, w mikrolitrach: 6; 10; 20; 30; 40; 60; 90; 125.

Kolby uzupełniono metanolem do objętości 1 ml, otrzymując roztwory o stężeniach odpowiednio: 18 µg/ml; 30 µg/ml; 60 µg/ml; 90 µg/ml; 120 µg/ml; 180 µg/ml; 270 µg/ml i 375 µg/ml.

Wyniki badania zakresu roboczego i liniowości metody przedstawiono w tabeli 1 i na rycinie 3. Analiza danych wykazała, że w badanym zakresie stężeń odpowiedź spektrometru mas pracującego w trybie SCAN w funkcji stężenia formamidu ma charakter liniowy ($r = 0,999$). Współczynnik zmienności wynoszący 0,77% wskazuje na dobrą powtarzalność analiz. Dolna granica badanego zakresu stężeń, wynosząca 18 µg/ml, przy założeniu pobrania próbki powietrza o objętości 8 l oraz desorpcji przy użyciu 1 ml rozpuszczalnika, odpowiada 0,1 wartości proponowanej NDS.

W celu oceny precyzji oznaczeń przygotowano po sześć roztworów wzorcowych formamidu w metanolu na trzech poziomach stężeń: 18 µg/ml; 180 µg/ml; 375 µg/ml. Współczynniki zmienności dla poszczególnych poziomów stężeń wynosiły odpowiednio: 1,77%; 0,15% i 0,12%, natomiast średnia precyzja dla całego zakresu pomiarowego wyniosła 0,68%. Wyniki badań zestawiono w tabeli 2.

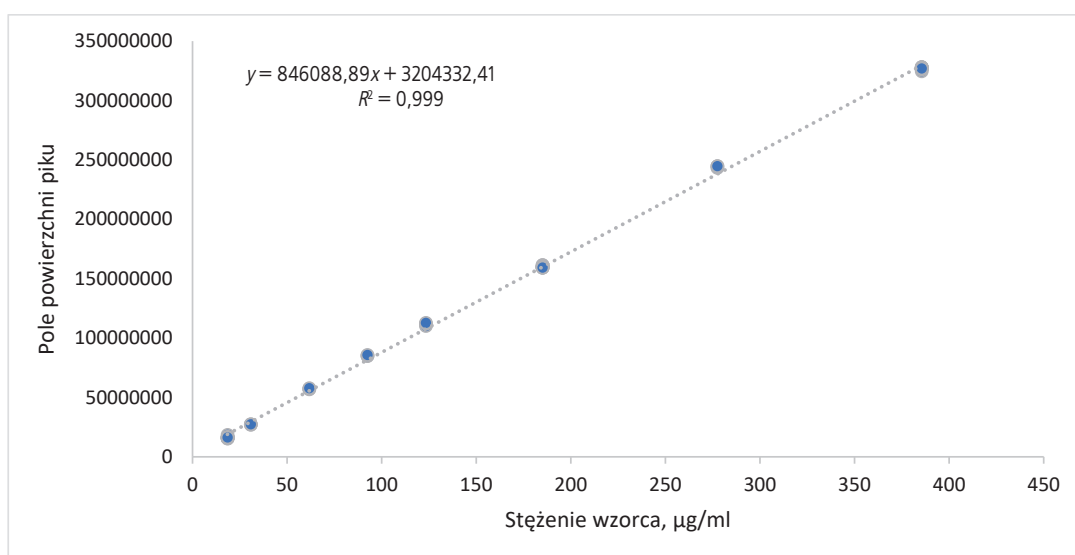
Tabela 1. Badanie liniowości metody oznaczania formamidu w zakresie 18 ÷ 375 µg/ml

Table 1. Testing the linearity of formamide determination in the range of 18 ÷ 375 µg/ml

Badane parametry	Pole powierzchni pików formamidu w roztworach o stężeniu, µg/ml							
	18 µg/ml	30 µg/ml	60 µg/ml	90 µg/ml	120 µg/ml	180 µg/ml	270 µg/ml	375 µg/ml
I	16 006 439	27 386 381	57 153 563	85 046 979	110 232 949	159 975 650	243 437 523	324 742 510
II	15 730 277	26 991 127	56 992 425	84 973 898	112 138 623	159 311 094	244 901 374	328 101 306
III	16 571 428	27 367 962	57 928 986	85 799 814	112 921 661	159 568 104	244 908 813	327 139 782
Średnia	16 102 715	27 248 490	57 358 325	85 273 564	111 764 411	159 618 283	244 415 903	326 661 199
Odchylenie standardowe, <i>SD</i>	428 760	223 073	500 732	457 209	1 382 866	335 108	847 310	1 729 786
Współczynnik kalibracji	870 276	883 601	929 994	921 737	906 061	862 694	880 645	847 425
Współczynnik zmienności, <i>CV</i> , %	2,66	0,82	0,87	0,54	1,24	0,21	0,35	0,53
Średni współczynnik kalibracji	887 804							
Średnie odchylenie standardowe, <i>S</i>	6 820							
Średni współczynnik zmienności, <i>CV</i> , %	0,77							

Tabela 2. Wyniki badania precyzji metody oznaczania formamidu
Table 2. The results of the precision study of the formamide determination method

Badane parametry / Numer serii	Pole powierzchni pików formamidu w roztworach o stężeniu, µg/ml		
	18 µg/ml	180 µg/ml	375 µg/ml
I	16 006 439	159 975 650	328 101 306
II	16 571 428	159 311 094	327 139 782
III	16 772 428	159 568 104	327 648 720
IV	16 339 633	159 385 056	328 001 197
V	16 080 082	159 607 486	328 247 123
VI	16 375 899	159 484 067	328 048 322
Średnia	16 357 652	159 555 243	327 864 408
Odchylenie standardowe, S	289 411	233 784	406 628
Współczynnik zmienności, CV, %	1,77	0,15	0,12
Średnia precyzja, średni współczynnik zmienności dla zakresu pomiarowego, %	0,68		



Rycina 3. Krzywa kalibracyjna formamidu w zakresie 18 ÷ 375 µg/ml
Figure 3. Formamide calibration curve in the range of 18 ÷ 375 µg/ml

Badanie desorpcji formamidu z sorbentu

W celu określenia współczynnika desorpcji formamidu z żelu krzemionkowego przygotowano trzy zestawy po dziewięć naczynek o pojemności 2 ml, do których dodano po 150 mg żelu krzemionkowego. Za pomocą mikrostrzykawki do naczynek wprowadzono odpowiednio 6 µl i 12,5 µl roztworu RWB oraz 6 µl roztworu RWP1 (trzykrotnie dla każdego stężenia), tak aby uzyskać stężenia odpowiadające około 0,1; 1 i 2 wartości NDS dla próbki powietrza o objętości 8 l. Naczynka kapslowano i pozostawiono na co najmniej 20 min. Po tym czasie do naczynek wprowadzono po 1 ml metanolu i wytrząsano

przez 20 min. Otrzymano roztwory formamidu o stężeniach odpowiednio: 18 µg/ml; 180 µg/ml i 375 µg/ml. Równocześnie przygotowano roztwory porównawcze formamidu o identycznych stężeniach. Zarówno ekstrakty, jak i roztwory porównawcze poddano analizie chromatograficznej.

Wyniki badań desorpcji formamidu z żelu krzemionkowego przedstawiono w tabeli 3. Przeprowadzone badania wykazały, że zastosowanie żelu krzemionkowego, np. dostępnego w handlu ORBO 52, do pobierania próbek powietrza oraz desorpcja przy użyciu 1 ml metanolu zapewniają dobry odzysk pochłoniętego formamidu. Wyznaczony współczynnik odzysku wyniósł 0,985.

Tabela 3. Wydajność desorpcji formamidu z żelu krzemionkowego**Table 3.** Desorption efficiency of formamide from silica gel

Badane parametry/Numer serii	Pole powierzchni pików formamidu w roztworach o zawartości w próbce, µg/ml			Średnia
	18 µg/ml	180 µg/ml	375 µg/ml	
Roztwory po desorpcji I	16 755 823	159 618 283	326 661 199	
II	16 561 163	160 466 183	326 856 843	
III	15 911 693	160 232 011	327 844 480	
Średnia	16 409 559	160 105 492	327 120 841	
Odchylenie standardowe, S	442 014	437 880	634 279	
Współczynnik zmienności, CV, %	2,69	0,27	0,19	1,05
Roztwory porównawcze I	18 604 551	147 128 891	286 841 169	
II	18 527 709	152 133 240	291 570 367	
III	18 244 515	153 056 203	294 616 840	
Średnia	18 458 925	150 772 778	291 009 459	
Odchylenie standardowe, S	189 618	3 189 263	3 918 064	
Współczynnik zmienności, CV, %	1,03	2,12	1,35	1,50
Współczynnik desorpcji	1,124	0,941	0,889	0,985

Badania wpływu przepływu powietrza na wymywanie pochłoniętego formamidu

Pobieranie próbek powietrza przeprowadzono zgodnie z wymaganiami normy PN-Z-04008-7:2002/Az1:2004, która określa zasady pobierania próbek powietrza w środowisku pracy.

W celu zbadania wpływu przyjętych warunków pobierania próbek powietrza na retencję formamidu pobranego na rurki sorpcyjne wypełnione dwiema warstwami żelu krzemionkowego (150 mg/75 mg), na dłuższą warstwę sorbentu naniesiono roztwory wzorcowe odpowiadające zakresowi badanej metody, tj. 0,1 ÷ 2 wartości NDS (18 µg/ml, 180 µg/ml i 375 µg/ml). Po odparowaniu rozpuszczalnika przez rurki przepuszczono 8 l powietrza przy strumieniu objętości 1,33 l/h, wykorzystując do tego aspiratory indywidualne. Po zakończeniu przepuszczania powietrza każdą sekcję żelu krzemionkowego przeniesiono do oddzielnych naczynek o pojemności 2 ml i poddano ekstrakcji metanolem przez 20 min. Równocześnie przygotowano roztwory porównawcze formamidu o identycznych stężeniach. Zarówno ekstrakty, jak i roztwory porównawcze poddano analizie chromatograficznej. Na podstawie uzyskanych wyników obliczono współczynnik desorpcji substancji po przepuszczeniu powietrza.

W omawianej metodyce analitycznej przy zastosowaniu wskazanego sprzętu pomiarowego oraz przyjętego zakresu oznaczania ilościowego proponuje się pobieranie 8 l powietrza do badań.

Analiza ekstraktów żelu krzemionkowego, przez który przepuszczono zakładaną objętość powietrza, nie wykazała istotnych strat analitu.

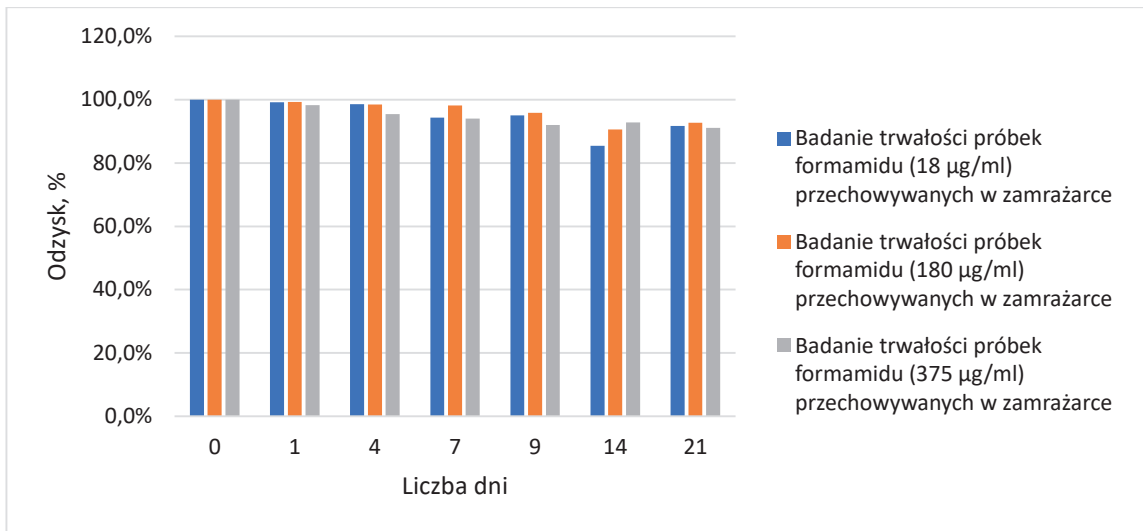
Badanie warunków przechowywania pobranych próbek i roztworu wzorcowego

Trwałość próbek formamidu na żelu krzemionkowym badano w następujący sposób: do rurek wypełnionych żelem krzemionkowym ORBO 52 w ilości 150 mg (I sekcja) i 75 mg (II sekcja), nanoszono roztwory formamidu na I sekcję w objętościach 6 µl roztworu RWP1 oraz 6 µl i 12,5 µl roztworu RWB, tak aby końcowa zawartość formamidu w rurce wynosiła odpowiednio 18 µg, 180 µg i 375 µg. Rurki z żelem krzemionkowym przechowywano w zamrażarce przez okres 1, 4, 7, 9, 14 i 21 dni. W każdym terminie badania ekstrahowano po trzy rurki z każdego stężenia. Uzyskane ekstrakty poddawano analizie chromatograficznej, a wyniki porównywano z analizami roztworów porównawczych formamidu przygotowanych tego samego dnia. Dodatkowo zbadano trwałość bazowego roztworu wzorcowego (o stężeniu 30 mg/ml) oraz pośredniego roztworu wzorcowego (o stężeniu 3 mg/ml) przechowywanych w zamrażarce. W określonych odstępach czasu przygotowywano z nich roztwory formamidu o stężeniach 18 µg/ml, 180 µg/ml i 375 µg/ml, rozcieńczając odpowiednie roztwory wyjęte z zamrażarki. Tak przygotowane roztwory poddawano analizie chromatograficznej, a wyniki

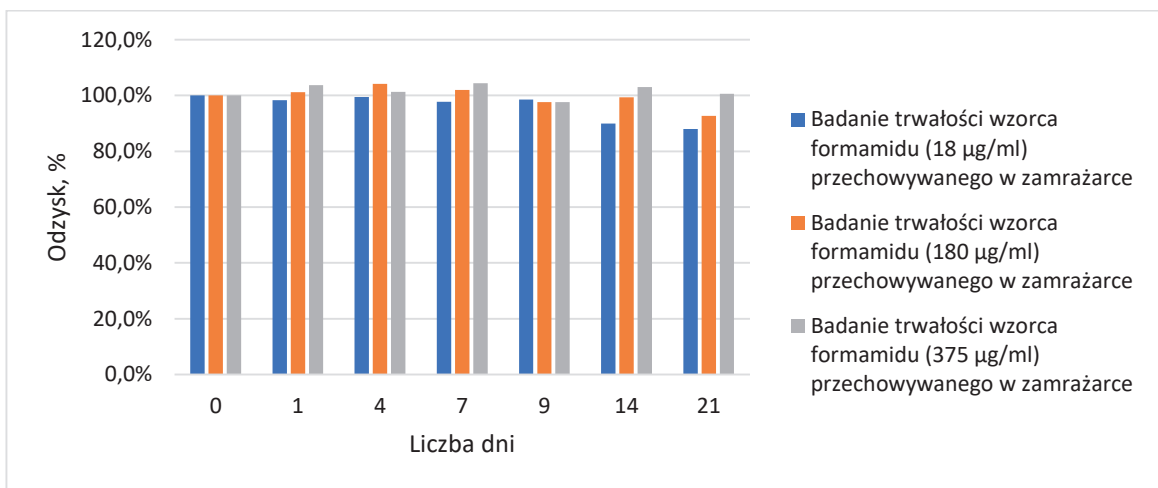
porównywano z wynikami analiz roztworów porównawczych przygotowanych tego samego dnia.

Wynik badania trwałości próbek formamidu pobranych na żel krzemionkowy przedstawiono na rycinie 4. Analiza danych wykazała, że próbki powietrza zawierające formamid przechowywane w zamrażarce zachowują trwałość przez co najmniej 21 dni. Średnia wartość współczynnika odzysku formamidu z żelu po tym okresie (dla trzech stężeń) wynosi 0,92 ($SD = 0,9$).

Dane dotyczące trwałości roztworów formamidu przedstawiono na rycinie 5. Wyniki wskazują, że roztwory formamidu o stężeniach 3 $\mu\text{g/ml}$ (RWP1) oraz 30 $\mu\text{g/ml}$ (RWB) przechowywane w zamrażarce zachowują trwałość przez co najmniej 21 dni. Średnia zawartość formamidu w roztworach po tym okresie (dla trzech stężeń) wynosi 93,6% ($SD = 6,1$).



Rycina 4. Badanie trwałości próbek formamidu przechowywanych w zamrażarce
Figure 4. Testing the stability of formamide samples stored in a freezer



Rycina 5. Badanie trwałości podstawowego (30 000 $\mu\text{g/ml}$) oraz pośredniego (3000 $\mu\text{g/ml}$) roztworu wzorcowego formamidu przechowywanych w zamrażarce
Figure 5. Testing the stability of the standard solution (30000 $\mu\text{g/ml}$) and intermediate (3000 $\mu\text{g/ml}$) of formamide stored in a freezer

Wyznaczanie granic wykrywalności i oznaczalności metody

Granice wykrywalności (LOD) oraz granice oznaczalności (LOQ) wyznaczono na podstawie wyników analiz dziesięciu niezależnych pomiarów powierzchni pików przy czasie retencji formamidu, wykonanych dla dwóch niezależnie przygotowanych ślepych prób. Wyniki określenia granicy wykrywalności (LOD) oraz granicy oznaczalności (LOQ) formamidu przedstawiono w tabeli 4.

Badanie przeprowadzono zgodnie z wytycznymi przedstawionymi w opracowaniu *Dobeckiego* (2004) oraz normą PN-EN 482+A1:2016-01. Do obliczeń wykorzystano pomiary sygnału tła rejestrowanego przy czasie retencji badanego związku. Wyznaczono wartość średnią oraz odchylenie standardowe pól powierzchni pików odpowiadającego czasowi retencji formamidu. Uwzględniając współczynnik nachylenia krzywej wzorcowej, określono granicę wykrywalności i oznaczalności metody. Obliczone wartości granic wynoszą odpowiednio 0,712 µg/ml dla LOD i 2,373 µg/ml dla LOQ.

Walidacja metody

Walidację metody przeprowadzono zgodnie z wymaganiami zawartymi w normie europejskiej PN-EN 482. Wyznaczono następujące parametry walidacyjne:

- zakres pomiarowy 18 ÷ 375 µg/ml
(2,25 ÷ 46,88 mg/m³
dla próbki powietrza 8l)
- granica wykrywalności 0,712 µg/ml
- granica oznaczalności 2,373 µg/ml
- współczynnik korelacji $r = 0,999$
- niepewność rozszerzona metody 12%.

Tabela 4. Wyznaczanie granic wykrywalności (LOD) i oznaczalności (LOQ) formamidu

Table 4. Determination of the limit of detection (LOD) and limit of quantification (LOQ) of formamide

Wartość sygnału prób ślepych (pola powierzchni pików), ($n = 10$)	5 002 380 5 378 253 5 408 758 5 685 600 5 269 631 5 221 609 5 189 651 5 447 575 5 389 725 5 057 571
Wyznaczone parametry	
Średnie pole powierzchni pików ($n = 10$)	5 305 075,3
Odchylenie standardowe, S	200 777,482
Współczynnik zmienności, CV, %	3,78
Współczynnik kierunkowy krzywej wzorcowej	846 089
Granica wykrywalności (LOD), µg/ml	0,712
Granica oznaczalności (LOQ), µg/ml	2,373

PODSUMOWANIE

Na podstawie przeprowadzonych badań opracowano metodę oznaczania formamidu w powietrzu na stanowiskach pracy z zastosowaniem chromatografii gazowej ze spektrometrią mas. Wskazania spektrometru mas pracującego w trybie SCAN w funkcji stężenia formamidu w badanym zakresie stężeń ($18 \div 375 \mu\text{g/ml}$) wykazują charakter liniowy. Do pochłaniania par formamidu z powietrza należy stosować żel krzemionkowy umieszczony w rurkach szklanych w ilości 150 mg/75 mg. Formamid desorbowany jest z żelu krzemionkowego przy użyciu metanolu, a wyznaczony współczynnik desorpcji wynosi 0,985. Pobrane na proponowany sorbent próbki powietrza, przechowywane w zamrażarce, zachowują trwałość przez co najmniej

21 dni. Metoda, w wersji przedstawionej w załączniku, umożliwia oznaczanie formamidu w powietrzu na stanowiskach pracy w stężeniach początkowych od $2,25 \text{ mg/m}^3$, co odpowiada 0,1 proponowanej wartości NDS.

Zaproponowana metodyka jest specyficzna dla formamidu w stosunku do *N,N*-dimetyloformamidu oraz *N,N*-dimetyloacetamidu. Dodatkowo analiza prowadzona przy użyciu spektrometru mas w trybie SCAN umożliwia jednoznaczną identyfikację badanej substancji w mieszaninie wieloskładnikowej.

PIŚMIENNICTWO

Beyazay T., Martin W. F., Tüysüz H. (2023). Direct synthesis of formamide from CO_2 and H_2O with nickel – iron nitride heterostructures under mild hydrothermal conditions. *J. Am. Chem. Soc.*, 145(36), 19768–19779. DOI: 10.1021/jacs.3c05412.

Dobecki M. (2004). Zapewnienie jakości analiz chemicznych. Wydanie trzecie poprawione. Łódź: IMP.

ECHA, European Chemicals Agency (2025). Formamide: substance infocard / registration dossier /brief profile/ candidate list of substances of very high concern awaiting authorization. <https://echa.europa.eu/pl/information-on-chemicals> [dostęp: 10.09.2025].

Fahy G.M., Wowk B., Wu J. i in. (2004). Cryopreservation of organs by vitrification: perspectives and recent advances. *Cryobiology* 48, 157–178. DOI: 10.1016/j.cryobiol.2004.02.002.

GESTIS (2025). Stoffdatenbank, Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung. Formamide. <https://gestis-database.dguv.de/data?name=017710> [dostęp: 10.09.2025].

Grabato J.R.H., Federico S.A.P., Hizon-Fradejas A.B. i in. (2024). *Encyclopedia of Toxicology (Fourth Edition)* 4, 831–835.

ICSC, International Chemical Safety Cards (2026). https://chemicalsafety.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=pl&p_card_id=0891&p_version=2 [dostęp: 27.01.2026].

Jankowska A., Czerczak S. (2010). Formamid. Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. *Podst. Met. Oceny Srodow. Pr.* 2(64), 131–151.

Markiewicz W., Gromiec J.P. (2008). Formamid – metoda oznaczania. *Podst. Met. Oceny Srodow. Pr.* 1(55), 27–33.

NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (2024). NIOSH skin notation profile: formamide. By Hudson NL. Cincinnati, Ohio: U.S. Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health.

PN-Z-04008-7:2002/Az1:2004 Ochrona czystości powietrza – Pobieranie próbek. Zasady pobierania próbek powietrza w środowisku pracy i interpretacji wyników.

PN-EN 482+A1:2016-01 Narażenie na stanowiskach pracy – Wymagania ogólne dotyczące charakterystyki procedur pomiarów czynników chemicznych.

PubChem (2025). National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 713, Formamide. Retrieved August 22. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/formamide> [dostęp: 10.09.2025].

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006. *Dz. Urz. L* 353 z 31.12.2008, s.1–1389 ze zm.

Sacchelli B.A.L., Rocha B.C., Fantinel M. i in. (2024). Molecular construction using formamide as a C1 Feedstock. *Eur. J. Org. Chem.* 27, e202300930. DOI: 10.1002/ejoc.202300930.

Scherer G., Gilch G., Aust B. i in. (2018). Formamide, dimethylformamide – determination of formamide in urine by gas chromatography mass spectrometry. W: *The MAK-Collection for Occupational Safety and Health*, 382–397. DOI: 10.1002/3527600418.bi7512e2218.

Schwardmann L.S., Benninghaus L., Lidner S.N. i in. (2024). Prospects of formamide as nitrogen source in biotechnological production processes. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 108(1), 105. DOI: 10.1007/s00253-023-12962-x.

Wesołowski W., Kucharska M. (2010). Tioacetamid – metoda oznaczania. *Podst. Met. Oceny Środow. Pr.* 1(63), 213–219.

Wziątek A., Adamus D., Brzeźnicki S. (2016). *N,N*-Dimetyloacetamid. Oznaczanie w powietrzu środowiska pracy metodą kapilarnej chromatografii gazowej z detekcją płomieniowo-jonizacyjną. *Podst. Met. Oceny Środow. Pr.* 1(87), 65–78. DOI: 10.5604/1231868X.1200115.

PROCEDURA ANALITYCZNA OZNACZANIA FORMAMIDU W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY Z ZASTOSOWANIEM CHROMATOGRAFII GAZOWEJ

1. Zakres procedury

W niniejszej procedurze przedstawiono metodę oznaczania formamidu w powietrzu na stanowiskach pracy z wykorzystaniem chromatografii gazowej ze spektrometrią mas (GC-MS). Metodę stosuje się podczas kontroli warunków sanitarno-higienicznych. Najmniejsze stężenie formamidu, jakie można oznaczyć w warunkach pobierania próbek powietrza i wykonania oznaczania opisanych w procedurze, wynosi $2,25 \text{ mg/m}^3$.

2. Powołania normatywne

Do stosowania opisanej metody konieczne jest uwzględnienie dokumentu wymienionego poniżej, który został w niniejszym opracowaniu powołany normatywnie w całości lub częściowo.

PN-Z-04008-7 Ochrona czystości powietrza – Pobieranie próbek – Zasady pobierania próbek powietrza w środowisku pracy i interpretacji wyników.

3. Terminy i definicje

W niniejszym dokumencie nie wymieniono terminów i definicji.

4. Zasada metody

Metoda polega na zatrzymaniu par formamidu na żelu krzemionkowym, desorpcji metanolem oraz analizie chromatograficznej otrzymanego roztworu.

5. Postanowienia ogólne

5.1. Dokładność ważenia

Substancje stosowane w analizie należy ważyć z użyciem wagi analitycznej z działką elementarną co najmniej $0,0002 \text{ g}$.

5.2. Postępowanie z substancjami niebezpiecznymi

Czynności, podczas których stosuje się rozpuszczalniki organiczne, należy wykonywać z zastosowaniem odpowiednich środków ochrony

indywidualnej oraz pod sprawnie działającym wyciągiem laboratoryjnym.

Pozostałości roztworów odczynników po zakończeniu analizy należy gromadzić w przeznaczonych do tego celu pojemnikach, a następnie przekazywać do utylizacji uprawnionym instytucjom.

6. Odczynniki, roztwory i materiały

O ile nie zaznaczono inaczej, w analizie należy stosować odczynniki o stopniu czystości co najmniej cz.d.a.

6.1. Formamid

Stosować certyfikowany materiał odniesienia (CRM).

6.2. Metanol

6.3. Gazy sprężone do chromatografu

Jako gaz nośny w chromatografie stosować hel.

6.4. Roztwór wzorcowy podstawowy formamidu

Kolbę miarową o pojemności 10 ml wg punktu 7.2 zważyć, a następnie dodać około $0,3 \text{ g}$ formamidu (ciecz) wg punktu 6.1. Ponownie zważyć kolbę w celu określenia rzeczywistej ilości wzorca, a następnie uzupełnić objętość do kreski metanolem wg punktu 6.2. Obliczyć stężenie formamidu w roztworze.

Roztwór należy przechowywać w szczelnie zamkniętej kolbie w zamrażarce; jego trwałość wynosi do 21 dni.

6.5. Roztwór wzorcowy pośredni formamidu (do desorpcji)

Do kolby miarowej o pojemności 1 ml wg punktu 7.2 dodać odpowiednią objętość roztworu wzorcowego podstawowego formamidu wg punktu 6.4, tak aby stężenie końcowe wynosiło 3 mg/ml . Następnie uzupełnić zawartość kolby do kreski metanolem wg punktu 6.2.

Roztwór należy przechowywać w szczelnie zamkniętej kolbie w zamrażarce; jego trwałość wynosi do 21 dni.

6.6. Roztwory wzorcowe robocze formamidu

W celu przygotowania roztworów wzorcowych roboczych formamidu do ośmiu kolb miarowych

o pojemności 1 ml wg punktu 7.2 odmierzyć kolejno następujące objętości roztworu wzorcowego pośredniego formamidu wg punktu 6.5, w mikrolitrach: 6; 10; 20; 30; 40; 60; 90; 125, a następnie każdą kolbę uzupełnić do objętości 1 ml metanolem wg punktu 6.2. Zawartość formamidu w 1 ml tak przygotowanych roztworów wynosi odpowiednio, w mikrogramach: 18; 30; 60; 90; 120; 180; 275; 375, co po pobraniu próbki powietrza o objętości 8 l odpowiada stężeniom $2,25 \div 46,88 \text{ mg/m}^3$.

6.7. Żel krzemionkowy

Stosować żel krzemionkowy o uziarnieniu $0,425 \div 0,85 \text{ mm}$.

7. Przyrządy pomiarowe i sprzęt pomocniczy

7.1. Chromatograf gazowy ze spektrometrem mas
Stosować chromatograf gazowy ze spektrometrem mas.

7.2. Kolby

Stosować kolby miarowe o pojemności 1 ml i 10 ml.

7.3. Kolumna chromatograficzna

Stosować kolumnę chromatograficzną zapewniającą rozdział formamidu od substancji współistniejących oraz od piku rozpuszczalnika, np. kolumnę polarną o długości 60 m, średnicy wewnętrznej 0,25 mm i grubości filmu 0,50 μm .

7.4. Mikrostrzykawki

Stosować szklane mikrostrzykawki z igłą do cieczy o pojemności, w mikrolitrach: 10, 50, 100, 500 i 1000.

7.5. Naczynka

Stosować naczynka szklane o pojemności 2 ml, wyposażone w nakrętki z zaworami i uszczelkami silikonowymi, umożliwiające pobieranie roztworu bez konieczności otwierania naczynek.

7.6. Pompa ssąca

Stosować pompę ssącą umożliwiającą pobieranie powietrza przy stałym strumieniu objętości zgodnie z wymaganiami określonymi w rozdziale 9.

Zaleca się stosowanie pomp do dozymetrii indywidualnej.

7.7. Rurki pochłaniające

Stosować szklane rurki pochłaniające o długości około 75 mm i średnicy wewnętrznej 6 mm, z przewężeniem na jednym końcu, zamykane kapturkami z tworzywa sztucznego, np. polietylenu lub poli(chlorku winylu).

8. Przygotowanie rurek pochłaniających

W rurce pochłaniającej wg punktu 7.7 umieścić na przewężeniu przegródkę z pianki poliuretanowej lub włókna szklanego o grubości około 2 mm w dłuższej części rurki. Następnie wsypać 75 mg żelu krzemionkowego wg punktu 6.7, umieścić na nim kolejną przegródkę, a następnie wsypać 150 mg żelu krzemionkowego również wg punktu 6.7 i ponownie umieścić przegródkę. Rurkę po napełnieniu należy niezwłocznie zamknąć zatyczkami.

Dopuszcza się stosowanie gotowych rurek pochłaniających dostępnych w handlu.

Dla każdej partii sorbentu (rurek) należy każdorazowo wyznaczyć współczynnik desorpcji zgodnie z rozdziałem 13.

9. Pobieranie próbek powietrza

Próbki powietrza należy pobierać zgodnie z normą PN-Z-04008-7. W miejscu pobierania próbki powietrza za pomocą rurki pochłaniającej przygotowanej wg rozdziału 8 przepuścić 8 l badanego powietrza ze stałym strumieniem objętości nie większym niż 1,33 l/h.

Pobrane próbki należy przechowywać w zamrażarce; ich trwałość wynosi do 21 dni.

10. Warunki pracy chromatografu

Warunki pracy chromatografu należy dobrać w taki sposób, aby uzyskać rozdzielenie formamidu od substancji współistniejących oraz od piku rozpuszczalnika. W przypadku stosowania kolumny chromatograficznej o parametrach wg punktu 7.3 optymalne warunki wykonania oznaczania podano poniżej.

Parametry pracy kolumny INNOWAX (temperatura programowana):

- czas izotermi początkowej 2 min
- temperatura izotermi początkowej 45°C
- szybkość przyrostu temperatury 20°C/min
- izoterma końcowa 240°C
- czas izotermi końcowej 13,75 min

- strumień objętości helu 1,3 ml/min
- ciśnienie regulowane automatycznie w trybie stałego przepływu.

Parametry dozownika typu S/SL:

- objętość dozowanej próby 1 μ l
- temperatura 250°C
- podział próbki bez podziału.

Parametry detektora MSD:

- temperatura linii transferowej 200°C
- temperatura źródła jonów 230°C
- temperatura filtra kwadropolowego 150°C
- rodzaj jonizacji elektronami (EI)
- rejestrowane jony dodatnie
- tryb pracy SCAN
- rejestrowane masy m/z: 20 ÷ 300
- napięcie powielacza jonów w trybie „autotune”

11. Sporządzanie krzywej wzorcowej

Do chromatografu wprowadzić po 1 μ l roztworów wzorcowych roboczych formamidu wg punktu 6.6. Z każdego roztworu wykonać trzykrotny pomiar. Odczytać powierzchnie pików z uzyskanych chromatogramów i obliczyć średnią arytmetyczną. Różnica między wynikami a wartością średnią nie powinna być większa niż 5% wartości średniej. Następnie wykreślić krzywą wzorcową, odkładając na osi odciętych zawartość formamidu w roztworach, w mikrogramach, a na osi rzędnych odpowiadające im średnie powierzchnie pików.

Dopuszcza się korzystanie z automatycznego wzorcowania oraz generowania raportów przy użyciu integratorów lub komputerowych stacji akwizycji danych zgodnie z instrukcjami obsługi tych urządzeń.

12. Wykonanie oznaczania

Po pobraniu próbki powietrza zgodnie z rozdziałem 9 każdą warstwę żelu krzemionkowego z rurek przygotowanych wg rozdziału 8 należy przesypać do osobnych naczynek wg punktu 7.5. Do każdego

naczynia dodać po 1 ml metanolu wg punktu 6.2 i wytrząsać przez 20 min. Następnie wykonać oznaczenie chromatograficzne roztworu znad dłuższej warstwy żelu krzemionkowego zgodnie z warunkami określonymi w rozdziale 10. Z każdego roztworu wykonać trzykrotny pomiar. Odczytać powierzchnię pików z uzyskanych chromatogramów i obliczyć średnią arytmetyczną. Różnica między wynikami pomiarów a wartością średnią nie powinna być większa niż 5% wartości średniej. Zawartość formamidu w badanym roztworze, wyrażoną w mikrogramach, odczytać z krzywej wzorcowej.

W taki sam sposób wykonać oznaczanie zawartości formamidu w roztworze znad krótszej warstwy żelu krzemionkowego. Zawartość formamidu w krótszej warstwie żelu krzemionkowego nie powinna przekraczać 10% zawartości oznaczanej w dłuższej warstwie. W przeciwnym wypadku wynik należy traktować jako orientacyjny.

13. Wyznaczanie współczynnika desorpcji

Do trzech naczynek wg punktu 7.5 wsypać po 150 mg żelu krzemionkowego odpowiadające ilości dłuższej warstwy w rurce pochłaniającej przygotowanej wg rozdziału 8. Następnie dodać mikrostrzykawką po 6 μ l roztworu wzorcowego pośredniego formamidu wg punktu 6.5. Po odparowaniu rozpuszczalnika naczynka szczelnie zamknąć i pozostawić na 20 min. Po tym czasie do każdego naczynka wprowadzić po 1 ml metanolu wg punktu 6.2 i wytrząsać przez 20 min.

Jednocześnie należy wykonać oznaczanie formamidu w co najmniej trzech roztworach porównawczych przygotowanych poprzez dodanie 6 μ l roztworu wzorcowego pośredniego formamidu wg punktu 6.5 do kolbek miarowych o pojemności 1 ml, a następnie uzupełnienie każdej kolbki metanolem do kreski wg punktu 6.2.

Tak uzyskane roztwory badać chromatograficznie zgodnie z warunkami określonymi w rozdziale 10.

Współczynnik desorpcji formamidu (d) obliczyć wg wzoru:

$$d = \frac{(P_d - P_o)}{P_p}$$

w którym:

P_d – średnia powierzchnia pików formamidu na chromatogramach roztworów po desorpcji,

P_o – średnia powierzchnia piku o czasie retencji formamidu na chromatogramach roztworu kontrolnego,

P_p – średnia powierzchnia piku formamidu na chromatogramach roztworów porównawczych.

Następnie obliczyć średnią wartość współczynnika desorpcji formamidu (\bar{d}) jako średnią arytmetyczną otrzymanych wartości. Współczynnik desorpcji powinien być wyznaczany dla każdej nowej partii żelu krzemionkowego.

14. Obliczanie wyniku oznaczania

Stężenie formamidu (X) w badanym powietrzu obliczyć, w miligramach na metr sześcienny, wg wzoru:

$$X = \frac{m_1 + m_2}{V \cdot \bar{d}}$$

w którym:

m_1 – masa formamidu w roztworze znad dłuższej warstwy sorbentu, odczytana z krzywej wzorcowej, w mikrogramach,

m_2 – masa formamidu w roztworze znad krótszej warstwy sorbentu, odczytana z krzywej wzorcowej, w mikrogramach,

V – objętość powietrza przepuszczonego przez rurkę pochłaniającą, w litrach,

\bar{d} – średnia wartość współczynnika desorpcji oznaczona zgodnie z rozdziałem 13.



Działalność Międzyresortowej Komisji ds. Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy w 2025 r.¹

The activity of the Interdepartmental Commission for Maximum Admissible Concentrations and Intensities for Agents Harmful to Health in the Working Environment in 2025

LUIZA CHOJNACKA-PUCHTA
<https://orcid.org/0000-0002-3598-3719>
e-mail: lucho@ciop.pl

LIDIA ZAPÓR
<https://orcid.org/0000-0002-7398-4608>

DOROTA SAWICKA
<https://orcid.org/0000-0001-7096-5965>

KATARZYNA MIRANOWICZ-DZIERŻAWSKA
<https://orcid.org/0000-0003-0013-5047>

Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy
Central Institute for Labour Protection – National Research Institute, Warsaw, Poland

Streszczenie

W VI etapie programu wieloletniego pn. „Rządowy Program Poprawy Bezpieczeństwa i Warunków Pracy” w ramach zadania 3.ZS.03 w 2025 r. odbyły się trzy posiedzenia Międzyresortowej Komisji ds. Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych w Środowisku Pracy, na których rozpatrywano siedem dokumentacji wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego. Rozpatrywano dokumentacje dla tritlenku diboru, 1,4-dioksanu, butan-1-olu, benzydyny i jej soli – frakcji wdychalnej, metylohydrazyny, ołowiu i jego związków nieorganicznych oraz diizocyjanianów. Określono wprowadzenie wartości dopuszczalnych dla ołowiu i jego związków nieorganicznych w świetle dyrektywy 2024/869 z dnia 13 marca 2024 r. oraz wprowadzenie wspólnej dla wszystkich diizocyjanianów wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) i najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh), w przeliczeniu na stężenie grupy NCO, a także wprowadzenie zmian w tabeli 2 stanowiącej załącznik nr 2 do rozporządzenia Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej (DzU 2023, poz. 1661) w części C „Mikroklimat”. Wyniki działalności Komisji w 2025 r. przedstawiono w trzech notatkach w czasopiśmie *Bezpieczeństwo Pracy. Nauka i Praktyka*, publikacji popularnonaukowej w kwartalniku *Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy*, jednej publikacji w miesięczniku *Przemysł Chemiczny* oraz referatach na konferencjach naukowych i seminariach szkoleniowych.

Słowa kluczowe: wartości dopuszczalne czynników szkodliwych, środowisko pracy, Międzyresortowa Komisja ds. NDS i NDN, sprawozdanie, nauki o zdrowiu, inżynieria środowiska.

¹ Zrealizowano na podstawie wyników VI etapu programu wieloletniego pn. „Rządowy Program Poprawy Bezpieczeństwa i Warunków Pracy”, finansowanego w zakresie zadań służb państwowych ze środków Ministerstwa Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej. Zadanie nr 3.ZS.03 pt. „Wsparcie przedsiębiorstw w kształtowaniu bezpiecznych warunków pracy – działalność Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN”. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

Abstract

During Phase VI of the multiannual program titled “Government Program for the Improvement of Safety and Working Conditions,” within task 3.ZS.03, three meetings of the Interdepartmental Commission for Maximum Admissible Concentrations and Intensities of Harmful Agents in the Work Environment were held in 2025. At these meetings, seven documentations concerning occupational exposure limit values were reviewed. The documentations covered boron trioxide, 1,4-dioxane, butan-1-ol, benzidine and its salts (inhalable fraction), methylhydrazine, lead and its inorganic compounds, and diisocyanates. It was determined to introduce admissible values for lead and its inorganic compounds in light of Directive 2024/869 of 13 March 2024, as well as to establish a common maximum admissible concentration (MAC) and short-term exposure limit (STEL) for all diisocyanates, expressed as the concentration of the NCO group. Additionally, amendments were introduced to Table 2 constituting Annex 2 to the Regulation of the Minister of Family, Labour and Social Policy (Journal of Laws 2023, item 1661), in Part C “Microclimate”. The results of the Commission’s activities in 2025 were presented in three reports published in the journal *Bezpieczeństwo Pracy. Nauka i Praktyka* [Occupational Safety. Science and Practice], in a popular science publication in the quarterly *Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy* [Principles and Methods of Assessing the Work Environment], in one publication in the monthly *Przemysł Chemiczny* [Chemical Industry], as well as in papers delivered at scientific conferences and training seminars.

Keywords: occupational exposure limits, working environment, Interdepartmental Commission for MAC and MAI, the activity, health sciences, environmental engineering.

Adres do korespondencji/Contact details: Luiza Chojnacka-Puchta, Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy, 00-701 Warszawa, ul. Czerniakowska 16, e-mail: lucho@ciop.pl

DZIAŁALNOŚĆ KOMISJI W 2025 ROKU

Działalność Międzyresortowej Komisji ds. Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń (NDS) i Natężeń (NDN) Czynników Szkodliwych w Środowisku Pracy w 2025 r. skupiała się wokół dostosowania polskiego wykazu wartości NDS do dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2022/431 z dnia 9 marca 2022 r. zmieniającej dyrektywę 2004/37/WE w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów podczas pracy oraz do dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2024/869 z dnia 13 marca 2024 r. w sprawie zmiany dyrektywy 2004/37/WE Parlamentu Europejskiego i Rady i dyrektywy Rady 98/24/WE w odniesieniu do wartości dopuszczalnych dla ołowiu i jego związków nieorganicznych oraz dla diizocyjanianów. Ponadto zorganizowano trzy posiedzenia Komisji, prowadzono Sekretariat Komisji, przygotowano materiały tematyczne na posiedzenia oraz materiały informacyjne dla przedstawicieli organizacji pracowników, pracodawców, resortów i członków Komisji.

Na trzech posiedzeniach Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN rozpatrywano:

- siedem dokumentacji wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego przygotowanych przez Zespół Ekspertów ds. Czynników Chemicznych i Pyłowych dla:

butan-1-olu, 1,4-dioksanu, metylohydrazyny, benzydyny i jej soli, tritlenku diboru, ołowiu i jego związków nieorganicznych oraz diizocyjanianów,

- wprowadzenie wartości dopuszczalnych dla ołowiu i jego związków nieorganicznych w świetle dyrektywy 2024/869 z dnia 13 marca 2024 r. oraz stanowisko Stowarzyszenia Producentów i Importerów Akumulatorów i Baterii w Polsce w sprawie wartości dopuszczalnych dla ołowiu i jego związków nieorganicznych, a także stanowisko Izby Gospodarczej Metali Nieżelaznych i Recyklingu w sprawie skutków implementacji dyrektywy 2024/869 w zakresie wartości dopuszczalnej ołowiu w materiale biologicznym (DSB) oraz założeń kontroli zdrowia pracowników narażonych,
- wprowadzenie wspólnej dla wszystkich diizocyjanianów wartości NDS i NDSch (najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego) w przeliczeniu na stężenie grupy NCO,
- wprowadzenie zmian w tabeli 2 stanowiącej załącznik nr 2 do rozporządzenia Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej (DzU 2023, poz. 1661) w części C „Mikroklimat”.

Ponadto dyskutowano stanowisko Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN odnośnie do propozycji komunikatów dotyczących pomiarów

krzemionki krystalicznej oraz wniosku Komitetu Technicznego 159 dotyczącego konieczności stosowania wzoru na przeliczanie wyniku stężenia diizocyjanianu w powietrzu na stężenie grupy NCO. Omawiano również sprawozdania z działań Zespołów/Grup Ekspertów w 2025 r. oraz plan pracy na rok 2026.

Wyniki działalności Komisji przedstawiono w: trzech materiałach informacyjnych skierowanych do miesięcznika *Bezpieczeństwo Pracy. Nauka i Praktyka*, jednej publikacji popularnonaukowej w kwartalniku *Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy*, jednej publikacji w miesięczniku *Przemysł Chemiczny*, dwóch komunikatach zamieszczonych na stronie internetowej Centralnego Instytutu Ochrony Pracy – Państwowego Instytutu Badawczego (CIOP-PIB), jednej prezentacji na konferencji krajowej, dwóch referatach na seminariach szkoleniowych oraz podczas wykładów prowadzonych w ramach szkoleń okresowych, specjalistycznych oraz studiów podyplomowych w CIOP-PIB.

Międzyresortowa Komisja przyjęła trzy wnioski do przedłożenia ministrowi właściwemu ds. pracy w sprawie zmiany wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (stanowiącego załącznik nr 1 do rozporządzenia Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy ze zm.) w następującym zakresie:

- obniżenie wartości NDSch (do 100 mg/m³) dla butan-1-olu przy zachowaniu obowiązującej wartości NDS,
- obniżenie obowiązujących wartości NDS dla: 1,4-dioksanu, tritlenku diboru (frakcja wdychalna), ołowiu i jego związków nieorganicznych w przeliczeniu na Pb (frakcja wdychalna), diizocyjanianów,
- wprowadzenia nowej wartości NDSch dla 1,4-dioksanu (22 mg/m³),
- podwyższenie wartości NDS dla benzydyny i jej soli (frakcja wdychalna),
- usunięcie wartości NDSch dla metylohydrazyny przy zachowaniu wartości NDS na obowiązującym poziomie,
- wprowadzenia wspólnej dla wszystkich diizocyjanianów wartości NDS w przeliczeniu na stężenie grupy NCO.

Wnioskowano również o wprowadzenie zmian w tabeli 2 stanowiącej załącznik nr 2 do rozporządzenia Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (DzU 2018, poz. 1286, zm. DzU 2024, poz. 1017), w części C „Mikroklimat” pkt 1 „Mikroklimat gorący” w części dotyczącej wartości odniesienia WBGT (WBGT_{eff}) dla osób zaaklimatyzowanych i niezaaklimatyzowanych w odniesieniu do pięciu klas tempa metabolizmu (WBGT_{eff} = WBGT + CAV).

Na podstawie wniosków Komisji nr 123 i nr 124 (częściowo) oraz w całości nr 125, nr 126 i nr 127 zostanie wydane rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej zmieniające rozporządzenie w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (DzU 2024, poz. 1017) zgodnie z dyrektywami 2022/431/UE, 2023/2668/UE i 2024/869/UE.

Wnioskowane zmiany przedstawiono w tabeli 1.

Uzasadnienie proponowanych zmian:

Butan-1-ol został umieszczony na liście substancji priorytetowych do ustalenia wartości wskaźnikowych zgodnie z dyrektywą 98/24, opublikowanej przez Komitet Doradczy ds. Bezpieczeństwa i Zdrowia w Miejscu Pracy Komisji Europejskiej (ang. Advisory Committee on Safety and Health, ACSH) w 2021 r. Konieczność przeglądu badań naukowych dla butan-1-olu wynikała z jego powszechnego zastosowania oraz z rejestracji w REACH w ilości $\geq 100\ 000$ ton rocznie. Narażenie zawodowe na butan-1-ol występuje głównie przy jego produkcji oraz w procesach, w których jest stosowany jako substrat lub rozpuszczalnik. W Polsce narażenie na tę substancję wg PKD występuje m.in.: podczas produkcji chemikaliów i wyrobów chemicznych, tekstyliów, wyrobów z gumy i tworzyw sztucznych, mebli i wyrobów drewnianych oraz w przemyśle poligraficznym. Nie znaleziono podstaw do obniżenia wartości NDS (utrzymano ją na poziomie 50 mg/m³), natomiast z uwagi na silne działanie drażniące na układ oddechowy, oczy i skórę zaproponowano obniżenie wartości NDSch ze 150 mg/m³ do 100 mg/m³ (32 ppm). Zdecydowano o pozostawieniu notacji „skóra”, ponieważ wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową.

Tabela 1. Wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń dla substancji chemicznych wnioskowane przez Międzyresortową Komisję ds. NDS i NDN o wprowadzenie do wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń w 2025 r.**Table 1.** The values of maximum admissible concentrations for chemicals harmful to health, proposed by the Interdepartmental Commission for MAC and MAI in 2025

Lp.	Nazwa i numer CAS substancji chemicznej	Najwyższe dopuszczalne stężenie w zależności od czasu narażenia w ciągu zmiany roboczej						Liczba włókien w cm ³	Uwagi
		NDS		NDSC _h		NDSP			
		mg/m ³	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	ppm		
69	Butan-1-ol [71-36-3]	50	16	100	32	–	–	–	skóra
200	1,4-Dioksan* [123-91-1]	7,3	2	22	6	–	–	–	skóra
561	Tritlenek diboru* ⁽¹⁾ [1303-86-2] – frakcja wdychalna	5	–	–	–	–	–	–	–
176	Diizocyjaniany** w przeliczeniu na NCO***	0,006	–	0,012	–	–	–	–	skóra
452	Ołów [7439-92-1] i jego związki nieorganiczne – w przeliczeniu na Pb – frakcja wdychalna ⁽¹⁾ ****	0,03	–	–	–	–	–	–	nieprogowa substancja reprotoksyjna
387	Metylohydrazyna [60-34-4]	0,02	0,01						skóra
44	Benzydyna [92-87-5] i jej sole – frakcja wdychalna ⁽¹⁾	0,0001	–	–	–	–	–	–	skóra

Objaśnienia:

ppm – części na milion w jednostce objętości powietrza (ml/m³).mg/m³ – miligramy na metr sześcienny powietrza przy temperaturze 20°C i ciśnieniu 101,3 kPa (760 mm słupa rtęci).¹ Frakcja wdychalna – frakcja aerozolu wnikać przez nos i usta, która po zdeponowaniu w drogach oddechowych stwarza zagrożenie dla zdrowia, określona zgodnie z normą PN-EN 481.

skóra – wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową.

* wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń stosuje się po dwóch latach od wejścia w życie rozporządzenia w sprawie NDS i NDN.

** zastępuje się substancje pod numerami: 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 312, 374. Wartości obowiązują od 1.01.2029 r.

*** substancja o działaniu uczulającym na skórę i układ oddechowy.

**** wartości obowiązują od 9.04.2026 r.

Zmiana obowiązującej wartości NDS dla **1,4-dioksanu** była związana z pracami podjętymi przez ACSH w celu ustalenia dla tej substancji wartości wiążącej w Unii Europejskiej i wprowadzenia jej do dyrektywy 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. Od 1 marca 2022 r. 1,4-dioksan został zaklasyfikowany w UE jako substancja rakotwórcza kategorii 1B. 1,4-Dioksan stosuje się głównie jako rozpuszczalnik przemysłowy i laboratoryjny (estrów i eterów celulozy, wosków, żywic i tłuszczów), rozpuszczalnik w procesach produkcji leków, pestycydów, klejów oraz w procesach polimeryzacji, głównie gumy. Według Centralnego rejestru danych o narażeniu na substancje, mieszaniny, czynniki lub procesy technologiczne o działaniu rakotwórczym, mutagenym lub reprotoksyjnym w środowisku pracy (CRCR), prowadzonego

przez Instytut Medycyny Pracy w Łodzi, narażenie na 1,4-dioksan niezależnie od stężenia w 2023 r. zgłoszono w 37 zakładach pracy, łącznie objęło ono 578 osób. Głównym skutkiem działania 1,4-dioksanu jest działanie rakotwórcze na wątrobę, także na nerki i nos. Uznaje się, że kancerogenność 1,4-dioksanu jest związana z mechanizmem niegenotoksycznym, obejmującym podrażnienie przy wysokich poziomach ekspozycji oraz powstawanie nowotworów na skutek proliferacji regeneracyjnej. Poza działaniem rakotwórczym 1,4-dioksanu, do krytycznych skutków odnotowanych w badaniach in vivo należy zaliczyć także wystąpienie zmian układowych w wątrobie i nerkach oraz miejscowe podrażnienie nosa.

Zmiana obowiązującej wartości NDS dla **tritlenku diboru** wynikała ze zmiany dyrektywy 2004/37/WE w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem związanym z narażeniem na działanie czynników rakotwórczych, mutagenów lub substancji działających szkodliwie na rozrodczość w miejscu

pracy (CMRD). Tritlenek diboru (B_2O_3) od 2012 r. znajduje się na liście kandydackiej substancji stanowiących bardzo duże zagrożenie (SVHC – *Substances of Very High Concern*), opublikowanej przez ECHA (ED/87/2012), jako substancja działająca szkodliwie na rozrodczość. Substancja ma zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie wg tabeli 3 załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) 1272/2008, jako Repr. 1B – substancja działająca szkodliwie na rozrodczość kategorii 1B, z przypisanym zwrotem H360FD: „Może działać szkodliwie na płodność. Może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki”. Tritlenek diboru jest powszechnie wykorzystywany w przemyśle chemicznym i materiałowym. Stosowany do produkcji szkła borowego (szkło laboratoryjne i medyczne, soczewki do mikroskopów), w produkcji materiałów ogniotrwałych, do produkcji katalizatorów, przy produkcji boranów stosowanych m.in.: w medycynie, rolnictwie i produkcji środków ochrony roślin, produkcji materiałów izolacyjnych, szczególnie w elektronice i energetyce.

Diizocyjaniany są ważnymi chemikaliami przemysłowymi, wykorzystywanymi przede wszystkim jako surowce do produkcji wyrobów poliuretanowych. Diizocyjaniany mają zharmonizowaną klasyfikację zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) 1272/2008 (Dz. Urz. UE L 353 z 31.12.2008 r. ze zm.). Większość diizocyjaniarów wykazuje działanie drażniące na skórę i oczy oraz działanie uczulające na skórę i drogi oddechowe (diizocyjaniany mogą powodować objawy alergii lub astmy lub trudności w oddychaniu w następstwie wdychania). Niektóre z nich, np. diizocyjaniary toluilenu, zostały sklasyfikowane przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (IARC) jako potencjalnie rakotwórcze (grupa 2B). Szacuje się, że częstość występowania astmy zawodowej w wyniku narażenia na diizocyjaniary w krajach rozwiniętych wynosi 5 ÷ 15% przypadków astmy u osób dorosłych. W Polsce liczba pracowników zatrudnionych w warunkach narażenia ogółem na diizocyjaniary w latach 2022 i 2023 wynosiła odpowiednio 171 i 294. Kliniczne objawy astmy diizocyjaniarowej rozwijają się zwykle od kilku miesięcy do kilku lat od rozpoczęcia narażenia. Przegląd najnowszych badań wykazał, że narażenie na diizocyjaniary jest najczęściej narażeniem mieszanym, tzn. jednoczesnym narażeniem na kilka diizocyjaniarów, a niekorzystne

skutki zdrowotne wywołuje izocyjanianowa grupa funkcyjna NCO. Na mocy dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2024/869 dla diizocyjanianów wprowadzono nowe wartości wiążące w UE i ustalono wspólną dla wszystkich diizocyjanianów wartość NDS równą 0,006 mg NCO/m³ w przeliczeniu na grupę NCO wraz z powiązaną wartością NDSch równą 0,012 mg NCO/m³. Ponieważ przestrzeganie zaproponowanych dopuszczalnych wartości może być trudne (wykonalność pomiarów stężeń, czas potrzebny na wdrożenie środków zarządzania ryzykiem w różnych sektorach), zaproponowano okres przejściowy do dnia 31 grudnia 2028 r. – w okresie przejściowym należy stosować dopuszczalną wartość narażenia zawodowego wynoszącą 10 µg NCO/m³ oraz krótkoterminową wartość narażenia równą 20 µg NCO/m³.

Wprowadzenie zmiany wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia dla **ołowiu i jego związków nieorganicznych** (w przeliczeniu na Pb – frakcja wdychalna) na poziomie 0,03 mg/m³ z utrzymaniem wartości przejściowej 0,05 mg/m³ do dnia 8 kwietnia 2026 r. oraz wprowadzenie notacji „nieprogowa substancja reprotoksyczna” wynikało z konieczności dostosowania polskiego wykazu wartości NDS do dyrektywy Rady 98/24/WE w odniesieniu do wartości dopuszczalnych dla ołowiu i jego związków nieorganicznych oraz dla diizocyjanianów (Dz. Urz. UE L 2024/869 z 19.03.2024 r.). Ołów i jego związki nieorganiczne są kluczowymi substancjami reprotoksycznymi w środowisku pracy, które mogą wywierać niekorzystny wpływ zarówno na płodność, jak i na rozwój płodu. Zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) 1272/2008 są one klasyfikowane jako substancje działające szkodliwie na rozrodczość kategorii 1A. W przypadku ołowiu i jego związków nieorganicznych nie można naukowo określić poziomu, poniżej którego narażenie na ich działanie byłoby bezpieczne dla pracowników. Dane pochodzące z Państwowej Inspekcji Sanitarnej (GIS) wskazują na istotną skalę narażenia zawodowego na ołów w Polsce. W latach 2022 i 2023 liczba pracujących w warunkach przekraczających NDS wynosiła odpowiednio 1451 i 1267 osób. Główne branże związane z ekspozycją to przemysł metalurgiczny, produkcja wyrobów metalowych i urządzeń elektronicznych oraz energetyka. Ołów jest silną neurotoksyną, działa toksycznie na układ krwiotwórczy, sercowo-naczyniowy, pokarmowy,

oddechowy, odpornościowy oraz wątrobę i nerki. Wprowadzenie wnioskowanych zmian pozwoli na zapewnienie skutecznej ochrony zdrowia pracowników narażonych zawodowo na ołów i jego związki nieorganiczne. Swoje stanowisko w sprawie wartości dopuszczalnych dla ołowiu i jego związków nieorganicznych, aktualne dane branżowe, potencjalne skutki implementacji dyrektywy UE 2024/869 w zakresie wartości dopuszczalnej ołowiu w materiale biologicznym (DSB) oraz założenia kontroli zdrowia narażonych pracowników zaprezentowali przedstawiciele Stowarzyszenia Producentów i Importerów Akumulatorów i Baterii w Polsce oraz Izby Gospodarczej Metali Nieżelaznych i Recyklingu. Pomimo obaw producentów ołowiu i służb BHP Międzyresortowa Komisja ds. NDS i NDN poparła implementację dyrektywy UE 2024/869 ze wskazanymi okresami przejściowymi.

Konieczność przeglądu badań naukowych i weryfikacji istniejącej wartości NDS dla **metylohydrazyny** wynikała z działania rakotwórczego tej substancji. W UE metylohydrazyna została sklasyfikowana jako substancja rakotwórcza kategorii 1B. Metylohydrazyna jest wykorzystywana głównie jako paliwo raketowe, rozpuszczalnik i produkt pośredni w syntezie produktów leczniczych i chemikaliów rolniczych. Metylohydrazyna jest substancją o wysokiej toksyczności ostrej i przewlekłej u zwierząt. Może wchłaniać się przez skórę. Narażenie na metylohydrazynę indukuje powstawanie zależnej od dawki anemii hemolitycznej u zwierząt. W przeważającej większości badań długoterminowych metylohydrazyna wykazywała działanie rakotwórcze u różnych gatunków zwierząt. Według danych CRCR (2024) liczba osób narażonych w Polsce waha się 50 ÷ 74 rocznie. W latach 2022-2023 nie zgłoszono pracowników narażanych na metylohydrazynę w warunkach poniżej 0,1 obowiązującej wartości NDS (0,02 mg/m³, czyli poniżej 0,002 mg/m³). Po przyjęciu za podstawę wartości dawek indukujących anemię hemolityczną zaproponowano pozostawienie stężenia 0,02 mg/m³ (0,01 ppm) jako wartość NDS dla metylohydrazyny oraz zrezygnowanie z wartości NDSch jako nie mającej podstaw naukowych. Pozostawiono oznakowanie substancji „Carc. 1B” oraz notacją „skóra”.

Benzydynę w przeszłości stosowano do produkcji barwników azowych, a obecnie znajduje zastosowanie w analizie chemicznej. W Polsce zgodnie

z danymi CRCR liczba osób narażonych na benzydynę w latach 2005-2022 utrzymywała się na zbliżonym poziomie i w 2022 r. wyniosła 657 osób. Od 2022 r. zgodnie z rozporządzeniem Ministra Rozwoju, Pracy i Technologii (DzU 2021, poz. 1419) w Polsce obowiązuje zakaz produkcji, obrotu lub stosowania benzydyny i jej soli. Jest natomiast dozwolone stosowanie benzydyny do celów badań naukowych i rozwojowych (po złożeniu stosownych informacji państwowemu powiatowemu inspektorowi sanitarnemu). Benzydyna działa toksycznie po spożyciu, wdychaniu i wchłanianiu przez skórę. Badania epidemiologiczne wykazały, że zawodowe narażenie na benzydynę zwiększa ryzyko nowotworów, zwłaszcza raka pęcherza moczowego, dlatego narażenie powinno być ograniczone do poziomu możliwie najniższego. Benzydyna została sklasyfikowana jako substancja o udowodnionym działaniu rakotwórczym na człowieka (Carc. 1A). Analogiczne działanie dotyczy soli benzydyny, takich jak: octan benzydyny [36341-27-2], siarczan benzydyny [21136-70-9], chlorowodorek benzydyny [14414-68-7], dichlorowodorek benzydyny [531-85-1]. Stąd też proponowana zmiana wartości NDS obejmuje frakcję wdychalną benzydyny i jej soli. Przy przyjętym poziomie akceptowalnego ryzyka 1·10⁻³ zaproponowano wartość NDS dla benzydyny na poziomie 1,0·10⁻⁴ mg/m³.

Propozycja zmian w załączniku nr 2 w części C „Mikroklimat” pkt 1 „Mikroklimat gorący” wynikała z chęci ujednoczenia zapisów rozporządzenia Ministra Rodziny i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (DzU 2018, poz. 1286, zm. DzU 2024, poz. 1017) z normami tematycznymi: PN-EN ISO 7243 Ergonomia środowiska termicznego – Ocena obciążenia cieplnego za pomocą wskaźnika WBGT (temperatura wilgotnego termometru i poczernionej kuli) oraz PN-EN ISO 8996 Ergonomia środowiska termicznego – Wyznaczanie tempa metabolizmu. Zaproponowano wprowadzenie zmian wartości odniesienia WBGT (WBGT_{eff}) dla osób zaaklimatyzowanych i niezaaklimatyzowanych w odniesieniu do pięciu klas tempa metabolizmu (WBGT_{eff} = WBGT + CAV). Zaproponowano zatem zastąpić zapisy z pierwszej kolumny tabeli 2: 0 spoczynek; 1 praca lekka; 2 praca średnio ciężka; 3 praca ciężka; 4 praca bardzo ciężka na: Klasa 0 Spoczynkowe tempo

Tabela 2. Wartości odniesienia WBGT ($WBGT_{eff}$) dla osób zaaklimatyzowanych i niezaaklimatyzowanych w odniesieniu do pięciu klas tempa metabolizmu ($WBGT_{eff} = WBGT + CAV$)

Table 2. WBGT reference values ($WBGT_{eff}$) for acclimatized and non-acclimated individuals in relation to five metabolic rate classes ($WBGT_{eff} = WBGT + CAV$)

Tempo metabolizmu (klasa)	Tempo metabolizmu, W	Progowa wartość odniesienia WBGT, °C	
		dla osób zaaklimatyzowanych do gorąca	dla osób niezaaklimatyzowanych do gorąca
Klasa 0 Spoczynkowe tempo metabolizmu	115 (100 ÷ 125)	33	32
Klasa 1 Niskie tempo metabolizmu	180 (125 ÷ 235)	30	29
Klasa 2 Umiarkowane tempo metabolizmu	300 (235 ÷ 360)	28	26
Klasa 3 Duże tempo metabolizmu	415 (360 ÷ 465)	26	23
Klasa 4 Bardzo duże tempo metabolizmu	520 (>465)	25	20

metabolizmu; Klasa 1 Niskie tempo metabolizmu; Klasa 2 Umiarkowane tempo metabolizmu; Klasa 3 Wysokie tempo metabolizmu; Klasa 4 Bardzo wysokie tempo metabolizmu (tab. 2).

UPOWSZECHNIANIE WYNIKÓW PRAC

Wyniki działalności Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN w 2025 r. przedstawiono w publikacjach popularnonaukowych – ukazały się trzy notatki w *Bezpieczeństwie Pracy* oraz artykuł w czasopiśmie *Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy*. Opublikowano artykuł naukowy w czasopiśmie *Przemysł Chemiczny*.

Na stronie internetowej Centralnego Instytutu Ochrony Pracy – Państwowego Instytutu Badawczego zamieszczono dwa komunikaty Komisji. Komunikat XIX jest wynikiem rozpatrywania wniosku Komitetu Technicznego nr 159 Polskiego Komitetu Normalizacyjnego ds. Zagrożeń Chemicznych

PIŚMIENNICTWO

Centralny rejestr danych o narażeniu na substancje chemiczne, ich mieszaniny, czynniki lub procesy technologiczne o działaniu rakotwórczym lub mutagenym (2024). Instytut Medycyny Pracy, Łódź [dane niepublikowane].

Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2004/37/WE z dnia 29 kwietnia 2004 r. w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów podczas pracy (szósta dyrektywa szczegółowa w rozumieniu art. 16 ust. 1 dyrektywy 89/391/EWG). Dz. Urz. WE L 158 z 30.04.2004, s. 50 ze zm.

i Pyłowych dotyczącego konieczności stosowania wzoru na przeliczenie wyniku stężenia diizocyanianu w powietrzu na stężenie grupy NCO. Komunikat XX dotyczy stanowiska Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN w sprawie pomiarów krzemionki krystalicznej.

Wygłoszono dwa referaty na seminarium szkoleniowym pt. „Narażenie pracowników na substancje reprotoksyne w środowisku pracy” przeprowadzonym na zlecenie Głównego Inspektoratu Sanitarnego dla pracowników pionu higieny pracy Państwowej Inspekcji Pracy oraz prowadzono wykłady w ramach szkoleń okresowych, specjalistycznych oraz studiów podyplomowych w CIOP-PIB.

W ramach realizacji zadania opracowano również materiały do czterech numerów kwartalnika *Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy*, w którym opublikowano siedem monograficznych dokumentacji proponowanych wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego.

Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2022/431 z dnia 9 marca 2022 r. zmieniająca dyrektywę 2004/37/WE w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów podczas pracy. Dz. Urz. UE L 88 z 16.03.2022, s. 1.

Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2023/2668 z dnia 22 listopada 2023 r. w sprawie zmiany dyrektywy 2009/148/WE w sprawie ochrony pracowników przed ryzykiem związanym z narażeniem na działanie azbestu w miejscu pracy.

Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2024/869 z dnia 13 marca 2024 r. w sprawie zmiany dyrektywy 2004/37/

WE Parlamentu Europejskiego i Rady i dyrektywy Rady 98/24/WE w odniesieniu do wartości dopuszczalnych dla ołowiu i jego związków nieorganicznych oraz dla diizocyjanianów.

Komunikat Komisji do Parlamentu Europejskiego, Rady, Europejskiego Komitetu Ekonomiczno-Społecznego i Komitetu Regionów. Przegląd wdrażania polityki ochrony środowiska 2022. Odwrócenie tendencji dzięki przestrzeganiu prawa ochrony środowiska. COM (2022)438. Final. Roadmap on Carcinogens. roadmaponcarcinogens.eu/.

Rozporządzenie Ministra Rodziny i Polityki Społecznej z dnia 18 marca 2023 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU 2023, poz. 1661.

Wniosek dotyczący dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady zmieniającej dyrektywę Rady 98/24/WE oraz dyrektywę 2004/37/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w odniesieniu do wartości dopuszczalnych dla ołowiu i jego związków nieorganicznych oraz diizocyjanianów. COM(2023)71. https://eur-lex.europa.eu/resource.html?uri=cellar:2a3360b1-ab8a-11ed-b508-01aa75ed71a1.0019.02/DOC_1&format=PDF [dostęp: 20.10.2024].

Wniosek dotyczący dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady zmieniającej dyrektywę 2009/148/WE w sprawie ochrony pracowników przed ryzykiem związanym z narażeniem na działanie azbestu w miejscu pracy. COM(2022) 489 final. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/PDF/?uri=CELEX:52022PC0489> [dostęp: 20.10.2024].